

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 906**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2012 PCT/US2012/037373**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO12154986**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2012 E 12723023 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2707032**

54 Título: **Dispositivo polimérico implantable para liberación prolongada de sufentanilo**

30 Prioridad:

10.05.2011 US 201161484222 P

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

21.02.2020

73 Titular/es:

**ANTECIP BIOVENTURES II LLC (100.0%)
2711 Centerville Road, Suite 400
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

TABUTEAU, HERRIOT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 743 906 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

Dispositivo polimérico implantable para liberación prolongada de sufentanilo

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional U.S. No. 61/484,222, titulada "IMPLANTABLE POLYMERIC DEVICE FOR SUSTAINED RELEASE OF SUFENTANIL", que se presentó el 10 de mayo, de 2011.

Antecedentes de la invención

10 El sufentanilo es un opioide muy potente. Algunos han informado que el sufentanilo resulta ser aproximadamente 5 a 10 veces tan potente como el fentanilo o 500 a 1.000 veces tan potente como la morfina. Tiene además un índice terapéutico más grande que el fentanilo y la morfina. Estas cualidades, mayor potencia y potencialmente mejor seguridad lo vuelven un compuesto atractivo para su uso clínico. Sin embargo, su papel se ha restringido en gran medida al ámbito hospitalario debido a que no se encuentra biodisponible de manera oral y, debe suministrarse entonces de manera parenteral (por ejemplo, de manera intravenosa y de manera intratecal). De
15 manera adicional, debido a su vida media relativamente corta, no resulta adecuado para su uso a largo plazo.

Muchas pacientes con dolor crónico requieren dosificación continua a largo plazo con analgésicos opioides. El tratamiento efectivo necesita frecuentemente la ingestión de múltiples comprimidos por día. La presente situación puede conducir a mal cumplimiento, alivio del dolor inadecuado y el desarrollo de adicción o dependencia debido al máximo y residuales en niveles séricos de medicamento, y el potencial de desvío de medicamentos para su
20 uso ilícito. De manera adicional, los pacientes con terapia oral a largo plazo se exponen a efectos secundarios relacionados con opioides.

La adicción a la heroína y otros opioides se ha tratado tradicionalmente con metadona, y, más recientemente, buprenorfina. Los opioides con vidas medias plasmáticas prolongadas y que se disponen de manera oral o sublingual (por ejemplo, metadona y buprenorfina) se han usado, de manera general, para tratar la adicción a
25 opioides. Debido a que los opioides tales como metadona y buprenorfina se suministran de manera oral o sublingual, pueden desviarse para su uso ilícito. De manera adicional, el cumplimiento puede resultar menos que ideal. El sufentanilo no se ha usado para el tratamiento de dependencia de opioides ya que no tiene una vida media plasmática prolongada y normalmente no se administra de manera oral.

La potencia del sufentanilo y seguridad potencial lo vuelven atractivo para el tratamiento de dolor crónico y adicción y dependencia de opioides si pudiera suministrarse de manera continua por fuera del hospital de una
30 manera conveniente sin la necesidad de administración intravenosa y sus costes inherentes e inconvenientes. De este modo, existe la necesidad de una formulación de sufentanilo que permitirá que se use el medicamento por fuera del ámbito hospitalario para administración continua a largo plazo, y que mejorará el cumplimiento, mejorará la seguridad y reducirá el potencial de abuso y desvío.

El documento WO 00/54745 describe las características de la invención y procedimientos para el suministro sistémico de fentanilo o un congénere de fentanilo (por ejemplo, sufentanilo) para tratar dolor. En la presente invención, una formulación de medicamento que comprende fentanilo o un congénere de fentanilo se almacena en un dispositivo de suministro de medicamento (por ejemplo, que se contiene en un recipiente o se impregna en una matriz en el dispositivo de suministro controlado de medicamento). La formulación de medicamento comprende una cantidad de medicamento suficiente para tratamiento y resulta estable a temperaturas corporales (a saber, sin degradación inaceptable) durante el período de tratamiento preseleccionado entero. Los dispositivos de suministro de medicamento almacenan la formulación de medicamento de manera segura (por ejemplo, sin derramamiento de dosis), proporcionan protección suficiente de procedimientos violentos para impedir degradación inaceptable de la formulación, y liberan la formulación de medicamento de una manera controlada a una tasa terapéuticamente efectiva para tratar dolor. En uso, el dispositivo de suministro de medicamento se implanta en el organismo del individuo en un sitio de implante, y la formulación de medicamento se libera a partir del dispositivo de suministro de medicamento a un sitio de suministro. El sitio de suministro puede resultar el mismo, encontrarse cercano o distante con respecto al sitio de implante. Una vez que se libera en el sitio de implante, la formulación de medicamento ingresa en la circulación sistémica y se transporta al sitio de acción en el organismo para modular la respuesta del dolor (por ejemplo, el cerebro u otra localización sensorial del dolor).
45
50

Sumario

La presente invención proporciona un dispositivo implantable según se describe en la reivindicación 1. Los dispositivos que comprenden un opioide tal como sufentanilo y una matriz polimérica pueden permitir que el sufentanilo se use para el tratamiento de dolor o adicción a opioides mediante el mantenimiento de un nivel terapéutico de sufentanilo a través de la liberación prolongada del compuesto. Los dispositivos pueden mejorar además el cumplimiento y reducir el potencial de desvío.
55

5 Algunas realizaciones incluyen un dispositivo implantable que comprende: una matriz polimérica biocompatible sólida; y sufentanilo que se encapsula en la matriz polimérica. La matriz polimérica puede comprender una pluralidad de poros que se configura para permitir el contacto entre el sufentanilo y un fluido fisiológico de un mamífero en el que el dispositivo se implanta para liberar así sufentanilo in vivo a partir del dispositivo en el mamífero.

10 Se describe además un procedimiento para tratar dolor o adicción a opioides de duración prolongada después de una sola administración de sufentanilo, que comprende: implantar uno o más dispositivos que se describen en la presente memoria en el cuerpo de un ser humano; en el que el sufentanilo se libera a partir de los dispositivos en el cuerpo del ser humano en una cantidad de aproximadamente 250 µg a aproximadamente 300 µg de sufentanilo por día durante al menos aproximadamente 6 meses.

15 Se describe además un procedimiento para proporcionar una concentración sérica constante de sufentanilo de duración prolongada que comprende: implantar uno o más dispositivos que se describen en la presente memoria en el cuerpo de un ser humano; en el que el sufentanilo se libera a partir de los dispositivos en el cuerpo del ser humano; y en el que el procedimiento proporciona una concentración sérica de sufentanilo en el ser humano en el rango de aproximadamente 10 pg/ml a aproximadamente 50 pg/ml durante al menos aproximadamente 6 meses.

20 El implante de uno o más dispositivos que se describen en la presente memoria en un mamífero u organismo humano para tratar dolor se describe también en la presente memoria.

El implante de uno o más dispositivos que se describen en la presente memoria en un mamífero u organismo humano para tratar adicción a opioides se describe también en la presente memoria.

Descripción detallada

25 Los dispositivos implantables que se describen en la presente memoria pueden implantarse en cualquier mamífero, incluyendo un humano. Cuando se implanta el dispositivo, puede liberar sufentanilo in vivo de manera continua con una duración prolongada. Esto puede mejorar el cumplimiento con regímenes de dosificación de medicamentos y reducir el potencial de abuso debido a que un médico implanta el dispositivo. Estos dispositivos pueden proporcionar además niveles de sufentanilo en sangre más constantes con respecto a formas de dosificación inyectables, sublinguales o transdérmicas, y puede minimizar, por lo tanto, efectos secundarios.

30 Debido a la alta potencia del sufentanilo, puede proporcionarse un efecto terapéutico durante un período de tiempo prolongado usando solo pequeñas cantidades de sufentanilo. Esto puede permitir que se usen menos dispositivos y/o más pequeños mientras se proporciona todavía liberación prolongada de sufentanilo. Esto puede proporcionar mayor flexibilidad para incorporar sufentanilo en un dispositivo polimérico adecuado para implante.

35 De manera general, un dispositivo implantable puede comprender sufentanilo y una matriz polimérica biocompatible sólida. Los dispositivos implantables que se describen en la presente memoria no requieren de equipo médico externo tal como un sistema intravenoso (IV), para liberar el medicamento. Estos dispositivos tampoco requieren de una bomba mecánica interna o externa.

40 La forma de los dispositivos puede modificarse de acuerdo con el lugar donde se implanta el dispositivo y otros factores. En algunas realizaciones, los dispositivos pueden tener forma de disco, cuadrado o de chip rectangular, forma cilíndrica, cuadrangular o de varilla rectangular (por ejemplo, la sección transversal de la varilla es cuadrangular o rectangular), etc. Las formas pueden alterarse mediante la variación de la forma de la matriz en el extrusor, cortando el material extruido, o mediante inyección del material extruido o mezclado en un molde. Las descripciones anteriores de formas pueden ser aproximaciones, y los dispositivos actuales pueden desviarse de manera significativa con respecto a la forma ideal siempre que la forma se pueda reconocer.

45 Los dispositivos pueden dimensionarse para proporcionar la cantidad conveniente de medicamento de acuerdo con la carga del medicamento. En algunas realizaciones, el dispositivo tiene un diámetro de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 4 mm, o de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm. En algunas realizaciones, el dispositivo puede ser rígido debido a que el polímero es rígido y el diámetro resulta demasiado grande como para que dispositivo sea flexible.

50 En algunas realizaciones, el dispositivo tiene una longitud de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 10 cm, de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 5 cm, de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 2 cm, de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 3 cm, de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 4 cm, o de aproximadamente 4 cm a aproximadamente 5 cm. En algunas realizaciones, el dispositivo puede tener una masa de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 5 g, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 50 mg a

aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el dispositivo puede tener volumen de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 2 ml, de aproximadamente 0,05 ml a aproximadamente 1 ml, de aproximadamente 0,05 ml a aproximadamente 0,1 ml, de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,15 ml, de aproximadamente 0,15 ml a aproximadamente 0,2 ml, de aproximadamente 0,2 ml a aproximadamente 0,3 ml, o de aproximadamente 0,05 ml a aproximadamente 0,3 ml.

Pueden usarse múltiples dispositivos implantables. El tamaño del dispositivo y el número de dispositivos que se implantan pueden depender de la tasa y duración de la liberación prolongada conveniente. En algunas realizaciones, el número de dispositivos que se implantan en un ser humano puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15. En algunas realizaciones, el peso total de todos los dispositivos que se implantan es de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1 g.

Para suministro de sufentanilo a un ser humano durante aproximadamente 6 meses, pueden implantarse 1 o 2 dispositivos, en la que el peso total de los dispositivos puede ser de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg. Para suministro de sufentanilo a un ser humano durante aproximadamente 12 meses, pueden implantarse 1, 2, 3 o 4 dispositivos, en la que el peso total de los dispositivos puede ser de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 300 mg. Para suministro de sufentanilo a un ser humano durante aproximadamente 18 meses, pueden implantarse 1, 2, 3, 4, 5 o 6 dispositivos, en la que el peso total de los dispositivos puede ser de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 450 mg. Para suministro de sufentanilo a un ser humano durante aproximadamente 24 meses, pueden implantarse 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 dispositivos, en la que el peso total de los dispositivos puede ser de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 600 mg.

En algunas realizaciones, el número de dispositivos que se implantan es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12, en las que cada dispositivo tiene un peso de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el número de dispositivos que se implantan es 2, 3, o 4.

Mientras que existen muchas maneras en las que un dispositivo implantable puede fabricarse, en algunas realizaciones, el dispositivo se prepara mediante un procedimiento que comprende la extrusión de una mezcla de la matriz de polímero y el sufentanilo. El polímero y/o el sufentanilo pueden molerse, mezclarse, y/o fundirse antes de extrusión. Después de extrusión, el material puede cortarse o inyectarse en un molde. Los procedimientos que pueden usarse incluyen aquellos que se describen en el documento US 7,736,665.

Los dispositivos implantables que se describen en la presente memoria pueden usarse para tratar adicción a opioides y dolor, incluyendo cualquier afección de dolor que puede requerir administración de una sustancia analgésica, por ejemplo, dolor postoperatorio, dolor de cáncer, dolor artrítico, dolor lumbosacro, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, etc. Esta lista, sin embargo, no debería interpretarse como exhaustiva. De manera general, cuando se implanta un dispositivo de manera subcutánea, este puede proporcionar suministro de medicamento sistémico, de manera tal que puede aliviar todos los tipos de dolores que puede estar sufriendo el destinatario, y no solamente el dolor que se localiza en un área, órgano, o tejido del cuerpo en particular. El tratamiento de adicción a opioides o dolor incluye diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de adicción a opioides o dolor en un mamífero o ser humano.

Los dispositivos implantables se administran mediante implante en un individuo, de manera general por un médico u otro profesional de la salud. El dispositivo puede implantarse de manera subcutánea en cualquiera de una variedad de sitios del cuerpo, tales como la parte superior del brazo, la espalda, el abdomen, etc. Pueden administrarse múltiples dispositivos implantables, y el número de dispositivos resulta una manera de controlar la dosis de sufentanilo. Además, la duración de tiempo durante la cual se administra sufentanilo puede prolongarse mediante el reimplante de dispositivos implantables adicionales en un individuo que recibe tratamiento antes o después de que los niveles séricos de sufentanilo comiencen a declinar, para mantener el sufentanilo en un nivel conveniente.

La matriz polimérica de los dispositivos puede comprender una pluralidad de poros para la liberación del medicamento. Los poros pueden formarse mediante la incorporación de sufentanilo en la matriz polimérica. Cuando se implanta un dispositivo, los poros en el dispositivo pueden permitir el contacto entre el sufentanilo y un fluido fisiológico de un mamífero o un ser humano. Un fluido fisiológico incluye cualquier fluido que se encuentra de manera natural en el organismo del mamífero o ser humano, tal como sangre o líquido intersticial. Cuando el sufentanilo entra en contacto con el fluido fisiológico a través de los poros, parte del sufentanilo puede disolverse o dispersarse en el fluido fisiológico para proporcionar liberación in vivo de sufentanilo a partir del dispositivo en la circulación sistémica. Esto puede permitir que el sufentanilo entre en contacto con áreas del cuerpo donde se necesita alivio del dolor. En algunas realizaciones, el sufentanilo puede circularse en el torrente sanguíneo.

Un dispositivo implantable puede proporcionar una cantidad casi constante de sufentanilo, similar a un goteo IV, pero sin la necesidad de ningún equipo o personal adicional. Algunos dispositivos tienen una liberación de explosión inicial de sufentanilo inmediatamente a continuación del implante, y después de la explosión pueden liberar una cantidad sustancialmente constante de sufentanilo. El período de explosión puede evitarse o reducirse mediante prelavado del dispositivo en un disolvente o solución en la que el sufentanilo es soluble tal

como agua, solución salina, o un disolvente orgánico tal como etanol. La tasa de dosificación conveniente depende de factores tales como la afección subyacente debido a la cual se está administrando sufentanilo, y la fisiología de un paciente en particular.

- 5 La tasa de liberación de sufentanilo puede alterarse mediante la modificación de parámetros tales como porcentaje de carga de medicamento, porosidad de la matriz, estructura del dispositivo implantable, la hidrofobia de la matriz, o el número de dispositivos. Un recubrimiento hidrofóbico o un recubrimiento biodegradable puede colocarse en al menos una porción del dispositivo para regular de manera adicional la tasa de liberación.

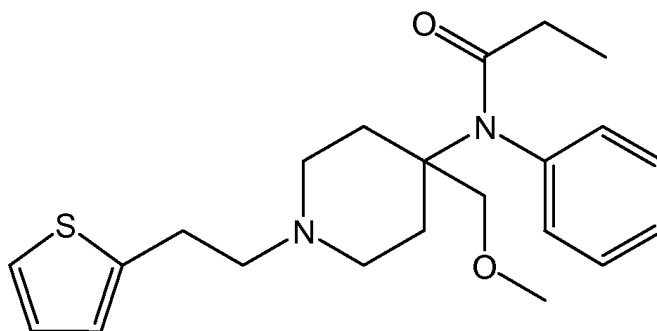
- 10 Cuando se implanta, el dispositivo o dispositivos puede liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de sufentanilo durante un período de tiempo prolongado después de una sola administración de sufentanilo. Una sola administración de sufentanilo incluye la administración de uno o más dispositivos o una o más formas de dosificación en sustancialmente el mismo tiempo, incluyendo, por ejemplo, un solo visita a un médico.

- 15 Un período de tiempo prolongado incluye un período de tiempo significativamente más largo que la cantidad de tiempo en la que una forma de dosificación oral puede proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de sufentanilo después de administración. En algunas realizaciones, los dispositivos pueden proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de sufentanilo durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 1 año, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 2 años, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 2 años, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 9 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 21 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 1 año, o de aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. La administración prolongada que se proporciona mediante algunos dispositivos puede reducir la necesidad de equipo y personal médico externos que se asocian con procedimientos intravenosos.

- 20 La cantidad de sufentanilo que se libera in vivo a partir del dispositivo o dispositivos puede variar de acuerdo con las circunstancias. En algunas realizaciones, el dispositivo o dispositivos puede liberar sufentanilo in vivo a una tasa de aproximadamente 20 µg/día a aproximadamente 1 mg/día, de aproximadamente 100 µg/día a aproximadamente 500 µg/día, de aproximadamente 100 µg/día a aproximadamente 200 µg/día, de aproximadamente 200 µg/día a aproximadamente 300 µg/día, de aproximadamente 300 µg/día a aproximadamente 400 µg/día, o de aproximadamente 400 µg/día a aproximadamente 500 µg/día. En algunas realizaciones, la tasa del promedio a la desviación estándar de la cantidad de sufentanilo que se libera cada día puede ser menor que aproximadamente 1, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,2, o aproximadamente 0,1 durante un período de tiempo de al menos 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses después de que el dispositivo o dispositivos se implantan. Debido a que algunos dispositivos tienen el período de explosión, este período de tiempo de liberación sustancialmente constante puede comenzar algún tiempo después del implante, tal como aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, o aproximadamente 3 meses después del implante.

- 30 En algunas realizaciones, el dispositivo o dispositivos puede configurarse para proporcionar una concentración sérica humana de sufentanilo de aproximadamente 0,5 pg/ml a aproximadamente 500 pg/ml, de aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 200 pg/ml, de aproximadamente 5 pg/ml a aproximadamente 10 pg/ml, o de aproximadamente 10 pg/ml a aproximadamente 30 pg/ml, de aproximadamente 30 pg/ml a aproximadamente 50 pg/ml, de aproximadamente 50 pg/ml a aproximadamente 80 pg/ml, o de aproximadamente 5 pg/ml a aproximadamente 80 pg/ml. Algunos dispositivos pueden proporcionar una concentración sérica sustancialmente constante de sufentanilo después de un período de explosión. En algunas realizaciones, la relación del promedio a la desviación estándar de la concentración sérica que se toma diariamente puede ser menor que aproximadamente 1, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,2, o aproximadamente 0,1 durante un período de tiempo de al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, o de al menos 1 mes a 6 meses después que el dispositivo se implanta. Debido a que algunos dispositivos tienen el período de explosión, este período de tiempo de concentración sérica sustancialmente constante puede comenzar algún tiempo después del implante, tal como aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, o aproximadamente 3 meses después del implante.

55 El sufentanilo tiene la estructura que se muestra a continuación.



En un dispositivo implantable, el sufentanilo puede presentarse como una base libre o en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el sufentanilo en el dispositivo se presenta como una base libre, o como una sal, tal como un citrato, lactato, tartrato, maleato, succinato, glicolato, fosfato, sulfato o sal hidrocioruro.

Algunos dispositivos pueden usar otros opioides como un sustituto de, o en conjunto con, sufentanilo. Ejemplos pueden incluir, pero sin limitación, alfentanilo, aliiprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etinnetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, pimindina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, tilidina, tramadol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de sufentanilo en un dispositivo puede variar dependiendo de circunstancias tales como la cantidad de sufentanilo que se necesita para el tratamiento, el tiempo que necesitará el sufentanilo para suministrarse, y el número de dispositivos para administrar. En algunas realizaciones, el dispositivo o dispositivos que se implantan en un ser humano comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de sufentanilo, tales como citrato de sufentanilo o base libre de sufentanilo.

La proporción del sufentanilo en el dispositivo puede variar. La carga de medicamento más baja del dispositivo o dispositivos puede permitir liberación más lenta del medicamento. En cambio, mayor carga del dispositivo o dispositivos puede permitir liberación más rápida del medicamento. Esto puede ser debido a que una mayor carga del medicamento crea un mayor número de poros en un dispositivo, aumentando, de este modo, la tasa de liberación del medicamento. En algunas realizaciones, el sufentanilo representa aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 % de un dispositivo en base al peso.

En algunas realizaciones, la tasa de administración de medicamento en un dispositivo puede aumentarse mediante la inclusión de una carga soluble en agua para aumentar el número de poros en el dispositivo extruido. Cualquier compuesto soluble en agua o sal que puede ser tolerado por un organismo de humano o mamífero puede usarse. Ejemplos de cargas útiles pueden incluir, pero sin limitación, azúcares, tales como glucosa, manosa, galactosa, lactosa, fructosa, sacarosa, etc.; aminoácidos, tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, prolina, fenilalanina, triptófano, asparagina, glutamina, serina, treonina, ácido aspártico, ácido glutámico, tirosina, cisteína, lisina, arginina, histidina, etc.; sales como cloruro de sodio, sales fosfato, sales sulfato, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glicólico, etc; etc.

Una matriz polimérica biocompatible puede ser cualquier material polimérico para su uso en un mamífero, incluyendo un ser humano. Una matriz polimérica biodegradable puede desintegrarse durante suministro del sufentanilo de manera tal que puede que no necesite retirarse después de su uso. Ejemplos de polímeros biodegradables pueden incluir, pero sin limitación: poliésteres, poliortoésteres, polifosfoésteres, policarbonatos, polianhídridos, polifosfacenos, polioxalatos, poliaminoácidos, polihidroxicanoatos, polietilenglicol, acetato de polivinilo, polihidroxiácidos, polianhídridos, copolímeros y mezclas de estos, y los similares. En algunas realizaciones, un polímero biodegradable puede ser un copolímero de ácido láctico y glicólico.

Un polímero no degradable puede usarse también, incluyendo cualquier polímero biocompatible que resulta sustancialmente intacto después de que la liberación de sufentanilo mediante un dispositivo se completa sustancialmente. Un polímero no degradable puede proporcionar una liberación más constante de sufentanilo en comparación con un polímero biodegradable. Ejemplos de polímeros no degradables pueden incluir, pero sin limitación: copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA), silicona, hidrogeles tales como poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(hidroxietilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo y derivados de alquilo de estos, copolímeros de alquileo-acetato de vinilo hidrolizados de manera parcial y completa, cloruro de polivinilo, homo y copolímeros de acetato de polivinilo, polietileno, polipropileno, poliésteres reticulados de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, acrilatos de alquilo tales como metacrilato de metilo o acrilato de metilo, ácido poliacrílico, ácidos poliacrílicos tales como ácido polimetacrílico, alquil éteres de polivinilo, fluoruro de polivinilo, politetrafluoroetileno, policarbonato, poliuretano, poliamida, polisulfonas, poliestireno, estireno copolímeros de estireno acrilonitrilo, poli(óxido de etileno), poli(alquilenos), poli(vinil imidazol), poli(ésteres), poli(tereftalato de etileno), polifosfacenos y poliolefinas clorosulfonadas, y combinaciones de estos.

En algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende un copolímero de etilvinilacetato. En algunas realizaciones, el copolímero de etilvinilacetato comprende de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 35 % de acetato de vinilo en peso.

Cualquiera de los polímeros anteriores puede usarse también para recubrir un dispositivo con el fin de reducir la tasa de liberación del medicamento.

Algunas realizaciones incluyen un kit para su uso en adicción a opioides o dolor. Los kits comprenden al menos un dispositivo que se describe en la presente memoria e instrucciones que proporcionan información con respecto al implante del dispositivo para tratamiento de adicción a opioides o dolor.

Ejemplo 1

Una mezcla de citrato de sufentanilo al 50 % y etilvinilacetato al 50 % (que tiene acetato de vinilo al 33 %) en peso se sometió a extrusión a través de una matriz que tiene un diámetro de aproximadamente 2 mm. La temperatura del extrusor y de la matriz es de aproximadamente 93,33 °C a 121,11 °C. La mezcla extruida se cortó en varillas que tienen una longitud de aproximadamente 25 mm.

Ejemplo 2

El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, a excepción de que la mezcla es citrato de sufentanilo al 60 % y etilvinilacetato al 40 %.

Ejemplo 3

El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, a excepción de que la mezcla es citrato de sufentanilo al 70 % y etilvinilacetato al 30 %.

Ejemplo 4

Una varilla extruida del Ejemplo 1 se implantó en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 5

Una varilla extruida del Ejemplo 2 se implantó en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 6

Una varilla extruida del Ejemplo 3 se implantó en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 7

Dos varillas extruidas del Ejemplo 1 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 8

Dos varillas extruidas del Ejemplo 2 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 9

Dos varillas extruidas del Ejemplo 3 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 10

- 5 Tres varillas extruidas del Ejemplo 1 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 11

Tres varillas extruidas del Ejemplo 2 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

- 10 **Ejemplo 12**

Tres varillas extruidas del Ejemplo 3 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 13

- 15 Cuatro varillas extruidas del Ejemplo 1 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 14

Cuatro varillas extruidas del Ejemplo 2 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

Ejemplo 15

- 20 Cuatro varillas extruidas del Ejemplo 3 se implantaron en una parte superior del brazo de un paciente humano para proporcionar suministro prolongado de sufentanilo al paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable que comprende:
 - una matriz polimérica biocompatible no degradable sólida;
- 5 una carga soluble en agua;
 - sufentanilo que se encapsula en la matriz polimérica;
 - en el que la matriz polimérica comprende una pluralidad de poros que se configura para permitir el contacto entre el sufentanilo y un fluido fisiológico de un mamífero en el que el dispositivo se implanta para liberar así sufentanilo in vivo a partir del dispositivo en el mamífero; y
- 10 en el que el dispositivo implantable se configura para alcanzar el contacto entre el fluido fisiológico y el sufentanilo en la matriz polimérica mediante la entrada del fluido fisiológico a través de los poros.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la matriz polimérica comprende un copolímero de etilvinilacetato.
3. El dispositivo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el copolímero de etilvinilacetato comprende del 20 % al 50 % de acetato de vinilo en peso, preferiblemente del 30 % al 40 % de acetato de vinilo en peso, más preferiblemente, del 30 % al 35 % de acetato de vinilo en peso.
- 15 4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende de 20 mg a 200 mg de citrato de sufentanilo.
5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende de 20 mg a 200 mg de base libre de sufentanilo.
- 20 6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo se configura para liberar sufentanilo in vivo a una tasa de 200 µg a 300 µg del sufentanilo por día.
7. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo se configura para proporcionar una concentración sérica humana de sufentanilo de 5 pg/ml a 80 pg/ml.
8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el sufentanilo representa del 50 % al 75 % del dispositivo en base al peso, preferiblemente del 60 % al 70 % del dispositivo en base al peso.
- 25 9. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo tiene una masa de 25 mg a 1000 mg.
10. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo tiene un diámetro de 2 mm a 5 mm.
11. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo tiene una longitud de 1 cm a 5 cm.
12. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo se configura para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de sufentanilo durante un período de 3 meses a 2 años.
- 30 13. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la carga soluble en agua es un azúcar, un aminoácido, una sal, o un ácido orgánico; preferiblemente, en el que
 - el azúcar es glucosa, manosa, galactosa, lactosa, fructosa, o sacarosa;
 - el aminoácido es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, prolina, fenilalanina, triptófano, asparagina, glutamina, serina, treonina, ácido aspártico, ácido glutámico, tirosina, cisteína, lisina, arginina o histidina;
 - el ácido orgánico es ácido cítrico, ácido ascórbico o ácido glicólico;
 - la sal es cloruro de sodio, un fosfato o un sulfato; y
 - la matriz polimérica no degradable sólida es copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA), silicona, hidrogeles tales como poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(hidroxietilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo y derivados de alquilo de estos, copolímeros de alquilenacetato de vinilo hidrolizados de manera parcial y completa, cloruro de polivinilo, homo y copolímeros de acetato de polivinilo, polietileno, polipropileno, poliésteres reticulados de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, acrilatos de alquilo tales como metacrilato de metilo o acrilato de metilo, ácido poliacrílico, ácidos poliacrílicos tales como ácido polimetacrílico, alquil éteres de polivinilo, fluoruro de polivinilo, politetrafluoroetileno, policarbonato, poliuretano, poliamida, polisulfonas, poliestireno, estireno copolímeros de estireno acrilonitrilo, poli(óxido de etileno), poli(alquilenos), poli(vinil imidazol), poli(ésteres), poli(tereftalato de etileno), polifosfacenos, y poliolefinas clorosulfonadas, y combinaciones de estos.
- 40
- 45

14. Un procedimiento de preparación del dispositivo de la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la extrusión de una mezcla de la matriz de polímero y el sufentanilo.

5 15. Un dispositivo para su uso en el tratamiento de dolor o adicción a opioides en el que el dispositivo comprende sufentanilo y en el que el tratamiento comprende, después de una sola administración de sufentanilo, el implante de uno o más dispositivos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el organismo de un ser humano;

10 en el que el sufentanilo se libera de los dispositivos en el organismo de un ser humano en una cantidad de 250 μg a 300 μg de sufentanilo por día durante al menos 6 meses; y preferiblemente en el que el número de dispositivos que se implantan es 1 a 12, y más preferiblemente, 2 a 4.