

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 542**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61P 23/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 16154811 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3085363**

54 Título: **Un dispositivo de suministro de medicamentos para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso**

30 Prioridad:

**28.03.2007 IE 20070220**

**28.03.2007 US 692337**

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

**02.07.2019**

73 Titular/es:

**INNOCOLL PHARMACEUTICALS LIMITED  
(100.0%)**

**Unit 9, Block D Monksland Business Park  
Monksland Athlone  
Co. Roscommon, IE**

72 Inventor/es:

**MYERS, MICHAEL y  
REGINALD, PHILIP, WALLACE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 718 542 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**

Un dispositivo de suministro de medicamentos para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de suministro de medicamentos para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso.

**Antecedentes relacionados de la técnica**

10 El dolor postoperatorio es una respuesta compleja al traumatismo de los tejidos durante la intervención quirúrgica, que estimula la hipersensibilidad del sistema nervioso central. El dolor postquirúrgico aumenta la posibilidad de que surjan complicaciones postoperatorias, incrementa el coste de la atención sanitaria y, lo que es más importante, interfiere con la recuperación y el regreso a las actividades de la vida diaria. El tratamiento del dolor postoperatorio es un derecho básico del paciente. Cuando se controla o elimina el dolor, el paciente está en mejor disposición para participar en actividades tales como la deambulaci3n o la alimentaci3n, las cuales fomentan su recuperaci3n. Igualmente, los pacientes duermen mejor, lo que contribuye al proceso de curaci3n.

15 En t3rminos generales, se han utilizado esponjas de col3geno como agentes hemost3ticos. Los presentes inventores han desarrollado un dispositivo para el suministro de medicamentos con la forma opcional de una esponja de col3geno impregnada con al menos un anest3sico tal como hidroc3loruro de bupivaca3na, previsto para ser usado en el tratamiento del dolor postoperatorio despu3s de intervenciones quir3rgicas, incluidas, sin limitaciones, operaciones ortop3dicas, abdominales, ginecol3gicas o tor3cicas moderadas/mayores. En una realizaci3n, el al menos un anest3sico est3 contenido en el interior de una matriz de col3geno formada por col3geno fibrilar tal como col3geno de Tipo I purificado a partir de tendones de Aquiles bovinos.

20 Bupivaca3na, introducida en 1963, es un anest3sico local de tipo am3dico ampliamente usado, con una duraci3n de acci3n prolongada. Afecta m3s a los nervios sensores que a los motores y se puede usar tambi3n para ofrecer analgesia efectiva durante varios d3as, sin bloqueo motor.

25 Bupivaca3na se distingue por su mayor duraci3n e inicio m3s lento de acci3n en comparaci3n con otros anest3sicos locales. Bupivaca3na tiene una marcada acci3n cardiot3xica. La exposici3n sist3mica a cantidades excesivas de bupivaca3na tiene como consecuencias principales efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) y cardiovasculares; los efectos sobre el SNC suelen manifestarse a concentraciones plasm3ticas menores y los efectos cardiovasculares adicionales se presentan a concentraciones mayores, aun cuando tambi3n puede producirse un colapso cardiovascular con concentraciones bajas. Los efectos sobre el SNC pueden incluir excitaci3n del SNC (nerviosismo, hormigueo alrededor de la boca, acúfenos, temblores, mareos, visi3n borrosa, convulsiones) seguidos por depresi3n (somnolencia, p3rdida de consciencia, depresi3n respiratoria y apnea). Los efectos cardiovasculares incluyen hipotensi3n, bradicardia, arritmias y/o paro cardiaco, alguno de los cuales puede deberse a la hipoxemia secundaria a la depresi3n respiratoria.

**Anestesia local incisional**

35 La infiltraci3n de anestesia local en la herida se utiliza extensamente contra el dolor postoperatorio; es sencilla, segura y de bajo coste. Sin embargo, no est3 claro si las diferencias en el procedimiento quir3rgico o los componentes viscerales influyen sobre su eficacia. La anestesia incisional incluye la infiltraci3n, la administraci3n t3pica o la instilaci3n de un anest3sico local en los sitios siguientes: piel, tejido subcut3neo, fascias, m3sculos y/o el peritoneo parietal. Sin embargo, a pesar de su uso extendido, muchos cirujanos y anestesistas siguen aplicando la infiltraci3n en heridas de manera err3tica y aleatoria.

40 Aunque existe un gran n3mero de estudios y revisiones sobre este asunto, es escaso el consenso disponible sobre cu3ndo y despu3s de qu3 procedimientos quir3rgicos la anestesia local incisional puede ofrecer un alivio cl3nicamente importante del dolor postoperatorio. Especialmente interesante puede ser determinar hasta qu3 punto las diferencias del procedimiento quir3rgico y la afectaci3n de componentes viscerales pueden influir sobre su eficacia. La anestesia local incisional se ha estudiado dentro de una amplia variedad de modelos quir3rgicos, incluidas la histerectom3a abdominal, herniotom3a inguinal, colecistectom3a abierta, apendicectom3a, parto por ces3rea y otros procedimientos de laparotom3a. Se denomina laparotom3a a una maniobra quir3rgica que implica una incisi3n a trav3s de la pared abdominal para poder acceder a la cavidad abdominal.

45 Los anest3sicos cuya acci3n para aliviar el dolor postoperatorio se ha evaluado incluyen lidoca3na, bupivaca3na, ropivaca3na y mepivaca3na, todas las cuales pertenecen al grupo de anest3sicos de tipo aminoam3dico. En el an3lisis de los datos sobre el uso de anestesia incisional en la cirug3a de histerectom3a, se han obtenido resultados conflictivos. En un estudio de Sinclair et al., 1996, la administraci3n de 500 mg de lidoca3na administrada por v3a subcut3nea en forma de aerosol provoc3 una reducci3n importante de aproximadamente 50% en las puntuaciones del dolor y de consumo de analg3sicos adicionales durante las primeras 24 horas del estudio, pero no despu3s. En un estudio de Hannibal et al., la infiltraci3n por v3a subfascial y subcut3nea de 45 ml de una soluci3n de bupivaca3na al 0,25% produjo  
55 una reducci3n del 50% del consumo de analg3sicos, pero no de las puntuaciones de dolor ni del tiempo transcurrido

hasta solicitar el primer analgésico. Por el contrario, dos estudios que evaluaron la infiltración subcutánea de una solución de bupivacaína, comparada con la ausencia de tratamiento, no mostró mejoría alguna de la analgesia (Cobby et al., 1997, Victory et al., 1995).

5 Estudios en otros modelos han demostrado efectos analgésicos a corto plazo durante 4 a 7 horas. En tres estudios de cesáreas, la administración de 20 ml de bupivacaína al 0,25% ó 0,5% produjo una reducción de 20 a 50% del consumo de analgésicos, pero este efecto duró solamente 4 horas. En otro estudio de cirugía abdominal superior, se registró sólo una ligera reducción de la administración diaria de morfina (morfina intramuscular suplementaria) (10 mg) y se observó una reducción de la puntuación visual analógica (VAS) solamente durante la movilización (50 mm) (Bartholdy et al., 1994). En una evaluación de la anestesia incisional para el control del dolor postoperatorio, Møiniche et al. (1998) analizaron 26 estudios en los que tomaron parte más de 1.200 pacientes sometidos a cirugía con incisión abdominal. Los resultados mostraron un efecto estadístico y clínico consistente de la anestesia incisional en la herniotomía quirúrgica, aunque la analgesia fue de corta duración (2 a 7 horas). Sin embargo, en otros modelos quirúrgicos evaluados, incluida la histerectomía, los resultados fueron variables entre distintos estudios.

15 De los 26 estudios evaluados (Møiniche et al., 1998), ocho fueron inequívocamente negativos. Aunque la mayoría de los estudios mostró diferencias significativas en al menos un parámetro de medición del dolor, muchos tuvieron una importancia clínica cuestionable y los autores se mostraron sorprendidos por el hecho de que la anestesia local no estuviera asociada a resultados positivos más consistentes. Asimismo, los autores destacaron la importancia de la técnica y de la zona en donde administrar el anestésico.

20 Desde la revisión de 1998, se han seguido realizando y publicando ensayos de infiltración de la herida, dado que esta práctica continúa siendo relativamente frecuente a pesar de la falta de pruebas sólidas. Por ejemplo, un grupo de Leicester, Reino Unido, ha publicado dos ensayos de histerectomía (Klein et al., 2000 y Ng et al., 2002) que, en el mejor de los casos, pusieron de manifiesto una duración del efecto de sólo 4 horas después de la operación.

25 Por el contrario, los ensayos en los que se ha instilado bupivacaína postoperatoria de forma continua o intermitente por medio de un catéter permanente tienden a ser mucho más exitosos y efectivos. Gupta et al. (2004) compararon una infusión de solución salina normal con una infusión de levobupivacaína al 0,25% (12,5 mg/h) durante 24 horas y demostraron una reducción significativa del dolor de la incisión, del dolor profundo y del dolor al toser, 1 a 2 horas después de la intervención de histerectomía. La cantidad total de cetobemidona (narcótico por PCA) se redujo de forma significativa durante el periodo de 4 a 24 horas y los autores llegan a la conclusión de que la infusión intraperitoneal de levobupivacaína exhibe importantes efectos ahorradores de opioides tras una histerectomía abdominal electiva.

30 La eficacia aparente de las infusiones anestésicas explica el extendido uso de bombas ambulatorias de infusión contra el dolor tales como I-Flow's ON-Q®Painbuster. Sin embargo, estos dispositivos de infusión continua utilizan dosis totales mucho mayores de bupivacaína (entre 2,5 mg/h y 50 mg/h, con una duración máxima de administración de 5 y 2 días, respectivamente) y, por supuesto, resultan más incómodas que un implante biodegradable. El catéter permanente usado en el sistema de bomba contra el dolor puede dar lugar a infecciones y debe ser retirado por un médico o enfermera. Por el contrario, un dispositivo de suministro de medicamento tal como la esponja de colágeno con bupivacaína ofrece, tal como se demostrará a continuación, una analgesia eficaz y de larga duración, aunque a una dosis equivalente solamente a una infiltración en bolo aislada en la herida.

35 En la presente invención, esta analgesia de larga duración se alcanza mediante el empleo de un dispositivo para el suministro de un medicamento para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en una zona de un ser humano o animal que la necesita, en donde el dispositivo comprende una matriz de colágeno fibrilar; y al menos una sustancia farmacológica seleccionada del grupo que consiste en anestésicos de tipo aminoamídico, anestésicos de tipo aminoésteres y mezclas de los mismos, en donde la al menos una sustancia farmacológica está dispersada de manera sustancialmente homogénea en la matriz de colágeno y la al menos una sustancia farmacológica está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso con una duración de al menos aproximadamente un día después de la administración. Por lo tanto, la invención ofrece, en un primer aspecto, un dispositivo para el suministro de un medicamento para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en una zona de un ser humano o animal que la necesita, en donde el dispositivo comprende una matriz de colágeno fibrilar; y al menos una sustancia farmacológica seleccionada del grupo que consiste en anestésicos de tipo aminoamídico, anestésicos de tipo aminoésteres y mezclas de los mismos, en donde la al menos una sustancia farmacológica está dispersada de manera sustancialmente homogénea en la matriz de colágeno y la al menos una sustancia farmacológica está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso con una duración de al menos aproximadamente un día después de la administración.

55 Se plantea la hipótesis de que estos dispositivos para el suministro de un medicamento tal como la esponja de colágeno con bupivacaína aportarán un alivio local del dolor al paciente, sin los efectos adversos asociados con la toxicidad de la esponja de colágeno o los niveles elevados de un anestésico sistémico (tal como bupivacaína). Se propone la hipótesis de que los dispositivos de suministro de medicamentos tales como la esponja de colágeno con bupivacaína proporcionará alivio local del dolor al paciente durante un periodo de hasta 48 ó 72 horas en el campo quirúrgico, reduciendo la demanda de analgesia sistémica por parte del paciente y los efectos adversos asociados.

60

Una mención aparecida en Internet con fecha 1 de marzo, 2007, titulada "Innocoll anuncia la Presentación de una Solicitud de Nuevo Medicamento de Investigación para su IMPLANTE DE BUIVACAÍNA CollaRx® para el Tratamiento del Dolor Postoperatorio" da a conocer los resultados preliminares de un ensayo de una esponja que contiene bupivacaína.

## 5 Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo de suministro de medicamentos y al uso de un dispositivo del suministro de medicamentos, según las reivindicaciones 1 a 14.

### Breve descripción de las figuras

Figura 1 muestra, de forma esquemática, un diagrama de flujo para la producción de colágeno.

10 Figura 2 muestra, de forma esquemática, un diagrama de flujo para la producción de un dispositivo del suministro de medicamentos en la forma opcional de una esponja de colágeno con bupivacaína.

### Descripción detallada de la invención

15 En este documento se describe un dispositivo para el suministro de medicamentos para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en una zona de un ser humano o animal que la necesita, en donde el dispositivo comprende una matriz de colágeno fibrilar; y al menos una sustancia farmacológica seleccionada del grupo que consiste en anestésicos de tipo aminoamídico, anestésicos de tipo aminoésteres y mezclas de los mismos, en donde la al menos una sustancia farmacológica está dispersada de manera sustancialmente homogénea en la matriz de colágeno y la al menos una sustancia farmacológica está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso con una duración de al menos aproximadamente un día después de la administración.

20 En este documento, se describe un método para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso a un ser humano o animal que lo necesita, en donde el método comprende administrar en una zona de un ser humano o animal que lo necesita una matriz de colágeno fibrilar; y al menos una sustancia farmacológica seleccionada del grupo que consiste en anestésicos de tipo aminoamídico, anestésicos de tipo aminoésteres y mezclas de los mismos, en donde la al menos una sustancia farmacológica está dispersada de manera sustancialmente homogénea en la matriz de colágeno y la al menos una sustancia farmacológica está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso con una duración de al menos aproximadamente un día después de la administración.

25 La incorporación de la al menos una sustancia farmacológica seleccionada del grupo que consiste en anestésicos de tipo aminoamídico, anestésicos de tipo aminoésteres y mezclas de los mismos en la matriz de colágeno fibrilar para formar el dispositivo de suministro de medicamentos de la presente descripción, retrasa la liberación de la al menos una sustancia farmacológica desde la matriz de colágeno fibrilar y, de este modo, prolonga la duración de la analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso hasta al menos aproximadamente un día después de la administración del dispositivo de suministro de medicamentos.

30 Por las expresiones "zona" o "campo quirúrgico" se da a entender el o los tejidos u órganos que son el objetivo del procedimiento quirúrgico, por ejemplo, alrededor del útero ahora extirpado por histerectomía como procedimiento quirúrgico.

35 Sin depender de ninguna teoría, se piensa que la duración de la analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso prolonga al menos tres veces (opcionalmente, al menos cuatro veces, y más opcionalmente, al menos cinco veces) la duración de la analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso alcanzado sin la incorporación en el dispositivo de suministro de medicamentos de la presente invención.

De forma opcional, en el dispositivo según la invención la al menos una sustancia farmacológica está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso que tengan una duración de al menos aproximadamente dos días después de la administración.

40 De forma opcional, en el dispositivo según la invención la al menos una sustancia farmacológica está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso que tengan una duración de al menos aproximadamente tres días y, más opcionalmente, de al menos aproximadamente cuatro días después de la administración.

45 La sustancia farmacológica que se describe en este documento se selecciona del grupo que consiste en anestésicos de tipo aminoamídico, anestésicos de tipo aminoésteres y mezclas de los mismos. Las mezclas de anestésicos de tipo aminoamídico; las mezclas de anestésicos de tipo aminoésteres; y las mezclas de anestésicos de tipo aminoamídico y anestésicos de tipo aminoésteres se contemplan de manera específica como parte de los dispositivos y métodos de la presente descripción. La sustancia farmacológica según la invención en hidrocloreuro de bupivacaína anhidro. Adicionalmente, los dispositivos opcionales de la presente invención pueden contener, además, una o

múltiples sustancias farmacológicas adicionales, en donde dichas una o múltiples sustancias farmacológicas adicionales no son anestésicos de tipo aminoamídico, anestésicos de tipo aminoésteres y mezclas de los mismos. Dichas sustancias farmacológicas adicionales pueden comprender medicamentos eficaces para producir analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso.

- 5 De manera opcional, en el dispositivo o método de la descripción la al menos una sustancia farmacológica es un anestésico aminoamídico seleccionado del grupo que comprende bupivacaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína, articaína, trimecaína y sus sales y profármacos. De manera más opcional, en el dispositivo o método de la descripción, la al menos una sustancia farmacológica es un anestésico aminoamídico seleccionado de bupivacaína y sus sales y profármacos. Todavía más opcionalmente, en el dispositivo o método de la descripción, la al menos una sustancia farmacológica es un anestésico aminoamídico seleccionado del grupo que comprende levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína, articaína, trimecaína y sus sales y profármacos. La sustancia farmacológica según la invención es hidrocloreto de bupivacaína anhidra.

De forma opcional, en el dispositivo de la invención, la matriz de colágeno fibrilar es una matriz de colágeno Tipo I.

- 15 Opcionalmente, en el dispositivo de la invención, la matriz de colágeno fibrilar es una matriz de colágeno tipo I y a menos una sustancia farmacológica es hidrocloreto de bupivacaína anhidro. Además, opcionalmente, el dispositivo de suministro de medicamentos comprende una pluralidad de esponjas de colágeno, en donde cada esponja contiene aproximadamente 3,6 a aproximadamente 8,0 mg/cm<sup>3</sup> de colágeno de Tipo I y aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 mg/cm<sup>3</sup> de hidrocloreto de bupivacaína. De forma todavía más opcional, el dispositivo de suministro de medicamentos comprende una pluralidad de esponjas de colágeno, en donde cada esponja contiene aproximadamente 5,6 mg/cm<sup>3</sup> de colágeno de Tipo I y aproximadamente 4,0 mg/cm<sup>3</sup> de hidrocloreto de bupivacaína.

De manera opcional, en el método de la descripción, el método sirve para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en un ser humano después de una laparatomía.

- 25 De manera opcional, en el método de la descripción, el método sirve para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en un ser humano después de procedimientos quirúrgicos ortopédicos, abdominales, ginecológicos o torácicos, tales como procedimientos quirúrgicos abdominales o torácicos benignos. Opcionalmente, los procedimientos quirúrgicos abdominales o torácicos benignos incluyen procedimientos ginecológicos benignos tales como histerectomías abdominales, miomectomías y cirugía de los anexos.

- 30 De forma opcional, en el método de la descripción, la zona del ser humano o del animal que lo necesita comprende un campo quirúrgico tal como un campo quirúrgico en el interior de una cavidad del cuerpo, por ejemplo, una cavidad abdominal o torácica. Más opcionalmente, en el método de la presente descripción, se dispone un número de dispositivo de suministro de medicamentos según la presente invención en una o múltiples zonas de tejidos afectados adyacentes al campo quirúrgico, en donde el número de dispositivos es el necesario para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en un ser humano o animal que lo necesita.

- 35 De forma opcional, en el método de la descripción, el dispositivo de suministro de medicamentos comprende una pluralidad de esponjas de colágeno, en donde cada esponja está dividida entre zonas adyacentes al campo quirúrgico, una esponja se divide y se dispone a través de la incisión en la pared de la cavidad del cuerpo, por ejemplo, el peritoneo, y una esponja se divide y se dispone a través de la vaina y la piel que rodean la incisión.

- 40 De forma más opcional, en el método de la descripción, el dispositivo de suministro de medicamentos comprende una pluralidad de esponjas de colágeno, en donde al menos una esponja se dispone de forma adyacente al campo quirúrgico, opcionalmente, de forma adyacente a la o las zonas de tejidos afectados; al menos, una esponja se dispone a través de la incisión en la pared de la cavidad del cuerpo, por ejemplo, el peritoneo (pared de la cavidad abdominal); y al menos una esponja se dispone a través de la vaina y la piel que rodean la incisión.

- 45 De manera todavía más opcional, en el método de la descripción, el dispositivo de suministro de medicamentos comprende una pluralidad de esponjas de colágeno, en donde al menos una esponja se dispone de manera adyacente a la o las zonas del tejido afectado tal como uno o múltiples del propio campo quirúrgico, la piel, el tejido subcutáneo, la fascia, el músculo y/o el peritoneo parietal.

- 50 De manera opcional, la dosis implantada total se controla según el número y tamaño de esponjas administradas y la localización de las esponjas implantadas. La dosificación se basa en el principio de que el cirujano implanta una o múltiples esponjas en y alrededor de las diversas zonas de tejido afectado. Por ejemplo, en el caso de cirugía abdominal o gastrointestinal (GI), las esponjas se dispondrán bajo la incisión cutánea y a través de la incisión peritoneal. El número y tamaño de esponjas requeridas (y, por consiguiente, la dosis total del medicamento) dependerá del tipo de procedimiento quirúrgico y de variables tales como el tamaño de la incisión. En la inmensa mayoría de procedimientos quirúrgicos habituales, se estima que bastará con esponjas con una superficie específica total de hasta 500 cm<sup>2</sup> (y una profundidad o grosor de 0,5 cm), por ejemplo, esponjas que tienen una superficie específica total de hasta 125 cm<sup>2</sup> (y una profundidad o grosor de 0,5 cm) para proporcionar en las zonas del tejido afectado una analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso eficaces.

De forma opcional, la dosis empleada en el método de la presente descripción se puede personalizar para un procedimiento quirúrgico particular según el grado de disrupción de los tejidos, variando el número y tamaño de las esponjas implantadas.

5 De forma opcional, la dosis empleada en el método de la presente descripción se puede personalizar para un procedimiento quirúrgico particular según las zonas de disrupción de los tejidos, variando la localización de las esponjas que van a ser implantadas. Aun más opcionalmente, la dosis empleada en el método de la presente descripción se puede personalizar para un procedimiento quirúrgico particular según las zonas de disrupción de los tejidos, disponiendo las esponjas de tal manera que cubran los tejidos afectados, por ejemplo, de forma adyacente a las zonas del tejido afectado, situando las esponjas para que cubran los tejidos afectados, por ejemplo, de forma  
10 adyacente a las zonas de tejidos afectados adyacentes al campo quirúrgico, adyacentes a la incisión en la pared de la cavidad corporal, por ejemplo, el peritoneo, y/o entre la vaina y la piel alrededor de la incisión.

Los regímenes de dosificación indicados para bupivacaína en los diferentes procedimientos quirúrgicos abdominales son los siguientes:

- 15 - Herniorrafia: esponjas con una superficie específica de 50 cm<sup>2</sup> y una profundidad o grosor de 0,5 cm (100 mg de hidrocloreuro de bupivacaína);
- Histerectomía: esponjas con una superficie específica de 75 cm<sup>2</sup> y una profundidad o grosor de 0,5 cm (150 mg de hidrocloreuro de bupivacaína);
- Cirugía GI: esponjas con una superficie específica de 75 ó 100 cm<sup>2</sup> y una profundidad o grosor de 0,5 cm (150 ó 200 mg de hidrocloreuro de bupivacaína).

20 La dosis máxima propuesta de 4 esponjas (cada una de 5 x 5 cm, con un grosor de 0,5 cm) corresponde a una dosis total de hidrocloreuro de bupivacaína de 200 mg. Según el prospecto de envase de la Inyección de Bupivacaína USP, supera marginalmente la dosis estándar en bolo de 175 mg, pero se encuentra dentro del límite de la dosis diaria recomendada de 400 mg. Por supuesto, se verá que el número y tamaño máximos de esponjas implantadas (y, por  
25 consiguiente, la dosis del medicamento) pueden variar en función del límite de la dosis diaria recomendada para el o los medicamentos en cuestión.

#### Sustancia farmacológica

Las sustancias farmacológicas adecuadas comprenden anestésicos de tipo aminoamídico y anestésicos de tipo aminoésteres y su sales, hidratos y profármacos. Estas sustancias farmacológicas incluyen, sin limitaciones, aminoamidas tales como bupivacaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína, articaína,  
30 trimecaína y sus sales y profármacos; y aminoésteres tales como benzocaína, cloroprocaína, cocaína, procaína, tetracaína y sus sales y profármacos. Bupivacaína, y sus sales y profármacos, es una sustancia farmacológica opcional. Se contemplan las mezclas de aminoamidas, al igual que las mezclas de aminoésteres. Asimismo, se contemplan mezclas de aminoamidas y aminoésteres. La sustancia farmacológica según la invención es hidrocloreuro de bupivacaína anhidro.

35 El hidrocloreuro (HCl) de bupivacaína es un anestésico potente que puede producir anestesia moderada a prolongada. Comparada con otros anestésicos aminoamídicos disponibles, la duración su acción relativamente mayor, unida a su acción sobre el bloqueo sensorial, en lugar de bloqueo motor, permite una anestesia prolongada en el dolor postoperatorio. El HCl de bupivacaína puede proporcionar bloqueo sensorial y analgesia eficaces durante varios días. El HCl de bupivacaína está indicado en la anestesia local moderada a prolongada y, por lo tanto, para el tratamiento  
40 del dolor moderado a agudo.

La toxicidad relacionada con bupivacaína está causada por elevados niveles sistémicos y se distingue por adormecimiento de la lengua, sensación de mareo, vértigo y temblores, seguidos por convulsiones y trastornos cardiovasculares.

45 La farmacocinética y farmacodinámica de bupivacaína están bien estudiadas. Bupivacaína se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 95%. Las semividas notificadas son desde 1,5 a 5,5 horas en el adulto y de aproximadamente 8 horas en el recién nacido. Se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina, principalmente como metabolitos con sólo 5 a 6% como medicamento inalterado. Bupivacaína pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Atraviesa la placenta, pero la proporción de concentraciones fetales a maternas es relativamente baja. Bupivacaína difunde también en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

50 El umbral de toxicidad para las concentraciones plasmáticas de bupivacaína se estima que se encuentra en el intervalo de 2 a 4 microgramos/mL y, en los EE.UU., la dosis única máxima recomendada del hidrocloreuro de bupivacaína anhidro es de 175 mg. La determinación de los niveles de bupivacaína en el ámbito clínico debe demostrar la dosificación y los niveles sistémicos dentro de estos parámetros de seguridad. De este modo, cuando se prescribe la administración de bupivacaína, ya sea en una o múltiples esponjas de colágeno, se señala que la dosis total no debe  
55 ser mayor de aproximadamente 250 mg, opcionalmente, no mayor que 200 mg para el hidrocloreuro de bupivacaína anhidro.

## Colágeno

Es posible utilizar colágeno fibrilar de diferentes fuentes, incluido colágeno fibrilar disponible en el comercio, por ejemplo, colágeno biomédico de Devro Biomedical Collagen, Australia. En la actualidad, se conocen cinco tipos de colágeno fibrilar: Tipos I, II, III, V y XI. De manera alternativa, el colágeno se puede extraer de tendones o pieles de diferentes animales, incluidos caballos, ganado bovino, ovejas y cerdos. Para más información sobre los distintos tipos de colágeno, se recomienda al lector interesado la publicación de Gelse et al., (*Advanced Drug Delivery Reviews*, 55 (2003), 1531-1546), cuyos contenidos completos se incorporan a esta memoria por referencia. Los presentes inventores han usado colágeno de Tipo I procedente de ganado bovino para la fabricación de las esponjas de colágeno con bupivacaína. En la presente invención, se puede utilizar también colágeno de Tipo I derivado de equinos, al igual que el colágeno fibrilar tal como colágeno de Tipo I de cerdos y ovejas. El colágeno de Tipo I es un tejido conectivo extraído de los tendones de animales y otras fuentes; en este caso, el colágeno procede de tendones bovinos. El colágeno de Tipo I está formado por tres cadenas de polipéptidos de aproximadamente 1.050 aminoácidos de longitud, dos cadenas alfa-1 y una cadena alfa-2. Estas cadenas están agrupadas en una estructura helicoidal dextrógira (conocida como triple hélice) alrededor de un eje común. La molécula con forma de bastón tiene una longitud de 2.900 Angstrom, un diámetro de 14 Angstrom y un peso molecular de aproximadamente 300.000 Dalton.

### Método de fabricación

El siguiente método general de fabricación se refiere a la producción de colágeno de Tipo I preparado a partir de tendones bovinos. Sin embargo, en lugar de esta metodología, es posible utilizar fuentes alternativas de colágeno fibrilar tales como fuentes alternativas de colágeno de Tipo I o III, sin apartarse del alcance de las enseñanzas de esta descripción.

El siguiente método general de fabricación se refiere a bupivacaína como la sustancia farmacológica. Se puede observar que en lugar de bupivacaína sola es posible utilizar sustancia(s) farmacológica(s) alternativa(s) o sustancia(s) farmacológica(s) adicional(es) (es decir, además de bupivacaína), sin apartarse del alcance de las enseñanzas de esta descripción.

## Colágeno

Producción de colágeno de Tipo I a partir de tendones bovinos: El colágeno se extrae del tendón de Aquiles bovino. Durante el proceso de fabricación, los tendones bovinos se tratan en primer lugar con hidróxido sódico (NaOH) 1N para limpiar y purificar el material y eliminar el contenido de grasa, seguido de neutralización con HCl 1N. Esta etapa va seguida de un tratamiento con solución al 0,9% de cloruro sódico (NaCl) para retirar los componentes de bajo peso molecular del colágeno. Un tratamiento con peróxido de hidrógeno asegura la decoloración de los tendones.

La reducción del tamaño de partícula del material de colágeno va seguida de una degradación fermentativa con pepsina. El tratamiento con pepsina se usa para degradar los componentes de proteínas séricas contaminantes, principalmente la albúmina de suero bovino, y determina el desprendimiento de las porciones no helicoidales de la molécula de colágeno (telopéptidos). Después de la filtración, se lleva a cabo la precipitación del colágeno por manipulación del pH (desde pH ácido a pH neutro). El material de colágeno fibrilar de Tipo I por último se precipita fuera de la solución, se lava nuevamente con agua destilada para eliminar la pepsina residual y, a continuación, se concentra por centrifugación. El proceso de producción está esquematizado en la Figura 1.

### Esponja de colágeno con bupivacaína – Método de fabricación

La Figura 2 es un diagrama de flujo que representa la producción de la esponja de colágeno con bupivacaína. El lector entendido en la materia deducirá que se puede(n) usar otra(s) sustancia(s) farmacológica(s) en lugar o además de bupivacaína.

### Proceso de preparación y equipo

El material de colágeno fibrilar de Tipo I, preparado de la forma descrita en la Figura 1, se agrega a agua precalentada (por debajo de 42°C) en un recipiente de acero inoxidable (AI). Por medio de un homogeneizador de alto cizallamiento se logra la hinchazón del colágeno y la formación subsiguiente de una dispersión. El homogeneizador empleado tiene un cabezal de rotor-estator diseñado para generar fuerzas de alto cizallamiento mediante el impulso del colágeno a través del cabezal rotativo del homogeneizador y llevándolo hacia el cabezal estator estacionario proximal. Este diseño facilita la generación de las fuerzas de alto cizallamiento necesarias para separar la masa de colágeno fibroso al comienzo de la preparación de dispersión.

Después de finalizar la preparación de la dispersión de colágeno, la dispersión se transfiere a un recipiente cerrado y calentado, provisto de una camisa, para la preparación final. La temperatura de camisa se mantiene a 36-38°C.

La materia prima de la o de cada una de las sustancias farmacológicas (tal como HCl de bupivacaína) se disuelve, en primer lugar, en una porción de agua a temperatura ambiente y, a continuación, se introduce en el recipiente de AI

con camisa de calentamiento bajo mezcladura de bajo cizallamiento para obtener la homogeneidad de la dispersión de colágeno que contiene el medicamento. La dispersión de colágeno/bupivacaína es un líquido blanco opaco a blanzuzco que fluye libremente.

- 5 A continuación, la dispersión se liofiliza dando lugar a una esponja que contiene, en una realización, 5,6 mg/cm<sup>3</sup> de colágeno y 4,0 mg/cm<sup>3</sup> de HCl de bupivacaína en un producto liofilizado final de 5 x 5 cm. También se pueden fabricar productos de otros tamaños, incluida una esponja de 10 cm x 10 cm que contiene también, en una realización, 5,6 mg/cm<sup>3</sup> de colágeno y 4,0 mg/cm<sup>3</sup> de HCl de bupivacaína.

#### Proceso de llenado/liofilización y equipo

- 10 La dispersión de colágeno/medicamento se introduce en moldes o bandejas blíster para su liofilización y el proceso de llenado se lleva a cabo usando una bomba de desplazamiento positivo. La bomba carece de válvulas, posee pistones de cerámica y funciona por el principio de desplazamiento positivo.

- 15 Después de completar el llenado de las bandejas, los moldes o bandejas blíster rellenos se colocan en el liofilizador. Se instalan termopares tanto en el producto como en los estantes y se utiliza también una sonda de conductividad para obtener información sobre las temperaturas del proceso y la conductividad durante el procedimiento. El ciclo del proceso de liofilización usado para la esponja de colágeno con bupivacaína implica congelar a una temperatura de -38°C durante 3,5 horas, seguido de desecación a una temperatura de 30°C durante 14,5 horas.

#### Proceso de esterilización con óxido de etileno (EtO)

- 20 La esponja liofilizada se envasa en un material de acondicionamiento adecuado, que puede comprender un blíster de polietileno sellado o un sobre de polietileno de baja densidad (LDPE) en una bolsa exterior que consiste en un laminado de polietileno/LDPE o una lámina de aluminio. Seguidamente, el producto se somete a esterilización terminal que puede ser esterilización con óxido de etileno mediada por gas o radiación (rayos gamma o de electrones). En la realización preferida, se ha optado por la esterilización con óxido de etileno gaseoso.

- 25 El óxido de etileno (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O) es un gas a la temperatura operativa y produce esterilización a través de su acción como potente agente alquilante. Bajo las condiciones adecuadas, los constituyentes celulares de los organismos tales como complejos de ácidos nucleicos, proteínas funcionales y enzimas, reaccionarán con el óxido de etileno, determinando la adición de grupos alquilo. Como consecuencia de la alquilación, se previene la reproducción celular y se produce, como resultado, la muerte celular. Para conseguir este efecto en el producto diana se deben satisfacer condiciones y parámetros específicos de procesamiento; éstos incluyen, sin limitaciones, una concentración aceptable de óxido de etileno en la cámara y un nivel de actividad de agua mínimo dentro del organismo. Esencialmente, el proceso es una reacción química y, por lo tanto, depende de la temperatura; la velocidad de reacción aumenta con la temperatura. La temperatura ideal se encuentra en el intervalo de 30 a 40°C. Estas propiedades definen las características clave del proceso de esterilización con óxido de etileno.
- 30

- 35 El proceso depende del contenido de agua existente en las esponjas y mediante el equilibrio del producto con la humedad atmosférica se alcanza un intervalo consistente de humedad antes de la esterilización. Un contenido óptimo de agua es no menos que 9%. El producto se carga en cestas de enrejado de alambre de acero inoxidable y se introduce en la cámara de esterilización de acero inoxidable usando un patrón de carga definido. A continuación, se evacúa la cámara de esterilización para extraer el aire y se introduce óxido de etileno hasta alcanzar la concentración requerida.

- 40 El producto se mantiene bajo estas condiciones durante un espacio de tiempo establecido y al finalizar el periodo de permanencia, se extrae el óxido de etileno de la cámara y se envía a la atmósfera a través de convertidores catalíticos. Estas unidades garantizan la conversión del óxido de etileno en dióxido de carbono y agua, con una elevada eficiencia. Entonces, la cámara de esterilización y su contenido se someten a una purga repetida con aire para eliminar el óxido de etileno remanente en la cámara. Después de finalizar la purga posterior a la esterilización, el producto se transfiere a una zona de espera para una aireación más prolongada. Esta fase del proceso sirve para retirar adicionalmente niveles bajos de residuos de óxido de etileno del producto y del acondicionamiento. El producto se mantiene a temperatura ambiente hasta que se alcanzan los límites de residuos derivados del óxido de etileno.
- 45

#### Proceso de esterilización alternativo y equipo

En lugar del proceso de esterilización con EtO descrito más arriba, se puede usar una esterilización por radiación, incluidos los rayos gamma y de electrones.

- 50 La esponja de colágeno con bupivacaína producida según este método general de fabricación es un sistema de suministro de medicamentos compuesto por una matriz de colágeno de Tipo I que contiene el anestésico local con estructura amídica HCl de bupivacaína. La liberación de bupivacaína se efectúa principalmente por disolución y difusión desde la matriz porosa, en donde la esponja de colágeno actúa como sistema inerte de suministro.

Histerectomías

La histerectomía es la segunda intervención quirúrgica más frecuente entre las mujeres en Estados Unidos (EE.UU.). Según el Centro Nacional de Estadísticas de la Salud, en 2004 se llevaron a cabo 617.000 histerectomías en los EE.UU. Las indicaciones para la histerectomía incluyen tumores benignos, menorragia, menstruación dolorosa y dolor pélvico crónico. La vía más frecuente para realizar la histerectomía es a través de una incisión en la pared abdominal; sin embargo, aproximadamente 20% de ellas se realiza por vía vaginal. Cuando está justificada, se lleva a cabo una histerectomía vaginal asistida por laparoscopia.

Control del dolor postoperatorio, por ejemplo, tras una histerectomía

El tratamiento efectivo del dolor postoperatorio es importante para garantizar que el paciente experimente una recuperación correcta y eficaz de su intervención. El dolor tras una histerectomía abdominal puede ser multifactorial. El dolor de la incisión, el dolor de estructuras más profundas (viscerales) y, en particular, el dolor dinámico como el que se produce durante un esfuerzo, al toser o con la movilización, puede ser considerablemente intenso. En un estudio, los autores observaron que durante las primeras 48 horas siguientes a la histerectomía predomina el dolor visceral (Leung, 2000).

Para el control del dolor postoperatorio se utiliza a menudo morfina administrada por bombas de analgesia controlada por el paciente (PCA, por sus siglas en inglés), pero las grandes cantidades requeridas pueden producir fatiga, náuseas y vómitos, así como incapacidad para la movilización a causa de la somnolencia. Los pacientes requieren habitualmente PCA durante un periodo de al menos 24 horas, tras el cual se administran medicamentos analgésicos por vía oral. El consumo postoperatorio medio de narcóticos durante las primeras 24 horas varía desde 35 hasta 62 mg (Gupta, 2004) y el consumo postoperatorio medio de morfina usando infiltraciones de bupivacaína tanto en las dos capas como en la capa superficial de la herida tras una histerectomía abdominal fue de 54 mg (Klein et al., 2000) y 44 mg (Ng et al., 2002).

Productos de colágeno

Las propiedades del colágeno insoluble y soluble han llevado a su uso en una variedad de aplicaciones médicas que van desde válvulas cardíacas hasta implantes dérmicos. El colágeno soluble se puede utilizar para producir materiales biodegradables y no biodegradables que ofrecen propiedades mecánicas útiles y biocompatibilidad.

El colágeno soluble se puede reticular para obtener implantes semipermanentes, no absorbibles que se pueden administrar por inyección intradérmica tales como los que se usan en estética facial. La Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. los autorizó por primera vez en los años 1980.

La presente matriz de colágeno puede ser un sistema localizado de suministro de medicamentos basado en una matriz de colágeno fibrilar (de Tipo I o Tipo HI), procedente opcionalmente de tendones de Aquiles bovinos. Los productos se fabrican como una esponja liofilizada.

A continuación, se expondrán realizaciones de la invención, haciendo referencia al Método de Fabricación General citado anteriormente, que se ejemplificarán más adelante con referencia al Estudio Clínico que se describirá posteriormente.

A continuación, se presentarán realizaciones específicas de la descripción, con referencia los siguientes métodos de fabricación generales y ejemplos.

**Ejemplo de referencia 1**

Estudio Clínico

El alivio efectivo del dolor es de primordial importancia para los profesionales responsables del tratamiento de pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas. Se debe lograr por razones humanitarias, pero en la actualidad existen pruebas de que el alivio del dolor posee un importante beneficio fisiológico. El alivio efectivo del dolor no sólo contribuye a una evolución postoperatoria sin incidencias, con un alta hospitalaria más temprana, sino que también puede reducir la aparición de síndromes de dolor crónico. La administración tópica o local de anestésicos directamente en el campo quirúrgico tiene la ventaja de producir elevadas concentraciones local de anestésico, minimizando al mismo tiempo las concentraciones sistémicas tóxicas.

La esponja de colágeno con bupivacaína es altamente maleable y se puede aplicar directamente, enrollada o plegada, proporcionando al cirujano una gran flexibilidad en términos de su aplicación en heridas cuyo cierre está previsto.

Las pacientes recibieron tres esponjas de 5 cm x 5 cm (x 0,5 cm de grosor); una esponja dividida entre las zonas adyacentes al campo quirúrgico (en este caso, adyacentes a la localización del útero ahora extirpado), una esponja dividida y situada a través de la incisión de la pared de la cavidad corporal (en este caso, el peritoneo) y la esponja final, dividida y situada entre la vaina y la piel alrededor de la incisión. Cada esponja contuvo 50 mg de hidrocóloro de bupivacaína, dando una dosis total de 150 mg por paciente.

- El presente fue un estudio clínico prospectivo, abierto y de dosis única, dirigido a investigar los dispositivos de suministro de medicamentos en forma de una esponja de colágeno con bupivacaína en pacientes sometidas a histerectomía, para el control del dolor en esta intervención. En las pacientes se programó la realización de una histerectomía en ausencia de un adenocarcinoma uterino, cáncer cervical, leiomioma o de sospechas de estos cánceres. Las pacientes participantes debían recibir un total de tres esponjas de colágeno con bupivacaína, de 5 cm x 5 cm x 0,5 cm, implantadas en capas especificadas de la herida, antes del cierre de la misma. Cada esponja de colágeno con bupivacaína estuvo impregnada con 4 mg/cm<sup>3</sup> de bupivacaína.
- 5 Criterios de selección de pacientes
- Inclusión
- 10 Edad comprendida entre 18 y 60 años
- 60 a 95 kg de peso
- Capaces y dispuestas a cumplir el régimen de alivio del dolor definido en el protocolo
- Exclusión
- 15 Hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales amídicos, AINEs (antiinflamatorios no esteroides), opioides y al colágeno bovino
- Arritmias cardiacas o trastornos de conducción AV
- Uso simultáneo de otros anestésicos locales amídicos
- Uso simultáneo de antiarrítmicos, por ejemplo, Amiodarona
- Uso simultáneo de propranolol
- 20 Bloqueo espinal
- Uso simultáneo de inhibidores o inductores fuertes/moderados de CYP3A4, por ejemplo, antibióticos macrólidos, zumo de pomelo, etc.
- Cirugía mayor previa en los 6 últimos meses
- 25 Cualquier enfermedad cardiaca, neurológica, inmunológica, renal o hematológica inestable, clínicamente importante, o cualquier otro trastorno que en opinión del Investigador pudiera interferir con la evolución del estudio
- Participación en un ensayo clínico de uso de un Producto de Investigación en los últimos 6 meses
- Inestabilidad hemodinámica en cualquier momento de las últimas 4 semanas
- Necesidad de transfusión de sangre en los 3 últimos meses
- Hemoglobina menor de 10 g/dL
- 30 Objetivos
- Objetivos
- 35
- Estudiar el efecto analgésico potencial de una esponja de colágeno con bupivacaína en la herida de histerectomía.
  - Investigar el efecto ahorrador de morfina del uso de una esponja de colágeno con bupivacaína como parte del régimen de analgesia postoperatoria.
  - Evaluar las tendencias en las escalas numéricas de calificación de la intensidad del dolor.
- Los resultados del estudio comprenden:
- Escala visual analógica de calificación del dolor (VAS)
  - Efecto ahorrador de morfina.
- 40 Duración del estudio
- Las evaluaciones de selección (consentimiento informado, historial clínico, constantes vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones, bioquímica y hematología clínicas, análisis de orina y demografía) se llevaron a cabo entre los días

1 a 14 previos a la administración de la esponja de colágeno con bupivacaína. Los procedimientos iniciales (0 horas) incluyeron la asignación de un número de estudio, puntuación inicial del dolor e implantación de la esponja. Los procedimientos de seguimiento tuvieron lugar durante 96 horas después de la implantación. 8 días después de la implantación, se llevó a cabo una llamada de seguimiento.

5 Metodología

Análisis de seguridad

10 La medición de las constantes vitales y las evaluaciones clínicas para detectar signos de toxicidad sistémica de bupivacaína se repitieron a los 30 min, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 y 96 horas. 8 días después de la intervención se efectuó una llamada de seguimiento para comprobar si la paciente sufría algún acontecimiento adverso o experimentaba algún problema con la herida. Desde la selección hasta la evaluación 18, se documentó la medicación concomitante (incluidas dosis de morfina y otros analgésicos).

Tabla 1. Analíticas de sangre y orina de seguridad

Hematología	Bioquímica de la sangre		Análisis de orina
Hematocrito	Sodio	Bilirrubina total	pH
Hemoglobina	Cloruro	Bilirrubina directa	Proteínas
Recuento de eritrocitos	Magnesio	ALT (SGPT)	Glucosa
Plaquetas	Potasio	AST (SGOT)	Sangre oculta
Recuento de leucocitos con análisis diferencial	Calcio	Ferritina	
PT	Bicarbonato	Transferrina	
PTT	Glucosa	GGT	
	Fósforo	Hierro	
	Ácido úrico	Proteína C-reactiva	
	Creatinina	Colesterol total	
	Nitrógeno ureico en sangre (NUS)	Triglicéridos	

Evaluaciones de eficacia

15 La puntuación del dolor, determinada usando una escala visual analógica (VAS), se utilizó para valorar la experiencia de dolor de las pacientes a las 1, 1,5, 2, 3, 6, 9, 12, 18\*, 24, 36, 48, 72 y 96 horas.

Después de la intervención, las pacientes recibieron morfina en régimen PRN (*per re nata*, en función de las necesidades) a través de una bomba de PCA. Se registró la demanda de morfina de las pacientes. \*La evaluación del dolor a las 18 horas fue opcional, con el fin de no interrumpir el sueño.

20 Lista de abreviaturas

AE	Acontecimientos adversos
AUC <sub>last</sub>	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo t (hora de la última concentración plasmática cuantificable)
AUC <sub>inf</sub>	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta infinito
C <sub>máx</sub>	Concentración plasmática máxima
LOQ	Límite de cuantificación
PCA	Analgesia controlada por el paciente

PRN	<i>Per re nata</i> (en función de las necesidades)
$t_{lag}$	Tiempo de latencia
$t_{m\acute{a}x}$	Tiempo de concentración plasmática máxima
$t_{\frac{1}{2}}$	Semivida terminal
$\lambda_z$	Constante de velocidad de fase terminal
VAS	Escala visual analógica

Medicación para el control del dolor (adicional a la esponja de colágeno con bupivacaína)

- 5 En la fase de inducción, las pacientes recibieron 50 a 75  $\mu\text{g}$  de fentanilo. Después de la cateterización y antes de iniciar la operación, se administraron también 100 mg de diclofenaco por vía rectal. Durante la intervención, se administró morfina por vía intravenosa a las dosis adecuadas para mantener los niveles de analgesia. En el postoperatorio, las pacientes recibieron 1 g de paracetamol cada 6 horas, 50 mg de diclofenaco cada 8 horas, con un máximo de 3 dosis en 24 horas y morfina en régimen PRN (*per re nata*, en función de las necesidades), utilizando una bomba de analgesia controlada por el paciente.

Terapia concomitante

Terapias concomitantes permitidas

- 10 Con el fin de garantizar una conformidad de la cantidad de analgesia recibida en el postoperatorio, todas las pacientes recibieron 1.000 mg de paracetamol a intervalos de 6 horas y 50 mg de diclofenaco a intervalos de 8 horas, así como morfina PRN usando una bomba PCA.

Terapias concomitantes prohibidas

- 15 24 horas antes de iniciar el estudio, se interrumpió la administración de todos los analgésicos. Además, no se administraron las terapias siguientes (Tabla 2) de manera concomitante con la implantación de la esponja de colágeno con bupivacaína.

Tabla 2. Terapias concomitantes prohibidas

Inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4	Inductores del CYP3A4
Zumo de pomelo	Troglitazona
Metadona	Fenitoína
Itraconazol	Rifampicina
Ketoconazol	Carbamazepina
Fluconazol	Fenobarbital
Claritromicina	Hierba de San Juan (hipericina)
Eritromicina	
Nefazodona	
Fluoxetina	
Ritonavir	
Indinavir	
Nelfinavir	
Amprenavir	
Saquinavir	

Resultados

Análisis de seguridad

Datos de Seguridad del Estudio Clínico en la actualidad

Pac. N°	Descripción del AE	Causalidad	Gravedad	Tratamiento	Desenlace
001	Infección de orina	Improbable	Moderada	Sin antibióticos	Resuelto Día 8
001	Náuseas el 27-01	Improbable	Moderada	Ondensatron + ciclizina	Resuelto Día 8
001	Trastornos visuales	Posible	Moderada	Ninguno	Resuelto Día 8
001	Incremento del recuento de leucocitos	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
001	Incremento del recuento de neutrófilos	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
002	Náuseas el 27-01	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
002	2 acontecimientos previos a la dosis: sangre en orina, ALT elevada	-	-	-	-
002	Anemia	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
002	ALT elevada	Posible	Leve	Ninguno	Resuelto
003	TA elevada; se considera normal en las primeras horas y carece de importancia	Improbable	Moderada	Ninguno	Resuelto Día 2
003	Elevación de Proteína C-reactiva	Improbable	Moderada	Ninguno	Resuelto
004	Anemia Hb 11 a 8	Improbable	Moderada	Transfusión de 2 unidades de sangre	Hb 10
004	Infección de orina	Improbable	Moderada	Augmentine 625, TDS, 5 días	Resuelta
004	Sangre en orina	Improbable	Moderada	Ninguno	No resuelto
004	Elevación de Proteína C-reactiva	Improbable	Moderada	Ninguno	Resuelto
005	Hematoma en abdomen	Posible	Moderada	Ninguno	No resuelto
005	Jadeo	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
005	Elevación de Proteína C-reactiva	Improbable	Moderada	Ninguno	No resuelto

ES 2 718 542 T3

Pac. N°	Descripción del AE	Causalidad	Gravedad	Tratamiento	Desenlace
006	Prurito torácico y espalda con exantema-urticaria	Desconocida	Moderada	Requiere medicación concomitante	Resuelto
006	Anemia	Desconocida	Leve	Ninguno	Resuelto
007	Aumento de fosfato	Posible	Leve	Ninguno	Resuelto
007	Piel pruriginosa de rostro, cuello, brazo derecho, pies – prurito	Improbable	Moderado	Requiere medicación concomitante	Resuelto
007	Infección de la herida	Improbable	Moderada	Requiere medicación concomitante	Resuelto
007	Dehiscencia de la herida	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
007	Infección de la herida	Improbable	Moderada	Ninguno	Resuelto
007	Aumento de fósforo	Posible	Leve	Ninguno	Resuelto
007	Diarrea	Improbable	Moderada	Ninguno	Resuelto
007	Dehiscencia de la herida	Improbable	Moderada	Nueva sutura bajo anestesia local	Resuelto
008	Lumbalgia	No relacionada	Moderada	Requiere medicación concomitante	Resuelto
008	Sarpullido	No relacionado	Leve	Ninguno	Resuelto
008	Elevación Proteína reactiva C-	Improbable	Leve	Ninguno	En resolución
008	Elevación recuento leucocitario	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
009	Recuento de plaquetas bajo	Improbable	Moderada	Ninguno	Resuelto
009	Elevación del fosfato	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
009	Elevación de ALT	Posible	Leve	Ninguno	Resuelto
009	Elevación de AST	Posible	Leve	Requiere medicación concomitante	Resuelto
010	Lumbalgia	Improbable	Leve	Requiere medicación concomitante	Resuelto

Pac. Nº	Descripción del AE	Causalidad	Gravedad	Tratamiento	Desenlace
011	Náuseas, vómitos	Improbable	+++	Medicación concomitante administrada:  Ciclizina	Resuelto
011	PT fuera de límites	Improbable	UN	Ninguno	Resuelto
012	Náuseas	Improbable	Moderada	Medicación concomitante administrada:  Ciclizina	Resuelto
012	Dolor abdominal por meteorismo	Improbable	Leve	Ninguno	Resuelto
012	Fosfato sérico bajo	Posible	Leve	Ninguno	Resuelto

#### Análisis de eficacia

La eficacia de la esponja de colágeno con bupivacaína se determinó usando escalas visuales analógicas y de acuerdo con el efecto ahorrador de morfina.

#### 5 Puntuación del dolor (Escala Visual Analógica de Clasificación del Dolor)

Puntuación del dolor mediante el uso de una escala visual analógica que va desde 0 (ausencia de dolor) a 100 (peor dolor imaginable). Se evaluaron a partir de la 1ª hora según el programa de valoración. Se registraron las puntuaciones individuales del dolor en cada momento evaluado.

#### Ahorro de morfina

10 Las pacientes recibieron cada 6 horas una dosis de 1.000 mg de paracetamol, cada 8 horas, una dosis de 50 mg de diclofenaco y morfina en régimen PRN por medio de una bomba de analgesia controlada por el paciente (PCA). Se registraron las dosis de morfina demandadas por cada paciente durante las primeras 24 horas del periodo de tratamiento y se compararon con los datos históricos de la bibliografía. Para cada paciente, se registraron las dosis totales de morfina requeridas durante el periodo de tratamiento.

15 Hasta la fecha, se han tratado y han finalizado el estudio 12 pacientes. En las Tablas 3 y 4 se recogen los datos de uso total de morfina y las puntuaciones de dolor (Escala Visual Analógica de 0 a 100 mm, en la que 0 es ausencia de dolor y 100 es el peor dolor imaginable) notificados para estos 12 sujetos.

20 La siguiente Tabla 3 muestra que el consumo promedio de morfina en el postoperatorio para las 4 primeras pacientes incorporadas fue de 9 mg durante las 24 primeras horas después de la operación. Por el contrario, el consumo promedio de morfina durante el postoperatorio, con el uso de infiltraciones de bupivacaína en las capas tanto profundas como superficiales de la herida tras la histerectomía abdominal fue de 54 mg (Klein et al., 2000) y 44 mg (Ng et al., 2002), y el consumo de narcóticos durante las primeras 24 horas varió desde 35 a 62 mg (Gupta, 2004).

#### Ahorro de morfina (PCA)

25 El uso de morfina por PCA se comparó durante 24 horas y el consumo promedio fue de 16,8 mg (las 12 pacientes) (véase la Tabla 3 siguiente). Este valor medio incluye dos valores fuera de rango. Una paciente consumió 58 mg de morfina, debido a un problema subyacente de espalda y una segunda paciente, a la que se administró durante la cirugía una anestesia/analgesia no convencional, consumió 74 mg. Sin tener en cuenta estos valores fuera de rango, el consumo medio de morfina fue de 7,1 mg. Los datos de la bibliografía indican un uso de morfina en el intervalo de 32 a 65 mg durante las primeras 24 horas y los datos del estudio muestran un consumo de 31 a 99 mg de morfina en el plazo de 24 horas. La Tabla 3 ofrece los datos del consumo de morfina por PCA para cada paciente.

30

#### Puntuaciones visuales analógicas (dolor)

El inicio del alivio del dolor se produjo alrededor de 6 horas (VAS media de 10,3 mm) y se mantuvo hasta el día del alta (día 4 a 6), según los datos de VAS. 24 horas después de la operación, la puntuación media fue de 6,8 mm (25%

de las pacientes notificaron puntuación 0); a las 48 h, la misma fue de 2,8 mm (7 de las 12 pacientes indicaron puntuación 0) y a las 72 horas, la VAS media fue de 2,7 mm y 50% de las pacientes tuvieron una puntuación de 0 en ese momento. Varias pacientes notificaron ausencia de dolor incluso tras aplicar presión sobre la herida. La Tabla 4 ofrece un resumen de las puntuaciones de dolor VAS y la Tabla 3 presenta los resultados de las puntuaciones individuales de dolor y consumo de morfina para todas las pacientes en momentos específicos.

Tabla 4. Resumen de las puntuaciones de dolor VAS: Población de eficacia

Tiempo tras la implantación (horas)	Puntuación de dolor VAS (mm)		
	Media	DE	Intervalo
1	33,5	29,3	0 – 100
1,5	31,6	20,1	0 – 72
2	34,7	17,5	13 – 81
3	32,0	23,7	0 – 84
6	10,3	9,3	0 – 34
9	7,9	9,2	0 – 34
12	7,9	7,4	0- 23
18	14,4	18,4	0 – 65
24	6,8	9,5	0 – 27
36	5,8	8,4	0 – 25
48	2,8	6,1	0 – 22
72	2,7	3,9	0 – 11
96	2,2	3,7	0 - 11

ES 2 718 542 T3

Tabla 3. Resumen del uso de morfina por PCA y puntuaciones de dolor de los 12 primeros sujetos incluidos en el estudio clínico en curso

Paciente nº	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012	
Edad	35	45	45	48	44	45	44	41	42,00	34	40	40	
Fecha de inclusión (Fecha de operación)	26/01/07	02/02/07	08/02/07	08/02/07	16/02/07	23/03/07	23/03/07	13/04/07	39206,00	11/05/07	25/05/07	13/07/07	
Cantidad total de morfina consumida (mg)	28	7	0	1	10	6	2	57*	15,00	2	74**	0	
Puntuación de dolor VAS (mm)	1 h	68	45	2	19	36	34	22	48	5,32	0,00	100,00	17,02
	1,5 h	49	34	7	19	31	32	24	55	0,00	47,87	72,34	18,09
	2 h	43	56	13	30	27	25	41	34	29,79	28,72	80,85	17,02
	3 h	43	65	13	24	0	14	41	21	50,00	29,79	84,04	9,57
	6 h	16	5	0	10	0	17	5	12	14,89	10,64	34,04	2,13
	9 h	4	2	0	12	4	9	3	2	10,64	12,77	34,04	1,06
	12 h	4	0	6	6	1	13	20	2	3,19	13,83	23,40	5,32
	18 h	ND	0	4	6	8	65	24	8	1,06	7,45	21,28	14,89
	24 h	14	3	2	4	0	25	1	0	0,00	3,19	26,60	3,19
	36 h	24	2	3	0	21	11	0	0	0,00	3,19	4,26	2,13
	48 h	2	0	0	0	7	3	0	0	0,00	0,00	22,34	1,06
	72 h	1	9	0	0	2	11	6	0	0,00	0,00	2,13	0,00
96 h	0	6	0	0	1	7	11	0	0,00	0,00	0,00	0,00	
Día del alta	5	4	5	5	6	DESC.	4	6	6	5	5	4	

\*La paciente sufría un problema de lumbalgia subyacente

\*\*La paciente recibió anestesia / analgesia no convencional; DESC = desconocido; ND = no realizado

## Farmacocinética:

La  $C_{m\acute{a}x}$  media fue 0,22  $\mu\text{g/mL}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  individual más alta fue 0,44  $\mu\text{g/mL}$ , que se encuentra muy por debajo del nivel de toxicidad sistémica conocido de 2 a 4  $\mu\text{g/mL}$  para bupivacaína. El perfil PK fue similar para todas las pacientes y mostró un descenso de los niveles sistémicos después de 24 horas. La Tabla 5 ofrece un resumen de los parámetros PK.

5

Tabla 5. Resumen de los resultados farmacocinéticos de hidrocloreuro de bupivacaína: Población de eficacia

Parámetro	n	Media	DE
$t_{lag}$ (h)*	12	0,000	0,00 – 0,00
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	12	224,911	83,100
$t_{m\acute{a}x}$ (h)*	12	12,000	0,53 – 24,00
$\lambda_z$ ( $\text{h}^{-1}$ )	11	0,07084	0,01307
$t_{1/2z}$ (h)	11	10,092	1,836
$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	12	6531,2	2248,9
$Auc_{inf}$ (ng·h/mL)	11	6359,8	2230,1

## Seguridad:

10 En total, todas las pacientes notificaron 45 acontecimientos adversos (AE), de los que 44 surgieron con el tratamiento. La mayoría de los AE comunicados en el estudio no se clasificó como relacionados con el tratamiento y sólo ocho de los 44 se consideraron relacionados. De estos, la mayoría tuvo una gravedad leve y todos se resolvieron. Durante el estudio, se notificó un acontecimiento adverso grave, que tuvo una gravedad moderada y que no estuvo relacionado con el uso del dispositivo de suministro de medicamentos que contiene bupivacaína de la presente invención.

## Conclusión:

15 Los resultados de este ensayo son muy esperanzadores y, según los datos de VAS, ponen de manifiesto una cobertura para el alivio del dolor durante las primeras 72 horas (y más allá) después de la operación. El bajo uso de morfina observado es una característica clave de que el dispositivo de suministro de medicamentos de la presente invención facilita la recuperación del paciente, evitando los efectos secundarios del narcótico que provocan debilitamiento.

20 Ejemplo 2: Determinación de dosis en un estudio clínico para histerectomías abdominales y otros procedimientos ginecológicos benignos, no laparoscópicos, tales como miomectomía y cirugía de los anexos.

25 El dispositivo de suministro de medicamentos de la presente invención ha sido diseñado para proporcionar una analgesia local prolongada, por medio de la aplicación directa del dispositivo de suministro de medicamentos en la zona de disrupción de los tejidos. Sin embargo, se debe destacar que no se espera que el dispositivo de suministro de medicamentos de la presente invención produzca un alivio completo de todo el dolor postoperatorio o elimine la necesidad de medicamentos analgésicos de rescate, sino que, por el contrario, se prevé su uso como parte de una terapia multimodal para el tratamiento seguro y eficaz del dolor.

30 Cada esponja suministradora de medicamento que contiene bupivacaína tiene una superficie específica de 25  $\text{cm}^2$  (5 x 5 cm) y un grosor aproximado de 0,5 cm. El ingrediente activo (hidrocloreuro de bupivacaína) está dispersado de forma homogénea a lo largo de toda la matriz de colágeno para el suministro del medicamento y, sobre una base de IA superficie específica, tiene una concentración de 2  $\text{mg/cm}^2$ . Esta concentración hace referencia a la máxima carga

del medicamento bupivacaína que se puede alcanzar y que continúa conservando las propiedades físico-químicas y atributos de rendimiento óptimos del dispositivo de suministro de medicamentos de la presente invención; se corresponde con una proporción en peso de 5 partes de hidrocloreuro de bupivacaína por 7 partes de colágeno.

5 Aunque la dosis de bupivacaína está establecida sobre una base de la superficie específica, la dosis total implantada se controla según el número de esponjas administradas y la localización de la administración de las esponjas. La dosificación se basa en el principio de que un cirujano implanta la esponja sobre y alrededor de la zona de disrupción de los tejidos. Por ejemplo, en el caso de cirugía GI, la esponja se colocará bajo la incisión cutánea y a través de la incisión peritoneal. El número necesario de esponjas (y, por lo tanto, la dosis total de hidrocloreuro de bupivacaína) dependerá del tipo de procedimiento quirúrgico y de variables tales como el tamaño de la incisión. En la gran mayoría de procedimientos quirúrgicos habituales, se considera que las esponjas con una superficie específica total de hasta 100 ó 125 cm<sup>2</sup> y un grosor de 0,5 cm serán suficientes para cubrir de manera adecuada las zonas de tejidos afectados.

Los presentes inventores están estudiando la eficacia en intervenciones quirúrgicas tanto moderadas (herniorrafia) como mayores (histerectomía total abdominal y cirugía gastrointestinal abierta). Los regímenes de dosificación propuestos para estos diferentes procedimientos quirúrgicos son los siguientes:

- 15 • Herniorrafia: esponjas con una superficie específica total de 50 cm<sup>2</sup> y un grosor de 0,5 cm (100 mg de hidrocloreuro de bupivacaína-ejemplo de referencia);
- Histerectomía: esponjas con una superficie específica total de 75 cm<sup>2</sup> y un grosor de 0,5 cm (150 mg de hidrocloreuro de bupivacaína-ejemplo de referencia);
- 20 • Cirugía GI: esponjas con una superficie específica total de 75 ó 100 cm<sup>2</sup> y un grosor de 0,5 cm (150-ejemplo de referencia, ó 200 mg de hidrocloreuro de bupivacaína).

La dosis máxima propuesta de 4 esponjas (5 x 5 cm, con un grosor de 0,5 cm) corresponde a una dosis total de hidrocloreuro de bupivacaína de 200 mg. Según el prospecto de envase de Bupivacaína Inyección USP, esta cantidad supera de forma marginal la dosis estándar en bolo de 175 mg, pero se encuentra dentro del límite de la dosis diaria recomendada de 400 mg.

25 En resumen, se cree que los regímenes variables de dosificación que ofrece una dosis fija de 2 mg/cm<sup>2</sup> de hidrocloreuro de bupivacaína (50 ml/esponja; 5 x 5 cm, con un grosor de 0,5 cm) está justificada por las razones siguientes, si se toman en consideración los factores y principios de seguridad, eficacia y tecnología del producto establecidos:

- 30 i) El límite superior de dosis (sobre la base de mg/cm<sup>2</sup>) se controla principalmente por la tecnología de suministro de medicamentos de la presente invención. Por consiguiente, la existencia de una carga óptimamente elevada de medicamento en la esponja de suministro de medicamentos de la presente invención incrementa al máximo el potencial de analgesia local en la zona de disrupción de los tejidos con el uso de esta tecnología.
- 35 ii) La dosis de la sustancia farmacológica (tal como bupivacaína) se puede adaptar a un procedimiento quirúrgico particular en función del grado de disrupción de tejidos, variando el número y tamaño de las esponjas implantadas.
- iii) La dosis de la sustancia farmacológica (tal como bupivacaína) se puede adaptar a un procedimiento quirúrgico particular en función de las zonas de disrupción de tejidos, variando la localización de las esponjas que se implanten.
- 40 iv) Una dosis máxima de la sustancia farmacológica en esponjas con una superficie específica de hasta 500 cm<sup>2</sup> y un grosor de 0,5 cm ofrece una cobertura suficiente en la mayoría de intervenciones quirúrgicas moderadas y mayores. Una dosis máxima de bupivacaína en esponjas con una superficie específica de hasta 125 cm<sup>2</sup> y un grosor de 0,5 cm proporciona cobertura suficiente para la gran mayoría de operaciones moderadas y mayores. La dosis máxima correspondiente de hidrocloreuro de bupivacaína es de 200 mg, la cual, a pesar de ser marginalmente mayor que la dosis en bolo estándar, se encuentra dentro de la dosis diaria recomendada (400 mg) para Bupivacaína Inyección USP.
- 45 v) El uso de la esponja de suministro de medicamentos que contiene bupivacaína de la presente invención se prevé como parte de una terapia multimodal del tratamiento del dolor postoperatorio, y no se espera que proporcione un alivio total del dolor postoperatorio ni que elimine por completo la necesidad de medicación de rescate. Los ensayos clínicos dedicados a la investigación de cargas menores del medicamento (es decir, menos de 2 mg/cm<sup>2</sup>) se consideran, por tanto, de valor limitado, puesto el resultado esperado ofrece beneficios reducidos para el paciente y genera una mayor dependencia de medicamentos de rescate.
- 50

**REFERENCIAS**

Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thorn SE, Craford K, and Rawal N (2004).

Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg* 99:1173-1179.

5 Leung CC, Chan YM, Ngai SW, et al (2000). Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain-a double-blind randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:510-516.

Ng A, Swami A, Smith G, et al (2002). The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2002;95:158-162.

10 Sinclair et al, 1996 Postoperative pain relief by topical lidocaine in the surgical wound of hysterectomized patients; *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 40: 589-594

Hannibal et al, 1996 Preoperative wound infiltration with bupivacaine reduces early and late opioid requirements after hysterectomy. *British Journal of Anaesthesiology* 83: 376-381

Cobby et al, 1997 Wound infiltration with local anaesthetic after abdominal hysterectomy *British Journal of Anaesthesiology* :78: 431-432

15 Victory et al, 1995 Effect of preincision versus postincision infiltration with bupivacaine on postoperative pain *Journal of Clinical Anesthesia* 7:192-196

Bartholdy et al, 1994 Preoperative infiltration of the surgical area enhances postoperative analgesia of a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38: 262-265

20 Mainiche et al, 1998 A qualitative systemic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations; *British Journal of Anaesthesia*; 81: 377-383

Klein et al, 2000 Infiltration of the abdominal wall with local anaesthetic after total abdominal hysterectomy with no opioid-sparing effect; *British Journal of Anaesthesia* 84 (2): 248-9

25

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo de suministro de medicamentos apropiado para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en una zona de un ser humano o animal que lo necesita, comprendiendo el dispositivo una matriz de colágeno fibrilar; y al menos una sustancia farmacológica, estando la al menos una sustancia farmacológica dispersada de manera sustancialmente homogénea en la matriz de colágeno, en donde el dispositivo de suministro de medicamentos comprende una o varias esponjas de colágeno liofilizadas, que contienen en total 250 mg o 200 mg de hidrocloreuro de bupivacaína anhidro.
- 10 2. El dispositivo de suministro de medicamentos según la reivindicación 1, en el que cuando el ser humano o animal necesita analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso tras cirugía gastrointestinal (GI), el dispositivo de suministro de medicamentos comprende una pluralidad de esponjas que contienen en total 200 mg de hidrocloreuro de bupivacaína, en donde las esponjas tienen una superficie específica de 100 cm<sup>2</sup> y una profundidad o grosor de 0,5 cm.
- 15 3. El dispositivo según las reivindicaciones 1 a 2, en el que la analgesia se produce sin los efectos adversos asociados con la toxicidad del dispositivo de suministro de medicamentos.
- 15 4. El dispositivo según las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dispositivo reduce la demanda de analgesia sistémica por parte del paciente.
- 20 5. Uso de un dispositivo de suministro de medicamentos que comprende una matriz de colágeno fibrilar; y al menos una sustancia farmacológica, estando la al menos una sustancia farmacológica dispersada de manera sustancialmente homogénea en la matriz de colágeno, para la fabricación de un medicamento para proporcionar analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en el ser humano o animal que lo necesita, comprendiendo la analgesia, anestesia o bloqueo nervioso administrar el medicamento en la zona de un ser humano o animal que lo necesita, en donde el dispositivo de suministro de medicamentos comprende una o varias esponjas de colágeno liofilizadas, que contienen en total 250 mg o 200 mg de hidrocloreuro de bupivacaína anhidro.
- 25 6. El uso según la reivindicación 5, en donde se dispone al menos una esponja de forma adyacente al sitio quirúrgico, se dispone al menos una esponja a través de la incisión en la pared de la cavidad corporal, y se dispone al menos una esponja entre la vaina y la piel que rodean la incisión.
- 30 7. El uso según la reivindicación 6, en donde el uso es para producir analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en un ser humano después de una laparotomía.
- 30 8. El uso según las reivindicaciones 6 a 7, en el que el uso es para producir analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en un ser humano después de procedimientos quirúrgicos ortopédicos, abdominales, ginecológicos o torácicos
- 35 9. El uso según la reivindicación 8, en donde el uso es para producir analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en un ser humano después de procedimientos quirúrgicos abdominales o torácicos benignos.
- 35 10. El uso según la reivindicación 9, en donde el uso es para producir analgesia local, anestesia local o bloqueo nervioso en un ser humano después de histerectomías abdominales, miomectomías y cirugía de los anexos.
- 40 11. El dispositivo según las reivindicaciones 1 a 4 o el uso según las reivindicaciones 5 a 10, en donde las esponjas tienen una profundidad de 0,5 cm.
- 40 12. El dispositivo según las reivindicaciones 1 a 4 o el uso según las reivindicaciones 5 a 10, en donde cada esponja tiene una longitud de 5 cm y una anchura de 5 cm.
- 40 13. El uso según las reivindicaciones 5 a 10, en donde la analgesia se produce sin los efectos adversos asociados con la toxicidad del dispositivo de suministro de medicamentos.
14. El uso según las reivindicaciones 5 a 10, en donde el dispositivo reduce la demanda de analgesia sistémica por parte del paciente.

Figura 1. Diagrama de flujo para la producción de colágeno

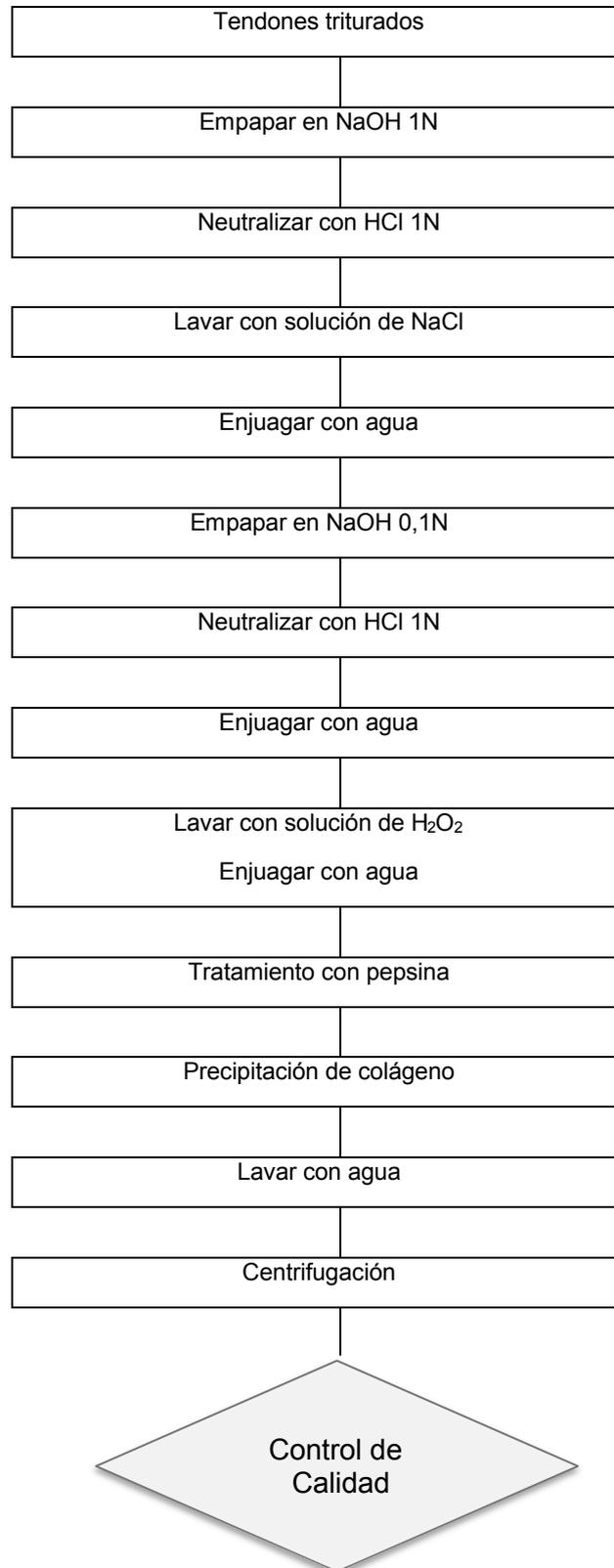


Figura 2. Diagrama de flujo para la producción de esponjas de colágeno con bupivacaína

