

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 101**

51 Int. Cl.:

A61F 2/02 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02759478 .7**

96 Fecha de presentación: **28.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1420716**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Sistema implantable y sellable para la administración unidireccional de agentes terapéuticos a tejidos diana**

30 Prioridad:

29.08.2001 US 315952 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

18.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

18.12.2012

73 Titular/es:

**DE CARVALHO, RICARDO A. P. (33.3%)
600 NORTH WOLFE STREET, MAUMENEE
BUILDING, SUITE 517
BALTIMORE, MD 21287-9237, US;
MURPHREE, A. LINN (33.3%) y
SCHMITT, ED (33.3%)**

72 Inventor/es:

**DE CARVALHO, RICARDO A. P.;
MURPHREE, A. LINN y
SCHMITT, ED**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 393 101 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

Sistema implantable y sellable para la administración unidireccional de agentes terapéuticos a tejidos diana

Datos de prioridad

5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de EE.UU. con número de serie 60/315.952, presentada el 29 de agosto 2001.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a dispositivos y ejemplifica los procedimientos (no parte de la invención) para la administración local de fármacos, y en concreto se refiere a un sistema implantable que una vez que se une herméticamente a un órgano o tejido protege de la exposición a los tejidos y fluidos circundantes a un agente terapéutico destinado a ser administrado a un tejido diana, al tiempo que consigue niveles sostenidos, regional o sistémicamente, en un organismo mamífero, y ejemplifica los procedimientos (no parte de la invención) para implantar el mismo, y los procedimientos y dispositivos para el tratamiento de enfermedades.

Antecedentes de la invención

15 El desarrollo de dispositivos de administración de fármacos para su implante en un sitio previamente seleccionado en mamíferos ha sido ampliamente estudiado. Hasta la fecha, se han desarrollado y patentado una variedad de dispositivos de administración de fármacos implantables quirúrgicamente, y se analizan más adelante. En las patentes de EE.UU. Nº 6.217.895; 6.001.386; 5.902.598; y 5.836.935, de Ashton y col. se describe un dispositivo implantable quirúrgicamente para la administración local de agentes terapéuticos de baja solubilidad en una parte interna del cuerpo. El dispositivo comprende un núcleo interior que contiene el fármaco aislado del medio
20 circundante mediante un polímero de recubrimiento permeable que controla la velocidad de liberación del fármaco. El dispositivo administra el fármaco de forma multidireccional desde el sitio de implante, exponiendo todas las estructuras del sitio al agente de administración. Además, se produce la liberación del fármaco y se da a través de una tecnología compleja de un polímero de recubrimiento que no es bioerosionable y permeable al fármaco.

25 El la patente de EE.UU. Nº 4.378.016, de Loeb, se describe un dispositivo implantable quirúrgicamente para la administración de un factor activo a un sitio en un mamífero. El dispositivo comprende una bolsa de membrana permeable fluida para su implante dentro del mamífero y un tubo hueco impermeable que presenta un extremo conectado a una abertura en la bolsa y el otro extremo diseñado para permanecer fuera del cuerpo del mamífero. El tubo proporciona un conducto de acceso a la bolsa de membrana, de manera que después de que la bolsa ha sido implantada quirúrgicamente en el mamífero, se puede introducir en la bolsa, a través del tubo, una envoltura que
30 contiene células. Tras la inserción de la envoltura que contiene células en la bolsa, las células pueden producir un factor activo que posteriormente se puede difundir en el órgano o tejido circundante del receptor. En la patente de EE.UU. 5.182.111, de Aebischer y col., se describe un dispositivo implantable quirúrgicamente para la administración de un factor activo a un sitio seleccionado previamente, por ejemplo, un tejido u órgano en un mamífero. El dispositivo comprende una membrana semipermeable que encierra por lo menos un tipo de células que produce un factor activo específico y un segundo tipo de células que produce un factor aumentador. El factor aumentador producido por el segundo tipo de células induce posteriormente al primer tipo de células a producir el factor activo. En la patente de EE.UU. 4.479.796, de Kallok, se describe un dispensador implantable quirúrgicamente para infundir un fármaco seleccionado previamente directamente en el torrente sanguíneo. En resumen, el dispensador se empalma quirúrgicamente alineado con un vaso sanguíneo. El dispensador encierra un cartucho reemplazable de células, microorganismos, que producen y secretan el fármaco en la sangre que fluye por el
40 cartucho. En la patente de EE.UU. Nº 4.309.776, de Berguer, se describe un dispositivo intravascular de administración de fármaco que presenta una cámara que contiene células trasplantadas para su implante quirúrgico en la pared de un vaso sanguíneo. El dispositivo comprende una pared porosa que permite que una hormona producida por las células trasplantadas difunda fuera de la cámara y al torrente sanguíneo

45 En las patentes de EE.UU. 6.251.090; 5.830.173 y 5.725.493, de Avery y col., se describe un dispositivo de administración de fármacos, que comprende un depósito recargable conectado a la cavidad vítrea a través de un tubo. Este concepto requiere la invasión intraocular, lo que limita su aplicación a situaciones en las que la integridad del tejido diana no supone un problema.

50 En las patentes de EE.UU. 6.416.777 y 6.413.540 se desvela un dispositivo que se supone que, una vez colocado por debajo de la cápsula de Tenon, en contacto con la esclerótica, administra agentes al ojo. Tal sistema se compone de una capa exterior impermeable al agente terapéutico administrado, lo que disminuye su eliminación por los fluidos perioculares. El dispositivo presenta una geometría que facilita su inserción y colocación en el espacio sub-Tenon, y se hace referencia a un procedimiento para colocarlo y sostenerlo bajo el músculo oblicuo inferior, evitando su desplazamiento desde su ubicación original y proporcionando su colocación cerca de la zona de la mácula. No se hace referencia a los procedimientos para que quede unido herméticamente a la esclerótica o al
55 tejido diana. Además, el diseño de estos dispositivos no se adapta a los procedimientos para llevar más de un agente, como en un depósito con dos compartimentos, ni se refiere a la recarga de los orificios para permitir la reposición de los agentes terapéuticos líquidos.

La necesidad del uso de un dispositivo unido herméticamente surge de las características determinadas por los fármacos y los tejidos. Entre los factores relacionados con el fármaco se encuentran: una escasa diferencia entre la concentración eficaz y la tóxica; una elevada inestabilidad o susceptibilidad a la inactivación antes de alcanzar el tejido deseado; el requisito de curvas de liberación prolongada y constante, especialmente en las enfermedades crónicas; y la disponibilidad en estado líquido o de gel. Los factores de los tejidos están relacionados principalmente con el nivel de especificidad topográfica que se requiere de ese agente, y no menos importante, a los daños y la susceptibilidad de los tejidos circundantes a los efectos tóxicos de los fármacos.

La posibilidad de fuga del fármaco a través de la unión del dispositivo al tejido excluye claramente el uso de determinados agentes terapéuticos importantes, no sólo fármacos citotóxicos, sino también otros agentes más específicos. Los péptidos angiogénicos nunca podrían ser aplicados y expuestos a otros tejidos distintos de aquellos donde están destinados a actuar. Si se destinan a la coroides aumentando el flujo de sangre y estimulando el crecimiento capilar, su posible exposición al tejido vascularizado periorcular antes incluso cruzar la esclerótica, más allá de disipar el efecto angiogénico, podría aumentar el flujo de sangre y plasma alrededor del implante y acelerar la degradación o la neutralización de su agente activo. Además, los procesos biológicos que se dan en esa ubicación pueden modificar significativamente el patrón de liberación de cualquier agente desde el dispositivo de administración esté el agente todavía activo o no.

Las reacciones inflamatorias son la base del procedimiento de curación en los mamíferos, que implica la liberación de una amplia gama de factores químicos, biológicos y celulares que conducen en última instancia a una reorganización del tejido. La formación de cicatrices y las reacciones de cuerpo extraño son respuestas comunes de un organismo a lesiones traumáticas y quirúrgicas, especialmente si hay exposición a materiales inertes o inmunogénicos. Estas respuestas se crean para reconstituir el tejido afectado o expuesto a través de una serie de reacciones que culminan con frecuencia en el fortalecimiento del tejido afectado y el aislamiento o la extrusión del cuerpo extraño.

En las últimas décadas se ha logrado una considerable experiencia con los implantes periorculares a través de la práctica consolidada de los elementos de retención para tratar el desprendimiento de retina y por la proliferación de dispositivos de filtración para el tratamiento quirúrgico del glaucoma. Se sometieron a ensayo muchos polímeros para ese fin y la experiencia acumulada a lo largo de los años demostró que después de la colocación del implante periorcular se produce invariablemente la encapsulación del implante. De hecho, incluso para productos médicos utilizados ampliamente, tales como la silicona, se ha demostrado que el proceso de encapsulación se inicia en un tiempo tan corto como a los 3 días de la inserción. Sin embargo, una reacción fibrótica a una prótesis o a un implante estructural no resulta tan perjudicial. En su lugar, incluso resulta deseable proporcionar estabilidad mecánica al implante y mejorar su función estructural^{19,20,21,22}.

Carecer de una forma de unir herméticamente el dispositivo al tejido no sólo influiría en la forma en la que el agente transportado actúa y reacciona con los tejidos circundantes, sino también la forma en la que los tejidos circundantes responderán al agente y al sistema. La encapsulación de tal sistema, y la formación de una capa de tejido cicatricial entre el depósito de fármaco y la superficie del órgano podría cambiar significativamente el patrón de liberación del fármaco modificando los principales factores determinantes de la difusión a través de esa superficie, que está compuesta principalmente por una membrana con características conocidas, y los coeficientes de difusión para determinadas moléculas.

En oftalmología, se llevaron a cabo varios estudios para caracterizar la esclerótica, la capa más externa del globo ocular, como una membrana. Muchos experimentos justificaban el uso de inyecciones periorculares para administrar los fármacos al ojo. Edelhauser y col. estudiaron ampliamente las propiedades de la esclerótica como una membrana permeable. Sus estudios *in vitro* han sido mejorados adicionalmente por estudios *in vivo* para mostrar cómo las inyecciones periorculares pueden administrar agentes a los tejidos internos del ojo. Se ha demostrado que pueden difundir a través de la esclerótica moléculas de hasta 70 KDa y alcanzar el espacio intraocular, incluso en contra de un gradiente de presión. Tales propiedades se explican en parte por las características porosas del colágeno escleral, aunque todavía no se comprende totalmente todo el mecanismo, especialmente los mecanismos mediante los que estas moléculas grandes pueden alcanzar el espacio intravítreo, eludiendo la uniones apretadas de barreras muy selectivas tales como la barrera hemato-retiniana externa. De hecho, durante muchos años se ha utilizado la vía transescleral no protegida y ha demostrado ser eficaz con la administración de determinados fármacos. Se inyectan esteroides antiinflamatorios a través de la conjuntiva en el espacio sub-Tenon y se ponen en contacto directo con la esclerótica, lo que permite la difusión del fármaco hacia el espacio intraocular, proporcionando elevados niveles terapéuticos del fármaco a las diversas capas del ojo. Se encuentran disponibles fórmulas de depósito de esteroides con equivalencia y seguridad demostradas, o eficacia superior a la de la vía sistémica, pero sin sus inconvenientes efectos secundarios. Sin embargo, debido a que estas inyecciones no están protegidas del tejido circundante orbital, gran parte de la dosis inyectada se absorbe sistémicamente y es llevada fuera del sitio. El efecto terapéutico es efímero^{7,8,9}.

Determinados otros fármacos no se pueden administrar por esta vía periorcular debido a la significativa irritación y toxicidad a los tejidos adyacentes a los elevados niveles necesarios para penetrar las capas del ojo. Las elevadas concentraciones de agentes son necesarias debido a la disipación del fármaco en el tejido periorcular. Esto se atribuye principalmente a un mecanismo de eliminación por el tejido blando periorcular o por la inactivación de los

agentes por las células inflamatorias, inmunoglobulinas y componentes del plasma antes de que alcancen la estructura diana.

En determinadas afecciones, tales como en la endoftalmitis, resulta apropiado el uso intraocular del fármaco, al proporcionar elevados niveles de antibiótico disponibles en un corto período de tiempo. Sin embargo, para el uso crónico, las inyecciones intraoculares repetidas conllevan un riesgo innecesario de complicaciones, ya sea por el procedimiento de inyección o por las elevadas concentraciones de fármaco proporcionadas de manera instantánea por la inyección directa. Los procedimientos intraoculares no son siempre posibles. Las afecciones inflamatorias tales como la uveítis, especialmente en los trastornos graves, tales como en la enfermedad de Behçet, incluso los procedimientos intraoculares mínimamente invasivos puede conducir a una hipotonía grave y prolongada. Los cánceres intraoculares también requieren de procedimientos no invasivos, debido al riesgo de diseminación de las células cancerosas por toda la órbita. El retinoblastoma, el tumor intraocular primario más frecuente en la infancia, es un trastorno ideal para la administración local de agentes quimioterapéuticos. Una de sus manifestaciones clínicas, que se caracteriza por la diseminación de células tumorales en el gel vítreo, se trata actualmente mediante quimioterapia sistémica. El fracaso del tratamiento sistémico se debe con frecuencia a la limitada consecución de niveles terapéuticos de los fármacos en esa ubicación, y conduce con frecuencia a la extirpación del ojo. La administración del fármaco directamente en el vítreo es imposible debido al riesgo de diseminación de células tumorales, que conduce directamente a la muerte.

La terapia regional es una alternativa y se está sometiendo actualmente a ensayos clínicos. Se ha logrado una prometedora eficacia, pero también se ha informado acerca de determinados efectos secundarios tóxicos. En esta situación concreta, niveles elevados de fármacos citotóxicos tales como carboplatino en la órbita puede dar como resultado efectos secundarios impredecibles durante la vida del paciente, especialmente en la población de retinoblastoma que es más susceptible a neoplasias secundarias debidas a mutaciones génicas. Se podrían conseguir niveles terapéuticos similares del fármaco en el ojo si se aislase o protegiese el fármaco inyectado periorbitariamente del tejido conectivo extraocular, lo que ofrecen ventajas potenciales de tiempo de liberación prolongada y, ciertamente, menos efectos secundarios a las estructuras orbitales y al nervio óptico. Además, se podría conseguir una liberación controlada de esos agentes ya que la zona de interfaz con el fármaco está bien definida, un indicador principal de las velocidades de difusión del fármaco por la esclerótica. Poner el fármaco en contacto con una zona específica de la esclerótica también evitaría la exposición de estructuras más sensibles, por ejemplo, el nervio óptico, a fármacos potencialmente tóxicos a concentraciones elevadas.

La terapia regional ha sido ampliamente estudiada y ha demostrado ser eficaz en varias afecciones. Aunque los sistemas de administración de fármacos basados en la tecnología de polímeros han mejorado la biodisponibilidad y la farmacocinética de los agentes terapéuticos en los lugares diana, la falta de especificidad local sigue siendo una limitación importante para su aplicabilidad clínica.

Las nuevas clases de agentes terapéuticos resultan prometedoras, pero la incapacidad de administrar de manera eficaz y específica tales agentes a la diana limitaban el logro de resultados exitosos en los estudios *in vitro*. Una serie de aquellos, al someterse a ensayo *in vivo*, no producen los mismos resultados que *in vitro*.

Además, las células tumorales así como los agentes infecciosos se pueden diseminar a otros órganos o incluso sistémicamente, una vez que las barreras naturales del órgano se rompen quirúrgicamente. Los sistemas anteriormente mencionados, cuando no administran el agente directamente en el intersticio del tejido deseado, todavía pueden proporcionar niveles terapéuticos liberando el agente en la cavidad o en el espacio y los fluidos circundantes. En última instancia, esto puede conducir a su captación por parte del órgano y de cualquiera de las estructuras adyacentes. Tales sistemas de perfusión carecen de especificidad y no resultan adecuados para el uso clínico cuando los fármacos son tóxicos para las estructuras circundantes. Este problema se hace cada vez más importante cuando el agente puede desencadenar otros procesos patológicos. Esto es más frecuente cuando se utilizan vectores génicos virales, inhibidores de factores biológicos y sensibilizadores no específicos.

Se han desarrollado sistemas de administración mediante parches para la liberación por vía transdérmica o transmucosa de fármacos. Tales sistemas están diseñados para tener una interfaz con el epitelio dérmico o mucoso a través de la cual se produce la difusión del fármaco. La otra interfaz es normalmente externa al tejido corporal diana, por ejemplo el entorno externo en el caso de un parche transdérmico, o el lumen intestinal o la cavidad bucal, en los modelos transmucosos. La principal preocupación en el diseño de estos dispositivos es la protección del agente transportado de las secreciones del tracto gastrointestinal, oral y nasal y por consiguiente para permitir que una mayor cantidad del fármaco alcance la circulación sistémica, en lugar de actuar directamente en un órgano o tejido diana^{1,2,3}.

Con los dispositivos por vía transmucosa cualquier liberación desde la superficie externa será neutralizada por la flora, las enzimas lumbales, o la inactivación física, o alcanzará la circulación sistémica después de la absorción distal lo que es en última instancia el objetivo de la mayoría de estos sistemas de administración de fármacos. Los sistemas de liberación por vía transdérmica o transmucosa no se concibieron para ser implantados quirúrgicamente ni diseñados para cumplir con el nivel de biocompatibilidad necesario para ser expuestos a los fluidos corporales internos, por ejemplo, sangre, tejido conectivo, o cualquier respuesta celular interna. Su aplicación está sometida a exposición a las secreciones corporales, por lo tanto, no están sujetos normalmente a reacciones inflamatorias

graves y no requieren un nivel de biocompatibilidad alto, factores que los hacen inadecuados para el implante quirúrgico^{1,2}. Los sistemas como los blindajes de polímero para la liberación del fármaco como los que están disponibles para uso ocular, comparten determinadas de las características de los sistemas por vía transdérmica y transmucosa. No tienen el objetivo de administrar el fármaco directamente a la córnea o a la conjuntiva o a ninguna estructura ocular específica, sino liberar el agente a un fluido de secreción corporal como la película lagrimal, de una manera multidireccional. Desde la película lagrimal, la difusión del agente se produce por toda la superficie ocular y más tarde al sistema de drenaje lagrimal y a la mucosa nasofaríngea, exponiendo de nuevo otros tejidos a los efectos secundarios tóxicos. Estos sistemas pueden proporcionar una liberación sostenida de un agente, pero de una manera no selectiva, disipando sus efectos a todas las estructuras circundantes, por ejemplo, conjuntiva, piel del párpado, córnea, sistema lagrimal. Al igual que con los sistemas por vía transdérmica y transmucosa, esos sistemas fueron diseñados para ofrecer la ventaja de una liberación sostenida no invasiva, no para ser implantados a través de procedimientos quirúrgicos, sino para fijarse al cuerpo o a las superficies mucosas^{4,5}. Las pruebas experimentales y clínicas sugieren que la exposición de las superficies de los órganos a niveles elevados de fármacos puede conducir a niveles terapéuticos internos incluso mayores que los conseguidos mediante la administración sistémica. Se analizaron las propiedades de difusión potenciales de órganos y tejidos, así como las ventajas de su exploración como vía terapéutica.

Los péptidos bioactivos son agentes necesarias y presentes de forma natural en el proceso biológico, pero también pueden estar presentes de manera no deseable en situaciones patogénicas, por ejemplo, tumores, membranas neovasculares corioideas, y ausentes también, por ejemplo, en las zonas isquémicas del miocardio. La sobrerregulación o la regulación negativa de tales factores pueden conducir a mejorar los estados patológicos, y su uso eficaz como agentes terapéuticos requiere la capacidad de proporcionar al tejido diana la cantidad deseada de forma sostenida y prolongada. La misma administración regulada protegida es necesaria para vectores génicos, agentes antisentido, antibióticos, fármacos citotóxicos, enzimas, hormonas, etc. Otros agentes conocidos como sensibilizadores también requieren una acción específica, y la absorción del fármaco por el tejido diana definirá más adelante la eficiencia del tratamiento definitivo, por ejemplo, quimioterapia, laserterapia, radioterapia o terapias térmicas, en la limitación y mejora de sus efectos, así como los efectos secundarios, a ese sitio.

La administración local de fármacos también está sometida a estudios clínicos para el tratamiento de tumores intracraneales. Determinados tumores de origen neural, tales como el glioma maligno han recibido la mayor parte de la atención. Estos tumores se tratan mediante una combinación convencional de resección quirúrgica y radioterapia externa. Debido a la capacidad de este tumor de invadir el cerebro normal adyacente, con frecuencia presenta recurrencia en los márgenes adyacentes de la resección. En base a esas características y a la ausencia de respuesta del tumor a la quimioterapia sistémica, se empezó a considerar y a estudiar la administración local de fármacos, sensibilizadores y vectores peptídicos como una opción de tratamiento, con posibles efectos sobre la calidad de vida de los sujetos afectados.

Brem y col. han informado acerca de una supervivencia prolongada utilizando polímeros que contienen BCNU en un ensayo controlado para el glioblastoma recurrente. Tales polímeros se preparan para liberar el 50% del fármaco en las primeras 24 horas, y el 95% en 120 horas^{10,11}.

Otro estudio informó acerca de una elevada incidencia de complicaciones perioperatorias, tales como la infección de la herida y convulsiones, sin mostrar ventajas sobre el tratamiento convencional¹². La exposición de los tejidos a concentraciones más elevadas de un agente terapéutico aumenta la probabilidad de una mayor eficacia sin efectos secundarios sistémicos, pero también aumenta el riesgo de efectos secundarios locales, normalmente relacionados con la dosis.

La técnica anterior no reconocía que un sistema de administración local selectivo y protegido podría mejorar considerablemente la eficacia del tratamiento, así como poder disponer de otros agentes nunca aceptados para ese uso, debido a la toxicidad potencial de las estructuras adyacentes, y los sistemas de la técnica anterior diseñados para administrar fármacos al sitio donde se implantan no proporcionan ninguna protección a otras estructuras normales sensibles cercanas.

Por ejemplo, se ha investigado ampliamente la terapia regional para administrar un agente bioactivo al miocardio y al espacio epicárdico. El síndrome de derrame pericárdico y los tumores metastásicos demostraron responder muy bien a la administración local de agentes quimioterapéuticos mediante perfusión intrapericárdica de 5-fluorouracilo y cisplatino a través de un catéter. Esta técnica es eficaz para proporcionar al espacio epicárdico niveles elevados de fármaco, pero impone el riesgo de infección secundaria si se utiliza de forma crónica^{13,14}.

Un elegante estudio de Darsinos y col. mostró la farmacocinética de la digoxina y la lidocaína en los diversos tejidos del corazón, incluyendo las válvulas. Su estudio demostró que estos compuestos siguen una distribución irregular entre los tejidos cardíacos, después de la inyección en el pericardio. Nuevamente, la especificidad de un agente a una región determinada del mismo órgano es deseable para afecciones tales como arritmias y cardiopatías disfuncionales. La absorción de la digoxina por la aurícula y la absorción de ambos fármacos por la aorta intrapericárdica fueron mayores que la de otros tejidos del corazón, entre los 20 y 60 minutos. A los 30 y 60 minutos, la lidocaína se distribuía uniformemente a través de la pared del VI, mientras que la digoxina 50 microgramos se concentraba principalmente subepicárdicamente. Esta distribución limita la vía intrapericárdica para la administración

de esos agentes en situaciones en las que se desean niveles más elevados en esas zonas¹⁵. El mismo autor demostró en otro estudio que la concentración de amiodarona inyectada en el pericardio era mayor en el subepicardio en comparación con las capas más profundas del ventrículo izquierdo, sin concentración medible en sangre¹⁶. La distribución preferencial de esos agentes se debe a un aumento de la captación del fármaco por determinadas zonas. Puesto que esta inyección expone al agente a toda la zona de la superficie del miocardio, es susceptible a diferentes velocidades de absorción entre las regiones, y por consiguiente a una administración preferencial no controlada.

La eficacia de los agentes bioactivos como agentes terapéuticos depende de sus vías de administración. Para determinados reactivos bioactivos, su aparición biológica natural hace que estén sujetos a la inactivación o a la saturación por una variedad de factores normalmente presentes en los fluidos y tejidos antes de alcanzar sus dianas. Determinados factores de crecimiento y otros compuestos demostraron aumentar la vascularización de las zonas infartadas del miocardio. Uchida y col. demostraron en un modelo de perro de infarto de miocardio, que la inyección intrapericárdica transcatéter del factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCFb) y el sulfato de heparina es eficaz para provocar la angiogénesis y la recuperación miocárdica, en mayor medida en la zona infartada subepicárdica que en la zona subendocárdica. Estudios adicionales realizados en el modelo porcino de infarto de miocardio crónico, confirmaron la eficacia de la inyección intrapericárdica de FCFb para inducir la vascularización de miocardio^{17,18}. Aunque esto muestra resultados prometedores en los estudios con animales, todavía es cuestionable si esta vía será factible en pacientes con instrumentación previa, incluyendo cirugías de bypass.

También se consideró y se estudió clínicamente la vía intravenosa, pero no mostró beneficios en comparación con el placebo. El uso de esta vía de administración impone preocupaciones acerca de una potencial de aceleración de las enfermedades vasculares retinales y las neoplasias ocultas.

Los factores de crecimiento vascular tienden a unirse a sus receptores o a ser inactivados, de manera que están sujetos a la saturación antes de alcanzar las capas más profundas de los tejidos. Por consiguiente, si los factores de crecimiento vascular están desigualmente distribuidos entre las distintas capas del tejido, se espera que sus efectos también lo estén. Para permitir que alcancen las capas más profundas del miocardio, es necesario protegerlos de las zonas no afectadas, y limitar su acción a una zona patológica definida, en la que tendrán una mayor oportunidad de llegar a más profundidad después de un período de exposición más largo. Es más probable que un procedimiento (no parte de la invención) para administrar el agente de una manera localizada, sostenida, protegida y muy selectiva, realizase esas tareas con menos efectos secundarios, a través de un procedimiento de implante mínimamente invasivo, beneficiando potencialmente a una población afectada significativa que no es apta para procedimientos más mórbidos. Esta estrategia ofrece las ventajas de los procedimientos intrapericárdicos, con una eficacia comparable a los procedimientos intramiocárdicos.

El uso local de agentes bioactivos ha sido sometido a una serie de estudios. Los inhibidores de la vasculogénesis son herramientas potenciales para el tratamiento de enfermedades oculares angioproliferativas tales como la retinopatía del prematuro y la degeneración macular relacionada con la edad, dos causas principales de ceguera en los recién nacidos prematuros y en la población de edad avanzada.

Base de datos USPTO del apartado de antecedentes:

- Patentes de EE.UU. Nº 6.217.895; 6.001.386; 5.902.598; y 5.836.935, Ashton y col.
- Patente de EE.UU. Nº 4.378.016, de Loeb
- Patente de EE.UU. Nº 5.182.111, de Aebischer y col.
- Patente de EE.UU. Nº 4.479.796, de Kalko
- Patente de EE.UU. Nº 4.309.776, de Berguer
- Patentes de EE.UU. Nº 6.251.090; 5.830.173 y 5.725.493, de Avery y col.
- Patentes de EE.UU. Nº 6.416.777 y 6.413.540, de Yaacobi y col.

Referencias del apartado de antecedentes:

1. Torres-Lugo M, Peppas NA: Transmucosal delivery systems for calcitonin: a review. *Biomaterials* 2000 Jun;21(12):1191-6.
2. Benes L, Claustrat B, Horriere F, Geoffriau M, Konsil J, Parrott KA, DeGrande G, McQuinn RL, Ayres JW: Transmucosal, oral controlled-release, and transdermal drug administration in human subjects: a crossover study with melatonin. *J Pharm Sci* 1997 Oct;86(10):1115-9.
3. Sayani AP, Chien YW: Systemic delivery of peptides and proteins across absorptive mucosae. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1996;13(1-2):85-184.
4. Gebhardt BM, Kaufman HE: Collagen as a delivery system for hydrophobic drugs: studies with cyclosporine. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995 Fall; 11(3): 319-27.
5. Kanpolat A, Batioglu F, Yilmaz M, Akbas F: Penetration of cyclosporin A into the rabbit cornea and aqueous humor after topical drop and collagen shield administration. *CLAO J* 1994 Apr;20(2): 119-22.
6. Lehr CM: From sticky stuff to sweet receptors-- achievements, limits and novel approaches to bioadhesion. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996 Apr-Jun;21(2):139-48.

7. Rudnick DE, Noonan JS, Geroski DH, Prausnitz MR, Edelhauser HF: The effect of intraocular pressure on human and rabbit scleral permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 Nov;40(12):3054-8.
8. Olsen TW, Aaberg SY, Geroski DH, Edelhauser HF: Human sclera: thickness and surface area. *Am J Ophthalmol* 1998 Feb;125(2):237-41.
- 5 9. Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, Geroski DH: Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 Aug;36(9):1893-903
- 10 10. Brem H, Piontadosi S y col.: Placebo controlled trial of efficacy of intraoperative controlled delivery of biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. 1995, *Lancet* 345: 1008-1012.
11. Trials of local delivery of chemotherapy as first line treatment for malignant gliomas were also conducted, at this time using interstitial application of chemotherapeutics impregnated polymers. The results were promising, showing a prolonged survival in the treated group. (Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, Unsgaard G, Kuurne T: Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery* 1997 Jul;41(1):44-8; discussion 48-9.
12. Subach BR, Whitam TF: Morbidity and survival after 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea wafer implantation for recurrent glioblastoma: a retrospective case-matched cohort series. 1999 *Neurosurgery* 45: 17-22.
- 15 13. Tabeta H, Watanabe R, Kimura H y col.: Controlling malignant pericardial effusion by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. Oct;83(7): 858-62., 2000.
14. Lerner-Tung MB, Chang AY, Ong LS, Kreiser D.: Pharmacokinetics of intrapericardial administration of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40(4):318-20.
- 20 15. Darsinos JT, Samouilidou EC, Krumholz B, Kontoyanni M, Pistevo AK, Karli JN, Theodorakis MG, Levis GM, Mouloupoulos SD: Distribution of lidocaine and digoxin in heart tissues and aorta following intrapericardial administration. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993 Dec;31(12):611-5.
16. Darsinos JT, Karli JN, Samouilidou EC, Krumholz B, Pistevo AC, Levis GM: Distribution of amiodarone in heart tissues following intrapericardial administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999 Jun; 37(6):301-6.
- 25 17. Uchida Y, Yanagisawa-Miwa A, Nakamura F, Yamada K, Tomaru T, Kimura K, Morita T: Angiogenic therapy of acute myocardial infarction by intrapericardial injection of basic fibroblast growth factor and heparin sulfate: an experimental study. *Am Heart J* 1995 Dec;130(6):1182-8.
18. Laham RJ, Rezaee M, Post M, Novicki D, Sellke FW, Pearlman JD, Simons M, Hung D. Intrapericardial delivery of fibroblast growth factor-2 induces neovascularization in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Feb; 292(2):795-802.
- 30 19. D'Hermies F, Korobelnik J-F, Chauvaud D, Pouliquen Y, Parel J-M, Renard G: Scleral and episcleral histological changes related to encircling explants in 20 eyes. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999; 77: 279-285.
20. D' Hermies F, Korobelnik J-F, Caputo G y col.: Encapsulation of Scleral Buckling Materials. A Study of Sixty Specimens. *Ophthalmology*, 1998: 105(6): 1079-1086.
- 35 21. Ricci B, Ricci F: Octyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive in experimental scleral buckling. *Acta Ophthalmologica Scand*. 2001; 78: 506-508.
22. Korobelnik JF, D'Hermies F, Chauvaud D y col.: Expand Polytetrafluoroethylene Episcleral Implants Used as Encircling Scleral Buckling. An Experimental and Histopathological Study. *Ophthalmic Res* 2000; 32: 110-117.

40 En vista de lo anteriormente indicado, se desea contar con dispositivos de administración de fármacos que interactúen directamente con un tejido diana, liberándose a los tejidos no diana una cantidad mínima de fármaco o ninguna cantidad en absoluto.

45 En el documento WO02/24159 se desvela un dispositivo para la administración de un fármaco directamente sobre la superficie de un órgano en forma de un parche de administración de fármaco implantable que comprende una primera capa de fármaco impermeable. Cuando la primera capa se coloca sobre una superficie exterior de un órgano un depósito de fármaco definido por la primera capa y la superficie del órgano.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, un dispositivo de administración implantable para la administración de por lo menos un primer agente terapéutico en un tejido diana, tal como se desvela en la reivindicación 1,

50 un alojamiento, comprendiendo dicho alojamiento un depósito con un orificio de liberación de fármaco para liberar por lo menos un primer agente terapéutico en un tejido diana, presentando dicho depósito por lo menos una primera pared que es sustancialmente impermeable a un primer agente terapéutico que se colocará en el mismo;

55 una base de sellado para sellar dicho orificio de liberación a un tejido diana, en la que cuando dicho orificio de liberación se sella a un tejido diana, dicho dispositivo impide que se libere un primer agente terapéutico en dicho depósito si no es a través de dicho orificio de liberación en el tejido diana; y

un mecanismo de fijación para facilitar el sellado de dicho orificio de liberación al tejido diana, comprendiendo dicho mecanismo de fijación por lo menos un elemento del grupo que consiste en una cantidad suficiente de un adhesivo para adherir dicha base de sellado a un tejido diana;

60 en el que dicho adhesivo se mantiene dentro de por lo menos una cavidad o canal dentro de dicha base de sellado, y por lo menos un estabilizador en dicha primera pared para engancharse a una sutura o banda de retención para unir herméticamente dicho dispositivo con un tejido diana.

La presente invención puede proporcionar niveles terapéuticos o profilácticos de agentes terapéuticos o fisiológicos a órganos, tejidos o sistemas de mamíferos. La presente invención trata de proporcionar niveles sostenidos de agentes fisiológicos o terapéuticos a órganos artificiales, cultivos celulares, armazones celulares o tisulares y órganos o tejidos trasplantados. La presente invención se puede utilizar para implantar a través de procedimientos mínimamente invasivos un dispositivo de administración de fármacos plegable, elástico, flexible o extensible para proporcionar una administración selectiva de agentes terapéuticos o fisiológicos a órganos, tejidos o sistemas de mamíferos, a través de una liberación sostenida y protegida de un agente, asegurando una difusión unidireccional a través de la interfaz de destino, y evitando la disipación del agente a las estructuras adyacentes. La invención también puede proporcionar a un órgano o tejido de mamífero una administración selectiva de sensibilizadores, agentes magnéticos o radiactivos que proporcionarán beneficios en el tratamiento o diagnóstico de esas estructuras.

La presente invención puede entenderse mejor por referencia a las figuras y a la descripción adicional detallada que se presentan más adelante.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Vista esquemática en sección transversal del ojo.

Figura 2. Vista histológica esquemática en sección transversal del ojo.

Figura 3. Vista superior en ángulo del dispositivo de la invención.

Figura 4. Vista esquemática y microscópica en sección transversal del dispositivo sellado al ojo.

Figura 5. Vista esquemática en sección transversal del dispositivo con un depósito con dos compartimentos.

Figura 6. Vista inferior de un dispositivo con dos compartimentos de la invención, su base de sellado y recubrimiento interior con una capa bioadhesiva.

Figura 7. Vista inferior en ángulo del dispositivo de la invención, las relaciones entre sutura y estabilizador, depósito, base de sellado y el adhesivo de recubrimiento.

Figura 8. Vista lateral de un ojo humano y representación esquemática del sistema y el procedimiento de la invención (no parte de la invención) para su uso.

Figura 9. Vista superior en ángulo del dispositivo y su relación con una superficie del órgano o tejido.

Figura 10. Vista inferior en ángulo de un dispositivo de cavidad única y su relación con la base de sellado y el adhesivo de recubrimiento.

Figura 11. Representación esquemática en sección transversal del dispositivo, sus relaciones con una superficie del órgano y procedimientos (no parte de la invención) para lograr una unión hermética con su diana.

Figura 12. Representación esquemática en sección transversal del dispositivo aplicado al ojo.

Figura 13. Representación esquemática en sección transversal del dispositivo aplicado al ojo y procedimientos para la recarga de su depósito.

Figura 14. Vista inferior en ángulo del sistema de la invención y relaciones entre su depósito, orificio de recarga, estabilizador de sutura y base de sellado.

Figura 15. Vista superior en ángulo del sistema de la invención y relaciones entre su orificio de recarga (distinguible desde la superficie exterior), el depósito y la base de sellado.

Figura 16. Vista superior en ángulo del dispositivo de la invención aplicado a una superficie del órgano y el procedimiento (no parte de la invención) para una unión hermética de su base al tejido por medio de una sutura que lo rodea mediante unos rebordes diseñados en su base.

Figura 17. Vista lateral de un sistema aplicado a la superficie de la esclerótica de un ojo y el procedimiento (no parte de la invención) para proporcionar una unión hermética de su base al tejido diana.

Figura 18. Estabilizador de banda de retención diseñado para sostener una retención y maximizar el sellado de la base del dispositivo a la superficie del tejido.

Figura 19. Vista lateral del dispositivo aplicado al ojo y el procedimiento (no parte de la invención) para conseguir el sellado a la superficie de la esclerótica mediante el uso de un elemento de retención.

Figura 20. Vista posterior y en sección transversal del dispositivo aplicado y sellado a la esclerótica de un ojo humano utilizando un elemento de retención.

Figura 21. Vista inferior del dispositivo con una capa de recubrimiento de un polímero estructural biodegradable para proporcionar estabilidad al contenido del depósito, rodeado por una capa adhesiva.

Figura 22. Vista inferior en ángulo del dispositivo y relaciones entre la capa interior biodegradable y su asociación con las estructuras de sellado tales como el estabilizador de sutura y el adhesivo de recubrimiento circundante.

Figura 23 Vista en sección transversal del dispositivo, que comprende una capa interior biodegradable, una base de sellado y una cubierta bioadhesiva, y sus relaciones microscópicas con la esclerótica.

Descripción detallada de los dibujos

La presente invención se refiere al campo de los dispositivos de administración local. El sistema descrito está destinado a ser utilizado para el tratamiento de enfermedades o afecciones en organismos de mamíferos que los que se desea una administración local de factores o agentes terapéuticos. El sistema fue diseñado para aplicarse a una superficie de tejido u órgano y realizar en ese lugar su función de liberación de agentes terapéuticos. La invención consiste en un dispositivo que proporciona condiciones muy controladas para que los agentes terapéuticos penetren y se distribuyan a las capas de tejido u órgano. Los procedimientos (no parte de la invención) para conseguir sus funciones comprenden estructuras diseñadas que permiten unir herméticamente un depósito de fármaco a la superficie diana, manteniendo constantes las características que determinan el patrón de difusión del fármaco durante un período prolongado de tiempo. La forma de realización también incorpora estructuras para permitir la prolongación de su vida útil mediante la sustitución o la recarga con el agente terapéutico y el uso de más de un agente.

El sistema de la invención fue diseñado para aplicarse a cualquier superficie de cualquier órgano o superficie de tejido. El dibujo es una representación de su aplicación en el ojo, aunque se espera utilizar los mismos procedimientos (no parte de la invención) para otros tejidos.

La Fig. 1 muestra una representación esquemática del ojo humano. La relación entre las diversas estructuras es importante para comprender la aplicación del sistema descrito. El ojo está delimitado anteriormente por la córnea (9) y posteriormente por la esclerótica (1). La córnea (9) está cubierta por la película lacrimal y expuesta al ambiente, mientras que la esclerótica está rodeada por tejido periocular (6), que incluye la cápsula de Tenon y los músculos extraoculares. La esclerótica se comunica con el segmento posterior del ojo y la córnea con el anterior, estando cada uno separado del otro por la lente y formado principalmente por una cavidad. La cavidad está rellena anteriormente por humor acuoso (8), y posteriormente por el gel vítreo (4). En determinadas afecciones, el gel vítreo se sustituye por humor acuoso o sustitutos sintéticos, tales como gas o aceite de silicona. El humor acuoso es producido por el cuerpo ciliar (7). El deterioro de la salida del humor acuoso conduce a la hipertensión ocular y finalmente a una afección llamada glaucoma. Interferir con las producciones del humor acuoso es una de las maneras de disminuir la PIO. El gel vítreo es el remanente de determinadas estructuras fetales, que ocupa la mayor parte del volumen del segmento posterior y está compuesto por agua y una red de colágeno-proteoglicanos que no se sustituye a lo largo de la vida. La esclerótica se comunica internamente con la coroides (2) que está compuesta básicamente por una red de vasos delimitados de la retina por la membrana de Bruch, la membrana basal del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y el EPR. Estas últimas estructuras tienen una importancia vital en los procesos de la visión por estar estrechamente relacionadas con los fotorreceptores, la capa más interna de la retina (3). La coroides se extiende anteriormente para convertirse en la pars plana (10) a nivel de la ora serrata. La coroides, pars plana, pars plicata y el iris están constituidos por tejido uveal y son el sitio de una serie de procesos inflamatorios e infecciosos del ojo. La esclerótica está perforada posteriormente por las células ganglionares de la retina en un sitio llamado lámina cribosa. Los axones de la retina se extienden para formar el nervio óptico, que es finalmente el responsable de conducir las señales visuales a la corteza visual del cerebro.

Figura 2. Vista esquemática microscópica en sección transversal de las capas del ojo, que muestra la correlación entre la esclerótica (15), la coroides (14), el complejo EPR (13), la retina (12) y el gel vítreo (11).

Figura 3. El dispositivo de la invención en una vista de la parte superior de su superficie exterior (17). El sistema comprende un cuerpo similar a un depósito que se hace en una estructura de polímero, preferentemente pero no limitado al moldeo por inyección, compresión, extrusión y transferencia, dependiendo del polímero, copolímero o matriz que se utilizará. La elección del polímero viene dada básicamente por las características del órgano o tejido que se implantará. Está hecha preferentemente de, pero sin limitarse a, polietileno, silicona, hidrogeles, poliortóéster, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, policaprolactona, alcohol polivinílico o cualquiera de sus derivados. La estructura 16 está diseñada para estabilizar la sutura de retención. La base de sellado 18 maximizará la unión hermética con la superficie diana.

Figura 4. La vista en sección transversal de la forma de realización constituida por el depósito 20 que contiene el agente terapéutico. La superficie externa 19 se continúa con la base de sellado 21, que proporcionará una fijación unida herméticamente a la superficie diana 24 mediante el uso de una capa adhesiva 22.

Figura 5. La vista en sección transversal de una forma de realización con dos compartimentos. El depósito está dividido por la pared interna 28, que se extiende más allá de la curvatura de la superficie diana, como muestra la

técnica en 29, para proporcionar un efecto de sellado o retención suave con el tejido, y para evitar la interacción entre los agentes antes de que alcancen la superficie 30. También se desvelan los estabilizadores de sutura 26.

Figura 6. La vista inferior del dispositivo que muestra un depósito con dos compartimentos 32, la pared divisoria interna 31, la base de sellado 34 con una capa adhesiva 33 aplicada a la misma.

- 5 Figura 7. La vista de la parte inferior de una forma de realización con un único depósito 35 y su relación con una base de sellado 36, una capa adhesiva 37, una superficie externa 39 y un estabilizador de sutura 38. Preferentemente, la curvatura interna de la base de sellado 36 sigue a la curvatura del tejido diana.

10 Figura 8. Ejemplo de aplicación del dispositivo 42 a un ojo. En este caso para ilustrarlo en un ojo que contiene un tumor intraocular llamado retinoblastoma, el tumor intraocular primario más frecuente durante la infancia. Se expone por peritomía la superficie de la esclerótica 41 y se realiza la disección de los tejidos adyacentes. Para controlar mejor la zona de la esclerótica que se expondrá, se pueden aislar los músculos extraoculares 42 y 40 mediante técnicas convencionales. Una vez que la superficie de la esclerótica está limpia de tejido periocular en esa zona, el implante 42, que en este caso lleva fármacos citotóxicos, se mantiene en su lugar utilizando un aplicador o sólo las manos. Las suturas 45 se colocan de un lado del implante al otro, con los estabilizadores 44 cruzados y fijados para permitir un efecto de retención suave de la base de sellado 42 y para maximizar su efecto de sellado. Las suturas se pasan a través del espesor escleral. Después de colocar el implante, los músculos se liberan y la conjuntiva se lleva de nuevo a su posición original cubriendo la superficie del ojo y se sutura cerca de la córnea.

15 Figura 9. Una vista de la parte superior del implante 49 suturado a un tejido 46. Los estabilizadores de sutura 47 permiten que las suturas mantengan el implante en su lugar, pero creando principalmente una unión hermética entre el dispositivo y la superficie diana.

20 Figura 10. Una vista de la parte inferior que ilustra la superficie interna del dispositivo que estará en contacto con la superficie de la esclerótica. La ventana de interfaz 55 está rodeada por una base de sellado 54. La base de sellado 54 se recubre en su aspecto más periférico mediante una capa adhesiva 53.

25 Figura 11. Una vista en sección transversal del dispositivo aplicado a la superficie del tejido, que muestra la interfaz 60 entre el depósito y el tejido. También se desvelan las relaciones entre la base de sellado 58 y el tejido diana. En este caso, la unión hermética se consiguió utilizando una capa adhesiva 59 que cubría la base 58.

Figura 12. Una vista en sección transversal del dispositivo y del tejido diana 65 que muestra el interfaz entre la base de sellado 63 y la esclerótica 65 con una unión hermética proporcionada por la capa adhesiva 64.

30 Figura 13. Una vista en sección transversal de un dispositivo de compartimento único 67 unida a la esclerótica 71. Se desvela el procedimiento para la recarga del depósito. La superficie externa 66 del dispositivo comprende una orificio de recarga 68, hecho preferentemente de goma autosellante. El fármaco, solución o suspensión se inyecta a través de un dispositivo de cánula o aguja 69. También se puede utilizar un dispositivo de irrigación-aspiración para aspirar la solución restante y volver a llenar el depósito con la nueva solución o fármaco. El orificio de recarga 68 se hace en ángulo para favorecer su localización y la inserción de la aguja 69.

35 Figura 14. Una vista de la parte inferior de la superficie interna del dispositivo, que muestra las relaciones entre la base de sellado 75, la capa adhesiva 76, la superficie externa 73, el estabilizador de sutura 72, y un orificio de recarga 74 que comunica el ambiente externo con el interior del depósito 77. El orificio de recarga se hace preferentemente durante el procedimiento de moldeo para la superficie externa 72, y finalmente mediante un segundo procedimiento para incorporar la goma autosellante, preferentemente pero sin limitarse a silicona, al agujero o cavidad del orificio. La ubicación del orificio 74, así como su ángulo para acceder al depósito 77 sigue la forma más apropiada para insertar la cánula o aguja de recarga.

40 Figura 15. La vista de la parte superior del dispositivo que ilustra la relación entre el orificio de recarga 78 y la superficie exterior 79. Para mejorar el rendimiento de autosellado, dependiendo del grosor de la pared externa 79, que se puede hacer en ángulo de manera que aumente la longitud del túnel y maximice las propiedades de sellado del orificio 78.

45 Figura 16. Ilustra las relaciones entre el dispositivo 84 y una superficie de tejido 82. Adviértase que la base de sellado 85 está perforada por múltiples agujeros 83 para permitir una sutura por cosido con un efecto de sellado en la base 85. Una variación es hacer un túnel que se estrecha a lo largo de la superficie de la base de sellado y que la rodea y que sería adecuado para la sutura continua mediante una técnica manual o automática aplicada durante el procedimiento de implante quirúrgico.

Figura 17. Ilustra un ejemplo de la aplicación del dispositivo 87 a la superficie de la esclerótica de un ojo humano, en la que se utilizó una sutura por cosido 88 para lograr un efecto de sellado de la base 86.

55 Figura 18. Desvela una forma de realización en la que se hizo una pista o túnel 94 en la superficie externa del dispositivo 95, que atraviesa su diámetro para proporcionar un procedimiento (no parte de la invención) para sellar la base a un tejido diana. La pista 94 está destinada a ajustar un elemento envolvente, hecho preferentemente, pero

sin limitarse a, silicona, aunque se esperan variaciones utilizando cualquier tipo de explante.

Figura 19. Ilustra la aplicación del dispositivo 91 colocado en contacto con la esclerótica 89 y por debajo de un elemento envolvente 93. El elemento envolvente 93 se coloca mediante técnicas establecidas, asociadas o no a un procedimiento para el tratamiento del desprendimiento de retina. Una vez que se ata el elemento envolvente, se espera que la base 92 funcione como una interfaz unida herméticamente.

Figura 20 Ilustra la aplicación del dispositivo 98, en este caso con dos compartimentos debajo de un elemento envolvente 97. Mediante este procedimiento (no parte de la invención) se consigue un efecto de unión hermética 99 del dispositivo contra la esclerótica. Además, se puede colocar otro dispositivo en cualquier lugar por debajo del elemento envolvente, dependiendo del número y de la dosis de los agentes necesarios para el tratamiento de esa afección.

Figura 21. Desvela una variación de la superficie interna en la que se aplica una capa de un polímero biodegradable 100 para contener el agente en el interior del depósito. La membrana se aplica preferentemente uniendo la base de sellado y la capa adhesiva 101. Esto se logra creando una serie de fenestraciones a lo largo del aspecto más periférico de la capa biodegradable 100. Se esperan variaciones y se analizan más adelante en el presente documento.

Figura 22. La vista de la parte inferior del dispositivo que ilustra las relaciones entre el cuerpo 103, el estabilizador de sutura 102, la base de sellado 105, la capa biodegradable 106, y la capa adhesiva 104.

Figura 23. Ilustra la vista en sección transversal de las relaciones entre el dispositivo y el tejido ocular. En este caso, el dispositivo contiene un único compartimento 108 en el que se encuentra la solución con el fármaco y es mantenida por una capa de recubrimiento biodegradable 111 para evitar fugas o la exposición prematura antes de lograr una unión hermética. Se espera que la capa 111 desempeñe una función estructural. Una vez que se disuelve el fármaco o agente estará expuesto a la esclerótica y penetrará en las capas del ojo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención ejemplifica un nuevo procedimiento (no parte de la invención) de administración de forma selectiva de agentes terapéuticos a órganos, tejidos o sistemas de mamíferos a través de un sistema de dispositivo implantable quirúrgicamente y que puede unirse herméticamente como se desvela en las reivindicaciones adjuntas que proporciona una liberación sostenida y protegida de un agente, lo que asegura una difusión unidireccional a través de la interfaz diana, y evita la disipación del agente a las estructuras adyacentes.

La invención se basó en los hallazgos inesperados de que los agentes se pueden administrar de manera segura y predecible a niveles terapéuticos o profilácticos a tejidos específicos, incluso en un contexto local, a través del control de la superficie del órgano expuesta a un agente, así como mediante el control de la exposición del agente a los tejidos y fluidos internos del cuerpo. Esto se puede lograr manteniendo la interfaz del órgano permeable al agente a través tratamiento físico, químicos, biológico o con agentes osmóticos, y aislando y localizando la zona de interfaz de intercambio a través de un mecanismo de sellado.

El control del agente expuesto al tejido diana se puede conseguir utilizando polímeros asociados a fármacos, agentes osmóticos y preferentemente recubriendo el depósito de fármaco con un polímero no permeable al fármaco, en el que el fármaco al que el polímero no es permeable es el agente o agentes activos, evitando la disipación y los efectos tóxicos de los agentes a las estructuras y fluidos adyacentes, y una mayor disponibilidad para la estructura diana. Esta es proporcionada por una serie de estructuras diseñadas para mantener un contacto mediante unión hermética entre el dispositivo y el tejido diana.

Los inventores descubrieron que este sistema puede ofrecer una ventaja enorme sobre la forma convencional en que los fármacos son administrados a los tejidos u órganos, permitiendo incluso reconsiderar el uso de agentes nunca considerados para uso clínico debido a su toxicidad y falta de especificidad. Esto permite el desarrollo de nuevos agentes en base a esta alternativa de la tecnología de administración de fármacos.

La presente invención permite desarrollar nuevas modalidades terapéuticas, tales como el trasplante de órganos, las técnicas de regeneración de tejidos, implante de tejidos u órganos artificiales. Esto proporcionará un soporte terapéutico y fisiológico a cualquier nueva tecnología que dependa de la incorporación local biológica o del mantenimiento en una parte interna del cuerpo.

Los fármacos dentro del depósito pueden estar asociados o mezclados con otro agente, un polímero o un agente osmótico. Pueden proporcionarse capas de fármacos en las que se administra un primer fármaco, seguido de un segundo fármaco. También se diseña un depósito de compartimentos múltiples que presenta una pared interior que separa las cavidades. El cuerpo BI comprende hacer una pared que divide las cavidades. Preferentemente, la pared divisoria se extiende ligeramente más allá de la altura correspondiente a la curvatura de la esclerótica o la superficie para aislar los compartimentos en el nivel de la interfaz. Ello minimiza la posibilidad del mezclado y la interacción entre los agentes antes de que alcancen la superficie diana.

La ventana de interfaz puede estar recubierta y/o contener un potenciador de la difusión tisular, tal como una enzima. Colagenasas, análogos de prostaglandinas, metaloproteinasas de la matriz, hialuronidasas son enzimas que pueden modificar las propiedades de difusión de la superficie del tejido o la esclerótica. El procedimiento de recubrimiento se realiza preferentemente cuando se comprime el fármaco sólido o durante la preparación del fármaco y la mezcla con su polímero o vehículo. Si se necesita un efecto continuo y sostenido, se puede dispersar por todo el depósito o se puede limitar a la superficie interna que se pondrá en contacto con la esclerótica. Dependiendo de la estabilidad y de la interacción entre el potenciador y el agente terapéutico activo, se puede incorporar a la superficie interna del depósito una capa del potenciador. Preferentemente se hace utilizando un material biodegradable tal como un biomaterial de colágeno, gelatina, ácido glicólico, celulosa y ácido láctico. De manea alternativa, se puede hacer de cualquier material que no interfiera directamente en la velocidad de liberación del agente desde el depósito y su exposición a los tejidos diana. En otras palabras, no se espera que el material que lleva el potenciador juegue un papel directo en la velocidad de difusión, sino la acción del potenciador en la superficie diana. Nos referimos a esta capa como una capa funcional para contener un agente o potenciador que influya en la velocidad de difusión y finalmente en la farmacocinética del agente terapéutico dado.

Se prevé hacer una capa interna de un polímero rápidamente biodegradable, preferentemente una gelatina, ácido hialurónico, metilcelulosa, poliglicólico, poliláctico para permitir mantener los agentes líquidos, en polvo y viscosos en el depósito se estabiliza en la superficie diana. Este procedimiento se lleva a cabo preferentemente por interposición de la capa entre la base de sellado y la capa adhesiva, en su aspecto más interior, que todavía permite una fuerte adhesión entre la capa adhesiva y la base de sellado en su aspecto más periférico. También se prevé un túnel que rodea la ventana de interfaz que permita atrapar la capa en el túnel utilizando silicona o cualquier otro material de la misma clase de la base de sellado o el dispositivo para hacer un anillo que se ajustará en el túnel mediante unión mecánica o fijación adhesiva.

La ventana de interfaz, en la que el depósito se expone al tejido diana, está rodeada por una base de sellado que puede ser una continuación de la composición de polímero de la pared externa o puede constituir un polímero diferente incorporado a uno anterior por fijación mecánica o el uso de adhesivos. La superficie interna de la base de sellado también puede estar compuesta por una parte diferente, dicha parte de sellado, que una vez que se incorpora mecánicamente a la parte principal, dicho dispositivo de núcleo, puede atrapar una capa de polímero necesaria para mantener una suspensión líquida o viscosa en el depósito evitando las fugas o la exposición prematura, o para estabilizar la capa descrita anteriormente del vehículo potenciador. El procedimiento se prevé como una unión de tipo sándwich sigue respetando la zona de la ventana que finalmente determinará la interfaz entre el depósito de fármaco y la superficie diana. A continuación, la parte de sellado tendrá las características incorporadas descritas anteriormente para la base de sellado con el fin de permitir una unión hermética entre el dispositivo y el tejido expuesto.

Los materiales útiles para hacer el dispositivo incluyen, pero no se limitan a polietileno, silicona, hidrogeles, poliortoéster, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, policaprolactona, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, y cualquier derivado de los mismos, y se podrían utilizar en otras partes del dispositivo biopolímeros, tales como ácido hialurónico, fibrina, metilcelulosa, colágeno, gelatina, o cualquier derivado.

Preferentemente, el dispositivo permite y protege el flujo preferencial del agente terapéutico a través de la interfaz diana. Esto se logra utilizando estructuras de diseño para permitir una unión hermética del dispositivo a la superficie diana. Tal flujo unidireccional se hará posible por medio de una superficie externa impermeable al fármaco. Que la superficie externa sea permeable o no a los fluidos corporales externos, dependerá de las características del fármaco o fármacos y del polímero portador, así como a la necesidad de un agente disolvente para regular la liberación del fármaco desde el depósito. Un mecanismo de liberación del fármaco de este tipo puede ser tan simple como la disolución del fármaco/polímero puro contenido en el depósito por los fluidos entrantes, o la utilización de un agente osmótico para regular la entrada de agua y la velocidad de disolución del fármaco, antes de que penetre la superficie diana.

Como se ha mencionado anteriormente, la forma de realización incorpora una serie de estructuras para permitir una unión hermética a la superficie diana. La primera es la base de sellado, que consiste en la forma principal de lograr el sellado. La superficie que se extiende más allá de la ventana de interfaz está destinada a aumentar la zona de contacto de sellado, esté o no recubierta con una capa adhesiva. La base de sellado sigue preferentemente la misma curvatura de la superficie diana, aunque se prevé una base ligeramente más curvada para maximizar el contacto, especialmente cuando se utilizan materiales flexibles. La combinación de uno o más de las demás características para mejorar el efecto de sellado, dichas estructuras de sellado accesorias, proporcionará las características para lograr la liberación controlada y protegida del fármaco.

El primer accesorio se describe como un estabilizador de sutura o estabilizador de sutura de retención. Este es un saliente, carril o túnel hecho en la superficie externa para evitar que la sutura se deslice fuera del implante una vez que retiene el dispositivo unido al tejido. Se pueden hacer uno o más dependiendo del tamaño y la posición del dispositivo en relación con la superficie diana. Preferentemente los estabilizadores de sutura están hechos del mismo material para la superficie exterior durante el procedimiento de moldeo. De manera alternativa, se pueden incorporar al dispositivo más tarde durante el procedimiento utilizando diferentes materiales.

El segundo accesorio se describe como una pista o túnel de banda de retención. Consiste en una depresión en la superficie exterior, que atraviesa su diámetro, para poder colocar un elemento envolvente y proporcionar una unión estanca entre el dispositivo y el tejido diana. Preferentemente está hecha sobre la superficie externa del dispositivo durante el procedimiento de moldeo.

- 5 El tercer accesorio se describe como una base con múltiples agujeros en la que se aplicará una sutura por cosido para sellar la base del dispositivo. De nuevo, los agujeros se crean preferentemente durante el procedimiento de moldeo para la base de sellado. De manera alternativa, se puede utilizar un material flexible como base de sellado con un estrechamiento circundante lineal para permitir realizar la sutura mediante un aparato automático.

- 10 Los procedimientos mencionados anteriormente para crear una unión hermética entre el dispositivo de administración de fármacos son esenciales para disminuir la interferencia de los tejidos y el fluido circundante en el mecanismo de difusión proporcionado por la interfaz fármaco-tejido. Además, desempeñan un papel importante al evitar una exposición innecesaria de los tejidos circundantes a los efectos tóxicos de los agentes farmacéuticos.

- 15 El transporte del fluido antes de que se produzca la disolución del fármaco es posible a través de dos mecanismos distintos. El primero es a través de la superficie del órgano mediante la difusión por gradiente de presión u osmótico. El segundo es a través del polímero de la pared exterior principalmente por un gradiente osmótico entre el depósito y el tejido exterior, así como las características del polímero.

- 20 Entre los factores relacionados con la permeación de los agentes a través de las membranas biológicas, la zona de superficie de contacto, la concentración del agente en el lado donante y el peso molecular del fármaco están equilibrados para proporcionar al tejido los niveles deseados del agente en las regiones específicas. Otros factores que se tienen en cuenta son las propiedades de la membrana y la farmacocinética del fármaco en el tejido. Aquellos, a pesar de ser biológicos, se pueden modificar mediante procedimientos físicos, químicos o biológicos, antes de su exposición al agente terapéutico y al dispositivo. En otras palabras, se espera que la biodisponibilidad y la farmacocinética de los agentes de permeación sea diferente a través de esta vía propuesta, y resulten útiles para establecer la combinación apropiada de los compuestos.

- 25 Se prevé que el sistema de la presente invención tenga numerosas variaciones. Por ejemplo, el dispositivo puede llevar un agente potenciador, preferentemente pero no limitado a, una enzima, y una proteína, tal como albúmina. La superficie externa puede estar compuesta por un polímero no permeable al agente transportado, preferentemente formado pero no restringido a una silicona, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, derivados de hialuronato, alcohol de polivinilo, acrilato, metacrilato, celulosa, colágeno, metales, cualquier derivado o asociaciones de los polímeros anteriormente mencionados u otros que conserven las características de no permeabilidad al agente transportado.

- 30 La superficie externa del dispositivo puede incluir un orificio de recarga hecho preferentemente de, pero no limitado a, un material autosellante, tal como goma de silicona. Se prevé que al utilizar un dispositivo de compartimentos múltiples, también se hagan en el dispositivo orificios de recarga múltiples. Estas estructuras se hacen sobre la superficie externa que comunica el ambiente exterior con el interior del depósito. Para ser reconocido después de la intervención quirúrgica el orificio se tiñe mediante un colorante o marcador biocompatible, radiosensible o ecogénico. De manera alternativa, también se extiende más allá de la superficie exterior del dispositivo y se coloca en una parte más accesible del cuerpo.

El dispositivo puede ser plegable o flexible para permitir su inserción a través de pequeñas incisiones, y para ajustarse y adaptarse bien a las superficies irregulares de los órganos.

- 40 La invención ejemplifica procedimientos (no parte de la invención) para la administración selectiva a un órgano, tejido o sistema de mamífero de niveles deseados de un agente terapéutico a través de una permeación controlada de fármacos a través de una interfaz del dispositivo diana. La interfaz con el tejido puede ser directamente con el fármaco contenido dentro del depósito del dispositivo o a través de un polímero biodegradable, preferentemente compuesto por, pero no limitado a, gelatina, caprolactona, ácido hialurónico, celulosa, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, y derivados de los mismos. Estos compuestos y/o composiciones pueden ser termosensibles, fotosensibles, quimiosensibles o sensibles a la presión.

Los agentes activos pueden estar en forma encapsulada, tal como liposomas o microesferas.

- 50 Por lo tanto, la presente invención ejemplifica un procedimiento (no parte de la invención) de administración local, protegida y sostenida de agentes terapéuticos directamente a través de una superficie del tejido diana de un modo unidireccional, evitando la disipación del agente a los tejidos y fluidos circundantes, después de su implante quirúrgico en un organismo mamífero. El procedimiento (no parte de la invención) implica colocar la ventana de interfaz del dispositivo cargado con el fármaco en contacto con el tejido diana. El procedimiento (no parte de la invención) incluye sellar el dispositivo al tejido diana por medio de adhesivos, retención o sutura o la combinación de cualquiera de ellos. Para hacer la capa adhesiva se utiliza preferentemente, pero sin limitarse a, un hidrogel, hialuronato y adhesivo de fibrina. Se incorpora a la base de sellado mediante el uso de una película o capa que contiene adhesivo en ambas caras, o mediante la aplicación previa del adhesivo a la parte interna de la base de sellado. Para mantener el adhesivo en su sitio se utilizan preferentemente múltiples cavidades, una cavidad única o un sistema de canales a lo largo de la superficie interna de la base de sellado. Tales estructuras de sellado se hacen

preferentemente durante el procedimiento de moldeo del dispositivo. Después de la colocación del adhesivo en contacto con la base, se puede colocar una película en contacto con la capa adhesiva. Preferentemente, la película no reacciona con el adhesivo utilizado y puede despegarse antes del procedimiento de implante. El uso de una base de sellado expuesta, que presenta las estructuras mencionadas anteriormente para mantener el adhesivo en su sitio permite también su aplicación justo antes del procedimiento de implante, especialmente si se va a utilizar un adhesivo biológico tal como sellador de fibrina.

El dispositivo puede interactuar con un órgano artificial, una plataforma sintética o biológica para células o agentes biológicos, un almacén para el tejido o la regeneración celular, y/o un tejido u órgano trasplantado.

El procedimiento (no parte de la invención) ejemplificado en la presente invención puede conseguir efectos fisiológicos o farmacológicos, locales o sistémicos, en un organismo mamífero, utilizando un dispositivo implantable quirúrgicamente que administra un agente directamente y preferentemente a través de su interfaz con el tejido u órgano diana, manteniendo el resto de su superficie no permeable al agente transportado.

El agente terapéutico puede ser un agente profiláctico. El sistema o dispositivo puede llevar un agente osmótico.

El efecto o la difusión del agente se puede iniciar o mejorar después del procedimiento de implante mediante el uso de un agente secundario, sea químico, físico o biológico.

Determinados ejemplos no limitativos de enfermedades para las cuales se pueden utilizar las presentes invenciones, incluyen la enfermedad isquémica del miocardio, cánceres hepáticos, metástasis hepáticas del cáncer de colon, tumores de vesícula biliar, tumores adrenales, neuroblastomas, y cánceres de riñón y páncreas. El dispositivo de la presente invención se puede cargar con el agente activo deseado (es decir, el fármaco o fármacos y/o el profármaco o profármacos) y se puede implantar y fijar a una superficie anatómica o histológica. Por ejemplo, el dispositivo se puede pegar a la superficie del pericardio para administrar un agente al espacio pericárdico, permitiendo que el fármaco en el depósito difunda a la totalidad del miocardio. También se puede pegar directamente al miocardio, a través de una abertura del pericardio (advirtase que el pericardio es un saco, principalmente acelular, pero queda delimitado de otras estructuras por una superficie histopatológica y anatómica, y el miocardio que es en su mayor parte celular, también está delimitado por la superficie del pericardio, que es en última instancia, la célula muscular, pero todavía hay una superficie distinguida). Resulta preferente que el dispositivo no sea implantado dentro del miocardio para administrar el fármaco a una capa más profunda del músculo o un grupo específico de células, ya que resulta preferente minimizar tales técnicas invasivas. Por lo tanto, resulta preferente que los dispositivos, cuando se implantan, no degraden la estructura histológica del tejido que va a ser tratado (la diana).

En una forma de realización, la presente invención presenta numerosas aplicaciones en oftalmología, proporcionando el ojo varias ubicaciones en las que se pueden aplicar los dispositivos cargados. Preferentemente, en oftalmología, el dispositivo se utiliza para colocarse en contacto con la esclerótica. De manera alternativa, entre la capa exterior del ojo, conocida como la esclerótica, y el vítreo se encuentra el espacio supracoroideo (accesible a través de una incisión escleral) o incluso el espacio subretiniano. Para el espacio subretiniano, podría hacerse una incisión coroidal o un retinotomía para permitir la inserción del implante. Enfermedades en oftalmología que se pueden tratar con las presentes invenciones y otras aplicaciones oftálmicas de la presente invención incluyen pero no se limitan a tumores intraoculares, por ejemplo, retinoblastoma, melanoma, degeneración macular, administración al polo posterior (por ejemplo, capas coroides y EPR) de factores de crecimiento, factores antiangiogénicos, fotosensibilizadores (que pueden someterse a la aplicación de láser), vectores génicos, etc. La presente invención se puede aplicar al glaucoma administrando fármaco(s) antiglaucoma a través del dispositivo al cuerpo ciliar directamente a través de la esclerótica. La presente invención también se puede aplicar a la retinitis pigmentosa, para administrar factores de crecimiento o administrar agentes inmunosupresores para proteger un injerto de retina o ERP, sin una intervención quirúrgica intraocular que pondría en peligro el injerto.

La presente invención está diseñada para su implante, más que para aplicaciones bucales o a la superficie externa del cuerpo. La presente invención hace posible dirigirse a tejidos específicos dentro del cuerpo o del ojo, y tiene en cuenta que muchos fármacos son más específicos y tóxicos que otros para determinados grupos de células. En situaciones en las que el tejido diana circundante puede ser dañado por el fármaco aplicado, la presente invención proporciona una solución superior, enfocando el fármaco en el tejido diana.

Además de tratar enfermedades localizadas, la presente invención se puede utilizar para proporcionar beneficios sistémicos. El uso de un sistema de la presente invención para administrar factores de crecimiento al páncreas de un paciente diabético puede cambiar el contexto de la enfermedad sistémica. La aplicación de agentes apropiados, utilizando el sistema de la presente invención a un hígado no operable afectado por un carcinoma metastásico de colon puede reducir el tamaño del tumor y hacerlo reseccionable. Además de la curación, la presente invención se puede utilizar también para los tratamientos dirigidos a mejorar la calidad de vida de los pacientes, o mejorar su rentabilidad. La liberación local de agentes citotóxicos por el dispositivo a un tumor que se expande y que comprime el esófago puede marcar la diferencia en la calidad de vida del paciente evitando intervenciones más complejas, tales como una resección quirúrgica. Por lo tanto, incluso los cuidados paliativos son facilitados por la presente invención. La invención es especialmente útil en los tratamientos de tumores cuando el tumor u órgano afectado presenta una superficie distinguible a la que se puede sellar la ventana de interfaz incorporada en un dispositivo de

administración de fármacos de la presente invención.

5 El procedimiento (no parte de la invención) para administrar los dispositivos de administración de fármaco cargado de la presente invención puede implicar una variedad de técnicas de implante, ya sea manualmente o a través de un inyector. Los dispositivos se pueden implantar bajo visión directa o con técnicas de visualización indirectas, tales como ultrasonido, laparoscopia guiada por RM, TAC, etc.

Aunque las formas de realización ejemplares de la presente invención se han presentado anteriormente, debe entenderse que las invenciones precursoras desveladas en el presente documento pueden hacerse o utilizarse de otro modo distinto al descrito específicamente, siempre y cuando se mantenga dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración implantable para la administración de por lo menos un primer agente terapéutico a un tejido diana, que comprende:
 un alojamiento (17), comprendiendo dicho alojamiento un depósito (20) con un orificio de liberación de fármaco para liberar por lo menos un primer agente terapéutico en un tejido diana, teniendo dicho depósito por lo menos una primera pared que es sustancialmente impermeable a un primer agente terapéutico que se colocará en el mismo;
 -una base de sellado (18) para sellar dicho orificio de liberación en un tejido diana, en la que cuando dicho orificio de liberación se sella a un tejido diana, dicho dispositivo impide que se libere un primer agente terapéutico en dicho depósito si no es a través de dicho orificio de liberación en el tejido diana, y
 -un mecanismo de fijación para facilitar el sellado de dicho orificio de liberación en un tejido diana, comprendiendo dicho mecanismo de fijación por lo menos un elemento del grupo que consiste en una cantidad suficiente de un adhesivo (33) para adherir dicha base de sellado a un tejido diana; **caracterizado porque:**
 dicho adhesivo se mantiene en el interior de por lo menos una cavidad o un canal dentro de dicha base de sellado, y hay por lo menos un estabilizador (26) en dicha primera pared para enganchar una sutura o banda de retención para unir herméticamente dicho dispositivo a un tejido diana.
2. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo de fijación comprende un elemento de sujeción de suturas (26), dicho orificio de liberación presenta un perímetro, dicho elemento de sujeción de suturas comprende por lo menos una pestaña que se sobresale de por lo menos una parte de dicho perímetro, o por lo menos una ranura en dicha primera pared en la que dicha por lo menos una pestaña o protuberancia puede engancharse mediante por lo menos una sutura para fijar dicho dispositivo a un tejido diana de manera que dicho orificio de liberación quede sellado al tejido.
3. El dispositivo según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho mecanismo de fijación comprende dicho elemento de sujeción de suturas (26), dicho orificio de liberación presenta un perímetro, y dicho elemento de sujeción de suturas comprende por lo menos una protuberancia que sobresale de dicha primera pared, en el que dicha por lo menos una protuberancia puede engancharse mediante por lo menos una sutura para fijar dicho dispositivo a un tejido diana de manera que dicho orificio de liberación quede sellado al tejido.
4. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha por lo menos una primera pared que forma dicho depósito comprende por lo menos un material seleccionado del grupo que consiste en un material elástico y un material flexible.
5. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha por lo menos una primera pared comprende por lo menos un material seleccionado del grupo que consiste en polietileno, un polímero de silicona, un hidrogel, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliortoéster, y polivinilpirrolidona.
6. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha por lo menos una primera pared comprende por lo menos un material seleccionado del grupo que consiste en polietileno y un polímero de silicona.
7. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho dispositivo comprende adicionalmente un orificio de recarga.
8. El dispositivo según la reivindicación 7, en el que dicho orificio de recarga sobresale hacia el exterior desde dicho dispositivo para facilitar el acceso.
9. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un primer agente terapéutico o profiláctico, en el que dicho primer agente está seleccionado del grupo que consiste en un agente antineoplásico, un péptido, un anticuerpo, un vector génico, una hormona, una proteína, un radiosensibilizador, un fotosensibilizador, un quimiosensibilizador, células de mamífero, un virus, una bacteria, y un nucleótido.
10. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un agente citotóxico.
11. El dispositivo según la reivindicación 9, que comprende adicionalmente un vehículo para dicho agente, en el que dicho vehículo comprende por lo menos un material seleccionado del grupo que consiste en poliortoéster, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, policaprolactona, un acrilato, celulosa, un alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, dextrano, ácido hialurónico, fibrina, colágeno, y gelatina.
12. El dispositivo según las reivindicaciones 9 ó 10, que comprende adicionalmente por lo menos un agente potenciador terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una enzima, un co-fármaco, y un sustrato de dicho agente terapéutico, proteína o albúmina.
13. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, que comprende adicionalmente un potenciador de la perfusión, siendo capaz dicho potenciador de la perfusión de mejorar la penetración de dicho agente terapéutico o

profiláctico en un tejido diana, en el que dicho potenciador de la perfusión comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en una enzima, una pro-enzima y una prostaglandina.

14. El dispositivo según la reivindicación 13, en el que dicha enzima comprende por lo menos una enzima seleccionada del grupo que consiste en colagenasa, y una metaloproteinasa de la matriz.
- 5 15. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una capa de barrera que cubre dicho orificio de liberación de fármaco.
16. El dispositivo según la reivindicación 15, en el que dicha capa de barrera comprende un material seleccionado del grupo que consiste en colagenasa, y una metaloproteinasa de la matriz.
17. El dispositivo según las reivindicaciones 9 a 16, en el que dicho agente está de forma encapsulada.
- 10 18. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, en el que dicho agente está de forma inactiva.
19. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en el que dicho vehículo interactúa con dicho agente para la liberación controlada del mismo.
20. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho depósito comprende por lo menos dos compartimentos.
- 15 21. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho adhesivo comprende por lo menos uno del grupo que consiste en: fibrina, hidrogel, hialuronato y acrilato.
22. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico o profiláctico, en el que dicho segundo agente terapéutico se puede administrar a un tejido diana después de haber administrado una porción de dicho primer agente terapéutico o profiláctico a un tejido diana.
- 20 23. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 22, que comprende adicionalmente un agente osmótico.
24. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23, en el que dicha capa de barrera es biodegradable.
- 25 25. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una capa despegable unida a dicho adhesivo.

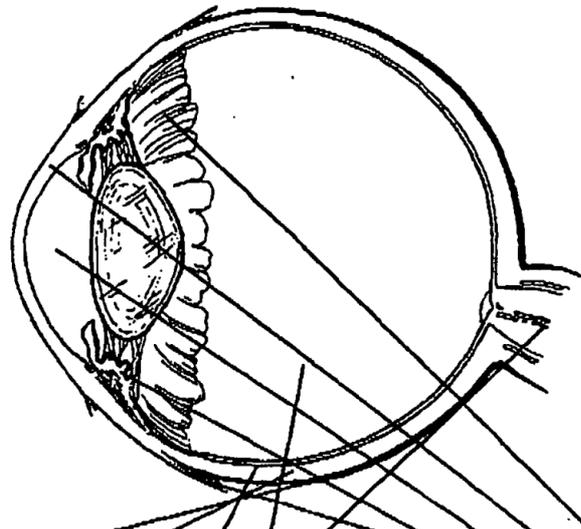


Fig. 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

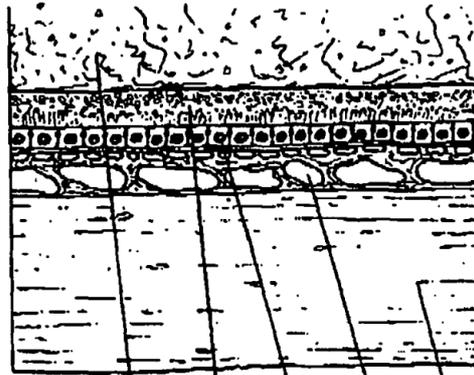
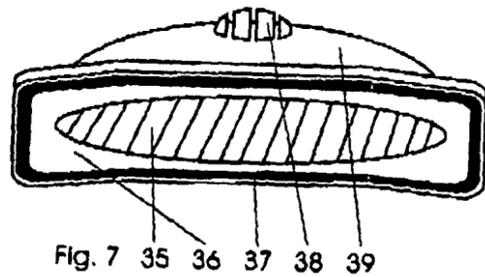
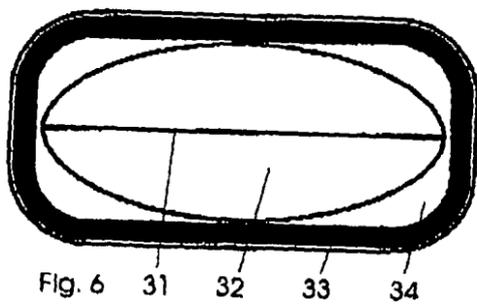
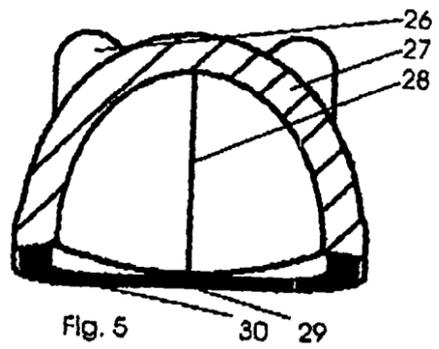
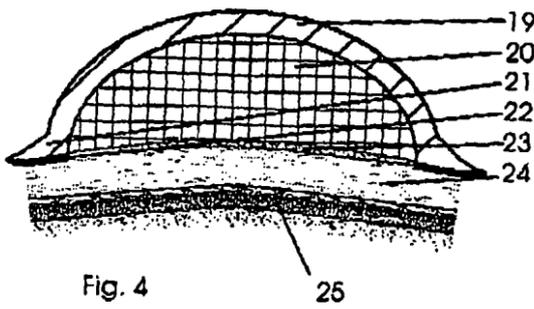
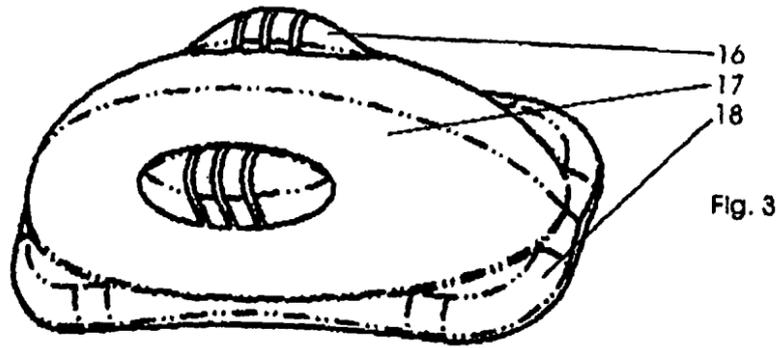


Fig. 2 11 12 13 14 15



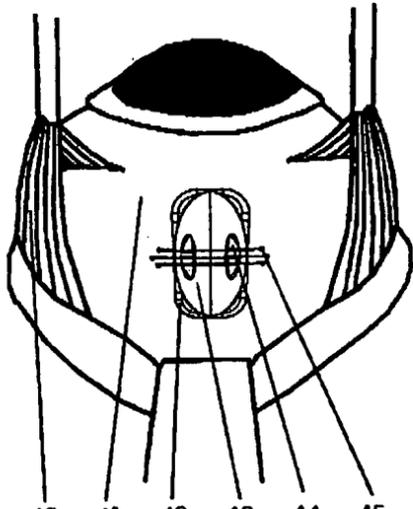


Fig. 8 40 41 42 43 44 45

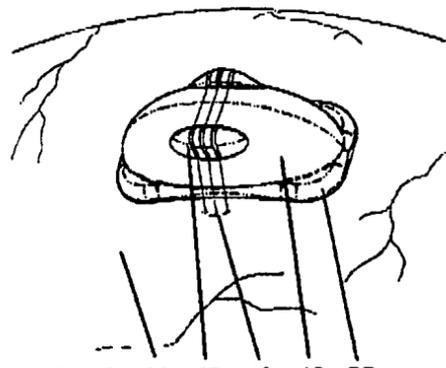


Fig. 9 46 47 48 49 50

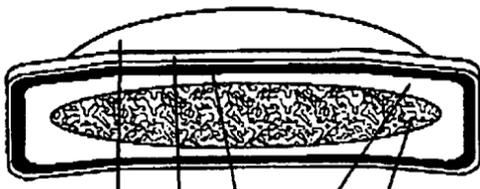


Fig. 10 51 52 53 54 55



Fig. 11 56 57 58 59 60

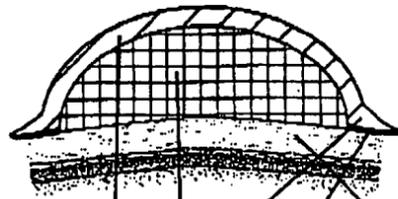


Fig. 12 61 62 63 64 65

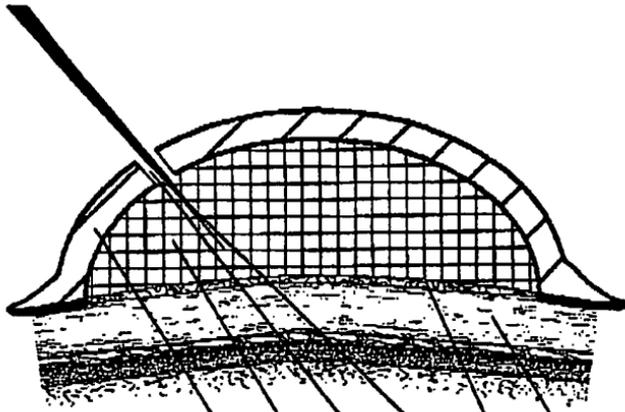


Fig. 13 66 67 68 69 70 71

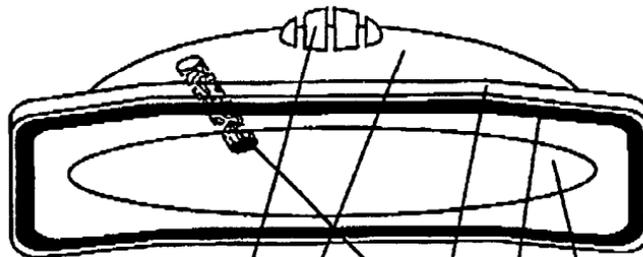


Fig. 14 72 73 74 75 76 77

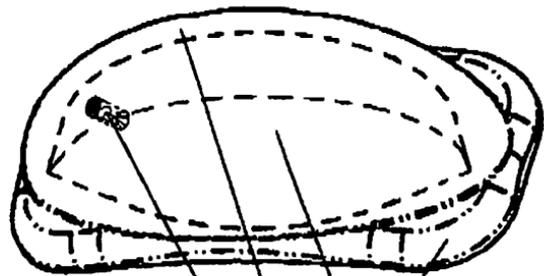


Fig. 15 78 79 80 81

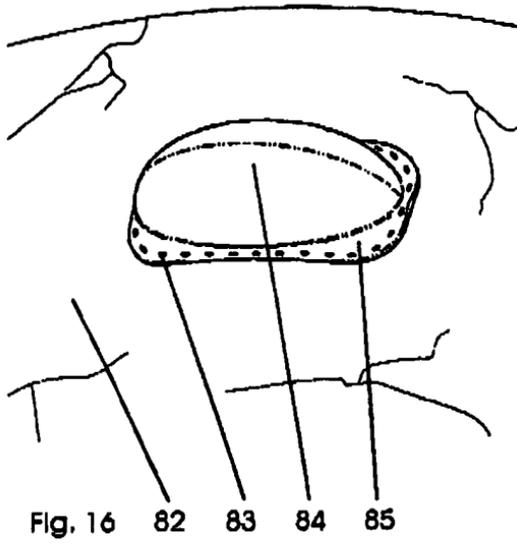


Fig. 16 82 83 84 85

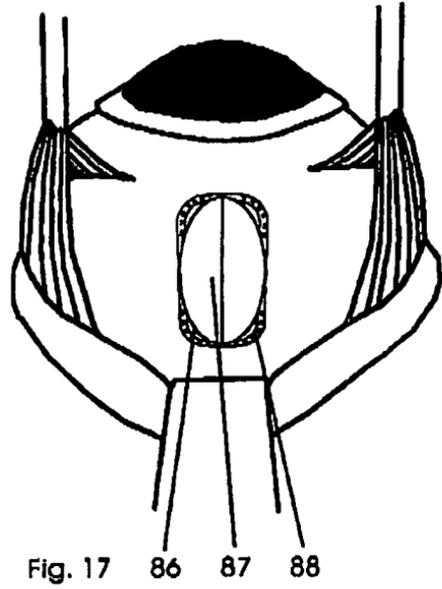


Fig. 17 86 87 88

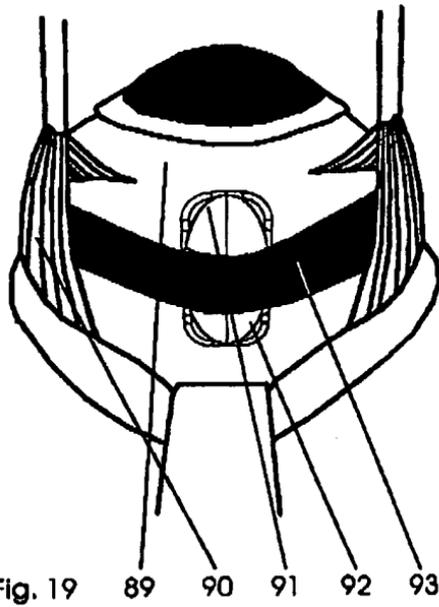


Fig. 19 89 90 91 92 93

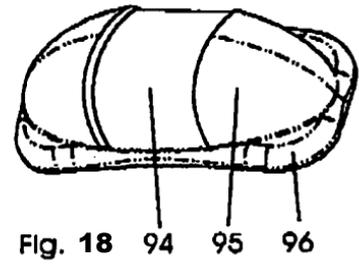


Fig. 18 94 95 96

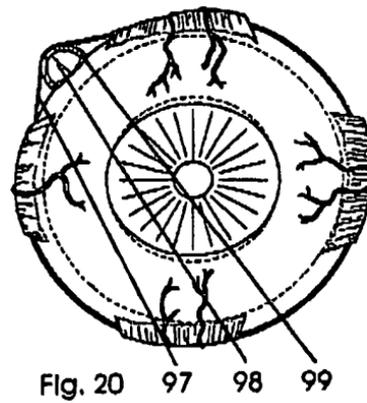


Fig. 20 97 98 99

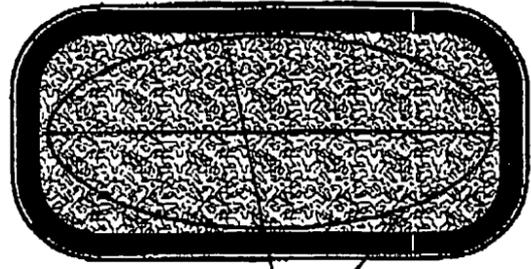


Fig. 21 100 101

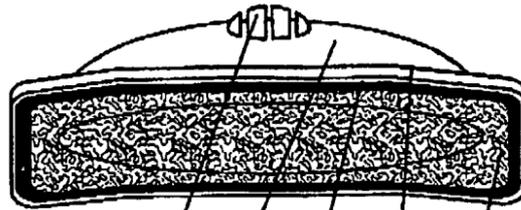


Fig. 22 102 103 104 105 106

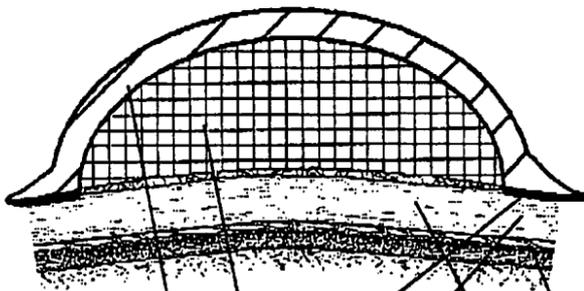


Fig. 23 107 108 109 110 111 112