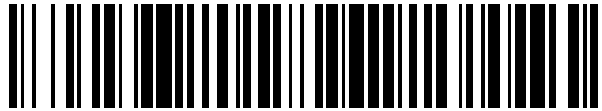


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 448**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2009** **E 09739139 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014** **EP 2273880**

54 Título: **Nuevas formulaciones para el tratamiento de la migraña**

30 Prioridad:

28.04.2008 US 48463

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

23.01.2015

73 Titular/es:

**ZOGENIX, INC. (100.0%)
5858 Horton Street Suite 455
Emeryville, CA 94608, US**

72 Inventor/es:

**FARR, STEPHEN, J.;
TURANIN, JOHN;
HAWLEY, ROGER y
SCHUSTER, JEFFREY, A.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 448 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

Nuevas formulaciones para el tratamiento de la migraña

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas formulaciones para el tratamiento de la migraña y de la cefalea en racimos. Se listan diversas clases de formulaciones, que incluyen nuevas combinaciones y formulaciones de liberación sostenida. Preferiblemente, estas formulaciones son aplicables a la administración sin aguja.

Antecedentes de la invención

10 La migraña es una enfermedad neurológica debilitante que provoca numerosos síntomas agudos, que incluyen cefalea, náuseas, vómitos y una mayor sensibilidad a las luces brillantes y al ruido. Si no se tratan, los ataques duran desde varias horas a unos pocos días. Aproximadamente un tercio de los que la padecen experimentan auras, la percepción de luces u olores extraños cuando aparece el ataque.

15 La susceptibilidad a la migraña está muy extendida; 18% de las mujeres y 6% de los hombres indican al menos un episodio de migraña durante el año previo (Lancet, 2004, 363:381-391), y afectará al 12-28% de las personas en el transcurso de su vida (Eur. J. Neurol., 2006, 13:333-345). Las tasas más altas se encuentran en mujeres, entre la pubertad y la menopausia. Estudios en gemelos han demostrado que existe un componente genético de susceptibilidad a la migraña, y este es el doble de prevalente en las familias con miembros que padecen epilepsia (Ottman, R. y Lipton, R., Neurology, 1994). Los costes médicos directos anuales de la migraña exceden los 1.000 millones de dólares, y el coste anual para los empleadores es de aproximadamente 13.000 millones de dólares.

20 Se emplean muchos tratamientos con fármacos y sin fármacos para la migraña. Los tratamientos sin fármacos incluyen duchas frías o calientes, descanso en la oscuridad, habitación en silencio, café, terapia de masajes o física, acupuntura, acupresión, biorretroalimentación, autohipnosis, remedios con hierbas, y dieta. Datos recientes sugieren una posible correlación entre el foramen oval patente (PFO) y la migraña con aura (Headache, octubre 2007), y se están desarrollando estudios para determinar si el cierre quirúrgico del PFO tiene algún impacto sobre la migraña.

25 Los tratamientos con fármacos preventivos que se han empleando incluyen dosis bajas de aspirina, beta-bloqueantes, antihistaminas (que incluyen pizotifeno), anticonvulsivos (que incluye divalproex), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI, que incluyen fehelzina, isocarboxazid), antidepresivos, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (TCA, que incluyen amitriptilina, nortriptilina, doxepina, y protriptilina), inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (SSRI), metisergida (aunque se ha retirado del mercado de EEUU debido a sus efectos secundarios), y memantina. Los beta-bloqueantes incluyen, pero no se limitan a agentes no selectivos (alprenolol, carteolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol), agentes β 1-selectivos (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, mebololol), antagonistas α 1/ β -adrenérgicos mixtos (carvedilol, celiprolol, labetalol), y agentes β 2-selectivos (butaxamina). El documento WO0219213A2 describe el uso de inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la prevención de la migraña, que incluye un ejemplo en el que una persona que padece migraña no presentó migrañas durante 18 meses mientras tomaba citrato de sildenafil 3 o 4 veces a la semana, y la migraña volvió cuando cesó el tratamiento. La zonisamida se ha estudiado y utilizado como medicación preventiva para la migraña.

35 Se emplean muchos tratamientos abortivos agudos en el tratamiento de la migraña. Los agonistas del receptor de serotonina selectivos conocidos como "triptanos" son ampliamente recetados, e incluyen sumatriptano, almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, donitriptano y zomitriptano. Los diferentes triptanos tienen distintos parámetros farmacocinéticos. El sumatriptano tiene una semivida de 2,5 horas, el rizatriptano tiene una semivida de 2-3 horas, el naratriptano tiene una semivida de 5-8 horas, el zolmitriptano tiene una semivida de 3 horas, el eletriptano tiene una semivida de 4 horas, el almotriptan tiene una semivida de 3-4 horas, y el frovatriptano tiene una semivida de 26 horas.

45 Antes de la introducción de los triptanos en 1991, las ergopeptinas, que incluyen ergotamina, metisergida, y dihidroergotamina, fueron la norma asistencial para los fármacos orales. Los NSAID, que incluyen aspirina, ibuprofeno, naproxeno y acetaminofeno, están disponibles sin receta, mientras que otros NSAID, que incluyen diclofenaco, flurbiprofeno, meclofenamato, isomethepteno e indometacina, necesitan receta. Los analgésicos opioides incluyen codeína, morfina, hidrocodona, acetildihidrocodeína, oxicodona, oximorfona, papaverina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y tramadol. Las fenotiazinas, que incluyen proclorperazina, se han empleado para tratar las náuseas y el vértigo, y se están desarrollando para tratar el dolor de migraña. Los inhibidores de Cox-2 incluyen celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), meloxicamo, piroxicamo, JTE-522 (Japan Tobacco, Inc.), L-745.337, NS398, deracoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, parecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencensulfonamida, 2-(3,5-difluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-ciclopenten-1-ona, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metansulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)piridazinona, ácido 2-[(2,4-dicloro-6-metilfenil)amino]-5-etilbencenacético, (3Z)-3-[(4-clorofenil)-[4-(metilsulfonil)fenil]metileno]-dihidro-2(3H)-furanona, y ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico. Pueden utilizarse barbituratos, que incluyen amobarbital, butalbital, ciclobarbital, pentobarbital, alobarbital, metilfenobarbital, fenobarbital, secobarbital, y vinilbital. Los moduladores de canales iónicos, en particular los bloqueantes del canal de

calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipina) o los moduladores del canal de sodio o potasio, pueden ser útiles para el tratamiento de la migraña. El documento EP0754453B1 describe el uso tópico de anestésicos locales, que incluyen lidocaína, tetracaína, prilocaína, bupivacaína, mepivacaína, etidocaína, procaína y benzocaína. Pueden emplearse inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI), que incluyen fehelzina e isocarboxazida. Otros fármacos útiles incluyen dicloralfenazona, nimopidina, antagonistas de la sustancia P, agonistas del receptor de capsaicina, toxina botulínica, captoprilo, tiopirona, o esteroides. Para cualquiera de estos compuestos también pueden utilizarse sus variantes que incluyen, pero no se limitan a sus isómeros, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos.

Se han empleado combinaciones de productos, que incluyen combinaciones de aspirina, acetaminofeno, y cafeína (Exedrin™, Novartis), cafeína y ergotamina (Migerot™, G and W Labs), butalbital, acetaminofeno y cafeína (Fioricet™, Watson Pharmaceuticals, también disponible en combinación con codeína, y Esgic™, Mikart), butalbital, aspirina y cafeína (Fiorinal™, Watson Pharmaceuticals, también disponible en combinación con codeína). Las investigaciones han demostrado que una combinación de sumatriptano y naproxeno es más eficaz que cualquiera de los dos fármacos por sí solos (JAMA, 297, (13):1443-1454). La patente de EEUU n.º 6.586.458 describe una combinación de un agonista de 5-HT con un NSAID de acción a largo plazo. El documento WO0215899A1 describe composiciones que comprenden un agonista del receptor de 5-HT selectivo y acetaminofeno, agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o cafeína. El documento WO048583A2 describe combinaciones de agonistas de 5-HT e inhibidores de COX-2. La patente de EEUU n.º 5.597.826 describe combinaciones de sertralina y agonistas de 5-HT para el tratamiento de la migraña o de la cefalea en racimos. El documento WO021536A1 describe el uso de fármacos bloqueantes del receptor LTD4 de leucotrienos, quizás en combinación con triptanos, para el tratamiento de la migraña y la cefalea en racimos. El documento EP1056448B1 describe combinaciones de tramadol y metoclopramida o domperidona. El documento WO07103113A2 describe combinaciones de opioides y NSAID. El documento US20030133951A1 describe un agonista parcial del receptor de nicotina y un agente analgésico. Midrin es una combinación de acetaminofeno, dicloralfenazona, e isomethepteno empleada principalmente para tratar las cefaleas (también comercializada con los nombres comerciales Amidrine, Atarin, Isocom, Midchlor).

Muchos antieméticos también son útiles para tratar las náuseas y los vómitos asociados con la migraña: los antieméticos útiles incluyen, pero no se limitan a metoclopramida, domperidona, escopolamina, dimenhidrinato, difenhidramina, hidroxizina, diazepam, lorazepam, clorpromazina, metotrimeprazina, perfenazina, proclorperazina, prometazina, trifluoperazina, triflupromazina, benzquinamida, subsalicilato de bismuto, buclizina, cinnarizina, ciclizina, difenidol, dolasetrón, domperidona, dronabinol, droperidol, haloperidol, metoclopramida, nabilona, tietilperazina, trimetobenzemida, extracto de petasita (*Petasites hybridus*), extracto de matricaria (*Tanacetum parthenium*), dihidroergotamina, loxapina, proclorperazina, y eziopitant, meclizina, o antagonistas de la sustancia P. La domperidona (nombre comercial Motilium o Motillium) es un fármaco antidopaminérgico desarrollado por Janssen, y se emplea por vía oral, rectal o intravenosa, en general para reprimir las náuseas y los vómitos. Los antagonistas de 5-HT₃ pueden ser particularmente útiles, tales como ondansetrón y granisetrón. Los antagonistas de 5-HT₃ selectivos son mejores que los antagonistas de Dz/5-HT₃ mixtos, tales como metoclopramida, debido a los efectos secundarios extrapiramidales asociados con estos últimos. También pueden ser útiles los isómeros, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos de los anteriores compuestos.

Los síntomas del aura pueden tratarse con antagonistas de NMDA, que incluyen including fenciclidina, quetamina, y dextrometorfano.

Una administración eficaz del fármaco es muy importante para el tratamiento de la migraña, por varias razones. The American Migraine Study II ha revelado que uno de los principales deseos de los pacientes con migraña es la aparición rápida del alivio proporcionado por su medicina para la migraña. Sin embargo, las vías de administración tradicionales, tales como la vía oral, y las vías no tradicionales, tales como la vía transdérmica o nasal, tienen la desventaja de una absorción lenta que puede retrasar el alivio en una hora o más. Las medicaciones orales tienen el problema adicional de que son ineficaces cuando la migraña está asociada con vómitos, tal como es el caso frecuente.

Sin embargo, los fármacos orales tienen la ventaja de que son fáciles de autoadministrar. Una forma de dosificación que sea fácil y rápida de autoadministrar es crucial, debido a la naturaleza debilitante de la migraña y la cefalea en racimos.

Los fármacos para la migraña están disponibles para su administración a través de múltiples vías, pero pocos están disponibles para la inyección y aún menos se presentan prerrellenos para la inyección. No hay ninguno disponible en forma de un inyector sin aguja de un solo uso prerrelleno, aunque Zogenix está desarrollando un sistema para la administración sin aguja de sumatriptano. El sumatriptano está disponible en la actualidad como un comprimido oral, como un inyector prerrelleno, como un pulverizado nasal, y como un supositorio. El rizatriptano está disponible como un comprimido oral y un comprimido de disgregación oral. El zolmitriptano está disponible como un comprimido oral, un comprimido de disgregación oral, y un pulverizado nasal. La ergotamina está disponible como una forma de dosificación sublingual, y como un supositorio rectal. La dihidroergotamina está disponible para la pulverización nasal o para inyección, incluyendo la autoinyección. El granisetrón y el ondansetrón están disponibles como una disolución para la inyección, y el ondansetrón también está disponible como un comprimido de disgregación oral. El ketorolaco está disponible como una disolución para inyección. El documento US20040162333A1 describe

micropartículas de sabor enmascarado que contienen 5-HT para la absorción rápida.

Aproximadamente 50% de los pacientes con migraña refieren visitas a salas de urgencias para el tratamiento agudo del dolor de migraña refractario (Neurology, 1994, 44 (supl. 4):S47-S55) a pesar de las dificultades, tales como la dependencia de otra persona para que les conduzca hasta allí; los costes; el largo tiempo de espera hasta ser recibido por un médico; y un entorno ruidoso y muy iluminado (a menudo con bombillas fluorescentes) que puede empeorar los síntomas. Evidentemente, deben tener una razón imperiosa para visitar la sala de urgencia, dados estos importantes obstáculos; esta razón imperiosa son los muchos tratamientos inyectables de acción rápida para la cefalea de migraña refractaria que están disponibles en la sala de urgencias, que incluyen opioides parenterales, antieméticos, y diversos otros productos, que incluyen clorpromazina, dihidroergotamina, droperidol, haloperidol, ketorolaco, magnesio, metoclopramida, proclorperazina, esteroides, sumatriptano, y ácido valproico. Estas medicaciones, con la excepción del sumatriptano subcutáneo y la dihidroergotamina inyectable, en general no están disponibles para que las utilicen pacientes externos. De forma notable, otros triptanos además del sumatriptano, y en especial los triptanos de acción a largo plazo, que incluyen naratriptano, frovatriptano, no están disponibles en forma de inyección.

Por tanto, en la actualidad existe una necesidad no cubierta de una mejor administración de fármacos para la migraña. Se lograrían unos mejores resultados y calidad de vida con productos que fueran fáciles de usar, rápidos y eficaces.

Una manera de mejorar la facilidad de uso de los fármacos es reduciendo el número de acontecimientos de dosificación mediante la liberación sostenida. La reducción del número de acontecimientos de dosificación es particularmente importante para los inyectables, que resultan muy prometedores para la terapia de la migraña.

En la actualidad, existen unos pocos materiales poliméricos sintéticos o naturales que pueden emplearse para la administración controlada de fármacos, que incluyen fármacos de péptidos y proteínas, debido a los estrictos requisitos de cumplimiento de los reglamentos legales, tales como biocompatibilidad, una vía de degradación claramente definida, y la seguridad de los productos de la degradación. Los polímeros biodegradables más avanzados y ampliamente investigados con respecto a los datos clínicos y toxicológicos disponibles son los poli(alfa-hidroxiácidos) alifáticos, tales como poli(ácido D,L- o L-láctico) (PLA) y poli(ácido glicólico) (PGA) y sus copolímeros (PLGA). Estos polímeros están disponibles en el mercado y se están empleando en la actualidad en productos médicos, por ejemplo, como suturas biorreabsorbibles. Un sistema aprobado por la FDA para la liberación controlada de acetato de leuprolida, Lupron Depot™, también se basa en copolímeros de PLGA. El Lupron Depot consiste en microesferas inyectables, que liberan acetato de leuprolida a lo largo de un periodo prolongado (por ejemplo, días) para el tratamiento del cáncer de próstata.

A. S. Sawhney y J. A. Hubbell, J. Biomed. Mat. Res., 24, 1197-1411 (1990), han sintetizado terpolímeros de D,L-lactida, glicólido y ϵ -caprolactona que se degradan con rapidez *in vitro*. La hidrofiliidad del material se aumenta mediante la copolimerización con un tensioactivo poloxámero (Pluronic F-68). Este poloxámero es un copolímero en bloque que comprende aproximadamente 80% en peso de un bloque de polioxipropileno relativamente hidrófobo y 20% en peso de un bloque de polioxietileno hidrófilo. La copolimerización con el poloxámero produce un material más duro y parcialmente cristalino que es mecánicamente estable a temperaturas fisiológicas (por ejemplo, 37 °C) en agua.

Un sistema, que puede fabricarse en disolución acuosa, es una clase de copolímeros en bloque indicada anteriormente y comercializada con el nombre comercial de Pluronic™. Estos copolímeros están compuestos de dos bloques de polímeros diferentes, concretamente bloques de polioxietileno hidrófilos y bloques de polioxipropileno hidrófobos para formar un tribloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno. Los copolímeros en tribloque absorben agua para formar geles que muestran un comportamiento de gelificación térmica inversa.

Churchill *et al.*, patentes de EEUU n.ºs 4.526.938 y 4.745.160 muestran copolímeros que son autodispersables o pueden hacerse autodispersables en disoluciones acuosas. Estos copolímeros son tribloques ABA o copolímeros en bloque AB compuestos de bloques A hidrófobos, tales como polilactida (PLA) o poli(lactida-co-glicólido) (PLGA), y bloques B hidrófilos, tales como polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona.

Dunn *et al.*, en la patente n.º 5.324.519, describen la composición de una formulación líquida de un polímero termoplástico y un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable (de nombre comercial Atrigel). La composición se administra como un líquido a un sitio de implante, en donde el disolvente se difunde o se disipa hacia los fluidos acuosos de los tejidos circundantes. El polímero termoplástico no es soluble en estos fluidos acuosos, de modo que se coagula o se solidifica para formar una matriz sólida microporosa o gelatinosa. La composición es una formulación líquida de un prepolímero o copolímero termoendurecible, preferiblemente un prepolímero biodegradable terminado en éster acrílico, que es capaz de reticularse *in situ* para formar una matriz sólida o gelatinosa polimérica o copolimérica.

En la patente de EEUU n.º 6.117.949, Rathi *et al.* describen un polímero en tribloque de tipo ABA o BAB biodegradable hidrosoluble que está formado por una cantidad principal de un polímero hidrófobo formado por un copolímero de poli(lactida-co-glicólido) o un polímero de polilactida como bloques A, y una cantidad minoritaria de un

bloque de polímero B de polietilenglicol hidrófilo que posee propiedades de gelificación térmica inversa.

La patente de EEUU n.º 5.980.948 describe una composición formada por un producto que incluye un agente biológicamente activo encapsulado en una matriz que comprende un copolímero de poliéster, tal como un copolímero de tereftalato de polietilenglicol/tereftalato de polibutileno. El copolímero de poliéster protege al agente biológicamente activo (que incluye proteínas, péptidos y moléculas de fármacos pequeñas) frente a la degradación o la desnaturalización.

La patente de EEUU n.º 5.747.058 describe un sistema de administración *in situ* que emplea isobutirato acetato de sacarosa (SAIB). El isobutirato acetato de sacarosa es un derivado de azúcar muy lipófilo que se emplea en la actualidad como estabilizante y agente emulgente para dietas humanas en la industria alimentaria. Esta tecnología, denominada SABER™, ha sido patentada por Tipton y Richard (Southern Biosystems, Inc.) en 1995. La alta viscosidad del vehículo de isobutirato acetato de sacarosa líquido disminuye mediante la adición de un disolvente hidrosoluble o hidromiscible, tal como etanol o dimetilsulfóxido. Después de la adición del fármaco, la composición se inyecta y forma un implante muy viscoso *in situ*, que libera el fármaco a lo largo del tiempo.

El documento EP 1184032 describe un método para producir hidrogeles, basado en la cristalización del dextrano o sus derivados. Estos hidrogeles pueden utilizarse en aplicaciones farmacéuticas, médicas y biotecnológicas, por ejemplo, como sistemas de liberación controlada para la administración de ingredientes activos en aplicaciones *in vivo* e *in vitro*. Los hidrogeles se forman mediante la cristalización a partir de una disolución de dextrano acuosa que está fundamentalmente exenta de disolventes orgánicos o potenciadores de la cristalización.

El documento EP 0842657 describe un sistema de liberación controlada de dos fases que contiene dextrano y polietilenglicol. El documento EP 0941068 describen un sistema de liberación controlada de dos fases que contiene dextrano para proteínas.

Muchos fármacos parenterales, en especial en un escenario de uso en el hogar, tienen una aceptación limitada debido a la fobia a las agujas, las instrucciones complejas, el miedo a la autoadministración, y el peligro de lesiones por punciones de la aguja y contaminación cruzada. Estas cuestiones son particularmente agudas en el contexto de las anteriores formulaciones y otras formulaciones de liberación controlada, que están limitadas por su elevada viscosidad, que conduce a muchas dificultades para su administración, tales como la necesidad de ejercer una gran fuerza manual, unos tiempos de administración largos, y más dolor y miedo asociado con el gran calibre de la aguja. Así, existe la necesidad de administrar estos compuestos sin agujas, preferiblemente de una manera rápida y automática empleando un sistema que no requiera rellenado, reconstitución u otros procedimientos complejos.

Están disponibles inyectores sin aguja que emplean muchos tipos de energía diferentes, y la energía puede ser suministrada por el usuario, por ejemplo, cuando un muelle se comprime manualmente y se sujeta para almacenar la energía temporalmente hasta que sea necesaria para "accionar" el inyector. Como alternativa, el inyector puede suministrarse con la energía ya almacenada, por ejemplo, por medio de un muelle precomprimido (mecánico o gas) o una carga pirotécnica.

Algunos inyectores están previstos para que se eliminen después de un solo uso, mientras que otros tienen un medio de almacenamiento de la energía recargable y un cartucho del medicamento desechable o rellenable, y existen muchas combinaciones que se ajustan a aplicaciones y mercados concretos. Para los objetivos de la presente descripción, el término "accionador" se empleará para describir el mecanismo de almacenamiento y liberación de la energía, tanto si está combinado con el cartucho de medicamento como si no. En todos los casos, es necesario disponer de una suficiente fuerza en el extremo de la carrera del pistón como para administrar el medicamento completo a la presión requerida.

Los documentos EP 0 063 341 y EP 0 063 342 describen un inyector sin aguja que incluye una bomba de pistón para expeler el líquido que se va a inyectar, que está dirigido por un motor por medio de un agente de presión. El recipiente del líquido se monta lateralmente a la bomba de pistón. La cantidad de líquido requerida para una inyección se aspira hacia la cámara de la bomba mediante un conducto de entrada y una válvula de comprobación de lengüeta cuando el pistón se retrae. En cuanto el pistón se mueve en la dirección del cuerpo de la boquilla, el líquido se impulsa a través del conducto de salida hacia la boquilla y se expelle. El pistón de la bomba de pistón es un pistón redondo sólido.

El documento EP 0 133 471 describe una unidad de vacunación sin aguja que se acciona con dióxido de carbono a presión, desde un cartucho de sifón mediante una válvula especial.

El documento EP 0 347 190 describe un inyector de gas comprimido al vacío en el que la profundidad de penetración del fármaco inyectado puede ajustarse mediante la presión del gas, y el volumen del gas puede ajustarse mediante la carrera del pistón.

El documento EP 0 427 457 describe una jeringa hipodérmica sin aguja que se hace funcionar mediante gas comprimido por medio de una válvula de dos etapas. El agente de inyección se dispone en una ampolla que se ajusta en un revestimiento protector fijado a la cubierta del inyector. La ampolla se ajusta en el extremo de la varilla del pistón. En el extremo contrario a la ampolla se encuentra la boquilla, cuyo diámetro disminuye hacia el final de la

ampolla.

- 5 El documento WO 89/08469 describe un inyector sin aguja de un solo uso. El documento WO 92/08508 describe un inyector sin aguja que está diseñado para tres inyecciones. La ampolla que contiene el fármaco se atornilla a un extremo de la unidad de impulsión, y la varilla del pistón se ajusta en el extremo abierto de la ampolla. En un extremo, la ampolla contiene la boquilla a través de la cual se expelle el fármaco. Se proporciona un tapón de cierre desplazable aproximadamente en el centro de la longitud de la ampolla. La dosis que se va a inyectar puede ajustarse cambiando la profundidad de la ampolla. La varilla del pistón que sobresale de la unidad de impulsión después del accionamiento del inyector se vuelve a colocar a mano. Ambas unidades funcionan con gas comprimido.
- 10 El documento WO 93/03779 describe un inyector sin aguja con una cubierta de dos partes y un recipiente líquido que está fijado lateralmente a la unidad. El muelle impulsor para el pistón se tensiona por medio de un motor impulsor. El muelle se libera en cuanto las dos partes de la cubierta se desplazan entre sí apretando la boquilla contra la localización de la inyección. Se proporcionan las respectivas válvulas en el conducto de entrada para el líquido y en la salida de la cámara dosimétrica.
- 15 El documento WO 95/03844 describe un inyector sin aguja que incluye un cartucho relleno de líquido que en un extremo incluye una boquilla a través de la cual el líquido se expelle. En el otro extremo, el cartucho está cerrado por un pistón de tipo tapón que puede ser empujado hacia el interior del cartucho. Un pistón que se carga mediante un muelle pretensionado, después de la liberación del muelle, desplaza el pistón de tipo tapón hacia el cartucho hasta una distancia predeterminada, siendo expelida la cantidad de líquido que se va inyectar en este caso. El muelle se acciona cuando la boquilla se presiona con la suficiente firmeza contra la localización de la inyección. Este inyector está previsto para un solo uso o para usos repetidos. El cartucho se dispone en frente del pistón cargado con el muelle y es un componente fijo del inyector. La posición del pistón del inyector que está previsto para una pluralidad de usos se desplaza después de cada uso a una distancia en la dirección hacia la boquilla. El pistón y el muelle impulsor no pueden volverse a ajustar. La pretensión del muelle inicialmente es lo suficientemente grande como para expeler la cantidad total del líquido en el cartucho de una sola vez. El muelle solo puede volver a tensionarse si el inyector se desmonta y la porción de impulsión del inyector se monta con un cartucho nuevo completamente lleno.
- 20 La patente de EEUU n.º 5.891.086 describe un inyector sin aguja que combina un accionador y un cartucho del medicamento. El cartucho está prerrelleno con un líquido que se va a inyectar en el sujeto y tiene una salida del líquido y un pistón libre en contacto con el líquido, comprendiendo el accionador un miembro de impacto impulsado por un muelle y temporalmente fijado por un medio de sujeción, siendo el miembro de impacto móvil en una primera dirección bajo la fuerza del muelle para primero golpear al pistón libre y después para continuar moviendo el pistón en la primera dirección para expeler una dosis de líquido a través de la salida del líquido, proporcionando el muelle un almacenamiento de energía incorporado y estando adaptado para moverse desde un estado de mayor energía a un estado de menor energía, pero no viceversa. El accionador puede comprender un medio de disparador para hacer funcionar a dicha sujeción y así iniciar la inyección, solo cuando se logra una fuerza de contacto predeterminada entre la salida del líquido de dicho cartucho y el sujeto. Pueden encontrarse otros ejemplos y mejoras para este inyector sin aguja en los documentos US6620135, US6554818, US6415631, US6409032, US6280410, US6258059, US6251091, US6216493, US6179583, US6174304, US6149625, US6135979, US5957886, US5891086, y US5480381, que se incorporan en la presente como referencia.
- 30 La patente de EEUU n.º 3.859.996, de Mizzy, describe un método de escape controlado para asegurarse de que el orificio del inyector está colocado correctamente con la presión requerida sobre la piel del sujeto en la correcta posición normal con respecto a la posición de la piel. Cuando se cumplen las condiciones de colocación, el escape controlado se libera por la presión de contacto sobre la piel del sujeto, la presión dentro del circuito de control del inyector aumenta hasta que se abre una válvula piloto piezosensible para admitir un gas a alta presión para impulsar el pistón e inyectar el medicamento.
- 35 La patente de EEUU n.º 3.859.996, de Mizzy, describe un método para mejorar el sellado entre el orificio y la piel y evitar el movimiento relativo entre ambos. Este método consiste en emplear un dispositivo de vacío para succionar la epidermis directa y firmemente sobre el orificio de descarga. El orificio de descarga está colocado en una posición normal con respecto a la superficie de la piel para succionar la epidermis hacia el interior del orificio. Este método de inyección del medicamento hacia dentro de la piel y el mecanismo inyector son diferentes y no son aplicables a la presente invención debido a su exclusivo diseño de ampolla.
- 40 La patente de EEUU N.º 3.859.996, de Mizzy, describe un manguito piezosensible sobre un inyector que se coloca sobre el sujeto, por el cual se evita el funcionamiento del inyector hasta que se alcance una presión de contacto correcta entre el orificio y la piel. El objetivo básico es estirar la epidermis sobre el orificio de descarga y aplicar el medicamento presurizado a una velocidad que es mayor que la velocidad de la epidermis para deformarse y alejarse del orificio.
- 45 La patente de EEUU n.º 5.480.831 de T. Weston, describe un medio para presurizar el medicamento a una velocidad lo suficientemente alta como para atravesar la epidermis antes de que esta pueda deformarse y alejarse del orificio. Además, el dispositivo detecta directamente si la presión del orificio de descarga sobre la epidermis del sujeto tiene

un valor predeterminado para permitir el funcionamiento del inyector. El dispositivo se basa en una leva y un mecanismo de seguimiento de la leva para la secuenciación mecánica, y contiene una cámara provista de una salida del líquido para expeler el líquido, y un miembro de impacto para dispeler el líquido.

5 La patente de EEUU n.º 5.891.086, de T. Weston, describe un inyector sin aguja que contiene una cámara que está prerrellena con un gas presurizado que ejerce una fuerza constante sobre un miembro de impacto para golpear los componentes de un cartucho y expulsar una dosis de medicamento. Este dispositivo contiene un mando de ajuste para ajustar la dosis y el hueco de impacto, y emplea la piezosensibilidad del contacto directo para iniciar la inyección.

10 La necesidad de una aguja bastante grande, calibre 20 o mayor, para la administración de formulaciones viscosas con un aguja y una jeringa puede ser especialmente significativa. Las agujas grandes pueden ser muy dolorosas. También pueden ser visualmente intimidantes, en especial en pacientes que están sufriendo una migraña dolorosa y desorientante o episodios de cefalea en racimos. Debido a estas cuestiones, a menudo la aguja preferida es menor que la que se emplearía en este caso, lo cual conduce a unos tiempos de administración largos y la necesidad de aplicar una significativa fuerza con la mano por parte del cuidador. Esto a menudo excluye la posibilidad de
15 tratamiento en el entorno del hogar, tanto un autotratamiento como por parte de un cuidador relativamente no formado, tal como un miembro de la familia. La incapacidad para dosificarse en el hogar conduce a mayores costes de la terapia, un retraso en el tratamiento y un menor cumplimiento.

Sumario de la invención

Los inventores describen un método para tratar a las personas que padecen migraña.

20 Se describe un sistema para el tratamiento de las cefaleas migrañosas, así como los dolores de cabeza relacionados, tales como las cefaleas en racimos y los síntomas de estas. El sistema incluye una formulación bifásica que está formada por un primer componente que proporciona un efecto de alivio del dolor de acción rápida en una hora o menos, 30 minutos o menos, 15 minutos o menos, 10 minutos o menos; y un segundo componente que proporcionar un efecto de alivio a largo plazo a lo largo de un periodo de 4 horas o más, 6 horas o más, 8 horas
25 o mas, 24 horas o más, 48 horas o más.

El sistema incluye un dispositivo de administración del fármaco, tal como una aguja hipodérmica o un inyector sin aguja. La formulación bifásica puede hacerse bifásica en al menos dos formas básicamente diferentes. En una realización de la formulación, el primer componente incluye el fármaco en una forma sustancialmente libre, aunque puede estar presente en un vehículo, tal como un vehículo acuoso. El segundo componente incluye el mismo
30 fármaco dentro de una formulación de liberación controlada. En otra realización, la formulación bifásica se crea utilizando dos fármacos diferentes, en el que el primer fármaco tiene un efecto farmacológico inmediato y el segundo fármaco tiene un efecto a más largo plazo sobre el alivio del dolor y otros síntomas. Es posible combinar los componentes formulantes y los componentes de fármaco juntos para obtener una formulación bifásica que proporciona el primer fármaco en una forma de liberación rápida, de liberación inmediata o de acción rápida, y un
35 segundo fármaco que es diferente del primer fármaco presente en una formulación de liberación controlada que actúa a lo largo de un periodo de tiempo largo.

Un aspecto de la invención es que la formulación generalmente incluye un componente muy viscoso de 10 cP o menor, 10 cP o mayor, 100 cP o mayor, 1.000 cP o mayor, 10.000 cP o mayor, 100.000 cP o mayor, 1.000.000 cP o mayor, que tras la inyección se hace o continúa siendo muy viscoso. La inyección de un componente muy viscoso
40 con una aguja puede tardar unos periodos de tiempo significativamente largos. Por consiguiente, el empleo de un inyector sin aguja puede acelerar la velocidad a la que se administra la formulación al paciente.

Un aspecto de la invención es suministrar a la persona que sufre migrañas terapias para la migraña inyectables que no están disponibles en la actualidad para la inyección, conduciendo así a un alivio más rápido y eficaz.

Otros aspecto de la invención es suministrar a la persona que sufre migrañas una terapia de combinación que
45 tratará más de un síntoma de la migraña. Los síntomas que se van a tratar incluyen, pero no se limitan a dos o más de los siguientes: cefalea, náuseas, vómitos, rigidez en el cuello, modorra y/o fatiga, mareos, mayor sed, mayor micción, pérdida de apetito, diarrea, estreñimiento, retención de fluidos, deseo de comer, sensibilidad a la luz y/o al sonido, sensibilidad a los olores, visión borrosa, nariz congestionada, tez pálida, sensaciones de calor o frío, sudores, blandura del cuero cabelludo, prominencia de venas o arterias en las sienes, acumulación de pequeños
50 depósitos de fluido en el cuero cabelludo o la cara y/o dificultad para concentrarse; síntomas psicológicos que incluyen, pero no se limitan a depresión, euforia, irritabilidad, agitación, ralentización mental, hiperactividad, fatiga, somnolencia, nerviosismo y/o irritabilidad; síntomas de aura que incluyen, pero no se limitan a escotomas centelleantes (un borde brillante alrededor del área de pérdida visual y luces destellantes o líneas dentadas que bloquean el campo visual), redimensionamiento visual o rediseño de objetos, adormecimiento u hormigueo de la
55 cara, brazo o mano de un lado del cuerpo, debilidad muscular, parálisis suave de un lado del cuerpo, dificultad para hablar y/o pérdida del habla.

En una realización, la invención trata dos o más de los siguientes: dolor, aura, náuseas, vómitos. Una terapia de combinación incluyen dos fármacos farmacéuticamente activos diferentes que se dirigen a diferentes síntomas de la

migraña y que se prerrellenan en un único sistema de administración y no requieren mezclado o múltiples administraciones.

Una realización de una combinación es la combinación de un antagonista de 5-HT3 con un agonista de 5-HT1 para tratar simultáneamente la cefalea, las náuseas y los vómitos.

- 5 Otro aspecto de la invención consiste en proporcionar un producto de combinación que utiliza la administración parenteral para proporcionar un alivio rápido (por ejemplo, menos de una hora) y una duración extendida (por ejemplo, cuatro horas o más) de alivio.

10 En una realización, la invención comprende la administración parenteral de una formulación que comprende un fármaco de acción a largo plazo que se emplea en la actualidad para el alivio extendido y que se administra en la actualidad a través de una vía con una absorción relativamente lenta, tal como la vía nasal u oral. El resultado de esta mejora es lograr una aparición rápida y un efecto sostenido. Preferiblemente, el fármaco de acción a largo plazo es naratriptano con una semivida de 5-8 horas, más preferiblemente es frovatriptano con una semivida de 26 horas.

En otra realización, el producto comprende una combinación de un compuesto de acción rápida con un compuesto con duración extendida.

- 15 En otra realización, el tratamiento comprende la administración de un compuesto en un formato de liberación extendida, tal como micropartículas, polímeros, geles y similares, y un segundo compuesto que no está en formato de liberación extendida.

20 En otra realización, el tratamiento comprende la administración de dos compuestos (con diferentes dianas farmacológicas) en un formato de liberación extendida, en la que las propiedades de los compuestos son de tal forma que uno se libera con rapidez y el otro se libera a lo largo de un periodo de tiempo extendido.

En otra realización, el producto de fármaco comprende un fármaco que solo está parcialmente contenido en un formato de liberación extendida, o tras su administración cambia a estar solo parcialmente contenido en un formato de liberación extendida, lo cual conduce a una "explosión" rápida del fármaco libre, y después se produce una administración de duración larga del resto del fármaco.

- 25 En una realización específica, la formulación comprende un triptano de acción a corto plazo, por ejemplo, sumatriptano, en una formulación que combina perfiles de liberación rápida y extendida.

Otra realización comprende una administración alternativa, distinta de la administración oral, de un fármaco de triptano con una semivida en circulación inherentemente larga, por ejemplo, naratriptano o frovatriptano. La vía de administración alternativa puede ser parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea.

- 30 En otra realización, la invención comprende una formulación bifásica que comprende un fármaco para la migraña de acción rápida y de acción a largo plazo en una única formulación bifásica diseñada para la inyección sin aguja. En una realización específica, los fármacos de acción rápida y de acción a largo plazo son triptanos. Preferiblemente, el triptano de acción a largo plazo se elige de naratriptano o frovatriptano, y el triptano de acción a corto plazo se elige de sumatriptano, almotriptano, eletriptano, rizatriptano o zomriptano.

- 35 Otro aspecto de la invención es proporcionar un alivio muy rápido de los síntomas de la cefalea en racimos, en el que el dolor puede aliviarse a los 10 minutos o menos, y se continúa aliviando el dolor durante varias horas.

Aunque la invención puede realizarse a través de cualquier vía y método de administración que facilite la cinética de administración y la dinámica del fármaco deseadas, tales como la vía oral, bucal, nasal, pulmonar, rectal, vaginal, transdérmica, ocular, o parenteral, que incluye intramuscular, intradérmica, subcutánea, intraarterial, o intravenosa, preferiblemente no es oral, más preferiblemente nasal, pulmonar, bucal, o parenteral. En una realización, la administración es intravenosa o subcutánea, y en una realización, la formulación se administra mediante un inyector sin aguja a través de la vía subcutánea.

40 La invención puede realizarse empleando un inyector sin aguja portátil, autónomo, prerrelleno.

45 La invención puede realizarse utilizando un inyector sin aguja que está accionado por una carga de gas comprimido autónoma según se describe en la patente de EEUU n.º 5.891.086 (que se incorpora como referencia en su totalidad). Esta patente describe un dispositivo para la administración de formulaciones, que incluyen formulaciones viscosas, mediante una inyección sin aguja para la administración subcutánea (SC), intradérmica (ID) o intramuscular (IM), pero no se limita a estas aplicaciones. Un accionador para su uso junto con un cartucho para formar un inyector sin aguja, estando el cartucho prerrelleno con un líquido que va a ser inyectado a un sujeto, teniendo el cartucho una entrada de líquidos y un pistón libre en el interior de la salida de líquidos en contacto con el líquido, comprendiendo dicho accionador:

- 50 (a) una cubierta que tiene una porción delantera adaptada para ser conectada con el cartucho;
- (b) un miembro de impacto montado dentro de dicha cubierta dentro de la porción delantera de forma que puede

moverse desde una primera posición hacia la porción delantera para golpear el pistón libre cuando se conecta un cartucho y continuar moviendo el pistón libre hacia la salida de líquidos, con lo cual una dosis del líquido se expelle a través de la salida de líquidos en el cartucho;

5 (c) una cámara dentro de dicha cubierta prerrellena con un gas presurizado y conectada con dicho miembro de impacto de modo que dicho gas presurizado está en comunicación constante con dicho miembro de impacto y ejerce una fuerza constante a dicho miembro de impacto para impulsar normalmente dicho miembro de impacto hacia la salida de líquidos; y

10 (d) un cierre dentro de dicha cubierta que fija a dicho miembro de impacto para evitar el movimiento del miembro de impacto hacia la porción delantera en respuesta a dicha fuerza ejercida por dicho gas presurizado, y está montado de forma que puede retirar la fijación con dicho miembro de impacto para colocarse en una posición de disparo y permitiendo dicho cierre en esta posición dicho movimiento.

La presente invención describe diversas formulaciones que pueden administrarse empleando un inyector sin aguja que incluye el inyector de la patente de EEUU n.º 5.891.086. Estas formulaciones contienen ingredientes activos y pueden incluir diversos polímeros, vehículos, etc.

15 Un aspecto de la invención es un tiempo de administración deseable para la inyección sin aguja de formulaciones de viscosidad alta.

Otro aspecto de la invención es mantener un nivel aceptable de dolor asociado con la inyección.

Otro aspecto de la invención se refiere al alivio del miedo a las agujas asociado con la inyección de formulaciones para la migraña.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a la eliminación del peligro de lesiones por punciones de la aguja y contaminación cruzada asociado con la inyección de formulaciones para la migraña.

Otro aspecto de la invención se refiere a la simplificación de la preparación asociada con la inyección de formulaciones, suministrando un inyector desechable de un solo uso prerrelleno.

25 Otro aspecto de la invención se refiere al perfil de liberación del fármaco asociado con la inyección de una formulación depot de viscosidad alta, en especial sistemas de erosión de superficies.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras leer los detalles de los dispositivos y la metodología que se describe más en detalle a continuación.

Breve descripción de los dibujos

30 La invención se entiende mejor a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lee junto con los dibujos adjuntos. Se enfatiza que, según la práctica habitual, las diversas características de los dibujos no están a escala. Por el contrario, las dimensiones de las diversas características están expandidas o reducidas de forma arbitraria para mayor claridad. En los dibujos se incluyen las siguientes figuras:

la figura 1 es una gráfica que muestra el perfil farmacocinético del sumatriptano subcutáneo inyectado mediante una aguja y una jeringa (Imigran) y un inyector sin aguja prerrelleno (IntraJect, IJ);

35 la figura 2 es una tabla que compara los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del sumatriptano inyectado por vía subcutánea y oral;

la figura 3 es una gráfica que muestra la correlación inversa de la eficacia a las 2 horas con el tiempo hasta la concentración máxima plasmática para 4 fármacos de triptano;

40 la figura 4 es una gráfica que muestra el impacto de la viscosidad sobre el tiempo de inyección para una aguja y una jeringa, y para un inyector sin aguja (Intraject);

la figura 5 muestra la eficacia de diversos antagonistas de dopamina cuando se administran mediante una inyección.

Descripción detallada de la invención

45 Antes de describir los presentes dispositivos, formulaciones y métodos, debe entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones concretas descritas, puesto que estas pueden variar, por supuesto. También debe entenderse que la terminología utilizada tiene el objetivo de describir solo las realizaciones concretas y no pretende ser limitante, puesto que el alcance de la presente invención será limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

50 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de dicho intervalo también se describe específicamente. Cada intervalo menor entre cualquier valor mencionado o valor intermedio en un intervalo mencionado y cualquier otro valor mencionado o intermedio en este intervalo

mencionado se incluye dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse o excluirse independientemente del intervalo, y cada intervalo en el que se incluyen cualquiera de los límites, ambos límites o ninguno se incluye en los intervalos más pequeños también se incluye en la invención, y se somete a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo mencionado. Cuando el intervalo mencionado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de estos límites incluidos también se incluyen en la invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el que entienden habitualmente los expertos en la técnica a la cual pertenece esta invención. Aunque puede emplearse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente en la práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación se describirán algunos métodos y materiales potenciales y preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en la presente como referencia para describir los métodos y/o materiales relacionados con las publicaciones citadas. Se entiende que la presente descripción suplanta cualquier descripción de una publicación incorporada en la medida en que exista una contradicción.

Debe advertirse que, tal como se emplean en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "el/la" y "un/una" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una formulación" incluye una pluralidad de dichas formulaciones, y la referencia a "el polímero" incluye la referencia a uno o más polímeros y sus equivalente conocidos por los expertos en la técnica, etc.

Debe entenderse que cuando se lista un compuesto activo, esto significa que se incluyen sus variantes, que incluyen pero se limitan a sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, ésteres, profármacos, fragmentos activos y similares.

Las publicaciones analizadas en la presente se proporcionan solo para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de lo que aparece en la presente debe considerarse una admisión de que la presente invención no tiene derecho a preceder a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que deben ser confirmadas de modo independiente.

Definiciones

Gravedad específica: proporción de la densidad de un compuesto a la densidad del agua.

Centipoises y centistokes: diferentes mediciones de la viscosidad, no solo unidades diferentes. El centipoise es una medición dinámica de la viscosidad, mientras que el centistoke es una medición cinemática de la viscosidad. La conversión de centistoke y centipoise a unidades del SI es la siguiente:

$$1 \text{ cS} = 0,000001 \text{ m}^2/\text{s}; 1 \text{ cP} = 0,001 \text{ Ns/m}^2$$

La conversión de centistoke a centipoise:

$$\text{centipoise} = \text{centistoke} \times 10^6 \times \text{densidad del líquido en unidades de kg/m}^3$$

Formulación: cualquier líquido, sólido u otro estado de la materia que puede ser inyectado. Las formulaciones preferidas son formulaciones líquidas que incluyen, pero no se limitan a disoluciones, suspensiones, polímeros y geles. Las formulaciones incluyen, pero no se limitan a las que contienen excipientes que son adecuados para la inyección, y contienen uno o más ingredientes farmacéuticos activos. Algunos aspectos de la invención son en general evidentes cuando se emplean formulaciones con unas viscosidades lo suficientemente altas como para que la formulación no pueda administrarse mediante inyección sin presentar problemas significativos.

Inyección depot, depot y términos similares: una inyección, generalmente subcutánea, intravenosa, intradérmica o intramuscular, de un agente farmacológico que libera su compuesto activo de una manera constante a lo largo de un periodo de tiempo largo. Las inyecciones depot pueden estar disponibles como ciertas formas de un fármaco, tales como las sales decanoato o ésteres. Los ejemplos de inyecciones depot incluyen Depo Provera y decanoato de haloperidol. Los depot pueden estar localizados, aunque no siempre, en un punto del cuerpo.

Erosión en masa: la velocidad de la penetración del agua hacia el depot es mayor que la velocidad a la cual se erosiona el depot (es decir, se transforma en productos hidrosolubles), lo cual conduce a un proceso de erosión que se produce a través del volumen completo del depot. Esto es así para la mayoría de los polímeros hidrófilos empleados en la administración de fármacos en la actualidad.

Erosión de la superficie: la velocidad de la penetración del agua hacia el depot es menor que la velocidad a la cual se erosiona el depot, y el depot comienza a erosionarse antes de que el agua haya penetrado el volumen entero del dispositivo.

Biodegradable: el depot puede degradarse químicamente o degradarse dentro del cuerpo para formar componentes

no tóxicos. La velocidad de degradación puede ser la misma o diferente de la velocidad de la liberación del fármaco.

Unidades del SI: unidades del Sistema Internacional.

API: ingrediente farmacéutico activo o fármaco.

5 Triptano: los fármacos con una base de anillo de indol útiles para el tratamiento de la migraña y las cefaleas en racimos. Son agonistas del receptor 5-HT₁ (serotonina). Se unen a los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} en los vasos sanguíneos, provocando una constricción y la posterior inhibición de la liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Además, actúan sobre los receptores de serotonina en las terminaciones nerviosas, disminuyendo la liberación de varios péptidos, que incluyen CGRP y la sustancia P. Los triptanos incluyen, pero no se limitan a sumatriptano (Imitrex, Imigran), rizatriptano (Maxalt), naratriptano (Amerge, Naramig), zolmitriptano (Zomig), eletriptano (Relpax), almotriptano (Axert, Almogran), donitriptano y frovatriptano (Frova, Migard). El término triptano también pretende incluir otras formas, tales como sales, ésteres, fragmentos activos, análogos y otras formas de estos fármacos, así como fármacos basados en un anillo de indol que puedan ser desarrollados en el futuro.

15 Migraña: una enfermedad neurológica con muchos síntomas, siendo el más predominante la cefalea. La cefalea a menudo aparece solo en un lado y las pulsaciones duran de horas a días, y a menudo viene acompañada de náuseas y vómitos, una mayor sensibilidad a las luces brillantes y a los ruidos, y otros síntomas. Aproximadamente una tercera parte de las personas que padecen migraña experimentan un aura previa. La migraña puede distinguirse de otros trastornos de cefalea por: 5 o más ataques sin aura, o dos o más ataques con aura, duración de 4 horas a 3 días, 2 o más de localización unilateral, cualidad pulsante, dolor de moderado a grave, agravamiento por actividad física rutinaria o evitación de esta, y uno o más síntomas acompañantes seleccionados de náuseas y/o vómitos, 20 fotofobia, fonofobia. Aunque la mayoría de los ejemplos se indican con respecto a la migraña, debe entenderse que la presente invención puede aplicarse a otros trastornos, por ejemplo, la cefalea en racimos.

Cefalea en racimos: las cefaleas en racimos son cefaleas unilaterales, punzantes, extremadamente dolorosas con una duración de 15 minutos a tres horas. La propiedad unilateral puede desplazarse de un lado de la cabeza al otro entre acontecimientos, o raramente puede desplazarse durante un acontecimiento de cefalea en racimos. Otros síntomas pueden incluir ptosis (descolgamiento del párpado), inyección de la conjuntiva (ojos rojos), lagrimación (caída de lágrimas), rinores (goteo de la nariz), inquietud y paseos nerviosos y, menos habitualmente, rubor facial, hinchamiento, sudoración y/o aversión a las luces brillantes y los ruidos fuertes. Las cefaleas en racimos a menudo presentan una recurrencia regular, en el mismo momento del día cada día, o una semana después.

AUC: área bajo la curva, o la integral, de la concentración plasmática del fármaco administrado a lo largo del tiempo.

30 Escotomas centelleantes: un borde brillante alrededor del área de pérdida visual y luces destellantes o líneas dentadas que bloquean el campo visual.

Aura: una alteración experimentada por algunas personas que sufren migraña inmediatamente antes (de unos pocos segundos a aproximadamente una hora) de un episodio. La mayoría de las personas que tiene auras presentan el mismo tipo de aura cada vez. Las sensaciones del aura pueden incluir cambios visuales, tales como luces brillantes, líneas en zigzag, distorsiones de formas o tamaños, visión en túnel, puntos ciegos, puntos oscuros, visión reducida de un ojo, efectos auditivos, tales como alucinaciones auditivas o modulación de la amplitud o la frecuencia de sonidos; olores extraños, entumecimiento, hormigueo, sensaciones de separación del cuerpo, miedo, náuseas, debilidad, inquietud, incapacidad de hablar, incapacidad de comprender el habla.

40 Foramen oval patente o PFO: un orificio en el corazón provocado por una incapacidad de los lados izquierdo y derecho de las cámaras superiores del corazón para unirse después del nacimiento. Se ha descubierto una correlación entre la incidencia de PFO y la migraña con aura.

45 Intraject: Intraject es un inyector sin aguja desechable prerrelleno de un solo uso. Un cartucho se prerrellena con un líquido que va a ser inyectado en un sujeto, y tiene una salida del líquido y un pistón libre en contacto con el líquido, comprendiendo el accionador un miembro de impacto impulsado por un muelle y temporalmente fijado por un medio de sujeción, siendo el miembro de impacto móvil en una primera dirección bajo la fuerza del muelle para primero golpear al pistón libre y después para continuar moviendo el pistón en la primera dirección para expeler una dosis de líquido a través de la salida del líquido, proporcionando el muelle un almacenamiento de energía incorporado y estando adaptado para moverse desde un estado de mayor energía a un estado de menor energía, pero no viceversa. El accionador puede comprender un medio de disparador para hacer funcionar a dicha sujeción y así 50 iniciar la inyección, solo cuando se logra una fuerza de contacto predeterminada entre la salida del líquido de dicho cartucho y el sujeto. El Intraject se describe en la patente de EEUU n.1 5.891.086, y pueden encontrarse otros ejemplos y mejoras en los documentos US6620135, US6554818, US6415631, US6409032, US6280410, US6258059, US6251091, US6216493, US6179583, US6174304, US6149625, US6135979, US5957886, US5891086, y US5480381, que se incorporan en la presente como referencia. Aunque pueden emplearse muchas técnicas y sistemas de administración con la presente invención, Intraject es el método preferido.

La invención en general

- La migraña, y otros trastornos relacionados, tales como la cefalea en racimos, tiene muchos tratamientos diferentes, cada uno con diferentes indicaciones y ventajas. Sin embargo, existe una necesidad no cubierta para tratar múltiples síntomas, y para tratar la migraña de una manera rápida y completa durante toda la duración del episodio, con una metodología de administración sencilla y rápida. La satisfacción de esta necesidad no cubierta es el fundamento de la presente invención.
- Debido a que la migraña es un trastorno debilitante muy doloroso, es evidente que tratarlo de manera muy rápida conducirá a un mayor nivel de consuelo para el paciente. Sin embargo, existe un beneficio no obvio del tratamiento rápido de la migraña, como puede observarse en las figuras 2 y 3.
- La figura 2 compara los parámetros farmacocinéticos del sumatriptano inyectado con el sumatriptano oral. Aunque la dosis administrada del fármaco inyectado es 3% de la dosis oral, la concentración máxima es aproximadamente la mitad de la de la dosis oral, y el AUC es aproximadamente 1/5 de la dosis oral, y el alivio del dolor sufrido mediante una inyección a las 2 horas, 107 minutos *después* de lograr la concentración máxima plasmática del sumatriptano inyectado, es realmente mejor para la dosis inyectada que para la dosis oral.
- La figura 3 compara la eficacia clínica de 4 triptanos frente a su tiempo hasta la concentración máxima plasmática. A partir de esta figura resulta evidente que existe una correlación inversa entre la eficacia y Tmax. De forma bastante sorprendente, el alivio del dolor a las dos horas con el sumatriptano y el zolmitriptano, que logran unos niveles máximos plasmáticos en aproximadamente dos horas, es menor que el del rizatriptano, que logra unas concentraciones máximas plasmáticas casi una hora antes. Estos resultados sorprendentes son debidos al hecho de que un tratamiento temprano de la migraña y otros trastornos relacionados es mejor con una administración rápida (Fox, 2004; Freidank-Mueschenborn *et al.*, 2005). Unas concentraciones plasmáticas tempranas conducen a un mejor alivio horas después aunque los niveles plasmáticos del fármaco sean mucho menores que los de los fármacos de absorción más lenta.
- Otros estudios confirman estos resultados. Por ejemplo, el diclofenaco intramuscular es del 70% (Del Bene *et al.*, 1987) al 88% (Karachalios *et al.*, 1993) eficaz, mientras que el diclofenac oral ha demostrado ser solo 44% eficaz (Dahlof *et al.*, 1993). Los antagonistas de dopamina inyectados han demostrado ser muy eficaces para el tratamiento de la migraña, con una eficacia del 82-100% (figura 5).
- Debido a que la migraña está habitualmente asociada con náuseas y vómitos, se prefiere una alternativa a la administración oral de fármacos. Sin embargo, aunque las mejoras en la formulación, los potenciadores de la permeabilidad y similares, han conducido a una administración más rápida a través de vías de administración alternativas, no es probable que en algún momento exista un método más rápido que la inyección. Así, el método preferido para lograr la aparición rápida requerida para el tratamiento del dolor migrañoso siempre será la inyección. Debido a la necesidad de una administración muy rápida, y debido a la naturaleza debilitante de la migraña y los trastornos relacionados, tales como la cefalea en racimos, se prefiere un inyector prerrelleno y fácil de autoadministrar.
- Debido a la necesidad de una aparición rápida, es preferible contar con un "kit" inyector que pueda mantenerse a mano y emplearse a la primera señal de un episodio. El único producto de este tipo disponible en la actualidad es IMITREX® StatDose® (succinato de sumatriptano para inyección). Sin embargo, StatDose tiene solo una aceptación limitada por los pacientes, debido a sus instrucciones muy complejas (22 etapas) y el miedo a la autoadministración con agujas. Las instrucciones muy complejas son contrarias al requisito de una administración rápida, y pueden resultar imposibles de realizar durante un episodio de migraña o cefalea en racimos debilitante. Otros problemas incluyen la lesiones por punciones de la aguja y la posibilidad de contaminación cruzada.
- Otra desventaja de StatDose es que, aunque logra unas concentraciones plasmáticas rápidas, el tratamiento también puede desaparecer con rapidez, debido a la semivida relativamente corta del sumatriptano, que conduce potencialmente a la recurrencia del acontecimiento de migraña y la necesidad de una redosificación. Así, existe una necesidad no cubierta de un tratamiento para la migraña que actúe con rapidez y dure durante todo o la mayoría del acontecimiento de cefalea migrañosa. La presente invención proporciona la satisfacción de esta necesidad no cubierta de varias formas, que incluyen una o más de:
- 1: Administración de una formulación que comprende un fármaco de acción a largo plazo que se emplea en la actualidad para un alivio extendido y se administra a través de una vía de absorción relativamente lenta, tal como la vía nasal u oral, que produzca una aparición rápida y un efecto sostenido. Preferiblemente, el fármaco de acción a largo plazo es naratriptano con una semivida de 5-8 horas, más preferiblemente es frovatriptano con una semivida de 26 horas.
 - 2: Administración de un compuesto de acción rápida en combinación con un compuesto con duración extendida. Preferiblemente, la combinación incluye uno o más de sumatriptano, almotriptano, eletriptano, rizatriptano, zomitriptano, naratriptano, frovatriptano. Lo más preferiblemente, el compuesto de acción rápida se elige de uno o más de sumatriptano, almotriptano, eletriptano, rizatriptano, o zomitriptano, y el compuesto de acción a largo plazo se elige de uno o más de naratriptano, frovatriptano.

3: Administración de un compuesto en un formato de liberación extendida, tal como micropartículas, polímeros, geles, y similares, y un segundo compuesto que no está en un formato de liberación extendida.

4: Administración de dos compuestos en un formato de liberación extendida, en el que las propiedades de los compuestos son tales que uno se libera con rapidez, y el otro se libera a lo largo de un periodo de tiempo extendido.

- 5 5: Administración de un fármaco que está solo parcialmente contenido en un formato de liberación extendida, o que tras su administración cambia a estar solo parcialmente contenido en un formato de liberación extendida, lo cual conduce a una "explosión" rápida del fármaco libre, y después se produce una administración de duración larga del resto del fármaco.

10 En los anteriores 1-5, preferiblemente la vía de administración alternativa es la vía parenteral, y lo más preferiblemente es una inyección subcutánea. Se prefiere que el inyector esté prerrelleno, y que requiera un mínimo de etapas para su administración. Preferiblemente, el número de etapas es de 10 o menos, más preferiblemente 5 o menos, lo más preferiblemente 3 o menos. También se prefiere que el inyector sea un inyector sin aguja, para eliminar el miedo asociado a la autoadministración con agujas, y para eliminar los riesgos de seguridad asociados, que incluyen pero no se limitan a punciones de la aguja y contaminación cruzada, y para eliminar los requisitos de eliminación asociados con las agujas usadas.

15 Existen numerosos síntomas de la migraña y la cefalea en racimos además del dolor. Estos incluyen, pero no se limitan a náuseas, vómitos, rigidez en el cuello, modorra y/o fatiga, mareos, mayor sed, mayor micción, pérdida de apetito, diarrea, estreñimiento, retención de fluidos, deseo de comer, sensibilidad a la luz y/o al sonido, sensibilidad a los olores, visión borrosa, nariz congestionada, tez pálida, sensaciones de calor o frío, sudores, blandura del cuero cabelludo, prominencia de venas o arterias en las sienas, acumulación de pequeños depósitos de fluido en el cuero cabelludo o la cara y/o dificultad para concentrarse; síntomas psicológicos que incluyen, pero no se limitan a depresión, euforia, irritabilidad, agitación, ralentización mental, hiperactividad, fatiga, somnolencia, nerviosismo y/o irritabilidad; síntomas de aura que incluyen, pero no se limitan a escotomas centelleantes (un borde brillante alrededor del área de pérdida visual y luces destellantes o líneas dentadas que bloquean el campo visual), redimensionamiento visual o rediseño de objetos, adormecimiento u hormigueo de la cara, brazo o mano de un lado del cuerpo, debilidad muscular, parálisis suave de un lado del cuerpo, dificultad para hablar y/o pérdida del habla. El tratamiento de estos síntomas en la actualidad requiere un acontecimiento de administración de fármacos además del tratamiento de la cefalea. Para potenciar un tratamiento rápido y para simplificar la metodología del tratamiento que se va a realizar durante un episodio de migraña debilitante, unos productos de combinación que incluyan múltiples fármacos para tratar más de un síntoma mejorarían la norma asistencial actual.

20 La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que se ha implicado en la patogénesis de la migraña. Por ejemplo, se ha indicado que los niveles plaquetarios y plasmáticos de 5-HT varían durante diferentes fases del ataque de migraña. Al mismo tiempo, se excretan mayores cantidades en la orina durante la mayoría de los ataques de cefalea. La cefalea migrañosa y las náuseas y vómitos asociados pueden relacionarse con una disfunción de 5-HT que implica a una miríada de vías de señalización de 5-HT. En una realización de esta invención, los inventores proponen una modalidad de tratamiento que contiene una combinación de fármacos basados en 5-HT selectivos que afectan a diferentes vías de señalización. Empleados en combinación, deberían aliviar más completa y rápidamente los síntomas de la migraña. En particular, los inventores proponen la combinación de un antagonista del receptor 5-HT3 selectivo y un agonista del receptor 5-HT1 en una forma de dosificación que proporciona unos niveles sanguíneos simultáneos y rápidos de cada resto durante un ataque de migraña. Los antagonistas de 5-HT3, tales como ondansetrón y granisetron, bloquean los receptores 5-HT3 periféricamente y en la zona de activación de quimiorreceptores para evitar la respuesta emética. Los inventores creen que estos antagonistas de 5-HT3 selectivos son mejores que los antagonistas de Dz/5-HT3 mixtos, tales como metoclopramida, debido a los efectos secundarios extrapiramidales asociados con estos últimos. Los triptanos, que incluyen el sumatriptano, son ejemplos de agonistas de 5-HT1 selectivos que pueden controlar la liberación de 5-HT y otros neurotransmisores, y controlan la dilatación anómala de la arteria carótida que conduce al restablecimiento del flujo sanguíneo normal hacia el parénquima cerebral. Así, una combinación de un antagonista de 5-HT3 selectivo y un agonista de 5-HT1 facilitaría, de una forma eficaz, el tratamiento de las náuseas y el vómito y los síntomas de la cefalea asociados con la migraña. Preferiblemente, el antagonista de 5-HT3 se elige de ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron, hidrodolasetron, palonosetrón, alosetron, cilansetrón, cisaprida, renzaprida, metoclopramida, galanolactona, o sus combinaciones. Lo más preferiblemente, el antagonista de 5-HT3 es uno de granisetron, ondansetrón, o ambos.

25 Para aquellos aspectos de la invención que requieren una duración extendida de la acción, la invención puede lograr la duración requerida incluyendo dispositivos inyectores sin aguja, estando dichos dispositivos cargados con recipientes, conteniendo dichos recipientes formulaciones de alta viscosidad formadas por un fármaco farmacéuticamente activo, en la que la formulación de alta viscosidad es difícil de inyectar utilizando un dispositivo inyector sin aguja hipodérmica. Tal como se muestra en la figura 4, un dispositivo inyector sin aguja de la invención puede incluir formulaciones que tienen unas viscosidades en un intervalo relativamente amplio, tal como de 1 cS a 10.000 cS o más a aproximadamente 20 °C y todavía pueden administrar aproximadamente 0,5 ml de formulación en menos de aproximadamente 1 segundo. Esto se obtiene utilizando un dispositivo inyector sin aguja con una boquilla que tiene una abertura y una longitud de modo que puede administrarse un intervalo de volúmenes, tal como de 0,05 ml a 1,5 ml o más de una formulación que tenga una viscosidad en el intervalo de 1 cS a

aproximadamente 10.000 cS hacia afuera del inyector sin aguja a través de la boquilla y hacia el paciente en aproximadamente 1 segundo o menos, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 segundos. El inyector puede emplear una configuración de boquilla en el inyector sin aguja que tenga una proporción de orificio/longitud sustancialmente mayor que una aguja, haciendo que sea posible reducir o eliminar sustancialmente los efectos de la resistencia aerodinámica viscosa que resultan de un flujo laminar totalmente desarrollado y, por tanto, administrar de forma segura, conveniente y reproducible el inyectado independientemente de la viscosidad de la formulación. Esta configuración puede minimizar el impacto de la viscosidad sobre ciertos parámetros de administración, tales como el tiempo de administración, la velocidad de la administración, la velocidad del medicamento administrado, la profundidad de penetración y la reproducibilidad de la administración. Una clave para lograr esto es la minimización de la proporción de la longitud del orificio al diámetro de salida del orificio. Esta proporción es menor que 10, preferiblemente menor que 7, más preferiblemente menor que 5, lo más preferiblemente de aproximadamente 2. El método incluye cargar una formulación líquida en un dispositivo inyector sin aguja. Esta carga puede producirse en el sitio de los cuidados, pero para el tratamiento de la migraña se realiza preferiblemente en la fábrica. La formulación está formada por un fármaco farmacéuticamente aceptable o, más preferiblemente, fármacos en un vehículo. La formulación tiene una viscosidad tal como se describe en la presente, que para los depots o muchas formulaciones de liberación sostenida es preferiblemente de aproximadamente 5 cS o más a aproximadamente 20 °C. Cuando la formulación se carga en el inyector sin aguja, aproximadamente 0,1 ml de la formulación o más, preferiblemente de aproximadamente 0,5 ml de la formulación se extrusiona del dispositivo en un chorro estrecho a través de la boquilla de salida del dispositivo. El chorro se extrusiona a una velocidad tal que el chorro perfora la piel del paciente. Los 0,5 ml de la formulación se extrusionan de la boquilla del dispositivo a través de la piel en aproximadamente 1 segundo o menos, más preferiblemente en menos de aproximadamente 0,1 segundos.

La formulación puede incluir partículas, tales como micropartículas, y puede incluir un agente que afecta a la viscosidad de la formulación que puede potenciar la viscosidad o disminuir la viscosidad, según sea necesario. Estos agentes potenciadores de la viscosidad se describen en la patente de EEUU 6.667.061 e incluyen compuestos, tales como carboximetilcelulosa de sodio. La formulación también puede incluir agentes humectantes u otros componentes que pueden encontrarse en general en las formulaciones inyectables. La invención incluye recipientes que están específicamente diseñados para su uso en relación con dispositivos inyectores sin aguja, teniendo cargados dichos recipientes en su interior las formulaciones de la invención que son particularmente adecuadas para la inyección de la manera descrita anteriormente en la presente. Algunas formulaciones se diseñan de tal forma que cuando la formulación se inyecta, la viscosidad de la formulación aumenta debido a que la temperatura corporal forma un implante sólido o semisólido dentro del paciente. Estas formulaciones son útiles en particular con respecto a proporcionar una liberación controlada del fármaco contenido dentro de la formulación.

Se emplean sistemas de administración del fármaco de liberación controlada ("controlled release", CR) para mejorar la respuesta terapéutica proporcionando unos niveles sanguíneos que son más terapéuticamente útiles, y habitualmente más constantes y estables comparados con las formas de dosificación de liberación inmediata. Estos pueden producir una reducción en las reacciones adversas puesto que a) puede ser necesaria una menor cantidad de fármaco, b) el fármaco puede dirigirse al sitio *in vivo* evitando altos niveles sistémicos, o c) son necesarias unas menores concentraciones máximas plasmáticas. Como consecuencia de la liberación dirigida y controlada, el cumplimiento por parte del paciente puede mejorar debido a unas menores frecuencias de dosificación y unos regímenes de dosificación más simples. Con el transporte dirigido y unos niveles más controlados, sostenidos y predecibles también puede potenciarse la eficacia. Los sistemas de administración de fármacos parenterales CR incluyen, pero no se limitan a suspensiones, liposomas, microesferas, geles, polímeros e implantes. Pueden utilizarse microesferas diminutas y dispositivos implantables más grandes para modificar la liberación a lo largo de periodos de días a meses, e incluso años. Estos sistemas de administración se están utilizando cada vez más en la industria farmacéutica para administrar fármacos para el tratamiento o la prevención de una diversidad de enfermedades.

Además, muchas empresas farmacéuticas han desarrollado o están desarrollando formulaciones de liberación sostenida para conseguir un mejor efecto farmacológico y/o una menor frecuencia de inyección.

Sin embargo, es difícil formular muchas de estas moléculas en disoluciones estables que estén lo suficientemente concentradas como para inyectar una dosis de un tamaño razonable (<1 ml). Estas formulaciones también son, en general, muy viscosas; algunas incluso son de tipo gel con una viscosidad de muchos poises. Esto significa que son poco prácticas de inyectar empleando una jeringa y una aguja convencionales.

Viscosidad frente a tiempo de inyección

Se realizó un ensayo de laboratorio para comprender las dificultades de inyectar líquidos viscosos empleando una jeringa y una aguja, y para determinar si la teoría es aplicable. Fluidos viscosos fueron obligados a pasar a través de una aguja utilizando una jeringa de accionamiento manual y se registró el tiempo de inyección para una fuerza aplicada concreta. Los detalles experimentales y los resultados se describen en detalle en la sección experimental.

Los resultados de este estudio indican que los inyectores sin aguja con una boquilla que tiene una proporción de orificio/longitud sustancialmente grande, comparado con una aguja convencional, y que son capaces de administrar formulaciones a una alta presión impulsora, tiene el potencial de administrar líquidos que son miles de veces más

viscosos que los que pueden administrarse empleando una aguja y una jeringa.

Mejor perfil de liberación del fármaco para formulaciones de erosión de superficies

5 Cuando se inyectan con una jeringa y una aguja, la mayoría de los depots forman un depot sustancialmente esférico. Por contraste, un inyector sin aguja puede formar una forma compleja, más extendida, con una mayor proporción de superficie a volumen que una esfera. Un depot esférico es menos preferido para los sistemas de erosión de superficies, porque a medida que el depot se erosiona, la superficie específica disminuye a medida que disminuye el volumen. Una forma preferida sería una lámina o una forma similar a una lámina. Este tipo de forma no disminuye sustancialmente su superficie específica a medida que el depot se erosiona. Por tanto, los inyectores sin aguja tienen la capacidad de realmente mejorar la cinética de liberación del fármaco en un depot, lo cual resulta en una velocidad más constante de liberación del fármaco.

10 Los ejemplos de sistemas de erosión de superficies incluyen familias de polímeros de polianhidridos y poliortoésteres. En 1985, Langer *et al.* desarrollaron el poli anhídrido poli(ácido [bis(p-carboxifenoxi)]propansebácico) (P(CPP:SA)), un polímero extremadamente hidrófobo con erosión controlada por la superficie. El polifeprosano 20 con un implante de carmustina (oblea Gliadel®) entró en el mercado de EEUU en 1996, y hoy está aprobado en varios países del mundo. Se han indicado estudios en los que se emplearon poliortoésteres para aplicaciones de moléculas pequeñas y también de macromoléculas (Heller *et al.*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50 (2000), 121±128; patente de EEUU n.º 6.667.371).

Dolor durante la inyección

20 El dolor y las molestias en el sitio de inyección pueden provocar el rechazo del paciente a las inyecciones depot (J. Clin. Psychiatry, noviembre 2001, 62(11):855-859). Los autores mostraron un estudio en el que se evaluaron para el dolor inyecciones depot de acción a largo plazo de medicaciones antipsicóticas para pacientes que padecen esquizofrenia. Las inyecciones depot provocaron dolor, que fue máximo inmediatamente después de la inyección. Existe una correlación entre el dolor en el sitio de inyección indicado y el efecto que produce sobre la actitud del paciente hacia la inyección depot, según lo menciona el paciente.

25 Según el inserto en el envase de Nutropin Depot, en estudios que implicaron a 138 pacientes pediátricos tratados con Nutropin Depot, las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones en el sitio de la inyección, que aparecieron en casi todos los pacientes. De media, se indicaron de 2 a 3 reacciones adversas en el sitio de la inyección por inyección. Estas reacciones incluyen nódulos (61% de las inyecciones), eritema (53%), dolor después de la inyección (47%), dolor durante la inyección (43%), formación de hematomas (20%), picor (13%), lipoatrofia (13%) e hinchamiento o hinchazón (8%). La intensidad de estas reacciones generalmente se clasificó como de suave a moderada, y el dolor durante la inyección a veces se indicó como grave (7%). Cooper *et al.* (*Anaesthesia*, volumen 55, n.º 3, página 247, marzo 2000) indicaron un dolor durante la inyección significativamente menor con el inyector sin aguja que con la aguja de 25G.

35 En un estudio que incluyó la comparación del dolor entre la administración sin aguja y la administración con jeringa y aguja empleando una escala análoga visual, 60% de los sujetos no indicaron dolor durante la inyección con el inyector sin aguja, comparado con 30% de los sujetos con jeringa y aguja. El 41% de los sujetos indicaron unos niveles de dolor de 4 o menor, mientras que 65% de los sujetos indicaron este grado de dolor con jeringa y aguja (Stout *et al.*, *Drug Delivery Technology*, abril 2004, vol. 4, n.º 3).

Formulaciones de liberación controlada viscosas

40 En la presente se describe una serie de compuestos específicos, así como descripciones genéricas de compuestos que pueden utilizarse en el tratamiento de la migraña, preferiblemente con un inyector sin aguja. Además, en la presente, numerosas patentes y publicaciones que se incorporan como referencia se indican para mostrar otras formulaciones que pueden utilizarse en conexión con la invención. Sin embargo, es importante advertir que ciertos aspectos de la invención se dirigen a formulaciones de alta viscosidad y que estas formulaciones de alta viscosidad, en general, son formulaciones que se comportan de una manera tal como se muestra en la figura 4.

45 Específicamente, la formulación tendrá una viscosidad a aproximadamente 20 °C que se encuentra en el intervalo de 1 a aproximadamente 10.000 cS, y puede administrarse mediante un dispositivo inyector sin aguja en aproximadamente 1 segundo o menos. Los ejemplos de formulaciones específicas incluyen las formulaciones que tienen una viscosidad en el intervalo de 100 a aproximadamente 10.000 cS a aproximadamente 20 °C, y las formulaciones que pueden administrarse (0,5 ml) con un dispositivo inyector sin aguja en aproximadamente 0,1 segundos o menos. En general, cuando estas formulaciones se administran mediante una inyección con una aguja hipodérmica, la inyección requiere aproximadamente 10 segundos o más. Por consiguiente, las formulaciones y los compuestos descritos a continuación deben ser estudiadas y consideradas por los expertos en la técnica con consideración a obtener unos niveles de viscosidad deseados, de modo que la formulación (0,5 ml) pueda ser

50 administrada empleando un dispositivo inyector sin aguja en aproximadamente 0,1 segundos y no pueda ser administrada con facilidad con un dispositivo de inyección con aguja hipodérmica en este corto periodo de tiempo o, más específicamente, aquellas formulaciones en las que el dispositivo inyector con aguja hipodérmica requiera más de 1 segundo, más de 2 segundos, más de 3 segundos o más de 10 segundos para completar la inyección.

Un ejemplo de una formulación de polímeros de liberación sostenida que puede administrarse mediante una inyección sin aguja puede emplear poliortoésteres como vehículo. Por ejemplo, véanse las patentes de EEUU n.^{os} 4.304.767, 4.957.998, 5.968.543 y el documento WO 02/092661, así como Adv. Polymer Sci., 107, 41-92 (1993), y las referencias citadas en estos. Se ha indicado que las viscosidades de estos polímeros de liberación controlada están en la zona de 1.500 cP (véase Biomaterials, 23, 2002, 4397-4404). Fueron necesarias unas fuerzas considerablemente mayores para polímeros de mayor peso molecular (véase Adv. Drug Del Reviews, 53, 2001, 45-73).

Las formulaciones de liberación sostenida pueden comprender polímeros, que pueden ser copolímeros o conjugados formados por poliortoésteres. Las formulaciones de la invención pueden incluir un polímero seleccionado del grupo que consiste, pero no se limita a poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros del ácido láctico y ácido glicólico, y sus mezclas. Las formulaciones de la invención pueden incluir un material polimérico seleccionado del grupo que consiste, pero no se limita a copolímeros del ácido láctico y ácido glicólico, y sus mezclas.

En una realización de la invención, la formulación es capaz de formar un depot.

En una realización de la invención, la formulación está en una forma polimérica, copolimérica o conjugada empleando péptido u otros conjugados, en la que los polímeros, copolímeros o conjugados están formados por metacralato, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por caprolactona, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por quitosano, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por polianhídridos, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por polietilenglicol, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por polifosfoésteres, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por polifosfosfacenos, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por dextrano u otros carbohidratos o azúcares, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por dendrímero u otros polímeros en estrella, tales como fulerenos, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están en una forma coloidal o en suspensión, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están en una forma reticulada o están presentes como cristales o nanocristales, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados son partículas o nanopartículas de fosfato de calcio, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por poliésteres, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por ácido hialurónico, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por colágeno, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por gelatina, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por dextrano, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por anfífilos, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por lípidos y diversos aglomerados físicos de lípidos con o sin híbridos de polímeros que incluyen, pero no se limitan a liposomas, formas hexagonales, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por metacrilamidas, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por óxidos de polietileno, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por lípidos emulsionables, o en la que el material vehículo líquido no hidrosoluble y no polimérico es acetato isobutirato de sacarosa, o en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están formados por fosfato de calcio, o en la que está formada, pero sin limitación, por constituyentes de carbohidratos o azúcares poliméricos, encapsulados, dispersados o suspendidos, o en la que la formulación es en una suspensión de aceite, o la formulación está en forma de cristales líquidos.

Liposomas

Los vehículos de fosfolípidos, como sistemas de administración de fármacos, fueron propuestos como "liposomas" en 1965 por Bangham (Bangham *et al.*, J. Mol. Biol., 13 (1) (1965), 238-252). A principios de años noventa, tres productos para la inyección intravenosa entraron en el mercado: una preparación liposómica de anfotericina B (Ambisome®) para el tratamiento fúngico sistémico, y dos formulaciones liposómicas quimioterapéuticas, doxorubicina liposómica (Doxil®) y daunorubicina liposómica (Daunosome®).

Se ha demostrado que los liposomas pegilados tienen una larga semivida en la circulación. La vasopresina atrapada en liposomas pegilados de largo tiempo en circulación sigue siendo bioactiva un mes después de la inyección intravenosa.

Una nueva estrategia que no emplea liposomas unilaminares o multilaminares se basa en partículas esféricas microscópicas compuestas por cientos de cámaras acuosas no concéntricas que encapsulan al fármaco que se va a administrar (sistema DepoFoam®). Estos liposomas multivesiculares (1-100 μm) contienen múltiples compartimentos acuosos internos no concéntricos y conducen a un aumento en la eficacia de la encapsulación. Después de la inyección subcutánea, se demostró que la liberación de los péptidos y proteínas encapsuladas se prolongaba hasta 7 días para la insulina y hasta 3 semanas para la formulación de leuprolida (Ye, Q *et al.*, DepoFoam Technology, J. Control. Rel., 64 (1-3) (2000), 155-166).

La empresa Novosom AG ha patentado un nuevo sistema depot basado en liposomas para proteínas y péptidos (Cagicles®). Estos depots se producen mediante un método en dos etapas: en primer lugar, las proteínas se disuelven en un medio acuoso y después se añaden a disoluciones de sustancias formadoras de membranas, que se seleccionan de modo que las membranas resultantes entran en una reacción mútua reversible con la proteína.

Este proceso de condiciones suaves permite aumentar la velocidad de encapsulación en más del 30% de la proteína incorporada. Además, es factible una liberación de la proteína sostenida durante un mes después de la inyección subcutánea o intramuscular de los depots Cagicles (Panner, S., Novosom AG, solicitud n.º 2000-EP11079, patente n.º WO 2001034115 (2000)). Estos estudios han demostrado la aplicabilidad básica de los liposomas. Los beneficios de la solubilidad de los liposomas son muy conocidos y han sido indicados.

5 Microesferas y nanopartículas de lípidos

Las nanopartículas de lípidos sólidas (SLN) representan un sistema vehículo coloidal que se basa principalmente en triglicéridos. Debido a su naturaleza hidrófoba y su pequeño tamaño, las SLN pueden ser más apropiadas para la incorporación en fármacos lipófilos, que pueden disolverse con facilidad en la mezcla fundida. Por ejemplo, solo pueden incorporarse pequeñas cantidades de lisozima en diversos lípidos (Almeida *et al.*, Int. J. Pharm., 149 (2) (1997), 255-265). Las nanopartículas de lípidos sólidas presentan un potencial para la encapsulación de fármacos con baja solubilidad (por ejemplo, paclitaxel), para la aplicación de SLN con la superficie modificada en el transporte dirigido de fármacos, o quizá para su uso como adyuvante para vacunas. Además, puede establecerse la hipótesis de que las SLN puedan aplicarse para la administración oral de fármacos en forma de dispersiones acuosas, o que puedan utilizarse, de modo alternativo, como aditivos en formas de dosificación tradicionales, tales como comprimidos, cápsulas o gránulos.

La patente de EEUU n.º 6.227.413 describe una microesfera biodegradable que presenta una matriz, comprendiendo dicha matriz al menos un tipo de polímero biodegradable, y al menos un tipo de lípido; y una sustancia fisiológicamente activa que puede liberarse de la microesfera biodegradable.

20 Cristales líquidos

El documento EP 0 767 656 B1 describe una composición farmacéutica que está basada en glicerol-éster y que contiene diacil glicerol, así como un fosfolípido o fosfolípidos, o un grupo polar que contiene agua, glicerol, etilenglicol o propilenglicol. Las proporciones entre los componentes se ajustan para formar una fase L2 o una fase cristalina líquida, estando el material biológico disperso o disuelto en la fase L2 o cristalina líquida.

25 Suspensiones de aceite

En general, la viscosidad de los medios oleosos es considerablemente mayor que la viscosidad de una fase acuosa, tal como un tampón. Por tanto, la liberación del fármaco puede prolongarse formando suspensiones de aceite. Además, la viscosidad del vehículo oleoso puede aumentar aún más mediante la adición de agentes gelificantes, tales como monoestearato de aluminio, permitiendo así el control de ciertos parámetros del proceso, como la solubilidad del fármaco y la velocidad de transferencia del fármaco. Otro aspecto importante en el empleo de aceites como vehículos del fármaco se refiere al coeficiente de distribución de los compuestos en el medio oleoso y el tejido circundante. Un fármaco lipófilo con un alto coeficiente de distribución se acumulará principalmente en el medio oleoso y producirá una mayor desaceleración de las acciones del fármaco eficaz.

Durante varios años, diversos péptidos y proteínas se han dispersado en aceites para formar formulaciones de liberación sostenida. Nestor *et al.* patentaron, en una fecha tan temprana como 1979, el desarrollo de formulaciones depot inyectables de acción a largo plazo para análogos de superagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH), aplicando aceites tales como aceite de cacahuete o aceite de sésamo, y un agente gelificante, tal como estearato de aluminio (Nestor *et al.*, Syntex Inc., patente de EEUU n.º 4.256.737 (1979)).

Hidrogeles

Los hidrogeles termorreversibles son de gran interés en la administración de fármacos. Estos incluyen materiales de gel termosensibles, que incluyen copolímeros en bloque de polietilenglicol/polipropilenglicol (poloxámeros), copolímeros en bloque de polietilenglicol/polibutilenglicol, poloxámero-g-poli(ácido acrílico) y copolímeros de N-isopropilacrilamida que muestran una transición de sol a gel en disoluciones acuosas. Los copolímeros en dibloque de poli(óxido de etileno) (PEG) y poli(ácido láctico) (PLA) y los copolímeros en tribloque de PEG-PLGA-PEG también se emplean como hidrogeles alternativos que pueden proporcionar sistemas de administración de fármacos inyectables y biodegradables bajo condiciones fisiológicas. Algunos polímeros naturales, que incluyen gelatina, agarosa, amilasa, amilopectina, derivados de celulosa, carragenanos y gelano, muestran un comportamiento de gelificación termorreversible. Algunos derivados de celulosa de polímeros naturales, tales como metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, muestran un comportamiento de termogelificación inversa (gelificación a temperaturas elevadas). La viscosidad de estos hidrogeles es un problema para la administración parenteral. La viscosidad de estos hidrogeles puede ser extremadamente alta a bajas velocidades de cizallamiento (Eur. J. of Pharm. and Biopharm., 59, 2005, 333-342). El polihidroximetacralato se emplea ampliamente en las formulaciones de hidrogeles (Peppas *et al.*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50, 2000, 27). La patente de EEUU n.º 6.602.952 describe una estructura polimérica que comprende un poli(óxido de alquileo) multifuncional, tal como un derivado de polietilenglicol, reticulado covalentemente a un polímero seleccionado del grupo que consiste en quitosano y conjugados de quitosano y un poli(óxido de alquileo) monofuncional, tal como metoxipolietilenglicol. En medios acuosos, la estructura polimérica forma un hidrogel.

Formulaciones depot e implantables

Los dispositivos de administración de fármacos implantables proporcionan una herramienta terapéutica atractiva para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y trastornos, en especial cuando también se añade un efecto de liberación sostenida a la terapia. Se han desarrollado diversos dispositivos de administración de fármacos implantables y se basan en diferentes mecanismos para lograr el movimiento del fármaco desde un depósito hasta el sitio de tratamiento. La patente de EEUU n.º 4.938.763 describe un método para formar un implante *in situ* disolviendo un polímero termoplástico hidrosoluble no reactivo en un disolvente hidrosoluble biocompatible para formar un líquido, colocando el líquido dentro del cuerpo, y dejando que el disolvente se disipe para producir un implante sólido. La patente de EEUU n.º 5.747.058 describe una composición para la liberación controlada de sustancias que incluye un material vehículo líquido de alta viscosidad hidrosoluble y no polimérico con una viscosidad de al menos 5.000 cP a temperatura corporal que no cristaliza puro bajo condiciones ambientales o fisiológicas.

Administración de macromoléculas

Las formulaciones de proteínas a altas concentraciones también pueden tener propiedades físicas que afectan a la capacidad para administrar el fármaco de proteína con facilidad. Por ejemplo, las preparaciones de mayor viscosidad pueden ser difíciles de administrar mediante inyección. Las jeringas para la inyección SC a menudo están equipadas con agujas de calibre 26 o 27 (J. of Pharmaceutical Sciences, volumen 93, n.º 6, pp. 1390-1402).

Las proteínas, tales como los anticuerpos monoclonales, a menudo se administran con regímenes de dosificación frecuentes y a altas dosis (varios mg/kg). Dos anticuerpos, Rituxan1 y Herceptin1, que han sido aprobados para el tratamiento del cáncer, se administran por vía intravenosa en hospitales, pero se están desarrollando varios programas para el uso de anticuerpos monoclonales para tratar enfermedades que puedan requerir una administración para paciente externos, y por tanto requieren el desarrollo de una vía de administración SC. Los tratamientos con dosis altas, por ejemplo, más de 1 mg/kg o 100 mg por dosis, requieren el desarrollo de formulaciones a concentraciones mayores que 100 mg/ml, debido al pequeño volumen (<1,5 ml) que puede administrarse a través de las vías SC (J. of Pharmaceutical Sciences, volumen 93, n.º 6, pp. 1390-1402).

La patente de EEUU n.º 6.541.606 describe cristales de proteínas o formulaciones de cristales que están encapsulados dentro de una matriz que comprende un vehículo polimérico para formar una composición. Las formulaciones y las composiciones potencian la conservación de la estructura terciaria biológicamente activa nativa de las proteínas y crean un depósito que puede liberar lentamente la proteína activa dónde y cuándo sea necesario.

30 Sistemas conjugados

Los sistemas de vehículos poliméricos pueden tener ciertas ventajas sobre los vehículos no poliméricos en términos de evitar la captación por macrófagos. Debido a que los liposomas son vesículas esféricas formadas por fosfolípidos son partículas, estos pueden ser captados por macrófagos. Pueden encontrarse unos niveles elevados en el hígado y el bazo, incluso cuando a los liposomas se le proporciona una característica de "ocultación" revistiéndolos con PEG. Por su parte, los anticuerpos tienen la desventaja de que la mayoría de los receptores sobre células tumorales también están presentes en células normales, lo cual dificulta encontrar receptores que sean exclusivos del cáncer.

Por contraste, los polímeros hidrosolubles permiten trabajar con una única molécula, en lugar de una partícula grande. Para evitar el hígado y el bazo, pueden emplearse polímeros hidrófilos no cargados, tales como PEG y N-(2-hidroxipropil)metacrilamida. Cuando estos polímeros están hidratados pueden circular en la sangre durante periodos de hasta aproximadamente 24 horas (C&E News, volumen 80, n.º 34, 39-47).

Los ejemplos de otros sistemas conjugados incluyen la pegilación. La pegilación disminuye la velocidad de eliminación de la corriente sanguínea aumentando el peso molecular aparente de la molécula. Hasta un cierto tamaño, la velocidad de filtración glomerular de las proteínas es inversamente proporcional al tamaño de la proteína. Una menor eliminación puede conducir a una mayor eficacia frente al material no pegilado (véase Conforti *et al.*, Pharm. Research Commun., vol. 19, pg. 287, 1987; y Katre *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 84, pg. 1487, 1987). La conjugación puede realizarse *in vitro* o *in vivo*.

El documento WO2005034909A2 describe un polímero hiperramificado unido a un núcleo y un resto biológicamente activo. El resto biológicamente activo está unido al núcleo por medio de un conector L sustancialmente no enzimáticamente escindible. La composición puede emplearse para administrar el resto biológicamente activo a su diana.

La patente de EEUU n.º 6.946.134 describe proteínas terapéuticas condensadas con albúmina o fragmentos o variantes de la albúmina que muestran una mayor caducidad y/o mayor actividad terapéutica en disolución. El papel de la albúmina como molécula vehículo y su naturaleza inerte son propiedades deseables para su uso como vehículo y transportador de polipéptidos *in vivo*. El uso de la albúmina como componente de una proteína de fusión de albúmina como vehículo para diversas proteínas se ha sugerido en los documentos WO 93/15199, WO 93/15200, y EP 413 622. El uso de fragmentos N-terminales de HA para fusiones a polipéptidos también se ha propuesto (documento EP 399 666).

La patente de EEUU n.º 5.367.051 describe polímeros que contienen amina funcionalizados con fulereno y monómeros polimerizables caracterizados por una alta termoestabilidad, es decir, capaces de soportar una temperatura de al menos aproximadamente 300 °C, cuando están en forma polimerizada. Los grupos fulereno están unidos a los polímeros a través de los grupos amina sobre el polímero.

5 Dendrimeros

Los dendrimeros son estructuras poliméricas bien definidas. Los dendrimeros se basan en estructuras hiperramificadas repetidas que emanan desde un núcleo central (documento US 4.507.466). Los dendrimeros típicos se basan en poliamidoamina (PAMAM), polietilenimina (PEI), polipropilenimina y polilisina. Estas macromoléculas sintéticas se ensamblan de una manera discontinua, añadiendo cada ciclo de reacción otra capa, o "generación", de ramificaciones. Los dendrimeros pueden obtenerse de modo sintético mediante una síntesis discontinua divergente ("de abajo arriba") o convergente ("de arriba abajo"). El componente estructural central es la unidad de núcleo a partir de la cual los dendrimeros hiperramificados se extienden de una forma radialmente simétrica. El núcleo puede proporcionar al menos dos grupos reactivos para la conjugación del dendrímero, también puede tener naturaleza heterofuncional y pueden emplearse grupos protectores. En este último caso, el dendrímero puede ensamblarse y después un compuesto invitado puede conjugarse con un núcleo de anilina por medio de químicas ortogonales (documento WO 88/01180). El núcleo y los dendrimeros forman el interior o el esqueleto de un dendrímero. Como consecuencia de la simetría esférica apoyada por el agrupamiento estérico, los grupos terminales de las hiperramificaciones definen el exterior. En dendrimeros de generación más alta, las ramificaciones terminales forman cubiertas bastante densas y se han descubierto huecos internos flexibles. Se entiende que, para un dendrímero dado, estas cavidades están rellenas por grupos terminales retroplegados y moléculas de disolvente muy coordinadas. Los dendrimeros están relacionados con las micelas, que también son adecuadas, de modo similar, para compuestos hidrófobos complejos. Pero, por contraste, muestran mayor orden estructural, debido a su naturaleza monomolecular y la ausencia de un equilibrio dinámico de diversas especies. Los compuestos sintéticos solo pueden difundir hacia el interior de los dendrimeros si se cumplen ciertos requisitos estructurales, tales como rigidez conformacional y forma plana, así como la distribución de cargas, tal como afinidad por aminas terciarias. Diversos compuestos apolares, tales como pireno o naftaleno, han sido encapsulados en dendrimeros.

En los documentos US 5.714.166 y WO 95/24221 se describen conjugados de dendrímero-proteína. Dendrimeros PAMAM de G4 se acoplan covalentemente a través de sus grupos funcionales terminales a insulina, insulina marcada de modo fluorescente, avidina, anticuerpos monoclonales y bradiquinina. Los grupos reactivos empleados para la conjugación solo están presentes en la superficie de los dendrimeros y, por tanto, cualquier aducto covalente generado por el método indicado estará asociado con el exterior de los dendrimeros.

Los dendrimeros PAMAM contienen grupos amina libres sobre sus superficies y pueden asociarse con facilidad al ADN a través de interacciones electrostáticas.

El documento WO 01/07469 detalla dendrimeros de polipéptidos hidrosolubles constituidos por los aminoácidos ornitina y glicina. La solicitud de patente también describe la encapsulación no covalente de un oligosacárido, la heparina, mediante la dendrimerización del núcleo del dendrímero en presencia de heparina bajo condiciones suaves. El oligosacárido se libera del dendrímero mediante una ruptura inducida por la luz de los enlaces lábiles a W dentro del esqueleto dendrítico. La estructura de núcleo empleada en este caso es tris(2-maleimidoetil)amina.

Otros sistemas poliméricos

Passirani *et al.* evaluaron el uso de heparina, dextrano y metacralato de metilo en una estrategia biomimética para el desarrollo de vehículos de fármaco que escapen a la captura temprana por fagocitosis (Passirani *et al.*, Pharm. Res., 1998, 15, 1046).

La síntesis de copolímeros en bloque e injertados híbridos de polifosfacenos y poliestireno es una manera de combinar los atributos de ambos polímeros y generar nuevas propiedades. Muchas de las propiedades valiosas de los respectivos homopolímeros de fosfaceno y estireno pueden combinarse sin sacrificar las propiedades globales de estado sólido o disolución de ambos polímeros de poliestireno y polifosfaceno. La patente de EEUU n.º 6.392.008 describe estas composiciones de polímeros que contienen polifosfaceno.

La patente de EEUU n.º 5.176.907 describe poli(fosfoéster-uretanos) biocompatibles y biodegradables, composiciones que comprenden los poli(fosfoéster-uretanos), y métodos para su uso como un dispositivo de administración de fármacos y como un implante.

Inyectores sin aguja

Los dispositivos inyectores específicos que pueden utilizarse con la presente invención incluyen, pero no se limitan a inyectores elegidos de IntraJect®, Biojector 2000, Iject®, Intelliject, Injex, HSI 500, Medijector Vision, Mini-Ject, PenJet®, Vitajet, PMED, Avant Guardian 101, Activa, Antares, Ypsomed, Medjet, The Medical House, Am-O-Jet™, Crossject™, DermoJet® & Vacci-Jet, Hyjettor™, IM-O-JET™, y LectraJet™.

La inyección sin aguja de medicaciones y vacunas representa una vía de administración alternativa que es eficaz

como aguja y jeringa pero que no presenta muchos de sus problemas. Este método de inyección utiliza un chorro fino de medicación a alta presión para penetrar la piel. La ausencia de agujas hipodérmicas en el proceso de inyección elimina el potencial de lesiones por punciones de la aguja y simplifica la eliminación, así como elimina la activación visual significativa de la fobia a las agujas. La rapidez de las inyecciones sin aguja (generalmente 0,5 segundos o menos) también potencia la aceptación y el cumplimiento por parte del paciente.

Los diferentes dispositivos sin aguja que se emplean en la actualidad pueden distinguirse por la fuente de energía para la inyección, por ejemplo, un muelle mecánico, gas comprimido. o una reacción química. Cada uno de estos diseños tiene ventajas y desventajas concretas.

Los dispositivos accionados mediante un muelle mecánico tienen la ventaja de ser relativamente baratos y duraderos. Las desventajas de los inyectores de tipo muelle mecánico surgen de la cantidad limitada de fuerza que puede generar un muelle enrollado, que hasta cierto punto reduce la versatilidad de este tipo de inyectores.

Los ejemplos de dispositivos de inyección sin aguja accionados mecánicamente por un muelle incluyen el Activa AdvantaJet, que está diseñado principalmente para la inyección subcutánea de 0,5-50 unidades de insulina. El Equidyne Injex está dirigido principalmente al mercado de la diabetes y puede administrar 0,02-0,5 ml de insulina por vía subcutánea. El uso de Injex para administrar vacunas también se está explorando (Sarno M. J. *et al.*, 2000, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 19:839-842). El Bioject/Vitajet 3 fue desarrollado originariamente para la inyección subcutánea de insulina y, en fechas recientes, ha sido adaptado por Serono como plataforma de administración para sus formulaciones Saizen (Silverstein *et al.*, 2001, *Endocrine*, 15:15-17) y Serostim (Murray *et al.*, 2001, *Today's Therapeutic Trends*, 19:137-155) de la hormona del crecimiento humana recombinante. La administración sin aguja de la hormona del crecimiento tiene un atractivo considerable desde la perspectiva de la aceptación y el cumplimiento en el mercado pediátrico (Saizen) y una mayor seguridad para inyectar a pacientes VIH-positivos (Serostim).

El Antares/Medi-Jector VISION es un dispositivo accionado por un muelle mecánico previsto para inyecciones subcutáneas de 2 a 50 unidades de insulina (Bremseth *et al.*, 2001, *Diabetes Technol. Ther.*, 3:225-232). Los dispositivos Medi-Ject también han demostrado ser eficaces para administrar otras medicaciones (Verrips *et al.*, 1998, *Acta Paediatr.*, 87(2):154-158) y vacunas de ADN (Anwer *et al.*, 1999, *Pharm. Research*, 16:889-895). El Medijector VISION emplea una jeringa sin aguja transparente reemplazable que está disponible en tres tamaños de orificio. El cambio del tamaño del orificio modula la presión de inyección para ajustarse a las diferencias en el espesor y penetrabilidad de diversos tipos de piel y localizaciones anatómicas. Otros dispositivos Medijector similares están comercializados para administrar la hormona del crecimiento humana recombinante (G. H., Hirasing *et al.*, 1998, *Acta Paediatr.*, 87(2):154-158).

Los dispositivos accionados por gas presentan las ventajas de la fuerza más sostenida proporcionada por el gas comprimido con relación a un muelle mecánico. Así, pueden administrarse volúmenes mayores de inyección (hasta 1,0 ml) a través de la vía subcutánea o intramuscular. La principal desventaja de los dispositivos accionados por gas es que, a diferencia de un muelle, la fuente de energía puede agotarse y, por tanto, debe reemplazarse periódicamente.

Los ejemplos de dispositivos de inyección accionados por gas incluyen el Biojector 2000 accionado por CO₂, y sus ventajas incluyen versatilidad, puesto que puede proporcionar inyecciones intramusculares (IM) y subcutáneas (SC) de volúmenes que varían de 0,1 a 1,0 ml (Stout R., Miller R., 1997). Visionary Medical Products fabrica el PenJet, un pequeño inyector desechable que emplea ampollas prerrellenas para administrar hasta 0,5 ml de medicación. La activación del dispositivo es piezosensible, lo cual asegura que el usuario aplica la cantidad de fuerza apropiada cuando administra una inyección. Para proporcionar una mayor comodidad, National Medical Products ha desarrollado el J-Tip, un inyector desechable accionado por CO₂ diseñado para administrar inyecciones subcutáneas de 0,02 a 0,25 ml de insulina. También se ha evaluado la inyección de lidocaína y heparina de bajo peso molecular con el J-Tip (Hollingsworth S. J. *et al.*, 2000, *Ann. R. Coll. Surg. Eng.*, 82:428-431).

La patente de EEUU n.º 5.911.703 describe un inyector de chorro de dos etapas de la presente invención que incluye, en combinación, una unidad de jeringa, un mecanismo impulsor para hacer avanzar al émbolo de la jeringa en una secuencia en dos etapas, y un compartimento de succión que rodea un tubo de inyección de la jeringa. El mecanismo impulsor incluye una varilla de empuje colocada longitudinalmente colineal con el émbolo de la jeringa, cuando la unidad de jeringa está conectada operablemente con el mecanismo impulsor. Por consiguiente, el avance del émbolo hacia la cámara de la jeringa es provocado por el movimiento de la varilla de empuje. Según la presente invención, la varilla de empuje es impulsada por dos muelles separados, que están unidos a la varilla de empuje, y que están colocados coaxialmente alrededor de la varilla de empuje. De modo específico, el primero de los dos muelles coaxiales es un muelle de impulso que se caracteriza por una constante de muelle relativamente alta y por el hecho de que está calibrado para que tenga una distancia de acción relativamente corta. En comparación con el primer muelle, el segundo muelle, un muelle de perfusión, tiene una constante de muelle menor y una distancia de acción más larga.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo preparar y utilizar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención, ni pretenden indicar que los siguientes experimentos sean todos los experimentos realizados ni los únicos. Se ha intentado asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero deben suponerse algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular numérico medio, la temperatura está en grados centígrados, y la presión es la presión atmosférica o cercana a esta.

Ejemplo 1: Viscosidad frente a tiempo de inyección

Se realizaron dos ensayos para determinar el tiempo de inyección de fluidos viscosos con Intraject y una jeringa con aguja. Los fluidos viscosos utilizados en los ensayos fueron una gama de aceites de silicona de Dow Corning con diferente viscosidad. Para la jeringa con aguja, una gama de fluidos fueron eyectados de modo manual y se registraron los tiempos, y para Intraject se empleó un detector de fuerza instrumentado para medir el tiempo de inyección para todas las viscosidades disponibles, aunque se empleó un video de alta velocidad para el fluido más espeso porque no fluía de modo apropiado por el detector de fuerza y así no producía lecturas utilizables.

Para el ensayo con aguja se empleó una jeringa de 3 ml y una aguja de 23G; la aguja tenía un diámetro interno de 0,38 mm y es el tamaño de aguja disponible más cercano al del orificio del Intrajet (0,3 mm). La aguja tenía una longitud de 31 mm y la jeringa tenía un área de sección transversal interna de 58,5 mm². La formulación líquida en una cantidad de 0,5 ml con unas viscosidades de 50, 100, 500 y 1.000 cS fue eyectada de la aguja y la jeringa a mano y se registraron y promediaron los tiempos que se tardaron en hacerlo. Se aplicó la máxima fuerza posible con la mano a la jeringa, y una fuerza similar se aplicó a todos los aceites utilizados. Sin embargo, con los fluidos menos espesos fue difícil aplicar una fuerza tan grande como con los más espesos, porque el émbolo de la jeringa se mueve más deprisa. Cuando se aplica una fuerza similar a una célula de carga se registró aproximadamente 15 N.

Se empleó un dispositivo sin aguja Intraject que incluía un orificio de 0,3 mm de diámetro. Se utilizó el mismo orificio para todos los disparos para eliminar cualquier variación que pudiese surgir de las diferencias entre orificios. Se emplearon formulaciones líquidas en una cantidad de 0,5 ml con unas viscosidades de 1, 5, 10, 20, 50, 100, 500 y 1.000 cS en cada dispositivo. Para determinar el tiempo de inyección de los fluidos de 12.500 cS y 30.000 cS se empleó un video de alta velocidad.

Ambos conjuntos de datos del tiempo de inyección se han representado juntos en la figura 4. Empleando la teoría para el flujo totalmente desarrollado y una fuerza de 15 N se calculó el tiempo teórico para inyectar 0,5 ml de los líquidos viscosos y también se ha representado.

Los resultados clave fueron los siguientes (véase la figura 4):

Una aguja de 23G, con una longitud de 31 mm, tarda 90 segundos para inyectar 0,5 ml de una disolución 1.000 cS aplicando el usuario la máxima fuerza posible con el pulgar en el extremo de la jeringa (aproximadamente 15 N). Esto se compara con menos de un segundo para un fármaco con la viscosidad del agua.

Por contraste, Intraject tardó 0,085 segundos para administrar una disolución 1.000 cS.

El tiempo de inyección para fluidos muy viscosos puede extrapolarse de los datos del ensayo. Para Intraject, esto produce un tiempo de administración de 1 segundo con 0,5 ml de un fluido 150.000 cS, y 7 segundos para un fluido 1.000.000 cS. Si se emplea una jeringa y una aguja de 23G con estos fluidos se obtendrían unos tiempos de inyección de 5 hr y 33 hr, respectivamente.

Existen dos razones para la diferencia en la actuación. En primer lugar, la boquilla de Intraject es considerablemente más corta que la aguja, lo cual significa que el flujo viscoso no tiene oportunidad de desarrollarse. En segundo lugar, la presión impulsora en Intraject es mucho mayor que en la jeringa con aguja, y esto conduce a un flujo más rápido del líquido y un tiempo de inyección más corto.

La aplicación de la teoría de flujo de conducto laminar totalmente desarrollado permite a los inventores predecir los tiempos de inyección para diferentes combinaciones de diámetros y longitudes de la aguja, así como comprender los límites de Intraject con fluidos muy viscosos.

Los resultados de este estudio indican que los inyectores sin aguja con una boquilla que tiene una proporción de orificio/longitud sustancialmente mayor que una aguja y/o que son capaces de administrar formulaciones a una alta presión impulsora, tienen el potencial de administrar líquidos que son miles de veces más viscosos que los que pueden administrarse empleando una aguja y una jeringa.

Aunque la presente invención ha sido descrita haciendo referencia a sus realizaciones específicas, los expertos en la técnica deben entender que pueden realizarse diversos cambios y que pueden realizarse sustituciones con equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, pueden realizarse muchas

modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, proceso, etapa o etapas del proceso concretos, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Se pretende que todas estas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente.

REIVINDICACIONES

1.- Un sistema para uso en el tratamiento de una migraña o una cefalea en racimos, que comprende:

un inyector sin aguja; y

una formulación bifásica que comprende un primer componente de fármaco seleccionado del grupo que consiste en sumatriptano, almotriptano, eletriptano, rizatriptano y zomitriptano que proporciona un efecto de alivio del dolor de acción rápida en una hora o menos, y un segundo componente seleccionado del grupo que consiste en naratriptano y frovatriptano que proporciona un efecto de alivio del dolor a largo plazo a lo largo de un periodo de tiempo de más de cuatro horas.

2.- El sistema para uso de la reivindicación 1, en el que el segundo componente está formado por un vehículo que proporciona una liberación controlada del segundo fármaco a lo largo de un periodo de cuatro horas o más.

3.- El sistema para uso de la reivindicación 1 o 2, en el que el vehículo se selecciona del grupo que consiste en polioctoésteres, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), ácido láctico, ácido glicólico, metacralato, caprolactona, quitosano, polianhídridos, polietilenglicol, polifosfoésteres, polifosfosfacenos, dextrano, carbohidratos, azúcares, dendrímeros, polímeros en estrella, fulerenos, aglomerados físicos de lípidos con o sin híbridos de polímeros que incluyen, pero no se limitan a liposomas, poliéster, ácido hialurónico, colágeno, gelatina, dextrano, anfifilos, metacrilamidas, poli(óxidos de etileno), copolímeros y sus conjugados, y en el que el primer componente tiene una viscosidad de 1.000 cP o más, y en el que el segundo componente tiene una viscosidad de 10.000 o más.

4.- El sistema para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer componente consiste en un fármaco libre, y el segundo componente está formado por un fármaco contenido en un vehículo de liberación controlada, y en el que el segundo componente está en una forma seleccionada del grupo que consiste en un coloide, suspensión, cristal, nanocristal, partícula, nanopartícula, emulsión, gel, cristal líquido y una disolución.

5.- El sistema para uso de la reivindicación 4, en el que la formulación comprende un vehículo de liberación controlada de alta viscosidad seleccionado del grupo que consiste en polioctoésteres, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), ácido láctico, ácido glicólico, metacralato, caprolactona, quitosano, polianhídridos, polietilenglicol, polifosfoésteres, polifosfosfacenos, dextrano, carbohidratos, azúcares, dendrímeros, polímeros en estrella, fulerenos, aglomerados físicos de lípidos con o sin híbridos de polímeros que incluyen, pero no se limitan a liposomas, poliéster, ácido hialurónico, colágeno, gelatina, dextrano, anfifilos, metacrilamidas, poli(óxidos de etileno), copolímeros y sus conjugados.

6.- El sistema para uso de cualquier de las reivindicaciones anteriores, en el que, tras la inyección, el vehículo del inyectado forma un depot alrededor del fármaco.

7.- El sistema de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, formulado para tratar una cefalea y otros síntomas seleccionados del grupo que consiste en rigidez en el cuello, sensación de frío, modorra, mareos, mayor sed, mayor micción, pérdida de apetito, diarrea, estreñimiento, retención de fluidos, deseo de comer, sensibilidad a la luz, sensibilidad al sonido, fatiga, sopor, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, sensibilidad a los olores, visión borrosa, nariz congestionada, tez pálida, sensaciones de calor, sensaciones de frío, sudores, blandura del cuero cabelludo, prominencia de venas, prominencia de arterias, acumulación de pequeños depósitos de fluido, dificultad para concentrarse, nerviosismo, síntomas psicológicos que incluyen, pero no se limitan a depresión, euforia, irritabilidad, agitación, ralentización mental, hiperactividad; síntomas de aura que incluyen, pero no se limitan a escótomos centelleantes, redimensionamiento visual o rediseño de objetos, adormecimiento u hormigueo de la cara, brazo o mano de un lado del cuerpo, debilidad muscular, parálisis suave de un lado del cuerpo, dificultad para hablar o pérdida del habla.

8.- El sistema para uso de cualquier de las reivindicaciones anteriores, formulado para tratar uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en cefalea, náuseas y vómitos, y la formulación comprende un antagonista de 5-HT₃.

9.- El sistema para uso de la reivindicación 8, en el que el antagonista de 5-HT₃ se selecciona del grupo que consiste en ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron, hidrodolasetron, palonosetrón, alosetron, cilansetrón, cisaprida, renzaprida, metoclopramida, galanolactona, o sus combinaciones.

10.- El sistema para uso de la reivindicación 9, en el que el antagonista de 5-HT₃ comprende una combinación de granisetron y ondansetrón.

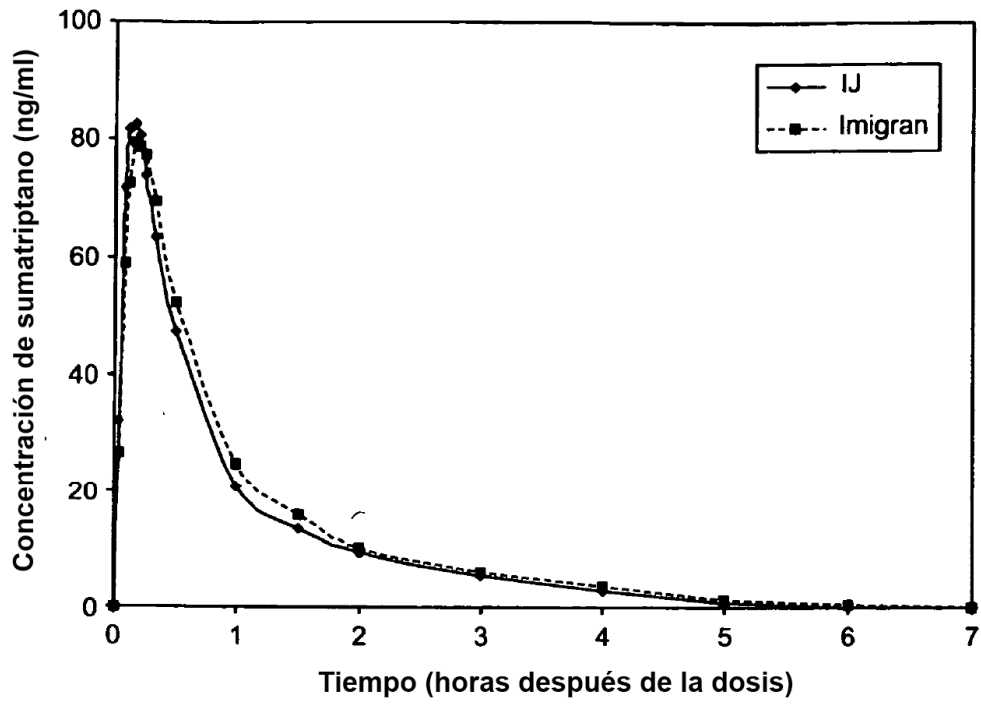


FIG. 1

	Sumatriptano	
	<u>6 mg (inyectados)</u>	<u>200 mg (oral)</u>
<i>Eficacia clínica (a las 2 hr)</i>	83%	68%
<i>Parámetros farmacocinéticos:</i>		
• C_{max} (ng/ml)	52	95
• AUC(ng/h/ml)	82	413
• T_{max} (min)	13	75

FIG. 2

Eficacia analgésica y velocidad de aparición

T_{max} frente a eficacia con fármacos para la migraña orales
(datos del inserto en el envase)

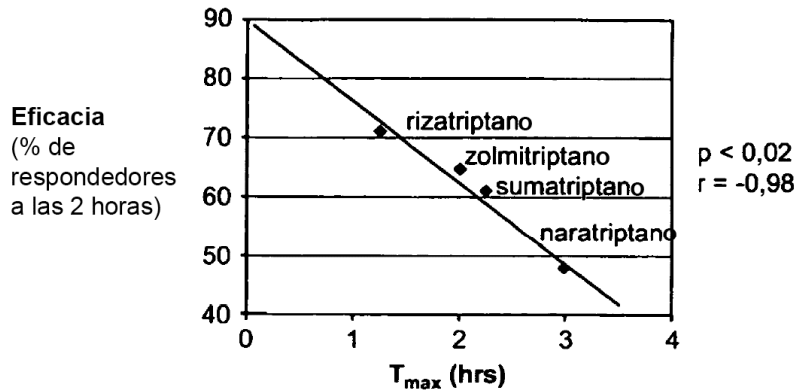
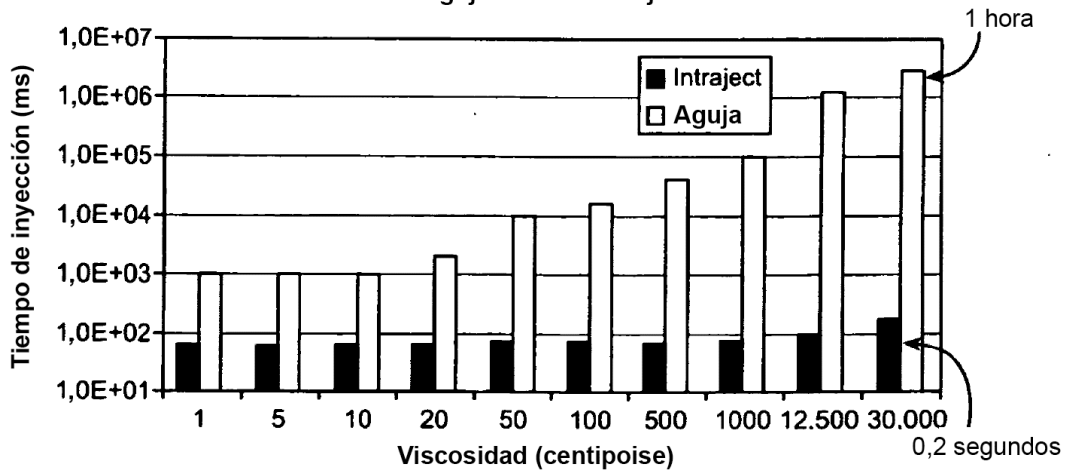


FIG. 3

Efecto de la viscosidad sobre el tiempo de inyección:
aguja frente a Intraject



Efecto de la viscosidad sobre el tiempo de inyección: administración con aguja frente a sin aguja. Ambos métodos administran 0,5 ml de fluido no tixotrópico. Las inyecciones con aguja se realizaron con una aguja de 23G, con la máxima fuerza que puede aplicar con la mano el evaluador (aproximadamente 20 N/5 lbF)

FIG. 4

<i>Fármacos</i>	<i>Sujetos</i>	<i>Eficacia</i>
Haloperidol	6	100%
Clorpromazina	213	93%
Droperidol	35	91%
Proclorperazina	64	86%
Metotrimeperazina	29	82%

FIG. 5