

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 239**

51 Int. Cl.:

<b>A61N 1/04</b>	(2006.01)
<b>A61M 5/158</b>	(2006.01)
<b>A61M 5/42</b>	(2006.01)
<b>A61M 5/142</b>	(2006.01)
<b>A61M 1/36</b>	(2006.01)
<b>A61M 1/04</b>	(2006.01)
<b>A61N 1/36</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013 PCT/IL2013/050223**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13136327**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 13720085 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2825225**

54 Título: **Reducción mejorada del dolor en el lugar de infusión para dispositivos de administración de fármacos**

30 Prioridad:

**15.03.2012 US 201261611015 P**  
**11.07.2012 US 201261670128 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.06.2018**

73 Titular/es:

**STEADYMED LTD. (100.0%)**  
**5 Oppenheimer Street Park Tamar**  
**76701 Rehovot, IL**

72 Inventor/es:

**SOLOMON, IAN;**  
**RAND, JACOB y**  
**RIGBY, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 672 239 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**

Reducción mejorada del dolor en el lugar de infusión para dispositivos de administración de fármacos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se sitúa en el campo de la administración de fármacos líquidos, en relación a fármacos líquidos inyectables o infusibles administrados por vía subcutánea. En particular, la presente invención proporciona un dispositivo para abordar el problema del dolor asociado a ciertos modos de administración de fármaco y describe un sistema para minimizar tal dolor que está integrado en el seno de la base de un parche tal como un equipo de infusión o una bomba-parche.

**Antecedentes de la invención**

10 El dolor asociado a la inserción de agujas o cánulas dentro del espacio subcutáneo es bien conocido y puede abordarse de una manera limitada mediante el untado de crema anestésica en el lugar de inserción antes de la introducción de la cánula rígida (aguja) o de la cánula flexible. Adicionalmente, algunos fármacos producen una sensación punzante, una respuesta inflamatoria, una respuesta vasodilatadora o una respuesta dolorosa durante su inyección durante al menos una parte de la duración de la inyección o la infusión.

15 Ejemplos de fármacos cuya infusión produce dolor en el lugar de infusión son el adalimumab (Abbott Laboratories, Illinois, EE. UU.) y el treprostinil (United Therapeutics Corp., Maryland, EE. UU.). Se conocen en la técnica tres métodos principales para reducir el dolor en el lugar de la infusión durante una inyección o una infusión:

20 (1) La preparación de la piel directamente justo antes de la inyección, utilizando bien una crema anestésica, o bien un parche o bien un spray tópico que contiene lidocaína, como por ejemplo LidoCream 4 (Golden Touch LLC, Kentucky, EE. UU.). El último producto mencionado es una crema que se unta típicamente en la piel antes de la aplicación del equipo de infusión.

25 (2) La preparación del lugar de infusión mucho tiempo antes de la inyección, con el fin de preparar e insensibilizar el área. Por ejemplo, el uso de parches basados en capsaicina, tales como el parche Qutenza (NeurogesX, Inc., California, EE. UU.) ha mostrado ejercer un efecto a largo plazo que va aumentando hasta alcanzar su nivel óptimo alrededor de dos semanas más tarde.

(3) La liberación de un anestésico tal como la lidocaína o la bupivacaína desde la capa adhesiva de un equipo de infusión o de una bomba-parche, tal como se describe en la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 20110313391.

30 En las estrategias (1) y (3), la liberación del anestésico típicamente sólo es efectiva durante unas pocas horas, de manera que transcurrido ese tiempo el efecto disminuye de manera gradual. Por lo tanto, cuando se infunde un fármaco que provoca dolor durante periodos de tiempo significativamente más largos, no existen sistemas apropiados para asegurar la continuidad o para revitalizar el efecto de alivio del dolor.

El documento US2012/0041338 sugiere revestir la aguja con un anestésico.

**Propósito de la invención**

35 Por todo ello, el propósito de la presente invención es proporcionar un medio para un equipo de infusión o para una bomba-parche que mantiene un tratamiento de alto nivel de reducción del dolor renovado y/o mantenido de manera continua en el área de la piel que va a ser tratada, significativamente más allá de lo que puede conseguirse actualmente utilizando las estrategias existentes.

Es un propósito adicional de la invención permitir al paciente que sea él quien determine el inicio y/o la renovación de este efecto de reducción del dolor según su propia conveniencia.

40 Es un propósito adicional más de la invención proporcionar la funcionalidad anteriormente descrita manteniendo a su vez un sistema de administración compacto, sin aumentar de manera significativa, por ejemplo, el tamaño o la altura del equipo de infusión o de la bomba-parche.

**Resumen de la invención**

45 La presente invención proporciona un sistema para llenar y rellenar las áreas de contacto con la piel por debajo de un equipo de infusión o una bomba-parche (a los que se denominará a partir de este momento de manera colectiva un "parche de infusión") con una sustancia de reducción del dolor, mientras el paciente continúa teniendo el mencionado parche de infusión adherido a su piel.

50 Dicho sistema posibilita que un anestésico u otro fármaco de reducción del dolor sea administrado a las mencionadas áreas de contacto con la piel desde un pequeño depósito, sin interrumpir la administración del fármaco que se está llevando a cabo desde la cánula a la capa subcutánea.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona un parche de infusión que comprende:

- una cánula
- una base;
- al menos una región adhesiva en dicha base apropiada para ser fijada a la piel;
- 5 - al menos un área de acceso a la piel en el seno de dicha base;
- al menos un conducto en comunicación de flujo con la mencionada al menos un área de acceso a la piel; y
- al menos un primer pequeño depósito de anestésico que puede fijarse de manera desmontable en comunicación de flujo con la mencionada al menos un área de acceso a la piel,

10 en donde el mencionado al menos un conducto en comunicación de flujo con la mencionada al menos un área de acceso a la piel facilita la transferencia de una sustancia anestésica contenida en el seno del mencionado al menos un primer pequeño depósito de anestésico, favoreciendo la administración de dicha sustancia anestésica a la mencionada al menos un área de acceso a la piel, y en donde la mencionada sustancia anestésica administrada a la mencionada área de acceso a la piel puede ser rellenada al menos parcialmente sin necesidad de retirar el mencionado parche de infusión.

15 En algunas realizaciones, el término "cánula" engloba al dispositivo comúnmente conocido en la técnica de las ciencias médicas. En algunas realizaciones, debe entenderse que el término "cánula" engloba cualquier estructura de tipo tubo que pueda ser insertada dentro del cuerpo. En algunas realizaciones, el término "cánula" se refiere a una cánula rígida o a una cánula flexible. En algunas realizaciones, se utiliza una aguja en lugar de utilizarse una cánula. En otra realización más, se utiliza una matriz de agujas.

20 Los parches de infusión de esta invención comprenden una base a través de la cual se inserta una cánula. Una cánula tal puede estar conectada a un pequeño depósito de fármaco, para la administración de un producto constituido por un fármaco tal como se describe en la presente memoria.

25 La base de los parches de infusión de esta invención también comprenderá al menos una región adhesiva apropiada para ser fijada a la piel. Tal región adhesiva puede comprender tiras de material adhesivo que facilitan la adhesión de los parches de infusión de esta invención al paciente que está siendo tratado. En algunas realizaciones, tales regiones adhesivas pueden comprender materiales adhesivos de doble cara. En algunas realizaciones, tal material adhesivo puede ser cualquier material de ese tipo conocido en la técnica, que se utilizan habitualmente para conseguir adherencia con la piel. Se apreciará que se contempla cualquier material adhesivo tal para inclusión en los dispositivos y los usos de esta invención.

30 La base comprende adicionalmente un área de acceso a la piel. En algunas realizaciones, dicha área de acceso a la piel es un canal en la base, de manera que el canal comprende aberturas ubicadas a lo largo de la extensión longitudinal de dicho canal, de manera que las aberturas permiten la liberación de una sustancia de reducción del dolor, tal como una sustancia anestésica, por ejemplo, contenida en un líquido, una crema, etc., de tal manera que dicha sustancia anestésica administrada al mencionado canal puede ser liberada externamente desde la base, de tal manera que está en contacto con el área de la piel en la que se aplica la mencionada base.

35 La mencionada sustancia de reducción del dolor, en algunas realizaciones, puede comprender un compuesto anestésico local, analgésico o antiinflamatorio y su contacto con la piel después de la liberación desde el mencionado canal reduce el dolor en el lugar de la piel ubicado de manera proximal que, a su vez, está ubicada de manera proximal, o también comprende un lugar de infusión de una segunda sustancia administrada a la misma.

40 El término "sustancia anestésica", en algunas realizaciones, hace referencia al uso de cualquier compuesto, tal como un fármaco o un biomaterial, tal como una proteína o un péptido, que sirva para reducir el dolor local en el lugar de la infusión.

45 En algunas realizaciones, tales sustancias anestésicas pueden incluir benzocaína, butambén, dibucaína, lidocaína, oxibuprocaina, pramoxina, proparacaína, proximetacaína, tertacaína y otros compuestos. En algunas realizaciones, tales sustancias anestésicas pueden incluir neurotoxinas, como, por ejemplo, una toxina aislada del *Clostridium botulinum*.

En algunas realizaciones, el pequeño depósito de anestésico puede o bien ser desmontable del mencionado parche de infusión, o bien puede estar integrado en el seno del dispositivo.

50 En algunas realizaciones, el parche de infusión comprende adicionalmente un conector en comunicación de flujo con el mencionado conducto, en donde el mencionado al menos un primer pequeño depósito de anestésico es externo a dicho parche de infusión; y puede fijarse al mencionado conector a través de un mecanismo que puede retirarse y opcionalmente sustituirse por al menos un segundo pequeño depósito de anestésico.

En algunos aspectos, cuando el pequeño depósito de anestésico es desmontable de los parches de infusión de esta invención, tal pequeño depósito puede tener cualquier forma o tamaño conveniente. En algunas realizaciones, por ejemplo, tal pequeño depósito de anestésico tiene la forma de un tubo que contiene la sustancia anestésica, analgésica o antiinflamatoria y el mencionado tubo está conectado al mencionado parche de infusión a través de un conector fijado al mencionado parche de infusión.

De acuerdo con este aspecto, y en algunas realizaciones, tal conector puede proporcionar un sello de tal manera que la administración de la mencionada sustancia anestésica, analgésica o antiinflamatoria desde el mencionado pequeño depósito hasta el mencionado conducto disminuye o evita las fugas de la mencionada sustancia durante la transferencia. En algunas realizaciones, el mencionado conector puede funcionar mediante un tapón de rosca u otra conexión resellable que permita un sellado apropiado durante la administración de la sustancia.

De acuerdo con este aspecto, y en algunas realizaciones, dicho conector puede crear una comunicación de líquido con las áreas de contacto con la piel bajo el mencionado parche de infusión.

En algunos aspectos, cuando el pequeño depósito de anestésico está integrado en el seno del dispositivo, en algunas realizaciones, el pequeño depósito o los pequeños depósitos que contienen una sustancia anestésica, analgésica o antiinflamatoria puede implementarse como nódulos que entran en comunicación de flujo con las mencionadas áreas de contacto con la piel al romperse una barrera (tal como una soldadura débil) existente entre dicho nódulo y dichas áreas de contacto con la piel. En algunas realizaciones, el pequeño depósito integrado que contiene una sustancia anestésica, analgésica o antiinflamatoria está integrado con un actuador, que acciona la bomba-parche, de tal manera que dicho actuador acciona tanto la administración de fármaco como la administración del anestésico tópico de manera simultánea.

En algunas realizaciones, un equipo de infusión de acuerdo con la presente invención puede comprender adicionalmente una serie de electrodos de estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*) integrados en el seno del lado de adhesión a la piel del mencionado equipo; por medio de lo cual se utiliza la TENS como un elemento de reducción del dolor adicional de la invención.

En la presente memoria se describen métodos para utilizar los dispositivos de esta invención, que proporcionan un medio de reducción del dolor en un lugar de administración del fármaco para cualquier administración de fármaco para la cual una aplicación tal resultaría beneficiosa.

En la presente memoria se describe un método para tratar hipertensión arterial pulmonar utilizando el parche de infusión tal como se describe en la presente memoria para administrar Treprostinil. En la presente memoria se describe el uso de un parche de infusión tal como se describe en la presente memoria para administrar Treprostinil, para tratar hipertensión arterial pulmonar.

Por ejemplo, el anestésico, analgésico o antiinflamatorio para su utilización descrita en la presente memoria puede comprender una neurotoxina, que, por ejemplo, se aísla del *Clostridium botulinum*.

## Figuras

Las Figuras 1a y 1b proporcionan vistas isométricas de una realización preferida del parche de infusión de la presente invención antes y después de la conexión de un pequeño depósito de anestésico, respectivamente;

La Figura 2 proporciona una vista isométrica del mencionado parche de infusión, mostrando una realización preferida de la estructura del lado de contacto con la piel de dicho parche;

La Figura 3 proporciona una vista en sección transversal de una realización preferida adicional del mencionado parche de infusión, donde el pequeño depósito de anestésico está integrado en el parche de infusión;

La Figura 4a proporciona una vista isométrica de una realización preferida de un equipo de infusión mejorado que integra electrodos TENS en su lado inferior; y

La Figura 4b proporcionan una vista isométrica del equipo de la Figura 4a, mostrando la conexión del mencionado equipo con un equipo de infusión y un dispositivo TENS.

## Descripción detallada de las Figuras

En la Figura 1a se muestra una realización preferida del parche de infusión de la presente invención, mostrándose el parche 10 de infusión y un conector 20 para fijar un depósito 30 de anestésico. Dicho parche de infusión puede ser bien un equipo de infusión o bien una bomba-parche; la diferencia radica en que una bomba-parche contiene el fármaco que va a ser administrado de manera integral en su seno, mientras que un equipo de infusión está conectado a través de un tubo a una bomba de infusión externa que contiene el fármaco. En ambos casos, el lado inferior (no mostrado) del parche de infusión contiene una cánula subcutánea que sirve para administrar el fármaco dentro de la capa de grasa subcutánea debajo de la dermis. El tubo mostrado es una realización preferida de un pequeño depósito 30 de anestésico externo. El mencionado pequeño depósito con forma de tubo resulta

conveniente para almacenar cremas y lociones, y, de manera ventajosa, típicamente posee una rosca y un sistema de cierre de tipo tapón roscado, que resulta conveniente para efectuar una conexión roscada al conector 20 en el parche de infusión.

5 Haciendo referencia ahora a la Figura 1b, el tubo 30 que constituye el pequeño depósito de anestésico en esta realización se muestra conectado al parche 10 de infusión; bien mediante una conexión roscada o bien mediante otro método conocido en la técnica. Claramente, podría utilizarse cualquier pequeño depósito externo para este propósito, pero, de manera ventajosa, el uso de un tubo facilita una administración sencilla del anestésico simplemente exprimiendo dicho tubo. Sustancias apropiadas para almacenarse y utilizarse en dicho pequeño depósito de anestésico incluyen cualquier fármaco anestésicos, analgésicos y/o antiinflamatorios, incluyendo pero sin limitarse a, lidocaína o bupivacaína, salicilatos, diclofenaco, capsaicina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tópicos, antihistamínicos tales como la Mepiramina, esteroides tópicos tales como hidrocortisona, agentes anti-prurícticos, y agentes vasoconstrictores tópicos; bien de manera individual o bien en mezcla. Preparados apropiados para dichos fármacos o combinaciones de fármacos incluyen cremas, espumas y geles; por ejemplo, Pluronic Lecithin Organogel (Gel PLO) que se utiliza comúnmente para administración de diclofenaco.

10 Haciendo referencia ahora a la Figura 2, se muestra la situación en la que un pequeño depósito 30 de anestésico (mostrado en esta realización como un tubo) está fijado al conector 20. En esta configuración, existe una comunicación de flujo establecida a lo largo del conducto 40 que conduce desde el conector 20 hasta las áreas 50 de acceso a la piel de la base 90 del parche 10 de infusión. También se muestran en la base 90 las áreas 60 adhesivas que sirven para adherir el parche 10 de infusión a la piel y la cánula 70. Existe una variedad de adhesivos que típicamente sirven para este propósito, incluyendo aquellos de 3M (Minnesota, EE. UU.). En la realización preferida mostrada, las áreas 50 de acceso a la piel poseen una estructura de canal de tal manera que pueden conducir al anestésico a lo largo de las mencionadas áreas de acceso a la piel de forma que la mencionada sustancia o un exceso de la misma es expelida en algún momento desde la base en un punto 80 de salida o más de uno.

La cánula 70 puede ser o bien rígida o bien flexible, tal como se conoce en la técnica; el punto clave es que sirve para administrar un fármaco a la capa de grasa subcutánea por debajo de la dermis.

30 Haciendo referencia ahora la Figura 3, se muestra el caso en el que el parche de infusión es una bomba-parche. En esta realización preferida, un actuador 190 se expande contra pequeño depósito 100 de fármaco flexible integrado que contiene el fármaco que va a ser administrado. Durante el uso, el pequeño depósito 100 de fármaco está en comunicación de flujo con la cánula, de tal manera que la compresión del mencionado pequeño depósito de fármaco provoca la administración del fármaco. En la realización mostrada, el mencionado actuador 190 también comprime el pequeño depósito 30 de anestésico que está en comunicación de flujo a través del conducto (no mostrado) con las áreas 50 de acceso a la piel en la base 90 de la bomba.

35 Haciendo referencia ahora a la Figura 4a, se muestra una realización preferida de un equipo de infusión de acuerdo con la presente invención. Observando la base 90 del mencionado equipo de infusión, adicionalmente a las áreas 50 de acceso a la piel y a las áreas 60 adhesivas, también se proporciona una pluralidad de electrodos 110 con el fin de permitir el uso de tecnología TENS con el fin de reducir adicionalmente el dolor en el lugar. Tal como se muestra en la Figura 4b, los mencionados electrodos 110 están conectados mediante conductores 120 a un dispositivo 150 TENS, de manera que dicho dispositivo sirve para aplicar estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) a un área de piel inmediatamente debajo del equipo; es decir, para utilizar corriente eléctrica para estimular los nervios con propósitos terapéuticos. También se muestra en la Figura 4b el tubo 130 que conduce desde el equipo de infusión hasta la bomba 140 de infusión. Por conveniencia, puede resultar útil agrupar los conductores TENS entre sí mediante dicho tubo. Adicionalmente, aunque la bomba 140 de infusión y el dispositivo 150 TENS se muestran como unidades diferentes, una unidad integrada bomba/TENS simplificaría el funcionamiento y está incluida por lo tanto en la presente invención.

45 Tal como resultará obvio para una persona experta en la técnica, la presente invención puede utilizarse en combinación con una técnica de reducción del dolor de la técnica anterior o más de una. Por ejemplo, además de rellenar el fármaco en las áreas de contacto con la piel debajo del parche de infusión, la capa adhesiva de dicho parche también puede contener un fármaco de reducción del dolor. Adicionalmente, el lugar de infusión puede tratarse unos días antes utilizando capsaicina y/o puede combinarse con una crema anestésica o antiinflamatoria directamente antes de fijar el parche de infusión. También pueden utilizarse además reducción sistémica del dolor y/o fármacos antiinflamatorios.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un parche (10) de infusión que comprende:
- una cánula (70)
  - una base (90);
- 5
- al menos una región (60) adhesiva en dicha base (90) apropiada para ser fijada a la piel;
  - al menos un área (50) de acceso a la piel en el seno de dicha base (90);
  - al menos un conducto (40) en comunicación de flujo con la mencionada al menos un área (50) de acceso a la piel; y
- 10
- al menos un primer pequeño depósito (30) de anestésico que puede fijarse de manera desmontable en comunicación de flujo con la mencionada al menos un área (50) de acceso a la piel,
- en donde el mencionado al menos un conducto (40) facilita la transferencia de una sustancia anestésica contenida en el seno del mencionado al menos un primer pequeño depósito (30) de anestésico, favoreciendo la administración de dicha sustancia anestésica a la mencionada al menos un área (50) de acceso a la piel, y en donde la mencionada sustancia anestésica administrada a la mencionada área (50) de acceso a la piel puede ser rellenada al menos
- 15
- parcialmente sin necesidad de retirar el mencionado parche (10) de infusión.
- 2.- El parche (10) de infusión de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un actuador (190) y un pequeño depósito (100) de fármaco que contiene un fármaco que va a ser administrado a través de la mencionada cánula (70), constituyendo de este modo una bomba-parche.
- 3.- El parche (10) de infusión de la reivindicación 1 en el que la mencionada cánula (70) pertenece al grupo que
- 20
- incluye cánulas rígidas y cánulas flexibles.
- 4.- El parche (10) de infusión de la reivindicación 1 en el que el mencionado al menos un primer pequeño depósito (30) de anestésico es un elemento integrado con el mencionado parche (10) de infusión y se comprime con el fin de propulsar el anestésico a través del mencionado conducto (40).
- 5.- El parche (10) de infusión de la reivindicación 1 en el que dicho parche (10) de infusión comprende
- 25
- adicionalmente un conector (20) en comunicación de flujo con el mencionado conducto (40), en donde el mencionado al menos un primer pequeño depósito (30) de anestésico es externo al mencionado parche (10) de infusión; y puede fijarse al mencionado conector (20) a través de un mecanismo que puede retirarse y opcionalmente sustituirse por al menos un segundo pequeño depósito de anestésico.
- 6.- El parche (10) de infusión de la reivindicación 1 en donde la mencionada sustancia anestésica se proporciona
- 30
- en una determinada forma que incluye cremas, líquidos y espumas.
- 7.- El parche (10) de infusión de la reivindicación 6, en donde la mencionada sustancia anestésica comprende un compuesto seleccionado de un grupo formado por sustancias anestésicas, analgésicas y antiinflamatorias.
- 8.- El parche (10) de infusión de la reivindicación 6, en donde la mencionada sustancia anestésica es una toxina aislada del *Clostridium botulinum*.
- 35
- 9.- El parche (10) de infusión de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente electrodos (110) de estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) para aplicar estimulación eléctrica nerviosa transcutánea.

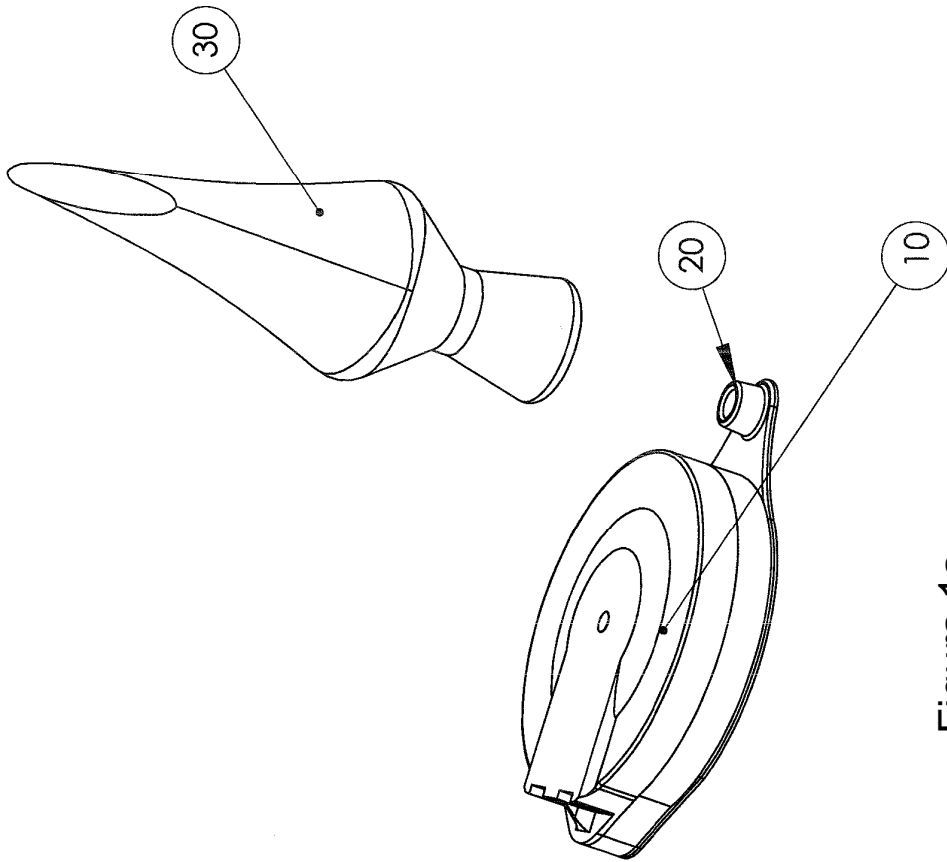


Figura 1a

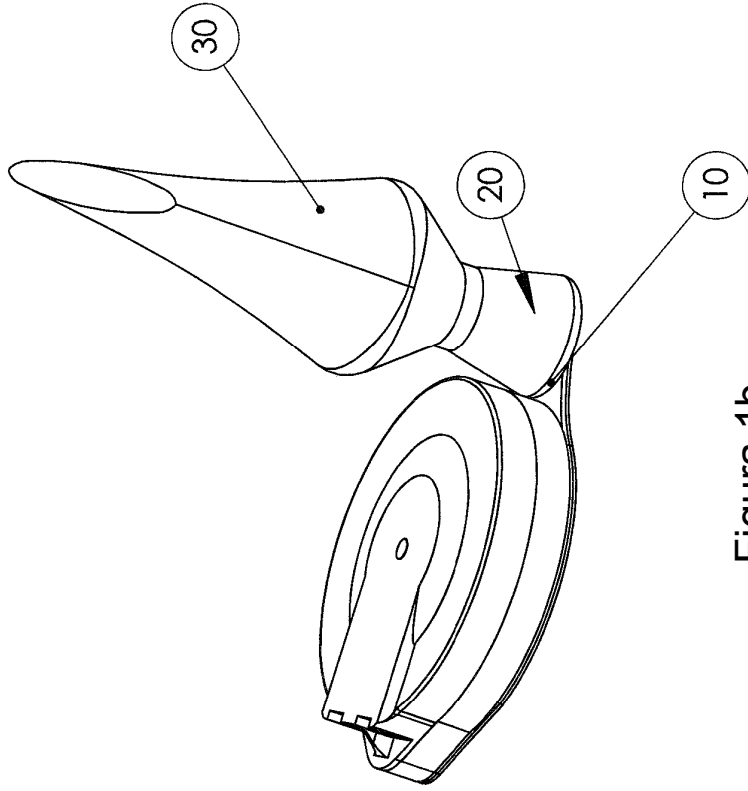


Figura 1b

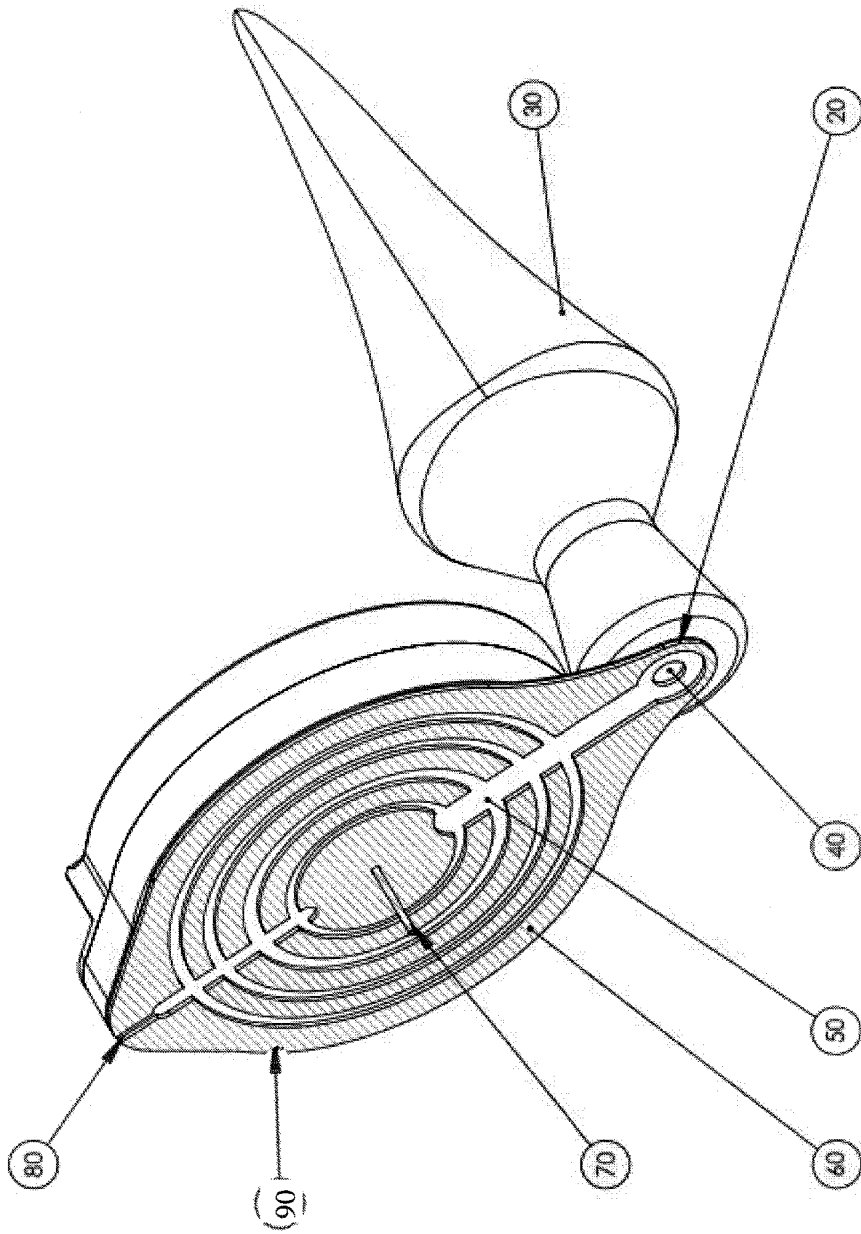


Figura 2



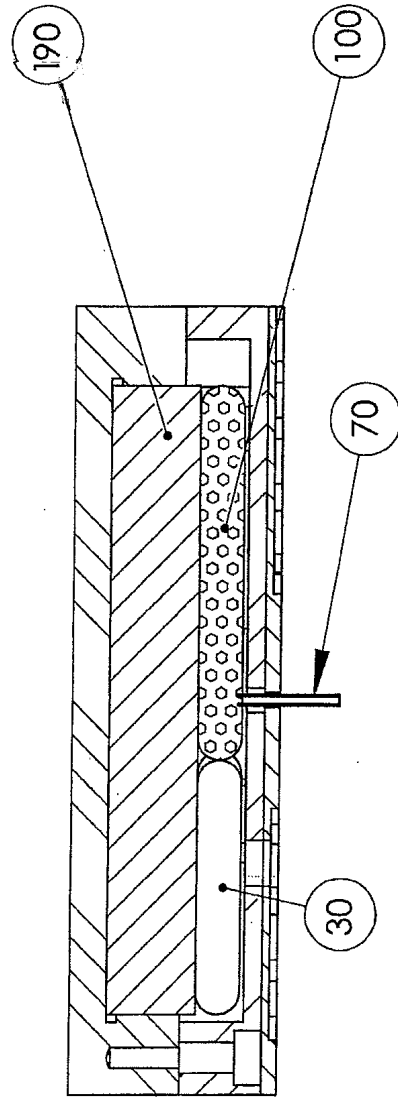


Figura 3

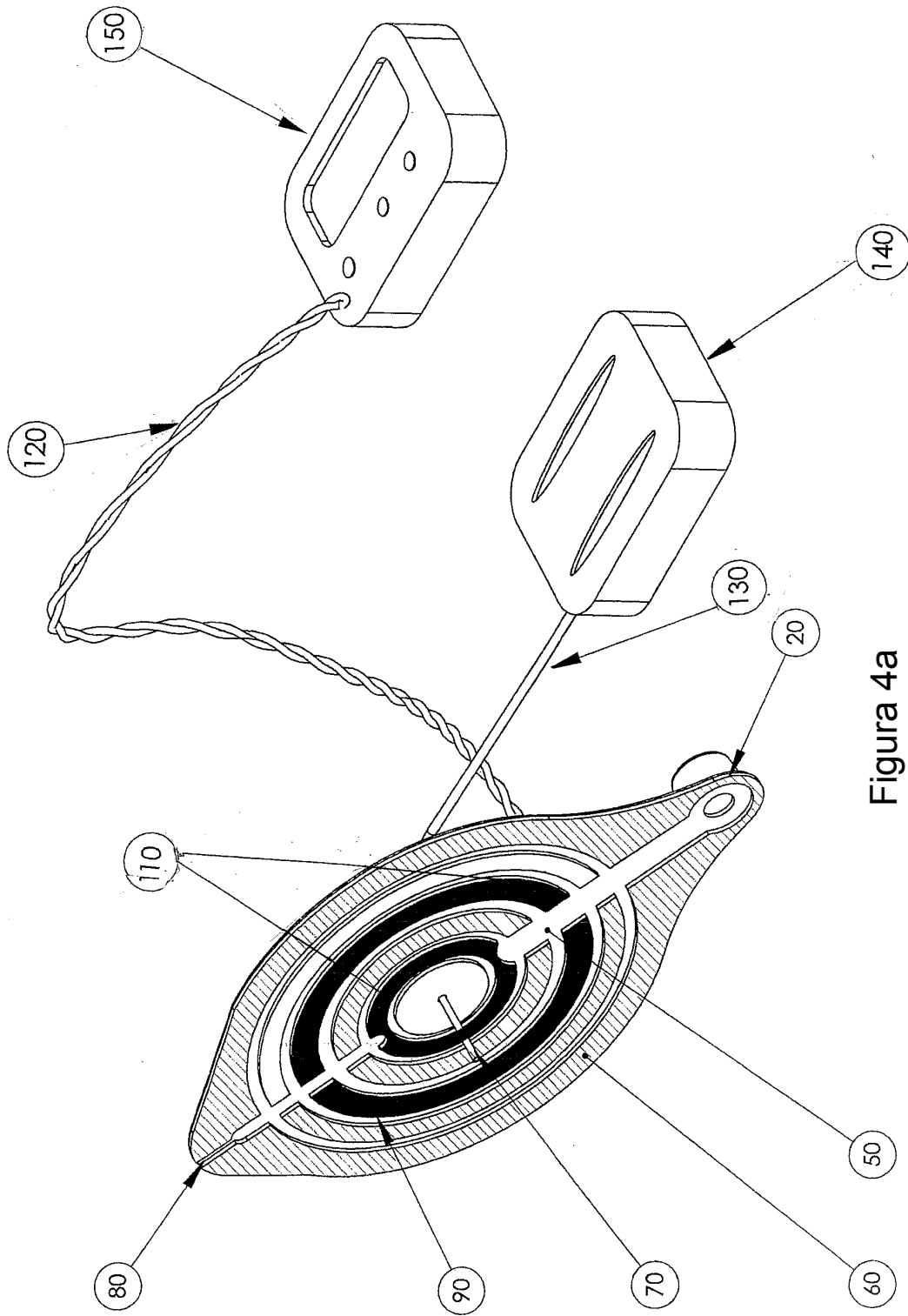


Figura 4a

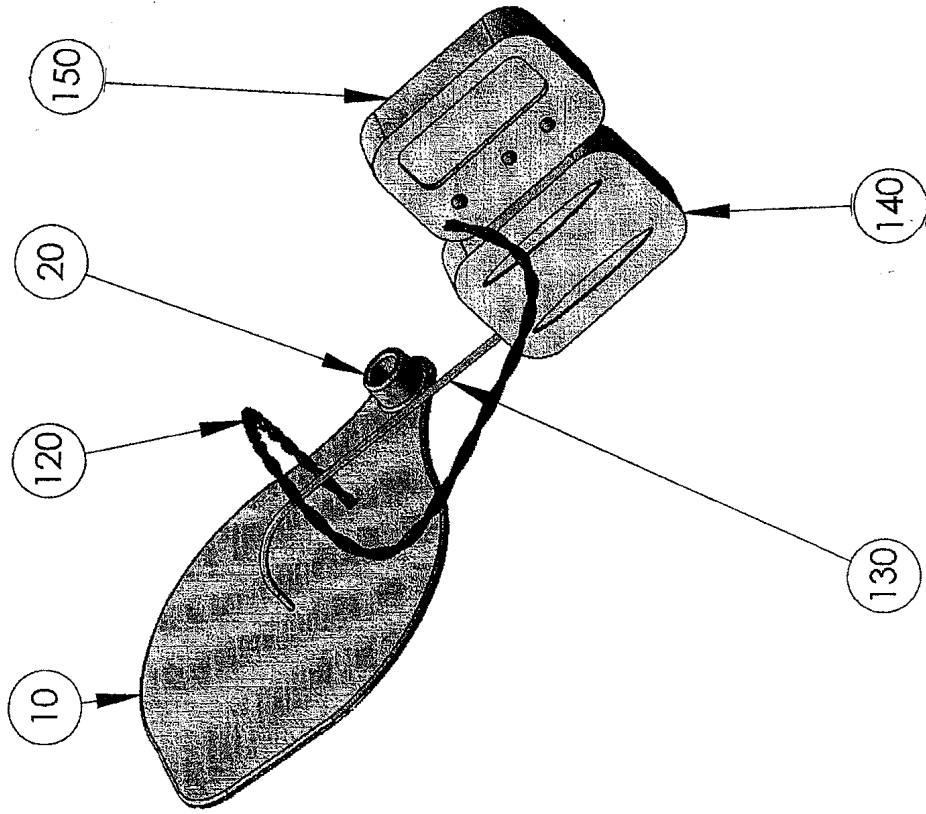


Figura 4b