

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 968**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

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 14181930 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2829265**

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:

10.03.2017

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 2 604 968 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 formulaciones nuevas para el tratamiento de la migraña y de la cefalea en racimos. Se enumeran 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 sensibilidad aumentada a las luces brillantes y al ruido. Sin tratamiento, los ataques duran de varias horas a algunos días. Aproximadamente 1/3 de los enfermos experimentan el aura, la percepción de luz extraña u olor al inicio de un ataque.

15 La susceptibilidad a la migraña está muy extendida, y un 18% de mujeres y un 6% de hombres informan que han tenido al menos un episodio de migraña en el último año [Lancet 2004;363:381-391], y afectará al 12-28% de las personas durante su vida. [Eur J Neurol 2006;13:333-45]. Las tasas más elevadas se hallan en las mujeres, entre la pubertad y la menopausia. Los estudios en gemelos han mostrado un componente genético de susceptibilidad a la migraña, y es dos veces más prevalente en las familias de enfermos de epilepsia [Ottman, R y Lipton, R, Neurology, 1994]. Los costes médicos directos anuales de la migraña superan los 1.000 millones de dólares, y el coste anual para los empresarios es de aproximadamente 13.000 millones.

20 Se usan muchos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para la migraña. Los tratamientos no farmacológicos incluyen duchas frías o calientes, reposo en una habitación oscura y silenciosa, café, masaje o terapia física, acupuntura, acupresión, biorretroalimentación, autohipnosis, fitoterapia, y la dieta. Los datos recientes han propuesto una posible correlación entre el foramen oval permeable (PFO) y la migraña con aura (Headache, Oct de 2007), y hay estudios en progreso para determinar si el cierre quirúrgico del PFO tiene impacto sobre la migraña.

25 Los tratamientos farmacológicos preventivos que se han usado incluyen aspirina a dosis bajas, beta bloqueantes, antihistamínicos (que incluyen pizotifeno) anticonvulsivos (que incluyen divalproex), inhibidores de monoamina oxidasa (IMAOs, que incluyen fenzelina, isocarboxazida), antidepresivos, por ejemplo antidepresivos tricíclicos (ATCs, que incluyen amitriptilina, nortriptilina, doxepina, y protriptilina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), metisergida (aunque se ha retirado del mercado en EE.UU. debido a los efectos secundarios), y memantina. Los beta bloqueantes incluyen, pero sin limitación, 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, Nebivolol), 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 o la prevención de la migraña, que incluye un ejemplo en el que un paciente humano de migraña está sin migrañas durante 18 meses mientras toma citrato de sildenafil 3 ó 4 veces a la semana, en el que las migrañas volvieron al cesar el tratamiento. La zonisamida se ha estudiado y usado como una medicación preventiva de migrañas.

30

35

40 Se usan muchos tratamientos agudos, abortivos en el tratamiento de la migraña. Se prescriben de manera generalizada agonistas selectivos de receptores de serotonina conocidos como "triptanos", e incluyen sumatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, donitriptán y zolmitriptán. Los diferentes triptanos tienen parámetros farmacocinéticos variables. Sumatriptán tiene una semivida de 2,5 horas, rizatriptán tiene una semivida de 2-3 horas, naratriptán tiene una semivida de 5-8 horas, zolmitriptán tiene una semivida de 3 horas, eletriptán tiene una semivida de 4 horas, almotriptán tiene una semivida de 3-4 horas, y frovatriptán 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 el tratamiento de referencia para los fármacos orales. Los AINEs, que incluyen aspirina, ibuprofeno, naproxeno, y acetaminofeno, están disponibles sin receta médica, mientras otros AINEs, que incluyen diclofenac, flurbiprofeno, meclofenamato, isometepteno e indometacina, están disponibles con 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 usado para tratar las náuseas y el vértigo, y se están desarrollando para tratar el dolor de la migraña. Los inhibidores de Cox-2 incluyen celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), meloxicam, piroxicam, JTE-522 (Japan Tobacco, Inc.), L-745,337, NS398, deracoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, parecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobenzenosulfonamida, 2-(3,5-difluorofenil)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2 ciclopenten-1-ona, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonyl) fenil]-3(2H) piridazinona, ácido 2-[(2,4-dicloro-6-metilfenil) amino]-5-etil-bencenoacético, (3Z) 3-[(4-clorofenil) [4-(metilsulfonyl)fenil] metileno]dihidro-2(3H)-furanona, y ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico. Se pueden usar barbituratos, que incluyen amobarbital, butalbital, ciclobarbital, pentobarbital, alobarbital, metilfenobarbital, fenobarbital, secobarbital, y vinilbital. Los moduladores de canales iónicos, en particular los bloqueantes de canales de calcio (Verapamilo, Diltiazem, Nifedipina), o los moduladores de

50

55

canales de potasio o sodio, pueden ser útiles en 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. Se pueden usar inhibidores de monoamina oxidasa (IMAOs), que incluyen fenelzina e isocarboxazida. Otros fármacos útiles incluyen dicloralfenazona, nimopidina, antagonistas de la sustancia P, agonistas de receptores de capsaicina, toxina botulínica, captoprilo, tiospirona, o esteroides. Para cualquiera de estos compuestos, también se pueden usar variantes que incluyen, pero sin limitación, un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o profármaco de los mismos.

Se han usado 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). La investigación ha demostrado que fue más eficaz una combinación de sumatriptán y naproxeno que cada fármaco por sí solo [JAMA 297 (13): 1443-54]. El documento US6586458 describe una combinación de un agonista de 5-HT con un AINE de acción a largo plazo. El documento WO0215899A1 describe composiciones que comprenden un agonista selectivo de receptores de 5-HT y acetaminofeno, agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o cafeína. El documento WO0048583A2 describe combinaciones de agonistas de 5-HT e inhibidores de COX-2. El documento US5597826 describe combinaciones de Sertralina y agonistas de 5-HT para el tratamiento de la migraña o cefalea en racimos. El documento WO021536A1 describe el uso de fármacos bloqueantes de receptores de leucotrieno ltd4, posiblemente en combinación con Triptanos, para el tratamiento de la migraña y cefaleas en racimos. El documento EP1056448B1 describe combinaciones de Tramadol y metoclopramida o domperidona. El documento WO07103113A2 describe combinaciones de opioides y AINEs. El documento US20030133951A1 describe un agonista parcial de receptores de nicotina y un agente analgésico. Midrin es una combinación de acetaminofeno, dicloralfenazona, e isometepteno usada principalmente para tratar cefaleas (también comercializada con los nombres de marca Amidrin, Atarin, Isocom, Midchlor).

Muchos anti-eméticos son útiles para tratar las náuseas y los vómitos asociados a la migraña: los antieméticos útiles incluyen, pero sin limitación, metoclopramida, domperidona, escopolamina, dimenhidrinato, difenhidramina, hidroxizina, diazepam, lorazepam, clorpromazina, metotrimeprazina, perfenazina, proclorperazina, prometazina, trifluoperazina, triflupromazina, benzquinamida, subsalicilato de bismuto, buclizina, cinarizina, ciclizina, difenidol, dolasetrón, domperidona, dronabinol, droperidol, haloperidol, metoclopramida, nabilona, tietilperazina, trimetobenzamida, extracto de ruibarbo de ciénaga (Petasites hidridus), extracto de matricaria (Tanacetum parthenium), dihidroergotamina, loxapina, proclorperazina, y eziopitant, meclizina, o antagonistas de la sustancia P. Domperidona (nombre comercial Motilium o Motillium) es un fármaco antidopaminérgico, desarrollado por Janssen, y usado de manera oral, rectal o intravenosa, en general para inhibir las náuseas y los vómitos. Pueden ser especialmente útiles los antagonistas de 5-HT₃, tales como ondansetrón y granisetron, los antagonistas selectivos de 5-HT₃ son superiores a los antagonistas mixtos Dz/5-HT₃, tales como metoclopramida, debido a los efectos secundarios extra-piramidales asociados a los segundos. También puede ser útil un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o profármaco de los anteriores.

Los síntomas del aura se pueden tratar con antagonistas de NMDA, que incluyen fenciclidina, ketamina, y dextrometorfano.

La administración eficaz de fármacos es sumamente importante para el tratamiento de la migraña, por varias razones. El Estudio Americano sobre la Migraña II reveló que uno de los mayores deseos de los pacientes de migraña es el inicio rápido del alivio con el medicamento para la migraña. Sin embargo, las vías de administración tradicionales, tales como la vía oral, y las vías no tradicionales, tales como las vías transdérmica o nasal, se ven dificultadas por la lenta absorción, que puede retrasar el alivio una hora o más. Las medicaciones orales tienen el problema adicional de que son ineficaces cuando la migraña está asociada a vómitos, como ocurre a menudo.

Sin embargo, los fármacos orales tienen la ventaja de que son fáciles de autoadministrar. Una forma farmacéutica que es 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 la administración por múltiples vías, aunque pocos están disponibles para inyección, y aún menos precargados para inyección. Ninguno está disponible en forma de un inyector sin aguja de un único uso precargado, aunque Zogenix está desarrollando un sistema para la administración sin aguja de sumatriptán. Sumatriptán está disponible actualmente como un comprimido oral, como un inyector precargado, como un espray nasal, y como un supositorio. Rizatriptán está disponible como un comprimido oral y como un comprimido bucodispersable. Zolmitriptán está disponible como un comprimido oral, como un comprimido bucodispersable y como un espray nasal. Ergotamina está disponible como una forma farmacéutica sublingual, y como un supositorio rectal. Dihidroergotamina está disponible para espray nasal o inyección, que incluye la autoinyección. Granisetron y ondansetrón están disponibles como una solución para inyección, ondansetrón también está disponible como un comprimido bucodispersable. Ketorolaco está disponible como una solución para inyección. El documento US20040162333A1 describe microparticulas con enmascaramiento del sabor que contienen 5-HT para la absorción rápida.

Aproximadamente un 50% de los pacientes con migraña informan de visitas a salas de urgencias para el tratamiento agudo del dolor de la migraña refractaria [Neurology. 1994;44(supl. 4):S47-S55] a pesar de dificultades tales como la dependencia de otra persona que les lleve; los costes; la larga espera hasta ser recibido por un médico; y un entorno muy iluminado (a menudo con bombillas fluorescentes) y ruidoso que puede empeorar los síntomas. Evidentemente, debe existir una razón convincente para visitar la sala de urgencias, dados estos obstáculos considerables; esta razón convincente son los muchos tratamientos inyectables de acción rápida para la cefalea de la migraña refractaria que están disponibles en las salas de urgencias, que incluyen opioides parenterales, antieméticos, y otros diversos productos, que incluyen clorpromazina, dihidroergotamina, droperidol, haloperidol, ketorolaco, magnesio, metoclopramida, proclorperazina, esteroides, sumatriptán, y ácido valproico. Estas medicaciones, con la excepción del sumatriptán subcutáneo y la dihidroergotamina inyectable, no están disponibles en general para el uso por parte de pacientes externos. De manera notable, otros triptanos además de sumatriptán, y en especial los triptanos de acción a más largo plazo, que incluyen naratriptán, frovatriptán, no están disponibles en forma de inyección.

Por lo tanto, actualmente existe una necesidad insatisfecha de una mejor administración de fármacos para la migraña. Se podrían conseguir 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 dosificaciones por medio de la liberación sostenida. La reducción del número de dosificaciones es especialmente importante para los inyectables, que son muy prometedores para la terapia de la migraña.

En la actualidad existen pocos materiales poliméricos sintéticos o naturales que se puedan usar para la administración controlada de fármacos, que incluyen los fármacos de péptidos y proteínas, debido a las estrictas disposiciones reglamentarias de cumplimiento, tales como la biocompatibilidad, la vía de degradación claramente definida, y la seguridad de los productos de degradación. Los polímeros biodegradables más ampliamente investigados y avanzados con respecto a los datos toxicológicos y clínicos disponibles son los poli(α -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 comercialmente, y se están usando 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™, se basa también en copolímeros de PLGA. El Lupron Depot consiste en microesferas inyectables, que liberan acetato de leuprolida a lo largo de un periodo prolongado (p.ej., días) para el tratamiento del cáncer de próstata.

A. S. Sawhney y J. A. Hubbell, J. Biomed. Mat. Res., 24, 1197-1411 (1990), sintetizaron terpolímeros de D,L-lactida, glicolida y ϵ -caprolactona que se degradan rápidamente in vitro. La hidrofiliidad del material se incrementó mediante la copolimerización con un tensioactivo de poloxámero (Pluronic F-68). Este poloxámero es un copolímero en bloque que comprende alrededor de un 80% en peso de un bloque de poli(oxipropileno) relativamente hidrófobo y un 20% en peso de un bloque de poli(oxietileno) hidrófilo. La copolimerización con el poloxámero produjo un material más resistente y parcialmente cristalino que fue estable mecánicamente a temperaturas fisiológicas (p.ej., 37 °C) en agua.

Un sistema, que se puede fabricar en disolución acuosa, es una clase de copolímeros en bloque mencionada anteriormente y comercializada con el nombre comercial Pluronic™. Estos copolímeros están compuestos de dos bloques de polímeros diferentes, es decir, bloques hidrófilos de poli(oxietileno) y bloques hidrófobos de poli(oxipropileno) para constituir un tribloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno). Los copolímeros tribloque absorben agua para formar geles que exhiben un comportamiento de gelificación térmica inversa.

Churchill et al, patente de EE.UU. n°s 4.526.938 y 4.745.160 muestran copolímeros que son autodispersables o que se pueden hacer autodispersables en disoluciones acuosas. Estos copolímeros son copolímeros tribloque ABA o en bloque AB compuestos de bloques A hidrófobos, tales como polilactida (PLA) o poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), y bloques B hidrófilos, tales como polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona.

Dunn et al, en la patente n° 5.324.519, describe la composición de una formulación líquida de un polímero termoplástico y un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable (nombre comercial Atrigel). La composición se administra en forma de un líquido en un sitio de implante, tras lo cual 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 coagula o solidifica para formar una matriz gelatinosa o sólida microporosa. La composición es una formulación líquida de un prepolímero o copolímero termoendurecible, preferiblemente un prepolímero biodegradable terminado en éster acrílico, que es capaz de reticular in situ para formar una matriz sólida o gelatinosa polimérica o copolimérica.

En la patente de EEUU n° 6.117.949, Rathi et al. describe un polímero tribloque de tipo ABA o BAB biodegradable hidrosoluble que está constituido por una cantidad principal de un polímero hidrófobo constituido por un copolímero de poli(lactida-co-glicolida) o un polímero de poli(lactida) como bloques A, y una cantidad menor de un bloque B de polímero de polietilén glicol hidrófilo que posee propiedades de gelificación térmica inversa.

La patente de EE.UU. n° 5.980.948 describe una composición compuesta por un producto que incluye un agente

biológicamente activo encapsulado en una matriz que comprende un copolímero de poliéster, tal como un copolímero de poli(tereftalato de etilenglicol)/poli(tereftalato de butileno). El copolímero de poliéster protege al agente biológicamente activo (que incluye proteínas, péptidos y moléculas farmacológicas pequeñas) de la degradación o desnaturalización.

5 La patente de EE.UU. 5.747.058 describe un sistema de administración in situ que usa acetato isobutirato de sacarosa (SAIB). El acetato isobutirato de sacarosa es un derivado de azúcar muy lipófilo que se usa actualmente como estabilizante y agente emulsionante para dietas humanas en la industria alimentaria. Esta tecnología, denominada SABER™, fue patentada por Tipton y Richard (Southern Biosystems, Inc.) en 1995. La viscosidad elevada del vehículo de acetato isobutirato de sacarosa líquida se reduce mediante la adición de un disolvente hidrosoluble o hidromiscible, tal como etanol o dimetilsulfóxido. Tras la adición del fármaco, se inyecta la composición y forma un implante sumamente viscoso in situ, que libera el fármaco a lo largo del tiempo.

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

15 El documento EP0842657 describe un sistema de liberación controlada de dos fases que contiene dextrano y polietileno glicol. El documento EP0941068 describe un sistema de liberación controlada de dos fases que contiene dextrano para proteínas.

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

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

30 Algunos inyectores están destinados a desecharse tras un único uso, mientras otros tienen un medio de almacenamiento de energía recargable y un cartucho de medicamento desechable o rellenable, y existen muchas combinaciones que se ajustan a aplicaciones y mercados particulares. Para los fines de la presente descripción, el término "accionador" se usará para describir el mecanismo de almacenamiento y liberación de energía, tanto si está combinado con el cartucho de medicamento como si no lo está. En todos los casos, es necesario disponer de fuerza suficiente en el extremo de la carrera del pistón para administrar todo el medicamento a la presión necesaria.

35 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 a inyectar, que está controlado por un motor por medio de un agente de presión. El recipiente del líquido se monta lateralmente respecto de la bomba de pistón. La cantidad de líquido necesaria para una inyección se aspira hacia la cámara de la bomba a través de un conducto de entrada y una válvula de retención de clapeta 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.

40 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.

45 El documento EP 0 347 190 describe un inyector de gas comprimido a vacío en el que la profundidad de penetración del fármaco inyectado se puede ajustar por medio de la presión del gas, y el volumen del fármaco se puede ajustar mediante la carrera del pistón.

50 El documento EP 0 427 457 describe una jeringa hipodérmica sin aguja que se acciona mediante gas comprimido por medio de una válvula de dos etapas. El agente de inyección se dispone en una ampolla que se coloca en una cubierta protectora encajada en el alojamiento del inyector. La ampolla se coloca en el extremo de la barra del pistón. En el extremo contrario de la ampolla está la boquilla, cuyo diámetro disminuye hacia el extremo de la ampolla.

55 El documento WO 89/08469 describe un inyector sin aguja de un único uso. El documento WO 92/08508 expone un inyector sin aguja que está diseñado para tres inyecciones. La ampolla que contiene el fármaco se atornilla en un

extremo de la unidad de impulsión, y la barra del pistón se coloca en el extremo abierto de la ampolla. En su 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 a inyectar se puede ajustar cambiando la profundidad de la ampolla. La barra del pistón que sobresale de la unidad de impulsión tras el accionamiento del inyector se hace retroceder manualmente. Ambas unidades se accionan con gas comprimido.

El documento WO 93/03779 describe un inyector sin aguja con un alojamiento de dos partes y un recipiente de líquido que está colocado lateralmente en la unidad. El muelle impulsor para el pistón se tensa por medio de un motor impulsor. El muelle se libera en cuanto las dos partes del alojamiento se desplazan entre sí al presionar la boquilla contra la localización de la inyección. Se proporcionan las válvulas respectivas en el conducto de entrada del líquido y en la salida de la cámara de medida.

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 se expelle el líquido. En el otro extremo el cartucho está cerrado mediante un pistón de tipo tapón que se puede empujar dentro del cartucho. Un pistón que se carga mediante un muelle pretensado, tras la liberación del muelle, desplaza el pistón de tipo tapón dentro del cartucho una distancia predeterminada, y en ese caso se expelle la cantidad de líquido a inyectar. El muelle se pone en movimiento cuando la boquilla se presiona con firmeza suficiente contra la localización de inyección. Este inyector está destinado a un único uso o al uso repetido. El cartucho se coloca en frente del pistón cargado con el muelle, y es un componente fijo del inyector. La posición del pistón del inyector que está destinado a una diversidad de usos se desplaza después de cada uso a una distancia en dirección hacia la boquilla. El pistón y el muelle impulsor no se pueden reajustar. La pre-tensión del muelle es lo suficientemente grande inicialmente como para expeler todo el líquido del cartucho de una vez. El muelle se puede tensar de nuevo solamente si el inyector se desmonta y la porción de impulsión del inyector se monta con un cartucho nuevo completamente cargado.

La patente de EE.UU. nº 5.891.086 describe un inyector sin aguja que combina un accionador y un cartucho de medicamento. El cartucho está precargado con un líquido que se va a inyectar en un sujeto, y tiene una salida de líquido y un pistón libre en contacto con el líquido, y el accionador comprende un miembro de impacto impulsado por un muelle y retenido temporalmente por un medio de sujeción, y el miembro de impacto es móvil en una primera dirección bajo la fuerza del muelle para golpear primero el pistón libre y después continuar moviendo el pistón en la primera dirección para expeler una dosis de líquido a través de la salida de líquido, y el muelle proporciona un almacenamiento de energía incorporado y está adaptado para moverse desde un estado superior de energía hasta un estado inferior de energía, pero no viceversa. El accionador puede comprender un medio disparador para accionar dicha sujeción, y así iniciar la inyección, solamente cuando se alcanza una fuerza de contacto predeterminada entre la salida de líquido de dicho cartucho y el sujeto. Se pueden encontrar ejemplos y mejoras adicionales para este inyector sin aguja en los documentos US6620135, US6554818, US6415631, US6409032, US6280410, US6258059, US6251091, US6216493, US6179583, US6174304, US6149625, US6135979, US5957886, US5891086, y US5480381, incorporados en la presente memoria como referencia.

La patente de EE.UU. nº 3.859.996, de Mizzy, describe un método de escape controlado para asegurar que el orificio del inyector está colocado correctamente con la presión necesaria sobre la piel del sujeto en la dirección perpendicular correcta respecto de 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 se eleva hasta que se abre una válvula piloto sensible a la presión para admitir gas a alta presión para impulsar el pistón e inyectar el medicamento.

La patente WO 82/02835, de Cohen, y el documento Ep-A-347190, de Finger, describen un método para mejorar el sellado entre el orificio y la piel, y evitar el movimiento relativo entre ambos. Este método emplea un dispositivo de vacío para succionar la epidermis directamente y firmemente sobre el orificio de descarga. El orificio de descarga está colocado en posición perpendicular respecto de la superficie de la piel para succionar la epidermis hacia el interior del orificio. Este método de inyección del medicamento dentro de la piel y el mecanismo inyector son diferentes, y no son aplicables a la presente invención debido a su diseño especial de las ampollas.

La patente de EE.UU. nº 3.859.996, de Mizzy, describe un manguito sensible a la presión en un inyector que se coloca sobre el sujeto, por el cual se evita el accionamiento del inyector hasta que se alcance la presión de contacto correcta entre el orificio y la piel. El objetivo básico es extender la epidermis sobre el orificio de descarga y aplicar el medicamento presurizado a una velocidad que es mayor que la velocidad a la que se deformará la epidermis alejándose del orificio.

La patente de EE.UU. nº 5.480.381, de T. Weston, describe un medio para presurizar el medicamento a una velocidad lo suficientemente elevada como para atravesar la epidermis antes de que ésta tenga tiempo de deformarse alejándose del orificio. Además, el dispositivo detecta directamente que la presión del orificio de descarga sobre la epidermis del sujeto está a un valor predeterminado para permitir el accionamiento del inyector. El dispositivo se basa en una leva y un mecanismo de seguimiento de la leva para la secuencia mecánica, y contiene una cámara provista de una salida de líquido para expeler el líquido, y un miembro de impacto para disipar el líquido.

La patente de EE.UU. nº 5.891.086, de T. Weston, describe un inyector sin aguja que contiene una cámara que está

5 precargada 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 que ajusta la dosis y el hueco de impacto, y usa la detección de la presión de contacto directo para iniciar la inyección. La necesidad de una aguja bastante grande, de calibre 20 o mayor, para la administración de formulaciones viscosas con una aguja y jeringa, puede ser especialmente significativa. Las agujas grandes pueden ser muy dolorosas. También pueden ser visualmente intimidantes, en especial en pacientes que padecen 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 usaría de otra manera, lo que conduce a tiempos de administración largos y la necesidad de una fuerza manual significativa por parte del cuidador. Esto a menudo descarta la posibilidad de tratamiento en un entorno doméstico, tanto el autotratamiento como por parte de un cuidador relativamente poco adiestrado, tal como un miembro de la familia. La incapacidad de realizar la dosificación en el hogar conduce a costes más elevados de la terapia, un retraso en el tratamiento y un cumplimiento más bajo.

10 Sin perjuicio de las reivindicaciones, también se hace referencia a la invención en las siguientes cláusulas:

1. Un sistema para tratar una migraña o cefalea en racimos, que comprende:

15 un sistema de administración de fármaco; y

una formulación bifásica que comprende un primer componente que proporciona un efecto de alivio del dolor de acción rápida en una hora o menos, y un segundo componente que proporciona un efecto de alivio del dolor a largo plazo a lo largo de un periodo de más de cuatro horas.

20 2. El sistema de la cláusula 1, en el que el primer componente comprende un primer fármaco y el segundo componente comprende un segundo fármaco diferente del primer fármaco.

3. El sistema de la cláusula 2, en el que el segundo fármaco es un triptán.

4. El sistema de la cláusula 3, en el que el primer fármaco se selecciona del grupo que consiste en sumatriptán, almotriptán, eletriptán, rizatriptán, y zolmitriptán.

25 5. El sistema de la cláusula 3, en el que el segundo fármaco se selecciona del grupo que consiste en naratriptán, frovatriptán.

6. El sistema de la cláusula 1, en el que el sistema de administración de fármaco es un inyector sin aguja, y en el que el segundo componente está compuesto por un vehículo que proporciona la liberación controlada de un fármaco a lo largo de un periodo de cuatro horas o más.

30 7. El sistema de la cláusula 6, en el que el vehículo se selecciona del grupo que consiste en poli(orto ésteres), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), ácido láctico, ácido glicólico, metacralato, caprolactona, quitosano, polianhídridos, polietilén glicol, polifosfoésteres, polifosfacenos, dextrano, carbohidratos, azúcares, dendrímeros, polímeros en estrella, fullerenos, aglomerados físicos de lípidos con o sin híbridos poliméricos que incluyen, pero sin limitación, liposomas, polieteréster, ácido hialurónico, colágeno, gelatina, dextrano, moléculas anfífilas, metacrilamidas, poli(óxidos de etileno), copolímeros y conjugados de los mismos, y en el que el segundo

35 componente tiene una viscosidad de 1.000 cP o más.

8. El sistema de la cláusula 7, en el que el segundo componente tiene una viscosidad de 10.000 o más, y además en el que el sistema de administración de fármaco es un inyector sin aguja.

9. El sistema de la cláusula 1, en el que el primer componente consiste en el fármaco libre y el segundo componente está compuesto por el fármaco contenido en un vehículo de liberación controlada.

40 10. El sistema de la cláusula 9, en el que el sistema de administración de fármaco es un inyector sin aguja, la formulación tiene una viscosidad elevada y el vehículo de liberación controlada se selecciona del grupo que consiste en poli(orto ésteres), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), ácido láctico, ácido glicólico, metacrilato, caprolactona, quitosano, polianhídridos, polietilén glicol, polifosfoésteres, polifosfacenos, dextrano, carbohidratos, azúcares, dendrímeros, polímeros en estrella, fullerenos, aglomerados físicos de lípidos con o sin híbridos poliméricos que incluyen, pero sin limitación, liposomas, polieteréster, ácido hialurónico, colágeno, gelatina, dextrano, moléculas anfífilas, metacrilamidas, poli(óxidos de etileno), copolímeros y conjugados de los mismos.

45 11. El sistema de la cláusula 1, 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.

50 12. El sistema de la cláusula 10, en el que tras la inyección el vehículo del inyectado forma un depot alrededor del fármaco.

13. El sistema de la cláusula 10, en el que tras la inyección el vehículo del inyectado forma partículas encapsuladas.

14. El sistema de la cláusula 1, en el que la formulación comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un triptán, que incluye, pero sin limitación, sumatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán; una Ergopeptina, que incluye, pero sin limitación, ergotamina, metisergida, dihidroergotamina; un AINE que incluye, pero sin limitación, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, diclofenac, flurbiprofeno, meclofenamato, isometepteno, indometacina; un analgésico opioide, que incluye, pero sin limitación, codeína, morfina, hidrocodona, acetildihidrocodeína, oxicodona, oximorfona, papaverina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, tramadol; una fenotiazina, que incluye, pero sin limitación, proclorperazina; un inhibidor de Cox-2, que incluye, pero sin limitación, celecoxib, rofecoxib, meloxicam, piroxicam, JTE-522, L-745,337, NS398, deracoxib, valdecoxib, iumiracoxib, etoricoxib, parecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida, 2-(3,5-difluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2 ciclopenten-1-ona, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 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-etil-bencenoacético, (3Z) 3-[(4-clorofenil) [4-(metilsulfonil)fenil] metileno]dihidro-2(3H)-furanona, y ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirran-3-carboxílico; un barbiturato, que incluye, pero sin limitación, amobarbital, butalbital, ciclobarbital, pentobarbital, alobarbital, metilfenobarbital, fenobarbital, secobarbital, vinilbital, moduladores de canales iónicos, que incluyen, pero sin limitación, moduladores de canales de sodio, moduladores de canales de potasio, bloqueantes de canales de calcio que incluyen, pero sin limitación, Verapamilo, Diltiazem, Nifedipina; un anestésico local, que incluye, pero sin limitación, lidocaína, tetracaína, prilocaína, bupivacaína, mepivacaína, etidocaína, procaína, benzocaína, un inhibidor de monoamina oxidasa, que incluye, pero sin limitación, fenelzina, isocarboxazida, un bloqueante de receptores de leucotrienos LTD4, dicloralfenazona, nimopidina, metoclopramida, agonistas de receptores de capsaicina, toxina botulínica, captopril, tiopiridona, un esteroide, cafeína, metoclopramida, domperidona, escopolamina, dimenhidrinato, difenhidramina, hidroxizina, diazepam, lorazepam, clorpromazina, metotrimoprazina, perfenazina, proclorperazina, prometazina, trifluoperazina, trifluopromazina, benzquinamida, subsalicilato de bismuto, buclizina, cinarizina, ciclizina, difenidol, dolasetrón, domperidona, dronabinol, droperidol, haloperidol, metoclopramida, nabilona, tietilperazina, trimetobenzamida, y eziopitant, meclizina, o antagonistas de la sustancia P, domperidona, antagonistas de 5-HT3, que incluyen, pero sin limitación, ondansetrón, tropisetrón, granisetrón, dolasetrón, hidrodolasetrón, palonosetrón, alosetrón, cilansetrón, cisaprida, renzaprida, metoclopramida, galanolactona, antagonistas de NMDA, que incluyen, pero sin limitación, fenciclidina, ketamina, dextrometorfano.

y los isómeros, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, o profármacos de los mismos.

15. El sistema de la cláusula 1, formulado para tratar una cefalea y síntomas adicionales seleccionados del grupo que consiste en rigidez del cuello, sensación de frío, lentitud, mareo, sed incrementada, micción incrementada, pérdida del apetito, diarrea, estreñimiento, retención de líquidos, deseo de comer, sensibilidad a la luz, sensibilidad al sonido, fatiga, somnolencia, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, sensibilidad a los olores, visión borrosa, congestión nasal, tez pálida, sensaciones de calor, sensaciones de frío, sudoración, dolor del cuero cabelludo, prominencia de las venas, prominencia de las arterias, acumulación de pequeños depósitos de líquido, dificultad de concentración, nerviosismo, síntomas psicológicos que incluyen, pero sin limitación, depresión, euforia, irritabilidad, agitación, ralentización mental, hiperactividad; síntomas de aura que incluyen, pero sin limitación, escotomas centelleantes, redimensionamiento visual o rediseño de objetos, insensibilidad u hormigueo de la cara, brazo o mano de un lado del cuerpo, debilidad muscular, parálisis leve de un lado del cuerpo, dificultad para hablar y/o pérdida del habla.

16. El sistema de la cláusula 1, formulado para tratar uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en cefalea, náuseas y vómitos, y la formulación comprende un fármaco farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en un agonista de 5-HT1 y un antagonista de 5-HT3.

17. El sistema de la cláusula 16, en el que el agonista de 5-HT1 es un triptán.

18. El sistema de la cláusula 16, en el que el agonista de 5-HT1 se selecciona del grupo que consiste en sumatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, análogos de los mismos.

19. El sistema de la cláusula 16, en el que el antagonista de 5-HT3 se selecciona del grupo que consiste en ondansetrón, tropisetrón, granisetrón, dolasetrón, hidrodolasetrón, palonosetrón, alosetrón, cilansetrón, cisaprida, renzaprida, metoclopramida, galanolactona, o combinaciones de los mismos.

20. El sistema de la cláusula 16, en el que el antagonista de 5-HT3 está compuesto por una combinación de granisetrón y ondansetrón.

21. Un sistema para tratar migrañas o cefaleas en racimos, que comprende:

a. un inyector sin aguja;

b. una formulación líquida, que comprende:

c. un antagonista de 5-HT3; y

d. un agonista de 5-HT1.

22. El sistema de la cláusula 21, en el que el agonista de 5-HT1 comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en sumatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán, ergotamina, metisergida y dihidroergotamina.

5 23. El sistema de la cláusula 21 ó 22, en el que el antagonista de 5-HT3 comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron, hidrodolasetron, palonosetrón, alosetron, cilansetrón, cisaprida, renzaprida, metoclopramida y galanolactona.

24. El sistema de cualquiera de las cláusulas anteriores en el que la formulación comprende sumatriptán y ondansetrón.

10 25. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores en el que el inyector sin aguja comprende un recipiente que está precargado con la formulación líquida.

26. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores, en el que el inyector sin aguja es accionado por una carga de gas comprimido autónomo.

15 27. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores, en el que el inyector sin aguja es un inyector desechable de un solo uso.

28. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores en el que el inyector sin aguja está configurado de manera que la formulación se administra en diez etapas o menos, preferiblemente en el que la formulación se administra en 5 etapas o menos, más preferiblemente en el que la formulación se administra en 3 etapas o menos.

29. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende además:

20 un vehículo de alta viscosidad.

30. El sistema de la cláusula 29, en el que el vehículo de alta viscosidad es isobutirato de acetato de sacarosa líquido.

31. El sistema de la cláusula 29 o 30, en el que el vehículo se caracteriza por proporcionar una liberación controlada del fármaco durante un periodo de 4 horas o más.

25 32. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 29-31 en el que el vehículo de alta viscosidad tiene una viscosidad de 10 cP o más, preferiblemente en el que el vehículo de alta viscosidad tiene una viscosidad de 100 cP o más.

Sumario de la invención

Se describe un método para tratar a pacientes de migraña.

30 Se describe un sistema para el tratamiento de las cefaleas migrañosas, así como las cefaleas relacionadas, tales como las cefaleas en racimos y sus síntomas. El sistema incluye una formulación bifásica que está compuesta 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 proporciona un efecto de alivio a largo plazo durante un periodo de 4 horas o más, 6 horas o más, 8 horas o más, 24 horas o más, 48 horas o más.

35 El sistema incluye un dispositivo de administración de fármaco, tal como una aguja hipodérmica o un inyector sin aguja. La formulación bifásica se puede hacer bifásica de al menos dos maneras 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 ese mismo fármaco en una formulación de liberación controlada. En otra realización, la formulación bifásica se crea mediante el uso de dos fármacos diferentes, en los que el primer fármaco tiene un efecto farmacológico inmediato y el segundo fármaco tiene un efecto a más largo plazo en el alivio del dolor y otros síntomas. Es posible combinar los componentes de formulación y los componentes farmacológicos para obtener una formulación bifásica que proporciona un primer fármaco en una forma de liberación rápida, de liberación inmediata o de acción rápida, y un 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.

40 Un aspecto de la invención es que la formulación generalmente incluye un componente sumamente viscoso de 10 cP o menos, 10 cP o más, 100 cP o más, 1.000 cP o más, 10.000 cP o más, 100.000 cP o más, 1.000.000 cP o más, que tras la inyección se hace o sigue siendo sumamente viscoso. La inyección de un componente sumamente viscoso mediante una aguja puede conllevar periodos de tiempo significativamente largos. Por lo tanto, el uso 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 al paciente de migraña terapias inyectables contra la migraña que no están disponibles en la actualidad mediante inyección, lo que conduce a un alivio más rápido y eficaz.

- 5 Otro aspecto de la invención es suministrar al paciente de migraña una terapia de combinación que tratará más de un síntoma de la migraña. Los síntomas a tratar incluyen, pero sin limitación, dos o más de: cefalea, náuseas, vómitos, rigidez del cuello, lentitud y/o fatiga, mareo, sed incrementada, micción incrementada, pérdida del apetito, diarrea, estreñimiento, retención de líquidos, deseo de comer, sensibilidad a la luz y/o al sonido, sensibilidad a los olores, visión borrosa, congestión nasal, tez pálida, sensaciones de calor o frío, sudoración, dolor del cuero cabelludo, prominencia de las venas o arterias en las sienes, acumulación de pequeños depósitos de líquido en el cuero cabelludo o la cara, y/o dificultad de concentración; síntomas psicológicos que incluyen, pero sin limitación:
- 10 depresión, euforia, irritabilidad, agitación, ralentización mental, hiperactividad, fatiga, somnolencia, nerviosismo y/o irritabilidad; síntomas de aura que incluyen, pero sin limitación, 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, insensibilidad u hormigueo de la cara, brazo o mano de un lado del cuerpo, debilidad muscular, parálisis leve de un lado del cuerpo, dificultad para hablar, y/o pérdida del habla.
- 15 En una realización, la invención tratará dos o más de: dolor, aura, náuseas, vómitos. Una terapia de combinación incluye dos fármacos diferentes farmacéuticamente activos que tratan diferentes síntomas de la migraña y que se precargan en un único sistema de administración, y que no requieren mezclado o administraciones múltiples.

Una realización de 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.

- 20 Otro aspecto de la invención es proporcionar un producto de combinación que utiliza la administración parenteral para proporcionar un alivio rápido (p.ej., en menos de una hora) y una duración prolongada (p.ej., cuatro horas o más) de alivio.

- En una realización, la invención comprende la administración parenteral de una formulación que comprende un fármaco de acción a largo plazo que se usa actualmente para el alivio prolongado, y que se administra actualmente
- 25 a través de una vía con una absorción relativamente lenta, tal como la vía nasal u oral. El resultado de esta mejora es conseguir un inicio rápido y un efecto sostenido. Preferiblemente, el fármaco de acción a largo plazo es naratriptán con una semivida de 5-8 horas, más preferiblemente es frovatriptán con una semivida de 26 horas.

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

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

- En otra realización, el tratamiento comprende la administración de dos compuestos (con objetivos farmacológicos diferentes) en un formato de liberación prolongada, en el que las propiedades de los compuestos son tales que uno
- 35 se libera rápidamente y el otro se libera a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

En otra realización, el producto farmacológico comprende un fármaco que está contenido solamente de manera parcial en un formato de liberación prolongada, o que tras la administración pasa rápidamente a estar contenido solamente de manera parcial en el formato de liberación prolongada, lo que conduce a una "explosión" rápida de fármaco libre, y después se produce una administración de larga duración del resto del fármaco.

- 40 En una realización específica, la formulación comprende un triptán de acción a corto plazo, p.ej., sumatriptán, en una formulación que combina perfiles de liberación rápida y prolongada.

Otra realización comprende una administración alternativa, distinta de la administración oral, de un fármaco de triptán con una semivida en la circulación intrínsecamente larga, p.ej. naratriptán o frovatriptán. La vía de administración alternativa puede ser parenteral, p.ej. inyección subcutánea.

- 45 En otra realización, la invención comprende una formulación bifásica que comprende un fármaco contra 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 triptán de acción a largo plazo se elige de naratriptán o frovatriptán, y el triptán de acción a corto plazo se elige de sumatriptán, almotriptán, eletriptán, rizatriptán o zolmitriptán.

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

Aunque la invención se puede llevar a cabo a través de cualquier vía y método de administración que facilite la cinética de administración y la dinámica farmacológica 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.

La invención se puede llevar a cabo utilizando un inyector sin aguja precargado, autónomo, portátil.

5 La invención se puede llevar a cabo mediante el uso de un inyector sin aguja que está accionado por una carga autónoma de gas comprimido como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.891.086 (incorporada como referencia en su totalidad). El documento 5.891.086 describe un dispositivo para administrar formulaciones, que incluyen formulaciones viscosas, mediante una inyección sin aguja para la administración subcutánea (SC), intradérmica (ID) o intramuscular (IM), pero sin limitarse a estas aplicaciones. Un accionador para el uso junto con un cartucho para formar un inyector sin aguja, y el cartucho está precargado con un líquido a inyectar a un sujeto, y el cartucho tiene una salida de líquido y un pistón libre hacia el interior de la salida de líquido en contacto con el líquido, y dicho accionador comprende:

(a) un alojamiento que tiene una porción delantera adaptada para conectarla con el cartucho;

15 (b) un miembro de impacto montado dentro de dicho alojamiento hacia el interior de la porción delantera de forma que se puede mover 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 líquido, con lo que se expelen una dosis de líquido a través de la salida de líquido del cartucho;

20 (c) una cámara dentro de dicho alojamiento precargada con un gas presurizado y conectada con dicho miembro de impacto de modo que dicho gas presurizado está constantemente en comunicación y ejerce constantemente una fuerza sobre dicho miembro de impacto para impulsar normalmente dicho miembro de impacto hacia la salida de líquido; y

25 (d) un cierre dentro de dicho alojamiento que fija dicho miembro de impacto para impedir 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 se puede extraer de la fijación con dicho miembro de impacto hasta una posición de disparo, en la que dicho cierre permite tal movimiento.

La presente invención describe diversas formulaciones que se pueden administrar mediante el uso de un inyector sin aguja que incluye el inyector del documento 5.891.086. Estas formulaciones contienen ingredientes activos, y pueden incluir diversos polímeros, vehículos, etc.

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

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

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

35 Otro aspecto de la invención se refiere a la eliminación del peligro de lesiones por pinchazos con agujas y contaminación cruzada asociado a la inyección de formulaciones contra la migraña.

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

Otro aspecto de la invención se refiere al perfil de liberación de fármaco asociado a la inyección de una formulación depot de viscosidad elevada, en especial sistemas de erosión superficial.

40 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de los detalles de los dispositivos y la metodología descritos más completamente a continuación.

Descripción breve de los dibujos

45 La invención se entiende mejor a partir de la siguiente descripción detallada al leerla junto con los dibujos adjuntos. Se recalca que, según la práctica habitual, las diversas características de los dibujos no están a escala. Al contrario, las dimensiones de las diversas características están ampliadas o reducidas de manera arbitraria por claridad. En los dibujos se incluyen las siguientes figuras:

la Figura 1 es un gráfico que muestra el perfil farmacocinético del sumatriptán subcutáneo inyectado mediante una aguja y jeringa (Imigran) y un inyector sin aguja precargado (IntraJect, IJ);

50 la Figura 2 es una Tabla que compara los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del sumatriptán inyectado de manera subcutánea y oral;

la Figura 3 es un gráfico que muestra la correlación inversa de la eficacia a las 2 horas respecto del tiempo hasta la concentración plasmática máxima para 4 fármacos de triptán;

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

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

Descripción detallada de la invención

10 Antes de describir los presentes dispositivos, formulaciones y métodos, se debe entender que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que, por supuesto, pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

15 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que también se describe específicamente cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto lo imponga claramente de otra manera, entre los límites superior e inferior de ese intervalo. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor indicado o valor intermedio en un intervalo indicado y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado está incluido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños se pueden incluir o excluir independientemente en el intervalo, y cada intervalo en el que se incluyen cualquiera, ninguno o ambos límites en los intervalos más pequeños también está incluido en la invención, sometido a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de esos límites incluidos también se incluyen en la invención.

20 A menos que se indique de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación se describen algunos métodos y materiales potenciales y preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria se incorporan como referencia para describir los métodos y/o materiales relacionados con las publicaciones citadas. Se entiende que la presente descripción sustituye cualquier descripción de una publicación incorporada en la medida en que exista una contradicción.

25 Se debe indicar que, tal como se usan en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" y "uno/una" y "el/la" incluyen las referencias plurales, a menos que el contexto lo imponga claramente de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "una formulación" incluye una diversidad de tales formulaciones, y la referencia a "el polímero" incluye la referencia a uno o más polímeros y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, etc.

30 Se debe entender que cuando se enumera un compuesto activo, esto pretende incluir sus variantes, que incluyen, pero sin limitación, las sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, ésteres, profármacos, fragmentos activos y similares.

35 Las publicaciones discutidas en la presente memoria se proporcionan únicamente por su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de la presente memoria se debe considerar una admisión de que la presente invención no tiene derecho a preceder a dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que puede ser necesario confirmar de modo independiente.

Definiciones

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

45 Centipoises y centistokes: diferentes medidas de la viscosidad, no solamente unidades diferentes. El centipoise es una medida dinámica de la viscosidad, mientras el centistoke es una medida cinemática de la viscosidad. La conversión de centistoke y centipoise a unidades del S.I. se proporciona a continuación:

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

Conversión de centistoke a centipoise:

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

50 Formulación: Cualquier líquido, sólido u otro estado de la materia que se puede inyectar. Las formulaciones preferidas son formulaciones líquidas que incluyen, pero sin limitación, disoluciones, suspensiones, polímeros y geles. Las formulaciones incluyen, pero sin limitación, las que contienen excipientes que son adecuados para inyección, y que contienen uno o más ingredientes farmacéuticos activos. Algunos aspectos de la invención son

evidentes en general cuando se usan formulaciones con viscosidades lo suficientemente elevadas como para que la formulación no se pueda administrar mediante inyección sin problemas significativos.

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

10 Erosión en masa: La velocidad de penetración del agua hacia el depot es mayor que la velocidad a la que se erosiona el depot (es decir, se transforma en productos hidrosolubles), lo que conduce a un proceso de erosión que se produce en todo el volumen del depot; esto es cierto con la mayoría de los polímeros hidrófilos usados actualmente en la administración de fármacos.

Erosión Superficial: La velocidad de penetración del agua hacia el depot es menor que la velocidad a la que se erosiona el depot; el depot comienza a erosionarse antes de que el agua haya penetrado en todo el volumen del dispositivo.

15 Biodegradable: El depot se puede descomponer químicamente o degradar dentro del cuerpo para formar componentes atóxicos. La velocidad de degradación puede ser igual o diferente que la velocidad de liberación del fármaco.

Unidades del S.I.: unidades del sistema internacional.

API: Ingrediente farmacéutico activo o fármaco

20 Triptán: Los fármacos basados en un anillo de indol útiles para el tratamiento de la migraña y las cefaleas en racimos. Son agonistas de receptores 5-HT₁ (serotonina). Se unen a los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} en los vasos sanguíneos, provocando constricción y la inhibición posterior de la liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Además, actúan sobre los receptores de serotonina en las terminaciones nerviosas, disminuyendo la liberación de
25 varios péptidos, que incluyen CGRP y la sustancia P. Los triptanos incluyen, pero sin limitación, sumatriptán (Imitrex, Imigran), rizatriptán (Maxalt), naratriptán (Amerge, Naramig), zolmitriptán (Zomig), eletriptán (Relpax), almotriptán (Axert, Almogran), donitriptán y frovatriptán (Frova, Migard). El término triptán 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 desarrollarse en el futuro.

30 Migraña: Una enfermedad neurológica con muchos síntomas, de los cuales el más predominante es la cefalea. La cefalea a menudo es unilateral y pulsátil, dura de horas a días, y a menudo va acompañada de náuseas y vómitos, una sensibilidad incrementada a las luces brillantes y al ruido, y otros síntomas. Aproximadamente un tercio de las personas que padecen migraña experimentan un aura previa. La migraña se puede distinguir de otras afecciones con cefalea por: 5 o más ataques sin aura, o dos o más ataques con aura, 4 horas a 3 días de duración, 2 o más de
35 localización unilateral, cualidad pulsátil, dolor de moderado a grave, agravamiento por o evitación de la actividad física rutinaria, y uno o más síntomas asociados; náuseas y/o vómitos, fotofobia, fonofobia. Aunque la mayoría de los ejemplos se proporcionan con respecto a la migraña, se entenderá que la presente invención se puede aplicar a otras afecciones, por ejemplo la cefalea en racimos.

40 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 se puede desplazar de un lado de la cabeza al otro entre episodios, o raramente se puede desplazar durante un episodio de cefalea en racimos. Otros síntomas pueden incluir ptosis (caída del párpado), hiperemia conjuntival (ojos rojos), lacrimación (secreción de lágrimas), rinorrea (goteo nasal), agitación y paseos nerviosos y, menos habitualmente, rubor facial, hinchazón, sudoración y/o aversión a las luces brillantes y al ruido fuerte. Las cefaleas en racimos a menudo se vuelven a presentar con regularidad, a la misma hora del día cada día, o una semana después.

45 ABC: Área bajo la curva o la integral de la concentración plasmática del fármaco administrado a lo largo del tiempo.

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

50 Aura: una alteración experimentada por algunos pacientes de migraña inmediatamente antes (unos cuantos segundos hasta ~1 hora) de un episodio. La mayoría de las personas que tienen auras tienen 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 en un ojo, efectos auditivos, tales como alucinaciones auditivas o modulación de la amplitud o frecuencia de los sonidos; olores extraños, insensibilidad, hormigueo, sensaciones de separación del cuerpo, miedo, náuseas, debilidad, inestabilidad, incapacidad para hablar, incapacidad para comprender el habla.

55 Foramen oval permeable o PFO: Un orificio en el corazón provocado por la incapacidad de los lados izquierdo y

derecho de las cámaras superiores del corazón de unirse tras el nacimiento. Se ha hallado una correlación entre la incidencia de PFO y la migraña con aura.

5 Intraject: Intraject es un inyector sin aguja desechable precargado de un único uso. Un cartucho está precargado con un líquido que se va a inyectar en el sujeto, y tiene una salida de líquido y un pistón libre en contacto con el líquido, y el accionador comprende un miembro de impacto impulsado por un muelle y retenido temporalmente por un medio de sujeción, y el miembro de impacto es móvil en una primera dirección bajo la fuerza del muelle para golpear primero el pistón libre y después para continuar moviendo el pistón en la primera dirección para expeler una dosis de líquido a través de la salida de líquido, y el muelle proporciona un almacenamiento de energía incorporado y está adaptado para moverse desde un estado más elevado de energía a un estado más bajo de energía, pero no viceversa. El accionador puede comprender un medio disparador para accionar dicha sujeción, y así iniciar la inyección, solamente cuando se alcanza una fuerza de contacto predeterminada entre la salida de líquido de dicho cartucho y el sujeto. Intraject se describe en la patente de EE.UU. nº 5.891.086, y se puede hallar una descripción adicional y mejoras en los documentos US6620135, US6554818, US6415631, US6409032, US6280410, US6258059, US6251091, US6216493, US6179583, US6174304, US6149625, US6135979, US5957886, 10 US5891086, y US5480381, incorporados en la presente memoria como referencia. Aunque se pueden usar muchas técnicas y sistemas de administración con la presente invención, Intraject es el método preferido.

La invención en general

La migraña y otras afecciones relacionadas, tales como la cefalea en racimos, tienen muchos tratamientos diferentes, cada uno con diferentes indicaciones y ventajas. Sin embargo, existe una necesidad insatisfecha para 20 tratar múltiples síntomas, y tratar la migraña rápidamente y completamente en toda la duración del episodio, con una metodología de administración simple y rápida. La satisfacción de esta necesidad insatisfecha es la esencia de la presente invención.

Debido a que la migraña es una afección muy dolorosa y debilitante, es evidente que tratarla muy rápidamente conducirá a un mayor nivel de consuelo para el paciente. Sin embargo, existe un beneficio no evidente del 25 tratamiento rápido de la migraña, como se puede observar en las Figuras 2 y 3.

La Figura 2 compara los parámetros farmacocinéticos del sumatriptán inyectado con el sumatriptán oral. Aunque la dosis administrada del fármaco inyectado es el 3% de la dosis oral, la concentración máxima es aproximadamente la mitad de la de la dosis oral, y el ABC es alrededor de 1/5 de la dosis oral, y el alivio del dolor experimentado mediante la inyección a las 2 horas, 107 minutos después de alcanzar la concentración plasmática máxima del sumatriptán inyectado, es realmente mejor para la dosis inyectada que para la dosis oral. 30

La Figura 3 compara la eficacia clínica de 4 triptanos frente al tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima. Es evidente a partir de esta figura que existe una correlación inversa entre la eficacia y Tmax. De manera bastante sorprendente, el alivio del dolor a las dos horas mediante el uso de sumatriptán y zolmitriptán, que alcanzan los niveles plasmáticos máximos en alrededor de dos horas, es menor que el del rizatriptán, que alcanza las concentraciones plasmáticas máximas casi 1 hora antes. Estos resultados sorprendentes se deben al hecho de que el tratamiento temprano de la migraña y otras afecciones relacionadas es mejor mediante administración rápida (Fox, 2004, Freidank-Mueschenbom et al, 2005). Las concentraciones plasmáticas tempranas conducen a un mejor alivio horas después, incluso cuando los niveles plasmáticos del fármaco son mucho menores que los de los fármacos absorbidos más lentamente. 35

Otros estudios confirman estos resultados. Por ejemplo, el diclofenaco intramuscular tuvo una eficacia del 70% (Del Bene et al., 1987) al 88% (Karachalios et al, 1993), mientras se ha demostrado que el diclofenac oral tiene una eficacia de solo un 44%. (Dahlof et al, 1993). Se ha demostrado que los antagonistas de dopamina inyectados son muy eficaces en el tratamiento de la migraña, con una eficacia del 82-100% (Figura 5). 40

Debido a que la migraña está asociada habitualmente a 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, es poco probable que algún día exista un método más rápido que la inyección. Así, el método preferido para conseguir el inicio rápido necesario para el tratamiento del dolor de la migraña siempre será la inyección. Debido a la necesidad de una administración muy rápida, y debido a la naturaleza debilitante de la migraña y las afecciones relacionadas, tales como la cefalea en racimos, se prefiere un inyector precargado y fácil de autoadministrar. 45 50

Debido a la necesidad de un inicio rápido, es preferible tener un "kit" inyector que se pueda mantener a mano y usarlo a la primera señal de un episodio. El único producto de este tipo disponible actualmente es IMITREX® StatDose® (succinato de sumatriptán para inyección). Sin embargo, StatDose solamente ha tenido una aceptación limitada por parte de los pacientes, debido a sus instrucciones muy complicadas (22 etapas) y al miedo a la autoadministración con agujas. Las instrucciones muy complicadas son contrarias al requisito de administración rápida, y pueden ser imposibles de llevar a cabo durante un episodio de migraña debilitante o cefalea en racimos. Los problemas adicionales incluyen la lesión por pinchazos con la aguja y la posibilidad de contaminación cruzada. 55

Otra desventaja de StatDose es que, aunque alcanza concentraciones plasmáticas rápidas, el tratamiento también puede desvanecerse rápidamente, debido a la semivida relativamente corta de sumatriptán, lo que puede conducir a la recurrencia del episodio de migraña y la necesidad de una redosificación. Así, existe una necesidad insatisfecha de un tratamiento para la migraña que actúe rápidamente y dure durante todo o casi todo el episodio de cefalea migrañosa. La presente invención proporciona la satisfacción de esta necesidad insatisfecha de varias formas, que incluyen una o más de:

1: La administración de una formulación que comprende un fármaco de acción a largo plazo que se usa actualmente para el alivio prolongado, y que se administra a través de una vía con una absorción relativamente lenta, tal como la vía nasal u oral, que da como resultado un inicio rápido y un efecto sostenido. Preferiblemente, el fármaco de acción a largo plazo es naratriptán con una semivida de 5-8 horas, más preferiblemente es frovatriptán con una semivida de 26 horas.

2: La administración de un compuesto de acción rápida en combinación con un compuesto con una duración prolongada. Preferiblemente, la combinación incluye uno o más de: sumatriptán, almotriptán, eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, naratriptán, frovatriptán. Lo más preferiblemente, el compuesto de acción rápida se elige de uno o más de: sumatriptán, almotriptán, eletriptán, rizatriptán, o zolmitriptán, y el compuesto de acción a largo plazo se elige de uno o más de: naratriptán, frovatriptán.

3: La administración de un compuesto en un formato de liberación prolongada, tal como micropartículas, polímeros, geles y similares, y un segundo compuesto que no está en el formato de liberación prolongada.

4: La administración de dos compuestos en un formato de liberación prolongada, en el que las propiedades de los compuestos son tales que uno se libera rápidamente, y el otro se libera a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

5: La administración de un fármaco que está contenido solamente de manera parcial en un formato de liberación prolongada, o que tras la administración pasa rápidamente a estar contenido solamente de manera parcial en el formato de liberación prolongada, lo que conduce a una "explosión" rápida de fármaco libre, y después se produce una administración de larga duración del resto del fármaco.

En los puntos 1-5 anteriores, preferiblemente la vía de administración alternativa es parenteral, y lo más preferiblemente es una inyección subcutánea. Se prefiere que el inyector esté precargado, y que requiera un mínimo de etapas para la administración. Preferiblemente, el número de etapas es 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, que incluyen, pero sin limitación, los pinchazos con agujas y la contaminación cruzada; y para eliminar los requisitos de eliminación asociados a las agujas usadas.

Existen numerosos síntomas de la migraña y la cefalea en racimos además del dolor. Estos incluyen, pero sin limitación: náuseas, vómitos, rigidez del cuello, lentitud y/o fatiga, mareo, sed incrementada, micción incrementada, pérdida del apetito, diarrea, estreñimiento, retención de líquidos, deseo de comer, sensibilidad a la luz y/o al sonido, sensibilidad a los olores, visión borrosa, congestión nasal, tez pálida, sensaciones de calor o frío, sudoración, dolor del cuero cabelludo, prominencia de las venas o arterias en las sienes, acumulación de pequeños depósitos de líquido en el cuero cabelludo o la cara, y/o dificultad de concentración; síntomas psicológicos que incluyen, pero sin limitación: depresión, euforia, irritabilidad, agitación, ralentización mental, hiperactividad, fatiga, somnolencia, nerviosismo y/o irritabilidad; síntomas de aura que incluyen, pero sin limitación, 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, insensibilidad u hormigueo de la cara, brazo o mano de un lado del cuerpo, debilidad muscular, parálisis leve de un lado del cuerpo, dificultad para hablar, y/o pérdida del habla; El tratamiento de estos síntomas requiere en la actualidad una administración de fármacos, además del tratamiento de la cefalea. Para favorecer un tratamiento rápido, y para simplificar la metodología del tratamiento a llevar a cabo durante un episodio de migraña debilitante, los productos de combinación que incluyen múltiples fármacos para tratar más de un síntoma mejorarían el tratamiento de referencia actual.

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 plasmáticos y plaquetarios de 5-HT varían durante diferentes fases del ataque de migraña. Al mismo tiempo, se excretan cantidades incrementadas en la orina durante la mayoría de los ataques de cefalea. La cefalea migrañosa y las náuseas y vómitos asociados se pueden relacionar con la disfunción de 5-HT, que implica una miríada de rutas de señalización de 5-HT. En una realización de esta invención, se propone una modalidad de tratamiento que contiene una combinación de fármacos selectivos basados en 5-HT que afectan a diferentes vías de señalización. Usados en combinación, deberían aliviar de manera más completa y rápida los síntomas de la migraña. En particular, se propone la combinación de un antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ y un agonista del receptor 5-HT₁ en una forma farmacéutica 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. Se cree que estos antagonistas selectivos de 5-HT₃ son

- superiores a los antagonistas mixtos de Dz/5-HT₃, tales como metoclopramida, debido a los efectos secundarios extrapiramidales asociados a estos últimos. Los triptanos, que incluyen sumatriptán, son ejemplos de agonistas selectivos de 5-HT₁ que pueden controlar la liberación de 5-HT y otros neurotransmisores, y controlar 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 selectivo de 5-HT₃ y un agonista de 5-HT₁ facilitaría de manera eficaz el tratamiento de las náuseas y los vómitos y los síntomas de cefalea asociados a 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 o ambos de: granisetron, ondansetrón.
- Para los aspectos de la invención que requieren una duración prolongada de la acción, la invención puede conseguir la duración requerida incluyendo dispositivos inyectores sin aguja, cuyos dispositivos se cargan con recipientes, cuyos recipientes incluyen formulaciones de viscosidad elevada compuestas por un fármaco farmacéuticamente activo, en el que la formulación de viscosidad elevada es difícil de inyectar mediante el uso de un dispositivo inyector sin aguja hipodérmica. Como se muestra en la Figura 4, un dispositivo inyector sin aguja de la invención puede incluir formulaciones que tienen viscosidades en un intervalo relativamente amplio, tal como de 1 cS a 10.000 cS o más, a alrededor de 20 °C, y todavía pueden administrar alrededor de 0,5 ml de formulación en menos de alrededor de 1 segundo. Esto se obtiene utilizando un dispositivo inyector sin aguja con una boquilla que tiene una abertura y una longitud tal que se puede administrar un intervalo de volúmenes tal como de 0,05 mL a 1,5 mL o más de una formulación que tiene una viscosidad en el intervalo de 1 cS a alrededor de 10.000 cS desde el inyector sin aguja a través de la boquilla y hacia el paciente en alrededor de 1 segundo o menos, más preferiblemente menos de alrededor de 0,1 segundos. El inyector puede emplear una configuración de boquilla en el inyector sin aguja que tiene una proporción orificio/longitud sustancialmente mayor que una aguja, lo que hace posible reducir o eliminar sustancialmente los efectos de la resistencia hidrodinámica viscosa que resultan de un flujo laminar completamente desarrollado y, por tanto, administrar de manera segura, cómoda y reproducible el inyectado independientemente de la viscosidad de la formulación. Esta configuración puede minimizar el impacto de la viscosidad sobre los parámetros de administración tales como el tiempo de administración, la velocidad de administración, la velocidad del medicamento administrado, la profundidad de penetración y la reproducibilidad de la administración. Una clave para conseguir esto es minimizar la proporción de la longitud del orificio respecto del diámetro de salida del orificio. Esta proporción es menor de 10, preferiblemente menor de 7, más preferiblemente menor de 5, lo más preferiblemente de alrededor de 2. El método incluye cargar una formulación líquida en un dispositivo inyector sin aguja. Esta carga se puede realizar en el sitio en el que se presta la asistencia, pero para el tratamiento de la migraña preferiblemente se lleva a cabo en la fábrica. La formulación está compuesta por un fármaco farmacéuticamente aceptable o, más preferiblemente, fármacos en un vehículo. La formulación tiene una viscosidad como se describe en la presente memoria, que para los depots o muchas formulaciones de liberación sostenida es preferiblemente de alrededor de 5 cS o más a alrededor de 20 °C. Cuando la formulación se carga en el inyector sin aguja, alrededor de 0,1 ml de la formulación o más, preferiblemente alrededor de 0,5 mL de la formulación, se extrude desde el dispositivo en un chorro estrecho a través de la boquilla de salida del dispositivo. El chorro se extrude a una velocidad tal que el chorro perfora la piel del paciente. Los 0,5 ml de la formulación se extruden desde la boquilla del dispositivo a través de la piel en alrededor de 1 segundo o menos, más preferiblemente en menos de alrededor de 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 aumentar o disminuir la viscosidad, según sea necesario. Tales agentes potenciadores de la viscosidad se describen en la patente de EE.UU. 6.667.061 e incluyen compuestos tales como carboximetilcelulosa sódica. La formulación también puede incluir agentes humectantes u otros componentes que se pueden hallar en general en las formulaciones inyectables. La invención incluye recipientes que están diseñados específicamente para el uso en relación con dispositivos inyectores sin aguja, cuyos recipientes tienen cargados en su interior las formulaciones de la invención que son especialmente adecuadas para la inyección de la manera descrita en la presente memoria. Algunas formulaciones se diseñan de forma que, cuando se inyecta la formulación, la viscosidad de la formulación se incrementa debido a que la temperatura corporal forma un implante sólido o semisólido dentro del paciente. Tales formulaciones son útiles especialmente para proporcionar una liberación controlada del fármaco contenido dentro de la formulación.
- Se usan sistemas de administración de fármacos de liberación controlada (LC) para mejorar la respuesta terapéutica proporcionando niveles sanguíneos que son más útiles terapéuticamente, y normalmente más uniformes y estables en comparación con las formas farmacéuticas de liberación inmediata. Pueden dar como resultado una reducción de las reacciones adversas, ya que a) puede ser necesario menos fármaco, b) el fármaco se puede dirigir al sitio *in vivo* evitando niveles sistémicos elevados, o c) son necesarias concentraciones plasmáticas máximas menores. Como consecuencia de la liberación dirigida y controlada, el cumplimiento por parte del paciente puede mejorar debido a las frecuencias de dosificación menores y a los regímenes de dosificación más simples. Con el transporte dirigido y los niveles más controlados, sostenidos y predecibles, también se puede aumentar la eficacia. Los sistemas de administración de fármacos parenterales LC incluyen, pero sin limitación: suspensiones, liposomas, microesferas, geles, polímeros e implantes. Se pueden usar microesferas diminutas y dispositivos implantables mayores 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 proporcionar un mejor efecto farmacológico y/o una frecuencia disminuida de inyección.

5 Sin embargo, es difícil formular muchas de estas moléculas en disoluciones estables que sean lo suficientemente concentradas como para inyectar una dosis de tamaño razonable (<1 ml). Estas formulaciones normalmente también son muy viscosas; algunas incluso son similares a geles, con una viscosidad de muchos Poises. Esto significa que son poco prácticas para inyectarlas mediante el uso de una aguja y jeringa convencionales.

Viscosidad frente al tiempo de inyección

10 Se llevó a cabo un ensayo de laboratorio para entender las dificultades de inyectar líquidos viscosos mediante el uso de una aguja y jeringa, y para determinar si la teoría es aplicable. Se forzó a fluidos viscosos a pasar a través de la aguja mediante el uso de una jeringa accionada manualmente, y se registró el tiempo de inyección para una fuerza aplicada determinada. Los detalles experimentales y los resultados se describen con detalle en la sección experimental.

15 Los resultados de este estudio indicaron que los inyectores sin aguja con una boquilla que tiene una proporción orificio/longitud sustancialmente mayor, en comparación con una aguja convencional, y que son capaces de administrar formulaciones a una presión impulsora elevada, tienen la posibilidad de administrar líquidos que son miles de veces más viscosos que los que se pueden administrar mediante el uso de una aguja y jeringa.

Perfil mejorado de liberación de fármaco para formulaciones con erosión superficial

20 Cuando se inyectan con una aguja y jeringa, la mayoría de los depots formarán un depot sustancialmente esférico. En contraste, un inyector sin aguja puede proporcionar una forma más extendida y compleja, con una proporción mayor de superficie respecto del volumen que una esfera. Un depot esférico se prefiere menos para los sistemas de erosión superficial, porque a medida que el depot se erosiona, el área superficial disminuye a medida que el volumen disminuye. Una forma preferida sería una lámina o una forma laminar. Este tipo de forma no disminuiría sustancialmente su área superficial a medida que se erosiona el depot. Por tanto, los inyectores sin aguja tienen la capacidad de mejorar realmente la cinética de liberación de fármaco de un depot, lo que da como resultado una velocidad más constante de liberación de fármaco.

25 Los ejemplos de sistemas de erosión superficial incluyen familias de polímeros de polianhídridos y polioctoésteres. En 1985, Langer et. al. desarrolló el polianhídrido poli(ácido [bis(p-carboxifenoxi)]propanosebácico) (P(CPP:SA)), un polímero extremadamente hidrófobo con erosión superficial controlada. El polifeprosano 20 con un implante de carmustina (oblea Gliadel®) entró en el mercado de EE.UU. en 1996, y actualmente está aprobado en varios países del mundo. Se ha informado de estudios en los que se usaron polioctoésteres para aplicaciones de moléculas pequeñas y también de macromoléculas (Heller et al. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2000) 121±128, patente de EE.UU. n° 6.667.371).

Dolor durante la inyección

35 El dolor y las molestias en el sitio de inyección pueden dar como resultado el rechazo de los pacientes a las inyecciones depot. (J Clin Psychiatry. Nov. 2001; 62(11):855-9). Los autores informaron de un estudio en el que se evaluó el dolor asociado a inyecciones depot de acción prolongada de medicaciones antipsicóticas para pacientes que padecían esquizofrenia. Las inyecciones depot provocaron dolor, que fue máximo inmediatamente tras la inyección. Existió una correlación entre el dolor informado en el sitio de inyección y el efecto que tuvo sobre la actitud de los pacientes hacia la inyección depot, según informaron los pacientes.

40 Según el prospecto del 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 inyección, que se dieron en casi todos los pacientes. De media, se informaron de 2 a 3 reacciones adversas en el sitio de inyección por inyección. Estas reacciones incluyen nódulos (61% de las inyecciones), eritema (53%), dolor tras la inyección (47%), dolor durante la inyección (43%), hematomas (20%), picor (13%), lipoatrofia (13%) e inflamación o hinchazón (8%). La intensidad de estas reacciones se clasificó en general de leve a moderada, y el dolor durante la inyección se clasificó a veces como grave (7%). Cooper et al. (Anaesthesia, volumen 55 número 3 página 247, marzo de 2000) informó de un dolor significativamente menor durante la inyección con el inyector sin aguja que con la aguja de calibre 25.

50 En un estudio que incluyó la comparación del dolor por la administración sin aguja y con aguja y jeringa, mediante el uso de una escala visual análoga, un 60% de los sujetos no indicaron dolor por la inyección con el inyector sin aguja, en comparación con un 30% de los sujetos con la aguja y jeringa. Un 41% de los sujetos informaron de niveles de dolor de 4 o menos, mientras un 65% de los sujetos informaron este grado de dolor con aguja y jeringa (Stout et al, Drug Delivery Technology, abril de 2004, vol. 4, n° 3).

Formulaciones viscosas de liberación controlada

55 En la presente memoria se describen varios compuestos específicos, así como descripciones genéricas de

compuestos que se pueden usar en el tratamiento de la migraña, preferiblemente por medio de un inyector sin aguja. Además, se describen numerosas patentes y publicaciones que se incorporan en la presente memoria como referencia para describir otras formulaciones que se podrían usar en relación a la invención. Sin embargo, es importante indicar que ciertos aspectos de la invención se dirigen a formulaciones de viscosidad elevada, y que tales formulaciones de viscosidad elevada, en general, son formulaciones que se comportan de la manera que se muestra en la Figura 4. De manera específica, la formulación tendrá una viscosidad a alrededor de 20 °C que está en el intervalo de 1 a alrededor de 10.000 cS, y se puede administrar mediante un dispositivo inyector sin aguja en alrededor de 1 segundo o menos. Los ejemplos de formulaciones específicas incluyen las que tienen una viscosidad en el intervalo de 100 a alrededor de 10.000 cS a alrededor de 20 °C, y las que se pueden administrar (0,5 ml) mediante un dispositivo inyector sin aguja en alrededor de 0,1 segundos o menos. En general, cuando tales formulaciones se administran mediante una inyección con aguja hipodérmica, la inyección requiere alrededor de 10 segundos o más. Por lo tanto, las formulaciones y los compuestos descritos más adelante deberían ser revisados y considerados por los expertos en la técnica con el objetivo de obtener los niveles de viscosidad deseados, de forma que la formulación (0,5 ml) se pueda administrar mediante el uso de un dispositivo inyector sin aguja en alrededor de 0,1 segundos y que no se pueda administrar fácilmente con un dispositivo de inyección con aguja hipodérmica en dicho periodo de tiempo corto o, de manera más específica, las 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 polímero de liberación sostenida que se puede administrar mediante una inyección sin aguja podría usar poliortoésteres como vehículo. Por ejemplo, véanse las patentes de EE.UU. n°s 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 ellos. Se informó que las viscosidades de estos polímeros de liberación controlada estuvieron en el intervalo de 1.500 cP (véase Biomaterials, 23, 2002, 4397-4404). Fueron necesarias fuerzas considerablemente mayores para los polímeros de peso molecular superior (véase Adv. Drug Del Reviews, 53, 2001, 45-73).

Las formulaciones de liberación sostenida pueden comprender polímeros, que pueden ser copolímeros o conjugados compuestos de poliortoésteres. Las formulaciones de la invención pueden incluir un polímero seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico, y sus mezclas. Las formulaciones de la invención pueden incluir un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, copolímeros de 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 mediante el uso de péptidos u otros conjugados, en la que los polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de metacrilato, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de caprolactona, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de quitosano, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de polianhídridos, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de polietilen glicol, o

en la que dichos polímeros o copolímeros están compuestos de polifosfoésteres, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de polifosfacenos, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de dextrano u otros carbohidratos o azúcares, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de dendrímeros u otros polímeros en estrella tales como fullerenos, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están en una forma coloidal o de suspensión, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están en una forma reticulada o presentes en forma de cristales o nanocristales, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados son partículas o nanopartículas de fosfato cálcico, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de poliéster, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de ácido hialurónico, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de colágeno, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de gelatina, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de dextrano, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de moléculas anfifílicas, o

5 en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de lípidos y diversos aglomerados físicos de lípidos con o sin híbridos poliméricos que incluyen, pero sin limitación, liposomas, formas hexagonales, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de metacrilamidas, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de poli(óxidos de etileno), o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de lípidos emulsificables, o

10 en la que el material del vehículo líquido insoluble en agua no polimérico es acetato isobutirato de sacarosa, o

en la que dichos polímeros, copolímeros o conjugados están compuestos de fosfato cálcico, o

en la que está compuesta, pero sin limitación, por constituyentes de azúcares o carbohidratos poliméricos, encapsulados, dispersados o suspendidos, o en la que la formulación está en una suspensión oleosa, o la formulación está en forma de cristales líquidos.

15 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 los años noventa, entraron en el mercado tres productos para la inyección intravenosa: una preparación liposómica de anfotericina B (Ambisome®) para el tratamiento fúngico sistémico, y dos formulaciones liposómicas quimioterapéuticas: Doxorubicina liposómica (Doxil®) y Daunorrubicina liposómica (Daunosome®).

20 Se ha demostrado que los liposomas pegilados tienen semividas largas en la circulación. La vasopresina atrapada en liposomas pegilados de larga duración en la circulación sigue siendo bioactiva un mes tras la inyección intravenosa.

25 Una nueva aproximación, en vez de usar liposomas unilamelares o multilamelares, se basa en partículas esféricas microscópicas compuestas de cientos de cámaras acuosas no concéntricas que encapsulan el fármaco a administrar. (Sistema DepoFoam™). Estos liposomas multivesiculares (1-100 μm) contienen múltiples compartimentos acuosos internos no concéntricos, y conducen a un incremento de la eficacia de encapsulación. Tras la inyección subcutánea, se demostró que la liberación del péptido y proteína encapsulados se prolongó hasta 7 días para 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.].

30 La empresa Novosom AG ha patentado un sistema depot nuevo basado en liposomas para proteínas y péptidos (Cagicles®). Estos depots se producen mediante un método en dos etapas: primero, las proteínas se disuelven en un medio acuoso y después se añaden a disoluciones de sustancias que forman membranas, que se seleccionan de modo que la membrana resultante entra en una reacción mutua reversible con la proteína. Este proceso en condiciones suaves permite incrementar la tasa de encapsulación en más del 30% de la proteína incorporada. Además, fue factible una liberación sostenida de la proteína durante un mes tras la inyección subcutánea o intramuscular de los depots Cagicles [Panzner, S., Novosom AG, solicitud n° 2000-EP11079, patente n.° 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 se han informado.

40 Nanopartículas y microesferas de lípidos

Las nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs) representan un sistema de vehículo coloidal que se basa principalmente en triglicéridos. Debido a su naturaleza hidrófoba y a su pequeño tamaño, las NLSs pueden ser más adecuadas para la incorporación de fármacos lipófilos, que se pueden disolver fácilmente en la mezcla fundida. Por ejemplo, se pueden incorporar solamente pequeñas cantidades de lisozima en diversos lípidos (Almeida et al, Int. J. Pharm. 149 (2) (1997) 255-265). Las nanopartículas lipídicas sólidas tienen la posibilidad de encapsular fármacos con una solubilidad baja (p.ej., paclitaxel), para la aplicación de NLSs con superficies modificadas en el transporte dirigido de fármacos, o quizá para el uso como adyuvante para vacunas. Además, se puede plantear la hipótesis de que las NLSs se puedan aplicar a la administración oral de fármacos en forma de dispersiones acuosas, o que se puedan usar de manera alternativa como aditivos en las formas farmacéuticas tradicionales, tales como comprimidos, cápsulas o gránulos.

La patente de EE.UU. n° 6.277.413 describe una microesfera biodegradable que tiene una matriz, y la matriz

comprende al menos un tipo de polímero biodegradable, y al menos un tipo de lípido; y una sustancia fisiológicamente activa que se puede liberar de la microesfera biodegradable.

Cristales lipídicos

5 El documento EP 0767.656B1 describe una composición farmacéutica que se basa en éster de glicerol, y que contiene diacil glicerol, así como fosfolípido(s), o un grupo polar que contiene agua, glicerol, etilen glicol o propilen glicol. Las proporciones entre los componentes se ajustan para formar una fase L2 o una fase cristalina líquida, y el material biológico está dispersado o disuelto en la fase L2 o fase cristalina líquida.

Suspensiones oleosas

10 En general, la viscosidad de los medios oleosos es considerablemente mayor que la viscosidad de una fase acuosa, tal como un tampón. Por lo tanto, la liberación de fármaco se puede prolongar llevando a cabo suspensiones oleosas. Además, la viscosidad del vehículo oleoso se puede incrementar adicionalmente mediante la adición de agentes gelificantes, tales como monoestearato de aluminio, lo que permite el control de parámetros del proceso tales como la solubilidad del fármaco y la velocidad de transferencia del fármaco. Otro aspecto importante del uso de aceites como vehículos de fármacos se refiere al coeficiente de distribución de los compuestos en el medio oleoso y en el tejido circundante. Un fármaco lipófilo con un coeficiente de distribución elevado se acumulará principalmente 15 en el medio oleoso, lo que dará como resultado una desaceleración adicional de las acciones farmacológicas eficaces.

20 Durante varios años, se han dispersado diversos péptidos y proteínas en aceites para producir formulaciones de liberación sostenida. Nestor et al. patentó, ya en 1979, el desarrollo de formulaciones depot inyectables de acción a largo plazo para análogos superagonistas de la hormona liberadora de 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 EE.UU. n° 4.256.737 (1979)].

Hidrogeles

25 Los hidrogeles termorreversibles son de gran interés en la administración de fármacos. Estos incluyen materiales de geles 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 exhiben una transición sol-gel en las disoluciones acuosas. También se usan copolímeros dibloque de poli(óxido de etileno) (PEG) y poli(ácido láctico) (PLA), y copolímeros tribloque de PEG-PLGA-PEG como hidrogeles alternativos que proporcionarían sistemas de administración de fármacos inyectables y 30 biodegradables en condiciones fisiológicas. Algunos polímeros naturales, que incluyen gelatina, agarosa, amilasa, amilopectina, derivados de celulosa, carragenanos y gelano, exhiben un comportamiento de gelificación termorreversible. Algunos derivados de celulosa de polímeros naturales, tales como metil celulosa e hidroxipropil celulosa, exhiben 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 elevada a velocidades de cizallamiento bajas (Eur. J. of Pharm. and Biopharm., 59, 2005, 333-342). El polihidroximetacrilato se usa mucho en las formulaciones de hidrogeles (Peppas et al., European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50, 2000, 27). La patente de EE.UU. n° 6.602.952 describe una estructura polimérica que comprende un poli(óxido de alquileo) multifuncional, tal como un derivado de polietilenglicol, reticulado de manera covalente a un polímero seleccionado del grupo que consiste en quitosano y 40 conjugados de quitosano y un poli(óxido de alquileo) monofuncional, tal como metoxi-polietilenglicol. En los medios acuosos, la estructura polimérica forma un hidrogel.

Formulaciones depot e implantables

45 Los dispositivos de administración de fármacos implantables proporcionan una herramienta terapéutica atractiva para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y afecciones, especialmente 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 conseguir el movimiento del fármaco desde un depósito hasta el sitio de tratamiento. La patente de EE.UU. n° 4.938.763 describe un método para formar un implante *in situ* disolviendo un polímero termoplástico insoluble en agua y no reactivo en un disolvente hidrosoluble biocompatible para formar un líquido, colocar el líquido dentro del cuerpo, y permitir que el disolvente se disipe para producir un 50 implante sólido. La patente de EE.UU. n° 5.747.058 describe una composición para la liberación controlada de sustancias, que incluye un material de vehículo líquido de viscosidad elevada insoluble en agua y no polimérico de una viscosidad de al menos 5.000 cP a la temperatura corporal que no cristaliza puro en condiciones ambientales o fisiológicas.

Administración de macromoléculas

55 Las formulaciones de proteínas a concentraciones elevadas también pueden tener propiedades físicas que afectan a la capacidad de administrar fácilmente el fármaco proteico. Por ejemplo, las preparaciones de viscosidad más elevada pueden ser difíciles de administrar mediante inyección. Las jeringas para inyección SC a menudo están

equipadas con agujas de calibre 26 ó 27 (J of Pharmaceutical Sciences, volumen 93, número 6, págs. 1390-1402).

Las proteínas, tales como los anticuerpos monoclonales, se administran a menudo con regímenes de dosificación frecuentes y a dosis elevadas (varios mg/kg). Dos anticuerpos, Rituxan¹ y Herceptin¹, que se han aprobado para el tratamiento del cáncer, se administran de manera intravenosa en los hospitales, pero se están desarrollando varios programas para el uso de anticuerpos monoclonales para tratar enfermedades que pueden necesitar la administración a pacientes externos, y por tanto necesitan el desarrollo de una vía de administración SC. Los tratamientos con dosis elevadas, p.ej., más de 1 mg/kg o 100 mg por dosis, necesitan el desarrollo de formulaciones a concentraciones mayores de 100 mg/mL, debido al pequeño volumen (<1,5 mL) que se puede administrar a través de las vías SC (J of Pharmaceutical Sciences, volumen 93, número 6, págs. 1390-1402).

- 10 La patente de EE.UU. n° 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 aumentan la conservación de la estructura terciaria nativa biológicamente activa de las proteínas y crean un depósito que puede liberar lentamente la proteína activa donde y cuando sea necesario.

Sistemas conjugados

- 15 Los sistemas de vehículos poliméricos pueden tener ciertas ventajas sobre los vehículos no poliméricos con respecto a evitar la captación por los macrófagos. Debido a que los liposomas son vesículas esféricas formadas de fosfolípidos, son captados por los macrófagos. Se pueden hallar niveles elevados en el hígado y el bazo, incluso cuando a los liposomas se les proporciona características de "sigilo" revistiéndolos con PEG. Los anticuerpos, por su parte, tienen la desventaja de que la mayoría de los receptores de las células tumorales también están presentes en las células normales, lo que hace difícil encontrar los que son exclusivos del cáncer.

En contraste, los polímeros hidrosolubles permiten trabajar con una única molécula, en vez de una partícula grande. Para evitar el hígado y el bazo, se pueden usar polímeros hidrófilos sin carga, tales como PEG y N-(2-hidroxipropil)metacrilamida. Cuando estos polímeros se hidratan, pueden circular en la sangre durante periodos de hasta alrededor de 24 horas (C&E News, volumen 80, número 34, 39-47).

- 25 Los ejemplos de otros sistemas conjugados incluyen la pegilación. La pegilación disminuye la velocidad de eliminación del torrente sanguíneo incrementando el peso molecular aparente de la molécula. Hasta cierto tamaño, la tasa de filtración glomerular de las proteínas es inversamente proporcional al tamaño de la proteína. Una eliminación disminuida puede conducir a una eficacia incrementada respecto del material no pegilado (véase Conforti et al., Pharm. Research Commun. vol. 19, pág. 287, 1987 y Katre et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. vol. 84, pág. 1487, 1987). La conjugación podría ser 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 espaciador L sustancialmente no escindible enzimáticamente. La composición se puede usar para administrar el resto biológicamente activo a su objetivo.

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

- 45 La patente de EE.UU. n° 5.367.051 describe polímeros que contienen amina funcionalizados con fullereno y monómeros polimerizables caracterizados por una estabilidad térmica elevada, es decir, capaces de soportar una temperatura de al menos alrededor de 300 °C, cuando están en forma polimerizada. Los grupos fullereno están unidos a los polímeros por medio de los grupos amina del polímero.

Dendrímeros

- Los dendrímeros son estructuras poliméricas bien definidas. Los dendrímeros se basan en estructuras hiperramificadas repetitivas que proceden de un núcleo central (documento US 4.507.466). Los dendrímeros típicos se basan en poliamidoamina (PAMAM), polietilen imina (PEI), polipropilen imina o polilisina. Estas macromoléculas sintéticas se ensamblan por etapas, y cada ciclo de reacción añade otra capa, o "generación", de ramificaciones. Los dendrímeros se pueden conseguir de manera sintética mediante una síntesis por etapas, divergente ("de abajo a arriba") o convergente ("de arriba a abajo"). El componente estructural central es la unidad central a partir de la cual se prolongan los dendrímeros hiperramificados de manera simétrica radial. El núcleo puede proporcionar al menos dos grupos reactivos para la conjugación del dendrímero, también puede tener una naturaleza heterofuncional y se pueden usar grupos protectores. En este último caso, se puede ensamblar el dendrímero y después se puede conjugar un compuesto huésped a un núcleo de anilina por medio de química ortogonal (documento WO 88/01180). El núcleo y los dendrímeros forman el interior o el esqueleto de un dendrímero. Como consecuencia de la simetría

esférica mantenida por el agrupamiento estérico, los grupos terminales de las hiperramificaciones definen el exterior. En los dendrímeros de generaciones superiores, las ramificaciones terminales forman cubiertas bastante densas, y se han descubierto huecos internos flexibles. Se entiende que, para un dendrímero determinado, estas cavidades se rellenan de grupos terminales retroplegados y moléculas de disolvente firmemente coordinadas. Los dendrímeros están relacionados con las micelas, que, de manera similar, también son adecuadas para los compuestos hidrófobos complejos. Pero, por contraste, exhiben un orden estructural superior, debido a su naturaleza monomolecular y a la ausencia de un equilibrio dinámico de diversas especies. Los compuestos sintéticos solamente se pueden difundir al interior de los dendrímeros si se cumplen ciertos requisitos estructurales, tales como la rigidez conformacional y la planitud, así como la distribución de cargas, tal como la afinidad por las aminas terciarias. Se han encapsulado diversos compuestos apolares, tales como pireno o naftaleno, en dendrímeros.

En los documentos US 5.714.166 y WO 95/24221, se revelan conjugados dendrímero-proteína. Se acoplan covalentemente dendrímeros de PAMAM de G4 por medio de sus grupos funcionales terminales a insulina, insulina marcada de manera fluorescente, avidina, anticuerpos monoclonales y bradiquinina. Los grupos reactivos usados para la conjugación solamente están presentes en la superficie de los dendrímeros, y, por tanto, cualquier aducto covalente generado mediante el método indicado estará asociado al exterior de los dendrímeros.

Los dendrímeros de PAMAM contienen grupos amina libres en sus superficies y se pueden asociar fácilmente al ADN por medio de interacciones electrostáticas.

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

Otros sistemas poliméricos

Passirani et al. evaluaron el uso de heparina, dextrano y metacrilato de metilo en una aproximación biomimética en el desarrollo de vehículos de fármacos que escapan a la captura temprana mediante la 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 homopolímeros respectivos de fosfaceno y estireno se pueden combinar sin sacrificar las propiedades globales en estado sólido o en disolución de los polímeros de poliestireno y polifosfaceno. La patente de EE.UU. nº 6.392.008 describe composiciones de polímeros que contienen polifosfaceno.

La patente de EE.UU. nº 5.176.907 describe poli(fosfoéster-uretanos) biocompatibles y biodegradables, composiciones que comprenden los poli(fosfoéster-uretanos), y métodos para el uso como un dispositivo de administración de fármacos y como un implante.

35 Inyectores sin aguja

Los dispositivos inyectores específicos que se podrían usar con la presente invención incluyen, pero sin limitación, 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™.

40 La inyección sin aguja de medicaciones y vacunas representa una vía de administración alternativa que es tan eficaz como la aguja y la jeringa, pero sin muchos de sus problemas. Este método de inyección utiliza un chorro fino de medicación a alta presión para penetrar en la piel. La ausencia de agujas hipodérmicas en el proceso de inyección elimina la posibilidad de lesiones por pinchazos con agujas y simplifica la eliminación, y también elimina un desencadenante visual significativo de la fobia a las agujas. La rapidez de las inyecciones sin aguja (en general 0,5 segundos o menos) aumenta también el cumplimiento y la aceptación por parte del paciente.

Los diferentes dispositivos sin aguja que se usan actualmente se pueden distinguir 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 particulares.

50 Los dispositivos accionados por un muelle mecánico tienen la ventaja de ser relativamente baratos y duraderos. Las desventajas de los inyectores de muelle mecánico resultan de la cantidad limitada de fuerza que se genera mediante un muelle helicoidal, lo que reduce hasta cierto punto la versatilidad de esta clase de inyectores.

Los ejemplos de dispositivos de inyección sin aguja accionados mediante un muelle mecánico 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 de manera subcutánea. También se está explorando el uso de Injex para administrar vacunas (Sarno MJ et al, 2000).

Pediatr. Infect. Dis. J. 19:839-842). El Bioject/Vitajet 3 se desarrolló en un principio para la inyección subcutánea de insulina, y recientemente 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 el punto de vista de la aceptación y el cumplimiento en el mercado pediátrico (Saizen) y una seguridad mejorada para inyectar a pacientes positivos a VIH (Serostim).

El Antares/Medi-Jector VISION es un dispositivo accionado por un muelle mecánico destinado a 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):154-8) y vacunas de ADN (Anwer et al., 1999, Pharm. Research 16:889-895). El Medijector VISION usa 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 del grosor y la penetrabilidad de los diversos tipos de piel y localizaciones anatómicas. Se comercializan otros dispositivos Medijector similares para administrar la hormona del crecimiento humana recombinante (GH, Hirasing et al., 1998 Acta Paediatr. 87(2):154-8).

Los dispositivos accionados por gas presentan la ventaja de la fuerza más sostenida proporcionada por el gas comprimido con respecto a un muelle mecánico. Así, se pueden administrar volúmenes mayores de inyección (hasta 1,0 ml) a través de la vía subcutánea o intramuscular. La desventaja principal de los dispositivos accionados por gas es que, a diferencia de un muelle, la fuente de energía se puede agotar y, por lo tanto, se debe sustituir periódicamente.

Los ejemplos de dispositivos de inyección accionados por gas incluyen el Biojector 2000 accionado por CO₂, y sus ventajas incluyen la versatilidad, ya 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 usa ampollas precargadas para administrar hasta 0,5 ml de medicación. La activación del dispositivo es sensible a la presión, lo que asegura que el usuario aplica la cantidad adecuada de fuerza al administrar una inyección. Para proporcionar una comodidad incrementada, 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 SJ et al., 2000. Ann. R. Co. Surg. Eng. 82:428-431).

La patente de EE.UU. n° 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 el émbolo de la jeringa en una secuencia de dos etapas, y un compartimento de succión que rodea un tubo de inyección de la jeringa. El mecanismo impulsor incluye una barra de empuje que está colocada de manera longitudinal colineal con el émbolo de la jeringa, cuando la unidad de jeringa está conectada de manera operable con el mecanismo impulsor. Por lo tanto, el avance del émbolo hacia la cámara de la jeringa está provocado por el movimiento de la barra de empuje. De acuerdo con la presente invención, la barra de empuje es impulsada por dos muelles distintos, que están unidos a la barra de empuje, y que están colocados de manera coaxial alrededor de la barra de empuje. De manera específica, el primero de los dos muelles coaxiales es un muelle impulsor que se caracteriza por una constante elástica relativamente elevada y por el hecho de que está dimensionado 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 elástica inferior y una distancia de acción más larga.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo hacer y usar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención, ni pretenden representar que los experimentos siguientes sean todos o los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números usados (p.ej., cantidades, temperatura, etc.), pero se deben suponer algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de otra manera, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio en peso, la temperatura está en grados centígrados, y la presión es la presión atmosférica, o cercana a ella.

Ejemplo 1

Viscosidad frente al tiempo de inyección

Se llevaron a cabo dos ensayos para determinar el tiempo de inyección de fluidos viscosos con Intraject y una aguja y jeringa. Los fluidos viscosos usados en los ensayos fueron una diversidad de aceites de silicona de Dow Corning con diferentes viscosidades. Para la aguja y jeringa, se eyectó manualmente una diversidad de fluidos y se registraron los tiempos, y para Intraject se usó un sensor de fuerza instrumentado para medir el tiempo de inyección para todas las viscosidades disponibles, no obstante, se usó un video de alta velocidad para el fluido más espeso, ya que no fluyó de manera adecuada por el sensor de fuerza, y así no produjo lecturas utilizables.

Para el ensayo con aguja se usó una jeringa de 3 ml y una aguja de calibre 23; la aguja tuvo un diámetro interno de

0,38 mm y fue el tamaño de aguja disponible más cercano al del orificio de Intrajet (0,3 mm). La aguja tuvo una longitud de 31 mm y la jeringa tuvo un área de sección transversal interna de 58,5 mm². La formulación líquida en una cantidad de 0,5 ml con viscosidades de 50, 100, 500 y 1.000 cS se eyectó manualmente de la aguja y jeringa, y se registraron y se calcularon las medias de los tiempos empleados. Se aplicó manualmente tanta fuerza como fue posible a la jeringa, y se aplicó una fuerza similar a todos los aceites usados. 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 movía más rápido. Cuando se aplicó una fuerza similar a una célula de carga, se registraron alrededor de 15 N.

Se usó un dispositivo sin aguja Intraject que incluía un orificio de 0,3 mm de diámetro. Se usó el mismo orificio para todos los disparos para eliminar cualquier variación que pueda surgir de diferencias entre los orificios. Se usaron formulaciones líquidas en una cantidad de 0,5 ml con 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 usó un video de alta velocidad.

Ambos grupos de datos de tiempo de inyección se han representado juntos en la Figura 4. Mediante el uso de la teoría del flujo completamente desarrollado y una fuerza de 15 N, se calculó y también se representó el tiempo teórico para inyectar 0,5 ml de los líquidos viscosos.

Los resultados clave fueron (véase la Figura 4):

Una aguja de calibre 23, de una longitud de 31 mm, tardaría 90 segundos para inyectar 0,5 ml de una disolución de 1.000 cS aplicando el usuario tanta fuerza como fuera posible con su 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.

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

El tiempo de inyección para fluidos sumamente viscosos se puede extrapolar a partir de los datos del ensayo. Para Intraject, esto proporcionó un tiempo de administración de 1 segundo con 0,5 ml de un fluido de 150.000 cS, y 7 segundos para un fluido de 1.000.000 cS. Mediante el uso de una aguja y jeringa de calibre 23 con estos fluidos, se obtendrían tiempos de inyección de 5 hr y 33 hr, respectivamente.

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

La aplicación de la teoría de flujo laminar totalmente desarrollado en conductos permite predecir los tiempos de inyección para diferentes combinaciones de longitudes y diámetros de aguja, así como entender los límites de Intraject con fluidos sumamente viscosos.

Los resultados de este estudio indican que los inyectoros sin aguja con una boquilla que tiene una proporción orificio/longitud sustancialmente mayor que una aguja, y que son capaces de administrar formulaciones a una presión impulsora elevada, tienen la capacidad de administrar líquidos que son miles de veces más viscosos que los que se pueden administrar mediante el uso de una aguja y jeringa.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los expertos en la técnica deben comprender que pueden realizarse varios cambios y sustituir los equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación particular, un material, una composición de materia, un proceso, una o varias etapas del procedimiento, al objetivo, al espíritu y al alcance de la presente invención. Se pretende que todas estas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para uso en el tratamiento de una jaqueca o cefalea en racimos, que comprende:
 - un inyector; y
 - una formulación que comprende un primer fármaco seleccionado del grupo que consiste en sumatriptán, almotriptán, eletriptán, rizatriptán, y zolmitriptán que proporciona un efecto de alivio del dolor de acción rápida en una hora o menos y un segundo fármaco seleccionado del grupo que consiste de naratriptán, y frovatriptán que proporciona un efecto de alivio del dolor a largo plazo durante un periodo de más de cuatro horas.
2. Un sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea en racimos, que comprende un inyector,
 - una formulación que comprende un fármaco que está sólo parcialmente contenido en un formato de liberación prolongada;
 - en el que el fármaco se selecciona de sumatriptán, almotriptán, eletriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, frovatriptán, ondansetrón, tropisetron, ergotamina, metisergida, dihidroergotamina, granisetron, dolasetron, hidrodolasetron, palonosetrón, alosetron, cilansetrón, cisaprida, renzapride, metoclopramida, galanolactona e isómeros, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.
3. El sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea en racimos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inyector comprende una característica seleccionada del grupo que consiste en:
 - prellenado,
 - autónomo
 - portátil,
 - de un solo uso,
 - sin aguja, y
 - automático.
4. El sistema para su uso en el tratamiento de la migraña o cefalea en racimos de cualquier reivindicación precedente, en el que el inyector es autónomo y comprende además una fuente de energía para la inyección que comprende un elemento seleccionado del grupo que consiste en:
 - un muelle mecánico,
 - un gas comprimido,
 - una reacción química,
 - una carga pirotécnica, y
 - un motor.
5. El sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea en racimos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inyector requiere menos de 10 etapas para la administración.
6. El sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea en racimos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inyector requiere menos de 5 etapas para la administración.
7. El sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea en racimos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una aguja hipodérmica.
8. El sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea en racimos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un fármaco en un formato de liberación prolongada.
9. El sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea de racimos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inyector está libre de aguja y es accionado por una carga de gas comprimido autónoma.
10. El sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea de racimos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inyector es autónomo, automático, comprende un muelle comprimido y comprende una aguja hipodérmica.
11. El sistema para uso en el tratamiento de migraña o cefalea en racimos de la reivindicación 1, en el que el primer fármaco es sumatriptán y el segundo fármaco es naratriptán.

12. El sistema para uso en el tratamiento de la migraña o cefalea en racimos según la reivindicación 2, que comprende un vehículo que proporciona una liberación controlada del fármaco durante un período de cuatro horas o más.
- 5 13. El sistema para su uso en el tratamiento de la migraña o cefalea en racimos de la reivindicación 12, en el que el vehículo se selecciona del grupo que consiste en poli(orto-ésteres), ácido poli-láctico, ácido poli-glicólico, ácido láctico, ácido glicólico, metacralato, caprolactona, quitosán, polianhídridos, polietilenglicol, polifosfoésteres, polyphosphosphazenes, dextrano, hidratos de carbono, azúcares, dendrímeros, polímeros estrella, fulerenos, aglomerados físicos de lípidos, con o sin híbridos de polímeros incluyendo, pero no limitado a, liposomas, poliéter-éster, ácido hialurónico, collage, gelatina, dextrano, anfífilos, metacrilamidas, óxidos de polietileno, copolímeros y
10 conjugados de los mismos.
14. El sistema para su uso en el tratamiento de la migraña o cefalea en racimos de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la formulación tiene una viscosidad en el intervalo de 100 cS a alrededor de 10.000 cS a aproximadamente 20°C.
- 15 15. El sistema para su uso en el tratamiento de la migraña o cefalea en racimos de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el inyector es autónomo, portátil, automático y contiene una fuente de energía para inyección.

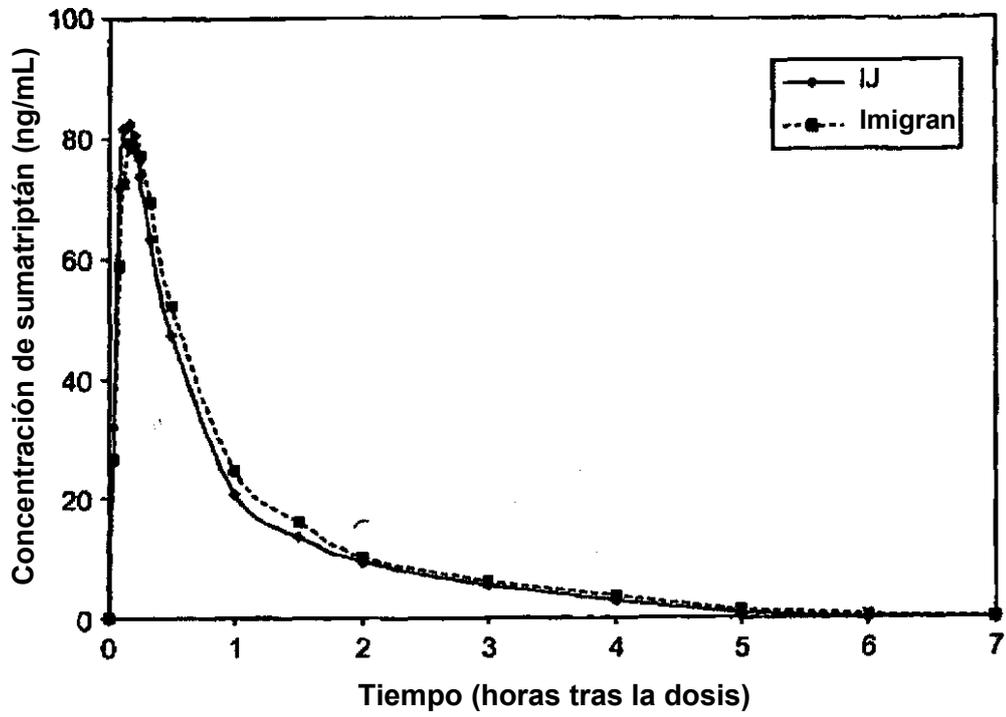


FIG. 1

| | Sumatriptán | |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| | <u>6 mg (inyectado)</u> | <u>200 mg (oral)</u> |
| Eficacia clínica (a las 2 hr) | 83% | 68% |
| Parámetros farmacocinéticos: | | |
| • C _{max} (ng/ml) | 52 | 95 |
| • ABC (ng/h/ml) | 82 | 413 |
| • T _{max} (min) | 13 | 75 |

FIG. 2

Eficacia analgésica y velocidad de inicio
T_{max} frente a la eficacia con fármacos orales contra la migraña
 (datos del prospecto del envase)

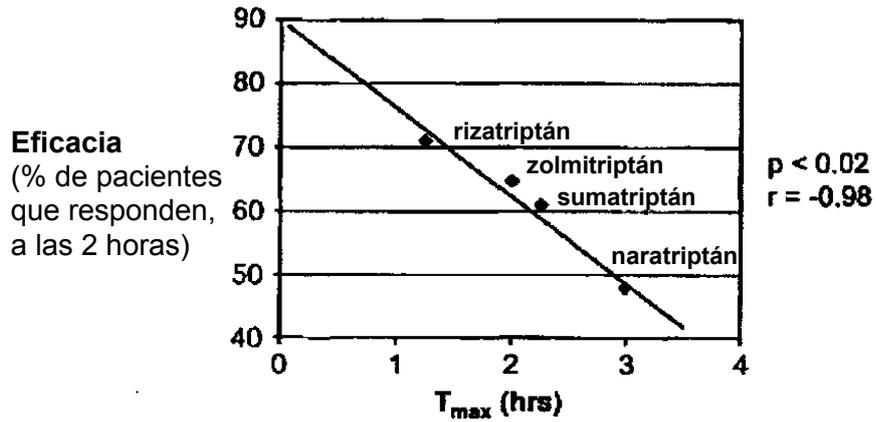
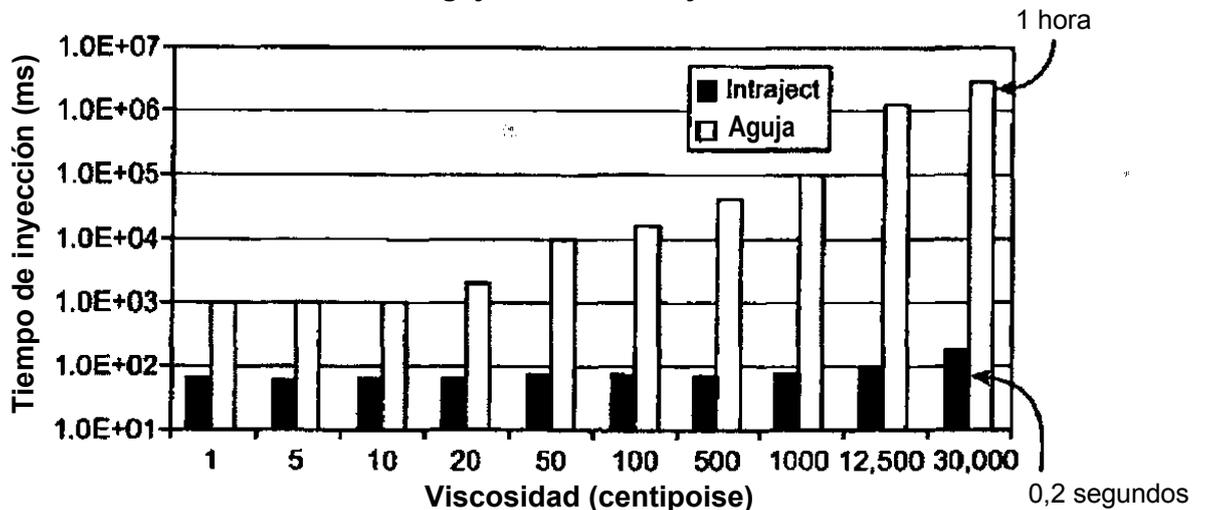


FIG. 3

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 administración sin aguja. Ambos métodos administraron 0,5 mL de fluido no tixotrópico. Las inyecciones con aguja se realizaron mediante el uso de una aguja de calibre 23, con la fuerza manual máxima que pudo aplicar el evaluador (aprox. 20 N / 5 lbF)

FIG. 4

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

FIG. 5