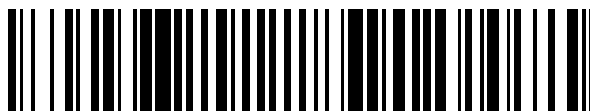


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 091**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01)
A61F 2/04 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 29/06 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2006 E 06801285 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 1933810**

54 Título: **Dispositivo de suministro de fármacos intravesical y método**

30 Prioridad:

11.08.2005 US 707676 P
12.10.2005 US 726490 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2013

73 Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(50.0%)
77 Massachusetts Avenue
Cambridge MA 02139-4307, US y
CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION
(50.0%)

72 Inventor/es:

LEE, HEEJIN;
DANIEL, KAREN;
HO DUC, HONG LINH;
CIMA, MICHAEL J.;
CASTILLO, MARIO;
FROELICH, STEVEN;
DIMITRAKOV, JORDAN y
KIM, GRACE Y.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 400 091 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de suministro de fármacos intravesical y método.

Antecedentes de la invención

5 Esta invención está generalmente en el campo de dispositivos de suministro de fármacos implantables, y más particularmente en el de dispositivos intravesicales para la liberación controlada de fármacos.

10 El suministro de fármacos es un aspecto importante del tratamiento médico. La eficacia de muchos fármacos está directamente relacionada con la manera en que se administran. Los diversos métodos sistémicos de suministro de fármacos incluyen vía oral, intravenosa, intramuscular y transdérmica. Estos métodos sistémicos pueden producir efectos secundarios indeseables y pueden dar como resultado la metabolización del fármaco mediante procesos fisiológicos, reduciendo finalmente la cantidad de fármaco que alcanza el sitio deseado. Por consiguiente, se han desarrollado una variedad de dispositivos y métodos para suministrar fármacos de una manera más dirigida, es decir, localmente, para abordar muchos de los problemas asociados con el suministro sistémico de fármacos.

15 En los últimos años, el desarrollo de microdispositivos para el suministro local de fármacos es un área que se ha seguido de manera regular. La activación de la liberación de fármacos puede controlarse de manera activa o pasiva. Ejemplos de dispositivos de suministro de fármacos controlado se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.º 5.797.898, n.º 6.730.072, n.º 6.808.522 y n.º 6.875.208.

20 Estos microdispositivos puede dividirse aproximadamente en dos categorías: dispositivos basados en polímeros reabsorbibles y dispositivos no reabsorbibles. Los dispositivos poliméricos tienen el potencial de ser biodegradables, evitando por tanto la necesidad de extracción tras la implantación. Estos dispositivos normalmente se han diseñado para proporcionar la liberación controlada del fármaco *in vivo* mediante la difusión del fármaco fuera del polímero y/o mediante la degradación del polímero a lo largo de un periodo predeterminado tras la administración al paciente.

25 La cistitis intersticial (IC) y la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (CP/CPPS) son trastornos dolorosos crónicos que afectan aproximadamente a 67 por cada 100.000 mujeres (Curhan *et al.*, J. Urol. 161(2): 549-52 (1999)) y 7 por cada 100.000 hombres (Collins *et al.*, J. Urol. 159(4): 1224-28 (1998)) en los Estados Unidos. Ambos estados se caracterizan por dolor pélvico crónico, frecuencia urinaria y necesidad imperiosa de orinar, y grados variables de disfunción sexual. Actualmente se usa el polisulfato de pentosano (PPS) para tratar este estado. Sin embargo, los métodos y dispositivos convencionales para suministrar el fármaco tienen defectos significativos. Por ejemplo, el suministro oral (ELMIRON™, Ortho-McNeil) adolece de baja biodisponibilidad, de tan solo un 3% debido a un alto efecto de primer paso (Parsons *et al.*, J. Urol. 153(1): 139-42 (1990)), y produce algunos efectos secundarios leves, tales como cefaleas. El PPS suministrado por vía intravesical a través de cistoscopia (con un catéter a través de la uretra) puede proporcionar efectos terapéuticos mejorados mientras reduce los efectos secundarios del fármaco (Bade *et al.*, Br. J. Urol. 79(2): 168-71 (1997)). Sin embargo, el procedimiento de implantación es doloroso y requiere repetir el procedimiento dos veces a la semana durante tres meses. La naturaleza repetitiva de este procedimiento también provocó altos riesgos de infección del tracto urinario y bacteriemia. Por tanto, existe una necesidad pronunciada de un dispositivo de suministro de fármacos intravesical que reduzca sustancialmente el número de procedimientos cistoscópicos necesarios para suministrar una cantidad eficaz de PPS u otros fármacos necesarios para el suministro local a lo largo de un periodo prolongado.

35 40 Otras terapias podrían beneficiarse de los dispositivos de suministro de fármacos intravesicales mejorados, particularmente cuando se prefiere o es necesario el suministro local de un fármaco a la vejiga, tal como cuando los efectos secundarios asociados con el suministro sistémico del fármaco son intolerables y/o cuando la biodisponibilidad de la administración oral es demasiado baja. Por ejemplo, la oxibutinina se usa para el tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva. Actualmente, la oxibutinina se suministra por vía oral o transdérmica. Desgraciadamente, sin embargo, aproximadamente el 61% de los pacientes que toman el fármaco experimentan efectos secundarios y aproximadamente del 7 al 11% de los pacientes realmente detienen el tratamiento debido a la gravedad de los efectos secundarios.

45 50 55 Situs Corporation desarrolló un sistema de suministro de fármacos intravesical (dispositivo infusor UROS) para el suministro de disoluciones farmacéuticas de fármacos, tales como oxibutinina (para el tratamiento de la vejiga hiperactiva) y mitomicina C (para el tratamiento del cáncer de vejiga). El dispositivo infusor UROS y los métodos de fabricación e implantación del dispositivo se describen en las patentes estadounidenses n.º 6.171.298, n.º 6.183.461 y n.º 6.139.535. El dispositivo infusor UROS tiene un tubo exterior elastomérico y contiene un hilo inextensible que conecta ambos extremos interiores. El dispositivo tiene una conformación lineal durante la inserción cistoscópica en la vejiga, cambia a una conformación luniforme tras la implantación y el llenado del dispositivo con la disolución farmacéutica, y vuelve a una conformación lineal tras la liberación de toda la disolución farmacéutica. La liberación prolongada de la disolución farmacéutica se controla por medio de una válvula que responde a la presión y/o un elemento resistente al flujo dentro del tubo. El tamaño del dispositivo infusor UROS depende del tamaño de cada componente interior, y se usa una parte considerable del volumen interior para contener los componentes mecánicos, no la disolución de fármaco. Con una longitud de aproximadamente 10 cm y un diámetro exterior de aproximadamente 0,6 cm, el gran tamaño del dispositivo infusor UROS puede producir una incomodidad y dolor

significativos a los pacientes, particularmente durante el despliegue urológico y la recuperación del dispositivo. El dispositivo infusor UROS también requiere un procedimiento quirúrgico adicional para cargar la disolución farmacéutica en el dispositivo tras la implantación. Por consiguiente, existe una necesidad de un dispositivo de suministro de fármacos intravesical que sea de tamaño más pequeño, para evitar la incomodidad y el dolor innecesarios en los pacientes. Además, sería deseable proporcionar un dispositivo de suministro de fármacos intravesical que pueda minimizar el número de procedimientos quirúrgicos requeridos para la implantación y el suministro de fármacos a lo largo del periodo de tratamiento.

Sumario de la invención

Se proporcionan dispositivos de suministro de fármacos para la administración intravesical y el suministro local de fármacos.

El dispositivo de suministro de fármacos es adecuado para la administración intravesical de un fármaco, pudiendo insertarse el dispositivo en la vejiga. El dispositivo comprende un cuerpo que comprende al menos un tubo hueco que tiene una superficie exterior, una superficie interior y al menos un depósito definido dentro del al menos un tubo hueco; una formulación de fármaco sólida o semisólida, que comprende al menos un fármaco, contenido en el al menos un depósito; y una o más aberturas a través de una pared lateral del al menos un tubo hueco o a través de un extremo del al menos un tubo hueco, proporcionando la una o más aberturas un paso para liberar el fármaco del dispositivo de suministro de fármacos. El al menos un tubo hueco está formado de un material elastomérico y el dispositivo de suministro de fármacos puede deformarse elásticamente para permitir la inserción del dispositivo de suministro de fármacos en la vejiga, deformándose el dispositivo de suministro de fármacos desde una conformación inicial, expandida a una conformación alargada para el paso a través de un catéter, y tras el paso a través del catéter volviendo a su conformación inicial, expandida para facilitar la retención del dispositivo en la vejiga.

Por tanto en un aspecto, el dispositivo tiene un cuerpo que comprende al menos un tubo hueco que tiene una superficie exterior, una superficie interior y al menos un depósito definido dentro del tubo hueco; una formulación de fármaco (que incluye un fármaco) contenida en el depósito; y una o más aberturas que proporcionan un paso para liberar el fármaco del dispositivo de suministro de fármacos. Las aberturas pueden estar a través de la pared lateral del tubo o a través de un extremo del tubo. El diámetro de cada abertura es preferiblemente de entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 300 μm . El tubo hueco puede estar formado de un material permeable al agua. El dispositivo está configurado para permitir su inserción en una cavidad corporal y su retención en la cavidad corporal durante la liberación del fármaco.

El tubo hueco es elastomérico de modo que el tubo puede deformarse elásticamente para permitir la inserción intravesical del dispositivo de suministro de fármacos. El material de construcción permite que el dispositivo se deforme elásticamente desde su conformación inicial a una conformación alargada para el paso a través de un catéter. Tras el paso a través de un catéter, el dispositivo puede volver a o hacia su conformación inicial lo que facilita la retención del dispositivo en una cavidad corporal.

En una realización, el cuerpo tiene una conformación estrecha, alargada eficaz para permitir la inserción del dispositivo de suministro de fármacos a través de un catéter, sin deformar necesariamente el cuerpo, y en una cavidad corporal, y el cuerpo incluye una o una pluralidad de salientes flexibles que facilitan la retención del dispositivo dentro de la cavidad corporal. En esta realización, por tanto, el tubo hueco tanto tiene materiales elastoméricos de construcción como incluye salientes flexibles para la retención.

En una realización, el tubo tiene una conformación anular, que puede ser, por ejemplo, elíptica o toroidal. En otras realizaciones, el tubo tiene un perfil lineal o cilíndrico. En la realización lineal, la abertura del dispositivo puede ubicarse en una estructura de orificio dispuesta en un extremo del al menos un tubo hueco. El dispositivo puede incluir dos o más tubos huecos conectados entre sí de modo lineal. En una realización, el tubo hueco tiene un diámetro interior de entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 500 μm y un diámetro exterior de entre aproximadamente 600 μm y aproximadamente 900 μm .

En una realización, el cuerpo del dispositivo incluye además una característica de recuperación, para facilitar el agarre y la extracción del dispositivo de la cavidad corporal, particularmente si el dispositivo no es reabsorbible. La característica de recuperación puede ser, por ejemplo, una espira, anillo o cola de cerdo que se extiende desde uno o más extremos del dispositivo. El tubo puede estar construido de un material reabsorbible o no reabsorbible. En una realización, el tubo está compuesto por un polímero biocompatible, tal como una silicona. En una realización, el dispositivo incluye un material radiopaco, que puede ser un material de carga incluido en el tubo.

En una realización, el dispositivo incluye una pluralidad de aberturas en posiciones espaciadas en la pared lateral del tubo hueco. El tubo puede incluir dos o más depósitos, estando definido cada depósito por la superficie interior del tubo y al menos una división. Cada depósito puede tener una abertura o dos o más aberturas. La división puede incluir un material polimérico, que puede ser reabsorbible. La división puede estar en forma de un objeto esférico. En una realización, el dispositivo incluye además una membrana degradable dispuesta sobre o en cada una de la una o más aberturas para controlar el momento de liberación del fármaco. La membrana degradable puede estar formada de material de polímero biodegradable, y puede tener un grosor de entre aproximadamente 145 μm y

aproximadamente 160 μm .

La formulación de fármaco está en una forma sólida o semisólida. En una realización adaptada para su uso en la vejiga, la formulación de fármaco y la dosis son eficaces para tratar el síndrome de la vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga o cistitis intersticial. En diversas realizaciones, la formulación de fármaco comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en clorhidrato de lidocaína, glicosaminoglicanos, polisulfato de pentosano, dimetilsulfóxido, sulfato de condroitina C, oxibutinina, mitomicina C5 o una combinación de los mismos. La formulación de fármaco puede incluir un anestésico, un analgésico, un antibiótico o una combinación de los mismos. La formulación de fármaco puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, que se describe pero no se reivindica, se proporciona un método para administrar un fármaco a un paciente. El método incluye implantar uno del dispositivo de suministro de fármacos descrito en el presente documento en una cavidad corporal de un paciente; y luego liberar el fármaco en la cavidad corporal del dispositivo de suministro de fármacos. En una realización, la cavidad corporal es la vejiga y la implantación se realiza mediante el paso del dispositivo de suministro de fármacos intravesical a través de un catéter insertado en la uretra. Este método puede ser útil, por ejemplo, para tratar cistitis intersticial, síndrome de la vejiga hiperactiva o cáncer de vejiga.

La invención reivindicada también proporciona un método de fabricación de un dispositivo de suministro de fármacos implantable tal como se definió anteriormente. El método comprende sellar un material, que comprende un fármaco, dentro de un tubo hueco formado de un material biocompatible, que puede ser permeable al agua; proporcionar una o más aberturas en el tubo hueco, en la pared lateral del tubo, en un extremo del tubo, o tanto en la pared lateral como en un extremo, para formar un dispositivo de suministro de fármacos intravesical; y proporcionar que el dispositivo de suministro de fármacos intravesical esté configurado para tener una primera conformación que puede pasar a través de un catéter para su despliegue en una cavidad corporal y luego adoptar una segunda conformación que facilita la retención del dispositivo con la cavidad corporal. El tubo está formado de un material elástico de modo que el tubo puede deformarse elásticamente para permitir la inserción intravesical del dispositivo de suministro de fármacos, pudiendo el dispositivo deformarse elásticamente desde su conformación inicial a una conformación tubular para el paso a través de un catéter, y tras el paso a través del catéter el dispositivo vuelve a su conformación inicial o expandida lo que facilita la retención del dispositivo en una cavidad corporal.

La etapa de formar una o más aberturas puede incluir perforar con láser uno más agujeros en la pared lateral del tubo. La perforación con láser puede producirse antes o después de la etapa de carga del tubo con el material que comprende el fármaco. En una realización, la etapa de sellar el material que comprende el fármaco en el tubo incluye una primera subetapa de cargar en el tubo un fármaco disuelto o disperso en un medio líquido, y una segunda etapa de eliminar el medio líquido para formar una varilla sólida o semisólida. El método puede incluir además la etapa de formar una membrana degradable sobre o en cada una de la una o más aberturas para controlar el momento de liberación del fármaco a su través.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A y 1B son vistas en planta de realizaciones de un dispositivo de suministro de fármacos que tiene una conformación lineal.

La figura 2A es una vista en planta de una realización de un dispositivo de suministro de fármacos que tiene una conformación de junta tórica.

La figura 2B es una vista en planta que ilustra el dispositivo de suministro de fármacos de la figura 2A en una configuración comprimida para permitir que el dispositivo se haga pasar al interior de una cavidad corporal.

La figura 2C es una vista en sección transversal del dispositivo de la figura 2A tomada a lo largo de la línea C-C.

La figura 3A es una vista en planta de una realización de un dispositivo de suministro de fármacos que tiene una serie de conformaciones toroidales conectadas.

La figura 3B es una vista en planta que ilustra el dispositivo de suministro de fármacos de la figura 3A en una configuración comprimida para permitir que el dispositivo se haga pasar al interior de una cavidad corporal.

La figura 4 es una vista en planta de una realización de un dispositivo de suministro de fármacos que tiene una conformación elíptica.

Las figuras 5A y 5B son vistas en planta que muestran diversas realizaciones de un dispositivo de suministro de fármacos que tiene anillos de recuperación en uno o ambos extremos del dispositivo.

La figura 6 es una vista en planta que muestra diversas realizaciones de un dispositivo de suministro de fármacos que tiene una espira de recuperación en uno o ambos extremos del dispositivo.

La figura 7A es una vista en perspectiva que ilustra una realización de un dispositivo de suministro de fármacos que tiene una conformación lineal con divisiones esféricas para crear una pluralidad de depósitos diferenciados.

La figura 7B es una vista en sección transversal del dispositivo de suministro de fármacos de la figura 7A.

La figura 8 es un diagrama de flujo de procedimiento que ilustra un método para fabricar un dispositivo de suministro de fármacos.

5 La figura 9 es un diagrama de flujo de procedimiento que ilustra un método para fabricar una varilla de fármaco sólida.

La figura 10 es un diagrama esquemático que ilustra una realización de un aparato para fabricar varillas de fármaco sólidas.

10 La figura 11 es un gráfico que muestra el porcentaje de carga de fármaco total liberado a lo largo del tiempo *in vitro* a partir de una realización del dispositivo intravesical en un ejemplo experimental que libera sulfato de condroitina C con una abertura de 300 μm .

La figura 12 es un gráfico que muestra el porcentaje de carga de fármaco total liberado a lo largo del tiempo *in vitro* a partir de una realización del dispositivo intravesical en un ejemplo experimental que libera sulfato de condroitina C con una abertura de 50 μm .

15 La figura 13 es un gráfico que muestra el porcentaje de carga de fármaco total liberado a lo largo del tiempo *in vitro* a partir de una realización del dispositivo intravesical en un ejemplo experimental que libera sulfato de condroitina C y clorhidrato de lidocaína con una abertura de 20 μm .

20 La figura 14 es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de suministro de fármacos que tiene una conformación lineal con un orificio de precisión que tapona un extremo de la perforación central en un cuerpo de silicona tubular y una microperla que tapona el extremo opuesto, con una formulación de fármaco dispuesta en el depósito definido entre ellos.

La figura 15 muestra, en vistas en sección transversal, las etapas de procedimiento en una realización de un método para montar el dispositivo de la figura 14.

Descripción detallada de la invención

25 Se han desarrollado dispositivos de suministro de fármacos intravesicales mejorados. Los dispositivos diminutos son particularmente adecuados para el suministro al interior de una cavidad corporal tal como la vejiga. El dispositivo proporciona suministro controlado, específico de sitio, de una formulación de fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. El dispositivo puede adaptarse para liberar uno o más fármacos de manera programada previamente, para terapias que requieren suministro de fármaco en bolo (de una vez), pulsátil o constante.

30 El dispositivo aborda ventajosamente muchas de las deficiencias descritas anteriormente para los dispositivos convencionales destinados a implantación cistoscópica y suministro de fármacos a la vejiga. El presente dispositivo puede implantarse una vez y liberar varias dosis de fármaco a lo largo de un periodo prolongado, sin requerir cirugía ni intervenciones frecuentes (tales como rellenar el depósito de fármaco de un depósito convencional). Al limitar el número de procedimientos que se requiere realizar en el paciente durante el proceso de tratamiento, el presente sistema de suministro local de fármacos puede mejorar tanto la calidad de vida del paciente durante el proceso de tratamiento como evitar posibles efectos secundarios asociados con la administración sistémica del fármaco.

I. El dispositivo de suministro de fármacos intravesical

40 El dispositivo de suministro de fármacos para la administración intravesical incluye un cuerpo que comprende al menos un tubo que tiene una superficie exterior, una superficie interior y al menos un depósito definido dentro del tubo. Una formulación de fármaco está contenida en el depósito. El tubo tiene una o más aberturas a través de las que se libera el fármaco.

45 En una realización preferida, el dispositivo funciona esencialmente como una bomba osmótica. Tras la implantación, el agua permea a través del cuerpo de tubo, entra en el depósito y se embebe por la formulación de fármaco. El fármaco solubilizado se dispensa a una tasa controlada fuera del dispositivo a través de la una o más aberturas, accionado por la presión osmótica en el depósito. La tasa de suministro puede predecirse a partir de los parámetros fisicoquímicos que definen el sistema de suministro de fármacos particular, según principios bien conocidos, que se describen por ejemplo en Theeuwes, J. Pharm. Sci, 64(12):1987-91 (1975). En una realización alternativa, el dispositivo funciona esencialmente mediante la difusión del fármaco a través de una o más aberturas.

50 El tubo está formado de un material elastomérico de modo que el tubo puede deformarse elásticamente para permitir la inserción intravesical del dispositivo de suministro de fármacos. El dispositivo puede deformarse elásticamente desde su conformación inicial a una conformación tubular para el paso a través de un catéter, y tras el paso a través del catéter el dispositivo vuelve a su conformación inicial o expandida lo que facilita la retención del dispositivo en una cavidad corporal. En una realización, una membrana degradable puede estar dispuesta sobre o en cada una de la una o más aberturas para controlar el momento de liberación de la formulación de fármaco. Es decir, el momento

en el que se inicia la liberación.

El cuerpo del dispositivo

5 El dispositivo de suministro de fármacos intravesical puede fabricarse para ser completa o parcialmente reabsorbible de modo que no se requiere la explantación del dispositivo tras la liberación de la formulación de fármaco. Tal como se usa en el presente documento, el término “reabsorbible” significa que el dispositivo, o parte del mismo, se degrada *in vivo* mediante disolución, hidrólisis enzimática, erosión o una combinación de los mismos. Esta degradación se produce en un momento que no interfiere con la cinética deseada de liberación del fármaco del dispositivo, por ejemplo, no se produciría la resorción sustancial del cuerpo del dispositivo hasta una vez que la formulación de fármaco se haya liberado sustancial o completamente. Alternativamente, el dispositivo de suministro de fármacos intravesical puede ser al menos parcialmente no reabsorbible, de manera que el cuerpo del dispositivo pueda extraerse tras la liberación de la formulación de fármaco. No es necesario que el dispositivo sea completamente reabsorbible; por ejemplo, podría fabricarse parcialmente reabsorbible de modo que el dispositivo, tras la resorción parcial, se deshaga en piezas no reabsorbibles lo suficientemente pequeñas como para excretarse a partir de la vejiga. Se conocen en la técnica materiales de construcción biocompatibles, reabsorbibles y no reabsorbibles útiles.

10 La configuración y conformación exactas del dispositivo de suministro de fármacos intravesical pueden seleccionarse dependiendo de una variedad de factores incluyendo el sitio de implantación, la vía de implantación, el fármaco, el régimen de dosificación y la aplicación terapéutica específicos del dispositivo. Preferiblemente, el diseño del dispositivo minimizará el dolor y la incomodidad del paciente, mientras que se suministra una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco localmente al paciente.

15 En una realización, el cuerpo del dispositivo incluye una o más partes anulares. Por ejemplo, el tubo puede tener la conformación de un anillo elíptico o toroidal. Este diseño es especialmente ventajoso para el despliegue y la recuperación urológicos del dispositivo. El diámetro del toroide será mayor que el orificio uretral interno para evitar el vaciado accidental. Este dispositivo puede colocarse cistoscópicamente debido a su naturaleza elastomérica. En otra realización, el tubo puede ser lineal, por ejemplo, de conformación sustancialmente cilíndrica.

20 El tubo hueco del cuerpo del dispositivo es preferiblemente cilíndrico, es decir, tiene una sección transversal circular; sin embargo, se prevén otras conformaciones en sección transversal del tubo (por ejemplo, de cuadrado, triángulo, hexágono y otros polígonos). El cuerpo del dispositivo de suministro de fármacos intravesical puede incluir un tubo o una pluralidad de tubos conectados. El tubo hueco podría tener diversas conformaciones y configuraciones; en un caso, el cuerpo del dispositivo podría tener un tubo hueco formado a partir de una pluralidad de perlas huecas ensartadas entre sí en una disposición lineal.

25 Pueden conectarse dos o más tubos entre sí de modo lineal. Esto puede realizarse para aumentar la cantidad de carga de fármaco. El despliegue y al recuperación cistoscópicos del dispositivo a través de la uretra es posible debido a que cada junta tórica puede deformarse como una configuración de junta tórica individual. La unión de múltiples juntas tóricas puede realizarse mediante adhesivo de silicona de calidad para medicina u otros medios conocidos en la técnica. Otra manera de producir este tipo de diseño es mediante un método de moldeo, es decir, vertiendo silicona de curado en un molde.

30 Las figuras 1A-B muestran una realización de un dispositivo de suministro de fármacos intravesical que tiene un cuerpo que comprende un tubo lineal. El dispositivo 10 incluye un cuerpo que comprende un tubo 12. Una serie de aberturas están dispuestas en el tubo y están cerradas mediante membranas de sincronización degradables 14. Los extremos del tubo pueden sellarse usando un adhesivo de silicona de calidad para medicina, una estructura de división (por ejemplo, una microperla) tal como se describe más adelante o una combinación de los mismos. Salientes flexibles 16 se extienden desde el cuerpo del dispositivo y facilitan la retención del dispositivo en una cavidad corporal.

35 Las figuras 2A-C muestran una realización de un dispositivo de suministro de fármacos intravesical que tiene un cuerpo que comprende un tubo anular individual. El dispositivo 20 incluye un cuerpo que comprende un tubo toroidal 22. Una serie de aberturas están dispuestas en el tubo y están llenas con membranas de sincronización degradables 24. El depósito 28 se carga con formulación de fármaco 26. La figura 2B muestra el dispositivo en una forma comprimida adecuada para el despliegue a través de un catéter.

40 Las figuras 3A-B muestran una realización de un dispositivo de suministro de fármacos intravesical que tiene un cuerpo que comprende tres tubos anulares conectados. El dispositivo 30 incluye un cuerpo que comprende tres tubos toroidales 32a, 32b, 32c. Una serie de aberturas están dispuestas en cada tubo y están cubiertas por membranas degradables diferenciadas 34a, 34b, 34c. La figura 3B muestra el dispositivo en una forma comprimida adecuada para el despliegue a través de un catéter.

45 Una conformación oval del dispositivo puede ayudar a prevenir la ruptura de la membrana debido a que las membranas de orificio experimentan menos tensión durante la inserción y el despliegue urológicos del dispositivo elástico. La conformación oval también es ventajosa durante la recuperación endoscópica mediante instrumentos de agarre, ya que proporciona un punto claro del que debe agarrarse el dispositivo para plegarse en el interior del

catéter. El dispositivo elíptico puede fabricarse adoptando el método de moldeo de silicona o de manera más conveniente introduciendo hilos en el cuerpo toroidal. En una realización, el tubo anular está conectado con hilos para mantener una conformación oval. Tras el despliegue del dispositivo, la junta tórica queda restringida para recuperar su conformación circular inicial por los hilos. La figura 4 muestra una realización de un dispositivo de suministro de fármacos intravesical 40 que tiene un cuerpo que comprende un tubo anular individual 42 que está limitado a una conformación elíptica con una pluralidad de hilos inextensibles 47.

En otra realización, se inserta un componente de conexión en uno o ambos extremos del dispositivo de junta tórica. Alternativamente, la conexión puede realizarse mediante adhesivos de silicona de calidad para medicina y/o mediante un componente de conexión de silicona. El fármaco se cargará sólo en la sección media. La(s) sección(es) cerrada(s) en el/los extremo(s) pueden usarse para facilitar la recuperación del dispositivo endoscópico y promover la flotabilidad del dispositivo en la vejiga.

En una realización preferida, el cuerpo del dispositivo está compuesto por un material biocompatible, permeable al agua conocido en la técnica. Alternativamente, el cuerpo del dispositivo puede ser sustancialmente impermeable al agua. El material es un material elastomérico. En una realización, el cuerpo del dispositivo es no reabsorbible. En una realización de dispositivo no reabsorbible, el tubo del cuerpo está formado de un tubo de silicona de calidad para medicina, tal como se conoce en la técnica. Otros ejemplos de materiales no reabsorbibles adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poliéteres, poliacrilatos, polimetacrilatos, polivinilpirrolidonas, poli(acetatos de vinilo), poliuretanos, celulosas, acetatos de celulosa, polisiloxanos, polietileno, politetrafluoroetileno y otros polímeros fluorados, polisiloxanos, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos. En otra realización, el cuerpo del dispositivo es reabsorbible. En una realización de dispositivo reabsorbible, el tubo del cuerpo está formado de un polímero biodegradable o bioerosionable. Los ejemplos de materiales reabsorbibles adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poliamidas, poliésteres, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfacenos, pseudopoliaminoácidos, copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. En una realización preferida, los polímeros sintéticos reabsorbibles se seleccionan de poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos lácticos-co-glicólicos), policaprolactonas y mezclas de los mismos.

El tamaño de un dispositivo urológico, u otro dispositivo de implante, es importante. Cuanto más pequeño sea el dispositivo, menos dolor e incomodidad experimentará el paciente durante la inserción y el uso del dispositivo, y particularmente durante la implantación cistoscópica del dispositivo. En una realización preferida, el cuerpo del dispositivo tiene una longitud de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 10 cm, y cuando está en su conformación para inserción tiene un diámetro exterior efectivo (o dimensión en sección transversal mayor) de aproximadamente 0,05 cm a 0,07 cm. (un dispositivo de 10 cm de longitud forma un anillo con un diámetro de 3,18 cm.) En una realización, la superficie interior del tubo tiene un diámetro de entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 500 μm , y la superficie exterior del tubo tiene un diámetro de entre aproximadamente 600 μm y aproximadamente 900 μm .

La tasa y la cantidad de fármaco suministrado de un único dispositivo dependerán, por ejemplo, del área superficial del cuerpo del dispositivo y de la permeabilidad de los materiales de construcción del cuerpo del dispositivo, así como del número de aberturas empleadas y de la masa total de la carga del fármaco. Dada una dosificación terapéutica objetivo particular de un fármaco y las dimensiones de implante aceptables para una cavidad corporal y vía de implantación particulares, un experto en la técnica puede seleccionar materiales de construcción apropiados y un diseño estructural apropiado para el dispositivo y la formulación de fármaco usando cálculos teóricos y/o experimentación de rutina conocidos.

En una realización, el cuerpo del dispositivo (por ejemplo, el tubo de silicona) puede recubrirse parcial o completamente con un material de recubrimiento, por ejemplo para modular (por ejemplo, reducir) la permeabilidad al agua del cuerpo del dispositivo y controlar así (por ejemplo, ralentizar) la tasa de liberación del fármaco del dispositivo. Por ejemplo, el material de recubrimiento puede ser un recubrimiento de parileno, recubrimiento de silicona curable u otro material de recubrimiento biocompatible conocido en la técnica. El grosor del recubrimiento puede variarse en un dispositivo particular, de modo que ciertas partes del cuerpo del dispositivo tengan una permeabilidad al agua superior o inferior en relación con otras partes del cuerpo del dispositivo. En un caso, con un dispositivo de múltiples depósitos que contiene diferentes fármacos en cada depósito, el tubo alrededor de un primer depósito puede estar recubierto con un primer material de recubrimiento de un primer grosor, mientras que el tubo alrededor de un segundo depósito puede estar no recubierto, recubierto con un segundo material de recubrimiento (diferente) o recubierto con el primer material de recubrimiento pero en un segundo grosor (diferente).

En una realización preferida, el tubo incluye preferiblemente al menos una parte o estructura radiopaca para facilitar la detección o visualización del dispositivo como parte del procedimiento de implantación o explantación. En una realización, el tubo está construido de un material que incluye un material de carga radiopaco, tal como sulfato de bario u otro material radiopaco conocido en la técnica.

El tubo de silicona puede hacerse radiopaco (para fluoroscopia u obtención de imágenes por rayos X) combinando cargas radiopacas, tales como sulfato de bario u otros materiales adecuados, durante el procesamiento del tubo. La obtención de imágenes por ultrasonidos también puede detectar silicona *in vivo*, pero puede adolecer de falta de resolución para poder obtener imágenes correctamente del dispositivo si este último se mantiene pequeño. La

fluoroscopia puede ser el método preferido durante el despliegue/recuperación del dispositivo no reabsorbible proporcionando una obtención de imágenes en tiempo real precisa de la posición y orientación del dispositivo para el médico que realiza el procedimiento.

Depósito de fármaco

5 El tubo o tubos del cuerpo del dispositivo incluye(n) al menos un depósito para contener la formulación de fármaco. En una realización, un espacio interior en un tubo se divide en dos o más depósitos separados. Múltiples aberturas pueden o bien compartir un depósito de fármaco común o bien tener depósitos separados. Un dispositivo de
10 múltiples depósitos de este tipo es útil en al menos dos tipos particulares de realizaciones de dispositivo: (1) cuando van a suministrarse dos o más formulaciones de fármaco separadas a partir de un único dispositivo, o (2) cuando va a suministrarse un único fármaco a dos tasas diferentes o en momentos diferentes tras la implantación, tal como cuando está programada previamente una primera dosis del fármaco para liberarse en un primer momento y está programada previamente una segunda dosis para liberarse en un segundo momento posterior. Esta programación
15 previa diferente puede lograrse usando membranas de sincronización diferentes para los depósitos diferentes, por ejemplo con dos o más depósitos, identificándose los depósitos por la superficie interior del tubo y al menos una división. La estructura de división en el tubo puede tener la forma de un objeto esférico, tal como una perla de cerámica u otra microesfera. La estructura de división también puede tener la conformación de un disco o cilindro. La división puede ser no reabsorbible o reabsorbible. En una realización, la estructura de división está compuesta por un material polimérico biocompatible, tal como un polímero biodegradable o bioerosionable.

20 Las figuras 7A-B muestran un dispositivo de suministro de fármacos intravesical 70 que tiene un cuerpo que incluye el tubo lineal 72. El espacio hueco en el tubo está dividido en tres depósitos 76a, 76b, 76c, teniendo cada uno de ellos una única abertura correspondiente 74a, 74b, 74c. Los depósitos están definidos por la superficie interior del tubo (es decir, la pared lateral del tubo) y por estructuras de división esféricas 78a, 78b, 78c, 78d espaciadas dentro del espacio interior del tubo. Tal como puede observarse, las estructuras de división se sujetan en su sitio dentro del tubo al tener un diámetro mayor que el diámetro interior del tubo elastomérico no estirado, lo que hace que el tubo se estire y se ajuste perfectamente alrededor de las estructuras de división, sellando cada depósito.
25

Los depósitos divididos pueden prevenir que la abertura con una membrana biodegradable más rápida monopolice la mayor parte del material de fármaco cargado y que deje sólo una pequeña cantidad del fármaco destinada a orificios de liberación posteriores. Un depósito separado para cada abertura de liberación maximizará por tanto el efecto de múltiples membranas de sincronización biodegradables.

30 En una realización preferida, el volumen total del depósito (o depósitos combinados) es suficiente para contener todo el fármaco necesario para el suministro local a lo largo del transcurso de una única terapia. Es decir, contiene de manera deseable todas las dosis de fármaco previstas, de modo que no sean necesarios múltiples procedimientos cistoscópicos, o que se reduzcan en número/frecuencia para completar la terapia prescrita para una enfermedad o estado dados.

Aberturas

En una realización, el cuerpo del dispositivo incluye una o más aberturas a través de la pared lateral del al menos un tubo, tal como se ilustra por ejemplo en las figuras 1-7.

40 En otra realización, el cuerpo del dispositivo incluye una o más aberturas en una estructura de orificio dispuesta en el extremo de una estructura de tubo lineal, tal como se ilustra en la figura 14. La figura 14 muestra un dispositivo de suministro de fármacos 80 que tiene un cuerpo de silicona tubular 82 con una estructura de orificio de precisión 84 (con abertura 85) que tapona un extremo de la perforación central del cuerpo y una microperla 86 que tapona el extremo opuesto con una formulación de fármaco 88 dispuesta en el depósito 87 definido entre la estructura de orificio y la microperla. La estructura de orificio puede ser un orificio de precisión conocido en la técnica (disponible por ejemplo de Bird Precision Orifices, Swiss Jewel Company). El orificio puede insertarse dentro de y/o unirse al tubo de silicona con adhesivos de silicona. En un ejemplo, el dispositivo puede incluir un tubo de silicona que tiene un diámetro interior de 305 μm y un diámetro exterior de 635 μm , con una estructura de orificio de precisión compuesta por rubí o zafiro y que tiene un diámetro exterior de aproximadamente 1,5 μm o más pequeño.
45

50 La una o más aberturas proporcionan un paso para liberar la formulación de fármaco del dispositivo de suministro de fármacos. En una realización, el dispositivo incluye una serie de dos o más aberturas diferenciadas en posiciones espaciadas en el tubo. Las dos o más aberturas pueden estar en comunicación de fluido con un único depósito o con una pluralidad de depósitos. Se evita la colocación de las aberturas cerca de la parte del tubo que se plegará durante la inserción cistoscópica con el fin de prevenir el posible rasgado de las membranas biodegradables poliméricas en las aberturas.

55 El tamaño de la abertura es importante para proporcionar una tasa controlada de liberación del fármaco. Cuando el dispositivo funciona como una bomba osmótica, debe ser lo suficientemente pequeño como para minimizar la contribución a la tasa de suministro hecha por la difusión del fármaco a través de la abertura, aunque la abertura debe ser lo suficientemente grande como para minimizar la presión hidrostática dentro del depósito, presión que tendería de manera indeseable a disminuir el flujo osmótico y/o a hacer que aumente el volumen de depósito. Dentro

de estas limitaciones en el tamaño de abertura, puede variarse entonces el número de tales aberturas dimensionadas empleadas en un único dispositivo (o en un único depósito) con el fin de proporcionar una tasa total necesaria de fármaco liberado. En las realizaciones a modo de ejemplo, el diámetro de la abertura es de entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 300 μm (por ejemplo, de 20 a 100 μm , de 25 a 75 μm , etc.). Cuando el dispositivo funciona principalmente mediante un mecanismo de difusión, las aberturas pueden estar en este intervalo o mayor.

Un dispositivo individual puede tener aberturas de dos o más tamaños diferentes. La abertura normalmente tiene una conformación circular, aunque son posibles y se prevén otras conformaciones, y normalmente dependerá de consideraciones de fabricación.

En una realización, las aberturas en la pared del tubo de silicona se perforan mediante ablación láser y luego se recubren con membranas de sincronización biodegradables. Se conoce la capacidad de perforar agujeros bien definidos en polímeros de calidad para medicina, y puede perforarse un agujero con un diámetro de tan solo 0,050 mm y es posible la perforación de agujeros pasantes así como la perforación de profundidad controlada. La perforación de silicona mediante ablación láser puede lograrse por tanto antes o después de la carga del fármaco en el tubo.

Membranas degradables

La una o más aberturas tienen una membrana degradable dispuesta sobre o en cada una de las aberturas, para controlar el momento en que comienza la liberación de la formulación de fármaco. En una realización, la membrana degradable está en forma de un recubrimiento uniforme que cubre la superficie exterior del tubo del cuerpo del dispositivo. En otra realización, las membranas degradables diferenciadas se proporcionan sustancialmente dentro de la abertura. Pueden usarse combinaciones de dos o más membranas degradables para controlar la liberación a partir de una abertura.

El grosor de la membrana degradable en un sistema particular dependerá por ejemplo de las propiedades químicas y mecánicas del material de construcción seleccionado para la membrana degradable (lo que rige principalmente la tasa de degradación), así como del tiempo deseado de retardo de liberación del fármaco para el dispositivo de suministro de fármacos particular. Véase, por ejemplo, Richards Grayson, *et al.*, "Molecular release from a polymeric microreservoir device: Influence of chemistry, polymer swelling, and loading on device performance" Wiley InterScience (6 de abril de 2004); Richards Grayson, *et al.*, "Multi-pulse drug delivery form a reabsorbible polymeric microchip device" Nature Materials, Advance Online Publication (19 de octubre de 2003); patente estadounidense n.º 6.808.522. En una realización, la membrana degradable tiene un grosor de entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 200 μm , tal como de entre 145 μm y 160 μm .

Las membranas están formadas de un material biocompatible. En una realización, las membranas están formadas de un polímero sintético reabsorbible tal como poliéster, un polianhídrido o una policaprolactona. En otra realización, las membranas están formadas de materiales biológicos reabsorbibles tales como colesterol, otros lípidos y grasas.

Para realizaciones de estos dispositivos en las que se desea liberar el fármaco a lo largo de un corto periodo de tiempo, la membrana degradable puede fabricarse a partir de materiales que se disgregan rápidamente incluyendo, por ejemplo, copolímeros de poli(lactida-co-glicolida) que contienen un alto contenido en glicolida, copolímeros de polilactonas con tiempos de degradación rápidos, ciertos polianhídridos, hidrogeles, oligosacáridos y polisacáridos. Para aplicaciones en las que se desea un tiempo de liberación más largo o retrasado, la membrana degradable puede fabricarse a partir de materiales que tardan más en degradarse, por ejemplo, materiales biológicos reabsorbibles tales como colesterol, otros lípidos y grasas, y bicapas lipídicas, polímeros tales como policaprolactona o ciertos polianhídridos y copolímeros de PLGA con alto contenido en ácido láctico.

Pueden proporcionarse perfiles de liberación complejos a partir de un único dispositivo de suministro de fármacos. En una realización, esto puede llevarse a cabo teniendo diferentes membranas sobre diferentes aberturas, o bien para el mismo depósito o bien para diferentes depósitos. En un caso, una de las membranas está formada de un primer material y la otra de la al menos dos membranas está formada de un segundo material, teniendo el primer material una tasa de degradación diferente *in vivo* en comparación con el segundo material. En otro caso, una de las membranas tiene un primer grosor y la otra de la al menos dos membranas tiene un segundo grosor mayor. Estos enfoques pueden mezclarse y ajustarse al diseño de un perfil de liberación particular, solos o en combinación con enfoques de alteración cinética basados en la formulación del fármaco con un material excipiente que controla la liberación, tal como se describe más adelante.

La formulación de fármaco

La formulación de fármaco puede incluir esencialmente cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico que podría ser útil para suministrar localmente a una cavidad corporal. La formulación de fármaco puede consistir sólo en el fármaco, o puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La formulación de fármaco está en forma sólida o semisólida con el fin de reducir el volumen global de la formulación de fármaco y minimizar de ese modo el tamaño del dispositivo (para promover la facilidad de implantación). En

muchas realizaciones, la formulación de fármaco de manera deseable no incluye o incluye una cantidad mínima de excipiente por los mismos motivos de minimización de volumen/tamaño.

La formulación de fármaco puede estar en forma de polvo o micropartículas, por ejemplo, como un sólido soluble en agua o hidratable.

5 Se conocen en la técnica excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden incluir modificadores de la viscosidad, agentes de carga, agentes tensioactivos, dispersantes, agentes osmóticos, diluyentes y otros componentes no activos de la formulación destinados a facilitar el manejo, estabilidad, capacidad de dispersión, humectabilidad y/o cinética de liberación del fármaco (es decir, el principio farmacéuticamente activo o agente de diagnóstico).

10 En una realización preferida, el presente dispositivo de suministro de fármacos intravesical se usa para tratar estados inflamatorios tales como cistitis intersticial, prostatitis y uretritis. Los ejemplos representativos de fármacos específicos para estos estados incluyen clorhidrato de lidocaína, glicosaminoglicanos (por ejemplo, sulfato de condroitina, sulodexida), polisulfato de pentosano, dimetilsulfóxido (DMSO), oxibutinina, mitomicina C, heparina, flavoxato o una combinación de los mismos.

15 En otra realización, el dispositivo de suministro de fármacos intravesical se usa para proporcionar alivio del dolor al paciente. Puede usarse una variedad de agentes anestésicos, agentes analgésicos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos de tales agentes adecuados incluyen clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procaína, alcohol salicílico, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de fenazopiridina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina, naproxeno, codeína, oxicodona y citrato de fentanilo.

20 El presente dispositivo de suministro de fármacos intravesical puede usarse para tratar la incontinencia urinaria, incluyendo incontinencia imperiosa e incontinencia neurogénica. Los fármacos que pueden usarse incluyen agentes anticolinérgicos, agentes antiespasmódicos, agentes antimuscarínicos, agonistas β -2, inhibidores de la captación de norepinefrina, inhibidores de la captación de serotonina, bloqueantes de los canales de calcio, agentes de apertura de los canales de potasio y relajantes musculares. Los ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento de la incontinencia incluyen oxibutinina, S-oxibutinina, emepronio, verapamilo, imipramina, flavoxato, atropina, propantelina, tolterodina, rociverina, clenbuterol, darifenacina, terodilina, trospio, hiosciamina, propiverina, desmopresina, vamicamida, YM-46303 (Yamanouchi Co., Japón), lanperisona (Nippon Kayaku Co., Japón), inaperisona, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japón/Italia), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Japón), ZD-6169 (Zeneca Co., Reino Unido) y yoduro de estilonio.

30 En otra realización, el presente dispositivo de suministro de fármacos intravesical se usa para tratar el cáncer de tracto urinario, tal como cáncer de vejiga y cáncer de próstata. Los fármacos que pueden usarse incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterápicos o una combinación de los mismos. Los ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento del cáncer de tracto urinario incluyen la vacuna de bacilo de Calmette Guerin (BCG), cisplatino, doxorubicina, metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina, fluorouracilo, leuprolida, flutamida, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida y ciclofosfamida. El tratamiento con fármaco puede acoplarse con terapia de radiación o quirúrgica convencional dirigida al tejido canceroso.

35 Todavía en otra realización, el presente dispositivo de suministro de fármacos intravesical se usa para tratar infecciones que implican la vejiga, la próstata y la uretra. Pueden administrarse antibióticos, agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antivirales y otros agentes antiinfecciosos para el tratamiento de tales infecciones. Los ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento de infecciones incluyen mitomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, metanamina, nitrofurantoína, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprim, sulfa, trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina, dioxociclina, metronidazol, tetraciclina, kanamicina, penicilinas, cefalosporinas y aminoglicósidos.

40 Pueden usarse otros fármacos y excipientes para otras terapias y otros sitios de cavidad corporal distintos a la vejiga. Se prevén combinaciones de dos o más fármacos, almacenados en (y liberados de) los mismos depósitos o separados en el dispositivo.

45 El excipiente de la formulación de fármaco puede ser un material de matriz, seleccionado para modular o controlar la tasa de liberación del fármaco del depósito. En una realización, el material de matriz puede ser un polímero reabsorbible o no reabsorbible tal como se describió anteriormente. En otra realización, el excipiente comprende un compuesto hidrófobo o anfílico, tal como un lípido (por ejemplo, seleccionado de ácidos grasos y derivados, mono, di y triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol y derivados de esteroides, aceites, vitaminas y terpenos).

50 La formulación de fármaco puede proporcionar un perfil de liberación modulado temporalmente o un perfil de liberación más continuo o constante. Puede lograrse la liberación pulsátil a partir de una pluralidad de depósitos. Por ejemplo, pueden usarse membranas degradables diferentes para alternar temporalmente la liberación de cada uno de los diversos depósitos.

55

Otras características del dispositivo

5 En una realización, el cuerpo del dispositivo de suministro de fármacos intravesical incluye además uno o más salientes flexibles que facilitan la retención del dispositivo en una cavidad corporal. Estas estructuras de anclaje pueden estar en forma de una, dos, tres o más estructuras de "tipo ala" o "tipo pata" que pueden plegarse contra el cuerpo del dispositivo para proporcionar un perfil de dispositivo estrecho durante la inserción (o recuperación) del dispositivo, pero que se expandirán en una formación extendida (o volverán de otro modo a su estado no comprimido principal) tras la implantación para prevenir la liberación inadvertida (por ejemplo, el vaciado) del dispositivo de la vejiga u otra cavidad corporal. Véase la figura 1B.

10 En una realización, el cuerpo del dispositivo de suministro de fármacos intravesical incluye además al menos una característica de recuperación. La característica de recuperación es una estructura que facilita la extracción del dispositivo de la cavidad corporal, por ejemplo para la extracción de un cuerpo del dispositivo no reabsorbible tras la liberación de la formulación de fármaco. Los ejemplos representativos de características de recuperación incluyen espiras, anillos, colas de cerdo y similares. La característica de recuperación normalmente se proporciona en una parte de extremo del dispositivo cuando el dispositivo está en una forma plegada o comprimida para su explantación, para facilitar el plegamiento o la compresión para tirar del dispositivo hacia el interior de una abertura en un catéter.

15 El dispositivo puede recuperarse mediante instrumentos de agarre endoscópicos convencionales. Pueden usarse instrumentos manipulativos endoscópicos tales como pinzas de cocodrilo, dispositivos de agarre ópticos de tres o cuatro dientes para extraer el dispositivo fuera de la vejiga cuando es necesaria su recuperación. Si el dispositivo tiene una parte con conformación en O o en espiral, puede facilitarse la extracción del dispositivo mediante estos instrumentos de agarre. Especialmente, un dispositivo con conformación de junta tórica es ventajoso durante la recuperación endoscópica debido a su conformación simétrica.

20 Las figuras 5A-B muestran diversos dispositivos de cuerpo lineal y anular con anillos de recuperación proporcionados en uno o ambos extremos de los dispositivos de suministro de fármacos alargados. El dispositivo 50 incluye un cuerpo que comprende un tubo lineal 52. Una serie de aberturas están dispuestas en el tubo y están cerradas mediante membranas de sincronización degradables 54. Los anillos de recuperación 57a, 57b están unidos a extremos opuestos del tubo con medios de sujeción 55a, 55b, respectivamente. Los medios de sujeción pueden ser, por ejemplo, un adhesivo de silicona. El dispositivo 51 es similar al dispositivo 50, pero incluye un único anillo de recuperación 57 unido mediante los medios de sujeción 55 en un extremo del tubo 52. Los dispositivos 58 y 59 son similares a los dispositivos 50 y 51, respectivamente, pero tienen un cuerpo con conformación de tubo anular en lugar de un cuerpo con conformación lineal y medios de sujeción diferentes. El tubo anular elíptico 152 se aprieta con el componente de constricción 154 para formar un anillo de recuperación 156 a partir del mismo cuerpo tubular. Por ejemplo, el componente de constricción podría ser una banda o perla que tiene un agujero a través del cual se tira o se rosca una parte del tubo. El componente de constricción estaría compuesto por un material biocompatible, que puede ser elástico o rígido.

30 La figura 6 muestra dispositivos de cuerpo lineal con espiras de recuperación proporcionadas en uno o ambos extremos de los dispositivos de suministro de fármacos alargados. Los dispositivos 60 y 61 incluyen un cuerpo que comprende un tubo lineal 62. Una serie de aberturas están dispuestas en el tubo y están cerradas mediante membranas de sincronización degradables 64. Las espiras de recuperación 67, 67a, 67b se extienden desde extremos del tubo 62.

35 El dispositivo puede tener una parte en cola de cerdo o en espiral en un extremo o ambos extremos. Esta parte en espiral puede usarse para promover la flotación del dispositivo en la vejiga con aire atrapado así como para facilitar la recuperación del dispositivo. Cada orificio de liberación o bien comparte un depósito de fármaco común o bien utiliza cada depósito dividido. Una parte en espiral puede estar compuesta por materiales elásticos tales como silicona de calidad para medicina o poliuretano. Por tanto, una parte en cola de cerdo se extiende durante la inserción cistoscópica del dispositivo y vuelve a su conformación original tras el despliegue. La conexión entre la sección recta del tubo y la(s) parte(s) en cola de cerdo puede realizarse mediante adhesivo de silicona de calidad para medicina. Los orificios de liberación cubiertos con membranas de sincronización biodegradables no se ubican en la parte en espiral para evitar la ruptura de las membranas.

40 El tamaño de los presentes dispositivos de implante puede hacerse suficientemente pequeño como para que se evite o minimice la irritación del trigono de la vejiga, que es responsable de crear la sensación de necesidad imperiosa de orinar. Por consiguiente, no se espera que la característica flotante del dispositivo de implante sea crítica. No obstante, también puede minimizarse la irritación de la región del trigono mediante la selección de materiales de construcción de baja densidad o mediante el atrapamiento de aire u otro gas en el dispositivo, aunque se sacrifique parte del volumen para la carga del fármaco. Otra manera de minimizar la irritación de la región del trigono es usar materiales de baja densidad.

II. Método de fabricación del dispositivo

55 En un aspecto, se proporciona un método para fabricar el dispositivo de suministro de fármacos implantable, incluyendo el método proporcionar al menos un tubo que tiene una superficie exterior, una superficie interior y al

- 5 menos un depósito definido dentro de la superficie interior del tubo, estando formado el tubo de un material biocompatible, que es elastomérico, o tanto elastomérico como permeable al agua; cargar el depósito en el tubo con una formulación de fármaco; formar una o más aberturas a través de la pared lateral del tubo; y formar una membrana degradable dispuesta sobre o en cada una de la una o más aberturas para controlar el momento de liberación de la formulación de fármaco del depósito a través de la una o más aberturas, en el que el tubo puede deformarse elásticamente para permitir la inserción intravesical del dispositivo de suministro de fármacos. Específicamente, el dispositivo puede deformarse elásticamente desde su conformación inicial a una conformación tubular para el paso a través de un catéter, y tras el paso a través del catéter el dispositivo vuelve a su conformación inicial o expandida lo que facilita la retención del dispositivo en una cavidad corporal.
- 10 El cuerpo del dispositivo, el tubo, puede formarse usando métodos de formación convencionales, tales como moldeo por inyección, moldeo por compresión, moldeo por extrusión, termoformado, moldeo o una combinación de los mismos.
- 15 La etapa de formar una o más aberturas puede incluir perforar con láser uno más agujeros en la pared lateral del tubo, usando técnicas conocidas en la técnica. La perforación con láser de uno más agujeros puede producirse antes o después de la etapa de carga en el depósito en el tubo con la formulación de fármaco. Alternativamente, las aberturas pueden formarse simultáneamente con el cuerpo del dispositivo, por ejemplo, moldeando con un dispositivo de indentación, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.808.522 concedida a Richards *et al.*
- 20 La formulación de fármaco puede almacenarse en el depósito en forma sólida o semisólida. La formulación de fármaco puede cargarse, preferiblemente en forma sólida, en los depósitos a través de una abertura de extremo en el tubo, abertura que posteriormente se sella.
- 25 En una realización, la formulación de fármaco se carga en forma de una varilla sólida o semisólida. La forma sólida del fármaco es mejor que la forma de disolución debido a su alta concentración de fármaco para un volumen dado, y también para facilitar el manejo del dispositivo. La alta carga de fármaco es importante considerando la importancia del tamaño pequeño del dispositivo para minimizar la irritación que podría producirse por el dispositivo implantado.
- 30 Para facilitar la construcción y el manejo del dispositivo, puede ser útil preparar una varilla sólida o semisólida de la formulación de fármaco. Esto puede realizarse con un material de fármaco relativamente puro, tal como un polisacárido o sal sódica de heparina, o puede requerir la combinación con otro excipiente o material de fármaco para aumentar la rigidez de la formulación de fármaco. Por ejemplo, el clorhidrato de lidocaína solo no produce una varilla de fármaco de este tipo, pero puede combinarse, por ejemplo, en una razón de mezclado de 70:30, con sulfato de condroitina C para producir una varilla de fármaco con cierta rigidez para mejorar el manejo del dispositivo. Sin embargo, esta razón de mezclado sacrifica significativamente parte de la carga útil de clorhidrato de lidocaína. Si este sacrificio es aceptable o no depende del diseño y de la aplicación/uso del dispositivo particular.
- 35 Un método de carga de fármaco se ilustra en la figura 15. La figura muestra que el método de carga de fármaco se implementa con el dispositivo con orificio de precisión, pero este método también puede aplicarse al dispositivo con una abertura perforada con láser en la pared lateral del tubo del cuerpo del dispositivo. La figura 15 muestra, de arriba a abajo, (i) un tubo lineal vacío que tiene un orificio de precisión dispuesto en un extremo con el otro abierto, (ii) la perforación central (depósito) del tubo cargado con una disolución acuosa de fármaco; (iii) el tubo cerca del orificio apretado (por ejemplo, mediante micro-pinzas) para cegar el orificio y luego presión de aire aplicada desde el otro extremo mientras se evapora el agua (que permea a través del tubo de silicona); (iv) la producción en el depósito una formulación de fármaco en forma de varilla moldeada sólida; (v) la varilla de guiado usada para insertar una estructura de sellado (por ejemplo, microperla) a través la abertura del tubo hasta una posición adyacente a la formulación de fármaco. De esta manera, puede controlarse la posición del llenado del fármaco.
- 40
- 45 Puede usarse silicona en conformaciones diferentes para formar diversas formas del fármaco sólido. Una superficie de silicona plana (u otro material que humedezca la disolución) puede formar una película delgada del fármaco cuando se extiende la disolución de fármaco a lo largo de ella y se deja secar. Puede lograrse un control más estricto del grosor y la uniformidad de superficie creando un espacio de dimensiones conocidas entre dos bloques de silicona. Este espacio puede tener casi cualquier conformación (tal como una película delgada o cilindro), ya que la propia silicona puede conformarse según sea necesario para servir como molde. El uso de silicona puede tener la ventaja de se difundirá agua fuera a su través, pero no el material de fármaco de interés (por ejemplo, polisacáridos), haciendo por tanto este procedimiento similar a un procedimiento de moldeo general. También se aplican a este procedimiento directrices de diseño de conformaciones de moldeo comunes, tales como canales para reponer la disolución dentro del molde, con el fin de llenar completamente la conformación. Concentraciones superiores del polisacárido en disolución pueden reducir la necesidad de reposición. Concentraciones muy altas de polisacáridos pueden hacer que la disolución se vuelva viscosa, por lo que el procedimiento de conformación podría continuar de manera muy similar a un procedimiento de extrusión de polímero pero con tolerancias menores para la evaporación del agua de la disolución. También pueden usarse otros disolventes en lugar de agua, siempre que no desnaturalicen a los polisacáridos o a otro fármaco de interés. La silicona no es el único material que puede usarse como molde. Puede usarse casi cualquier material, siempre que no se disuelva en contacto con la disolución,
- 50
- 55 formando compuestos potencialmente tóxicos, y siempre que haya una ruta para que se evapore el disolvente de la
- 60

disolución.

5 La división del depósito en un cuerpo de tubo puede instalarse simplemente insertando la división en la posición deseada dentro del tubo, por ejemplo usando un hilo guía. Esto puede realizarse alternando con la carga de la formulación de fármaco, cuando se usan múltiples depósitos y particiones. Su posición puede asegurarse mediante enganche por fricción cuando la división tiene un diámetro exterior ligeramente mayor que el diámetro interior del tubo. Alternativa o adicionalmente, puede usarse un adhesivo para fijar la división en su sitio.

10 Las membranas degradables pueden formarse usando una variedad de técnicas. En una realización, las membranas degradables se forman mediante impresión por chorro de tinta o microinyección de un fluido para formar una membrana en un extremo de la abertura, por ejemplo, en/sobre la abertura de superficie exterior en el tubo. Por ejemplo, el fluido puede ser una disolución que comprende un material reabsorbible disuelto en un disolvente, una suspensión que comprende un material reabsorbible en un no disolvente, o un material reabsorbible licuado. La figura 8 ilustra una realización del procedimiento de fabricación, que muestra las diversas etapas y las posibles variaciones en el orden de las etapas.

III. Uso y aplicaciones del dispositivo

15 Se describen pero no se reivindican los usos del dispositivo de suministro de fármacos intravesical para suministrar fármacos local y esencialmente a cualquier sitio de cavidad corporal.

20 El dispositivo de suministro de fármacos intravesical puede usarse para suministrar fármacos local y esencialmente a cualquier sitio de cavidad corporal. En una realización preferida, la cavidad corporal es la vejiga de un paciente humano hombre o mujer que necesita tratamiento. Por ejemplo, el dispositivo de suministro de fármacos intravesical puede usarse en el tratamiento de la cistitis intersticial, síndrome de la vejiga hiperactiva o cáncer de vejiga. El dispositivo también podría usarse en el tratamiento de otros estados en los que es necesario suministrar fármacos a la vejiga y en los que los efectos secundarios con el suministro sistémico son intolerables o la biodisponibilidad no es suficientemente alta.

25 En otras realizaciones, los presentes dispositivos intravesicales pueden usarse en otras cavidades corporales de un paciente. Por ejemplo, los dispositivos pequeños podrían implantarse en un espacio en la vagina, una cavidad gástrica, la cavidad peritoneal o cualquier cavidad ocular.

30 En una realización, se describe un método para administrar un fármaco a un paciente, que incluye las etapas de (1) implantar un dispositivo de suministro de fármacos intravesical en una cavidad corporal de un paciente comprendiendo el dispositivo de suministro de fármacos intravesical un cuerpo que incluye al menos un tubo que tiene una superficie exterior, una superficie interior y al menos un depósito definido dentro de la superficie interior del al menos un tubo, estando formado el al menos un tubo de un material elastomérico de modo que el tubo puede deformarse elásticamente para permitir la inserción intravesical del dispositivo de suministro de fármacos, una formulación de fármaco contenida en el al menos un depósito, una o más aberturas a través de la pared lateral del al menos un tubo, una membrana degradable dispuesta sobre o en cada una de la una o más aberturas para controlar el momento de liberación de la formulación de fármaco, y (2) liberar la formulación de fármaco del dispositivo de suministro de fármacos intravesical al interior de la cavidad corporal. En un ejemplo, la implantación se realiza haciendo pasar el dispositivo de suministro de fármacos intravesical, de forma lineal (por ejemplo, forma plegada o comprimida), a través de un catéter insertado en la uretra y el dispositivo se libera dentro de la vejiga. La patente estadounidense n.º 6.139.535 describe un método y un aparato para la colocación de un dispositivo médico en la vejiga a través de la uretra.

35 En una realización, el dispositivo de suministro de fármacos intravesical es no reabsorbible o en cualquier caso necesita retirarse tras la implantación. En tal caso, el método descrito en el párrafo anterior incluye además la etapa de (3) extraer el dispositivo de suministro de fármacos intravesical de la cavidad corporal tras la liberación del fármaco. Se conocen en la técnica dispositivos de recuperación especializados, o pueden producirse fácilmente, para este fin. La patente estadounidense n.º 5.499.997 describe un método y un aparato de agarre endoscópico.

45 En realizaciones preferidas, el dispositivo se administra (es decir, se implanta en) en la vejiga de un paciente y suministra de manera controlada una formulación de fármaco a la vejiga. En particular, la formulación de fármaco incluye uno o más fármacos útiles en el tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga, cistitis intersticial o alivio del dolor.

50 El presente método de tratamiento con el dispositivo de suministro de fármacos intravesical proporciona la liberación prolongada, continua, intermitente o periódica de una cantidad deseada de fármaco a lo largo de un periodo de tiempo deseado (predeterminado). En una realización, el dispositivo puede suministrar la dosis deseada de fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, 24 horas, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, o 20, 25, 30, 45, 60 ó 90 días, o más. La tasa de suministro y la dosificación del fármaco pueden seleccionarse dependiendo del fármaco que se está suministrando y de la enfermedad/estado que se está tratando. El uso de diferentes tasas de degradación y/o materiales excipientes, junto con la el número y el tamaño variantes de las aberturas en el dispositivo, puede usarse para adaptar el dispositivo para que tenga diferentes cinéticas de liberación.

55

Los dispositivos de implante pueden sujetarse dentro de la cavidad corporal, si es necesario en determinadas realizaciones, usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el dispositivo podría coserse (por ejemplo, a través de un anillo u otra parte del dispositivo) o usando un adhesivo no irritante, que podría ser biodegradable o no.

La presente invención puede entenderse adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

5 **Ejemplo 1: moldeo de una varilla de fármaco sólida**

10 Se fabricó una varilla sólida de formulación de fármaco para su uso en la carga de un vehículo de suministro de fármaco intravesical. Las etapas del procedimiento usadas en la fabricación de la varilla son tal como se ilustran en la figura 9. Se colocó el tubo de silicona en un bloque de elastómero y se sumergió un extremo del tubo en un vial que contenía una disolución acuosa sulfato de condroitina C (CS-C) al 25% en peso. Se hizo rodar una barra de cilindro a lo largo de la longitud del tubo de silicona para inducir el movimiento peristáltico del tubo, llenando de ese modo el tubo con la disolución de fármaco concentrada. Véase la figura 10. Se dejó secar la disolución de fármaco en el tubo durante la noche a temperatura ambiente hasta que se evaporó todo el agua, dejando una varilla sólida moldeada. Se extrajo la varilla sólida del tubo usando pinzas y constituía aproximadamente el 17% en volumen de la disolución original.

15 **Ejemplo 2: liberación del polisacárido del dispositivo con abertura de 300 micrómetros**

20 Se preparó un dispositivo de suministro de fármacos implantable usando un tubo de silicona que tenía un diámetro interior de 305 μm , un diámetro exterior de 635 μm , un grosor de pared de 165 μm y una longitud de 0,3 cm. Se perforó un orificio de liberación en el tubo de silicona usando ablación láser para producir una abertura que tenía un diámetro de aproximadamente 300 micrómetros. Se insertó una varilla sólida de 316 μg de sulfato de condroitina C (CS-C), preparada tal como se describió en el ejemplo 1, en el tubo de silicona y se taponó el tubo en ambos extremos. Se ancló el tubo y se sumergió en agua desionizada. Se recogieron alícuotas y se analizaron mediante un ensayo colorimétrico usando azul de 1,9-dimetil-metileno (DMMB) para determinar la concentración de CS-C liberado al agua desionizada. La figura 11 muestra el porcentaje de fármaco total liberado a lo largo de 25 horas.

Ejemplo 3: liberación de polisacárido del dispositivo con abertura de 50 micrómetros

25 Se repitió la prueba descrita en el ejemplo 2 usando un dispositivo que tenía una longitud de 2 cm, una abertura de 50 micrómetros y una carga de fármaco total de 1,97 mg de CS-C. La figura 12 muestra el porcentaje de fármaco total liberado a lo largo de 90 horas.

Ejemplo 4: liberación de polisacárido y lidocaína de dispositivos con abertura de 20 micrómetros

30 Se repitió la prueba descrita en el ejemplo 2 dos veces usando dispositivos que tenían una longitud de 1 cm y un orificio de precisión de 20 micrómetros instalado en un extremo del tubo (en lugar de un orificio perforado con láser en la pared lateral) cada uno para una carga de fármaco total de 890 μg de CS-C y 801 μg de clorhidrato de lidocaína. La figura 13 muestra el porcentaje de fármaco total liberado a lo largo de 160 horas, proporcionando perfiles de liberación tanto de sulfato de condroitina C como de clorhidrato de lidocaína.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de suministro de fármacos adecuado para la administración intravesical de un fármaco, pudiendo insertarse el dispositivo en la vejiga, comprendiendo el dispositivo:
 5 un cuerpo que comprende al menos un tubo hueco que tiene una superficie exterior, una superficie interior y al menos un depósito definido dentro del al menos un tubo hueco;
 una formulación de fármaco sólida o semisólida, que comprende al menos un fármaco, contenido en el al menos un depósito; y
 10 una o más aberturas a través de una pared lateral del al menos un tubo hueco o a través de un extremo del al menos un tubo hueco, proporcionando la una o más aberturas un paso para liberar el fármaco del dispositivo de suministro de fármacos,
 en el que el al menos un tubo hueco está formado de un material elastomérico y el dispositivo de suministro de fármacos puede deformarse elásticamente para permitir la inserción del dispositivo de suministro de fármacos en la vejiga, deformándose el dispositivo de suministro de fármacos desde una conformación inicial, expandida a una conformación alargada para el paso a través de un catéter, y tras el paso a través del catéter volviendo a su conformación inicial, expandida para facilitar la retención del dispositivo en la vejiga.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el material elastomérico es permeable al agua.
3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que tras la implantación, el agua permea a través del material elastomérico, entra en el depósito y se embebe por la formulación de fármaco para formar una disolución del al menos un fármaco que se dispensa a una tasa controlada fuera del dispositivo a través de la una o más aberturas.
- 20 4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el al menos un tubo hueco tiene una conformación anular.
5. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que la conformación anular es elíptica o toroidal.
- 25 6. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende dos o más tubos huecos conectados entre sí de modo lineal.
7. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el cuerpo comprende además uno o más salientes flexibles que facilitan la retención del dispositivo en una cavidad corporal.
8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el cuerpo comprende además al menos una característica de recuperación seleccionada del grupo que consiste en espiras, anillos y colas de cerdo.
- 30 9. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el material elastomérico comprende un polímero biocompatible.
10. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que el polímero biocompatible es una silicona.
11. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que el polímero biocompatible es reabsorbible.
- 35 12. Dispositivo según la reivindicación 1, que tiene una pluralidad de las aberturas en posiciones espaciadas en la pared lateral del al menos un tubo hueco.
13. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el diámetro de la una o más aberturas es de entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 300 μm .
14. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además una membrana degradable dispuesta sobre o en cada una de la una o más aberturas para controlar el momento de liberación del fármaco.
- 40 15. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el al menos un tubo comprende dos o más depósitos, identificándose los depósitos por la superficie interior del tubo y al menos una división.
16. Dispositivo según la reivindicación 15, en el que la al menos una división comprende un objeto esférico.
- 45 17. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la formulación de fármaco comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en clorhidrato de lidocaína, glicosaminoglicanos, polisulfato de pentosano, dimetilsulfóxido, sulfato de condroitina C, oxibutinina, mitomicina C o una combinación de los mismos.
18. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la formulación de fármaco y la dosis son eficaces para tratar el síndrome de la vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga o cistitis intersticial.

19. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la formulación de fármaco comprende un anestésico, un analgésico, un antibiótico o una combinación de los mismos.
20. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la formulación de fármaco comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 21. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el al menos un tubo hueco tiene un diámetro interior de entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 500 μm y un diámetro exterior de entre aproximadamente 600 μm y aproximadamente 900 μm .
22. Método de fabricación de un dispositivo de suministro de fármacos implantable según la reivindicación 1, comprendiendo el método:
- 10 sellar un material, que comprende un fármaco, dentro de un tubo hueco formado de un material permeable al agua u otro material biocompatible;
- proporcionar una o más aberturas en el tubo hueco, en la pared lateral del tubo, en un extremo del tubo o tanto en la pared lateral como en un extremo, para formar un dispositivo de suministro de fármacos intravesical; y
- 15 proporcionar que el dispositivo de suministro de fármacos intravesical esté configurado para tener una primera conformación que puede pasar a través de un catéter para su despliegue en una cavidad corporal y luego adoptar una segunda conformación que facilita la retención del dispositivo dentro de la cavidad corporal,
- 20 en el que el tubo está formado de un material elastomérico de modo que el tubo puede deformarse elásticamente para permitir la inserción intravesical del dispositivo de suministro de fármacos, pudiendo el dispositivo deformarse elásticamente desde su conformación inicial a una conformación tubular para el paso a través de un catéter, y tras el paso a través del catéter el dispositivo vuelve a su conformación inicial o expandida lo que facilita la retención del dispositivo en una cavidad corporal.
23. Método según la reivindicación 22, en el que el tubo incluye uno o más salientes flexibles que pueden extenderse desde el cuerpo en la segunda conformación.
- 25 24. Método según la reivindicación 22, en el que la etapa de formar una o más aberturas comprende perforar con láser uno más agujeros en la pared lateral del tubo.
25. Método según la reivindicación 22, en el que la etapa de sellar el material que comprende el fármaco en el tubo incluye una primera subetapa de cargar en el tubo un fármaco disuelto o disperso en un medio líquido, y una segunda etapa de eliminar el medio líquido para formar una varilla sólida o semisólida.
- 30 26. Método según la reivindicación 22, que comprende además formar una membrana degradable sobre o en cada una de las una o más aberturas para controlar el momento de liberación del fármaco a través de ella.

FIG. 1A

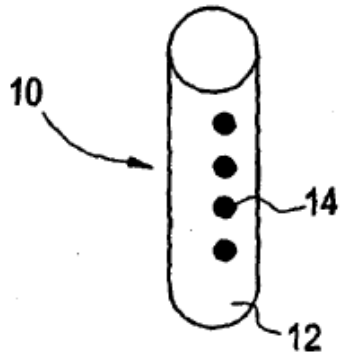


FIG. 1B

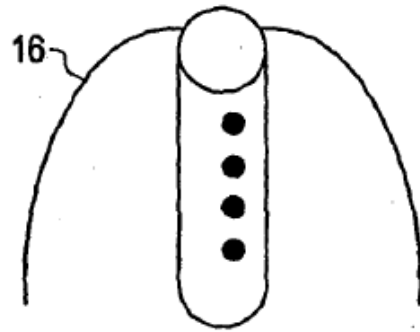


FIG. 2A

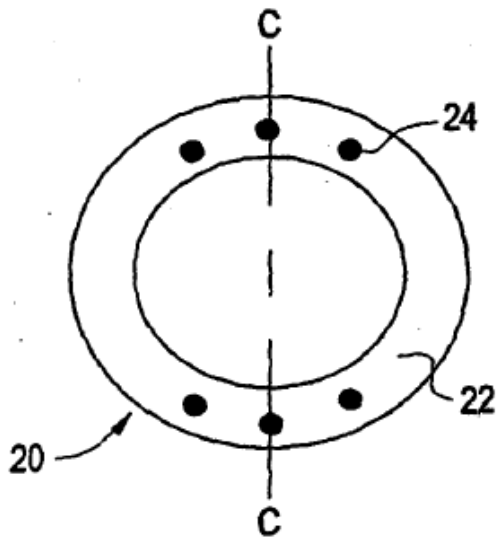


FIG. 2B

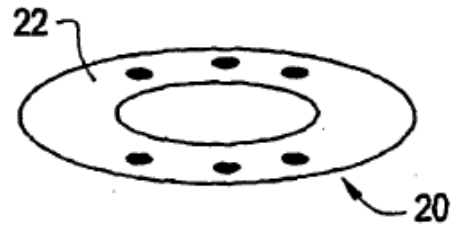


FIG. 2C

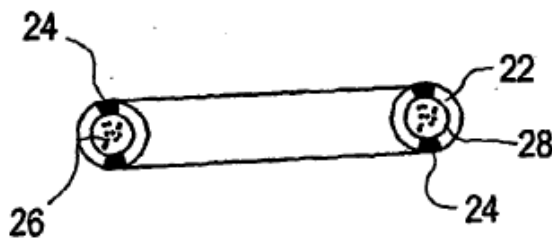


FIG. 3A

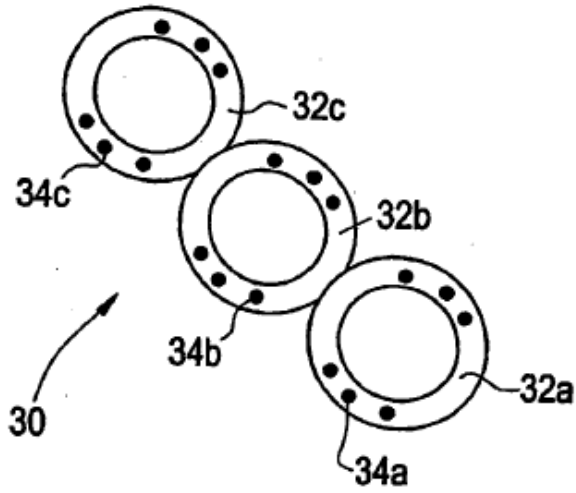


FIG. 3B

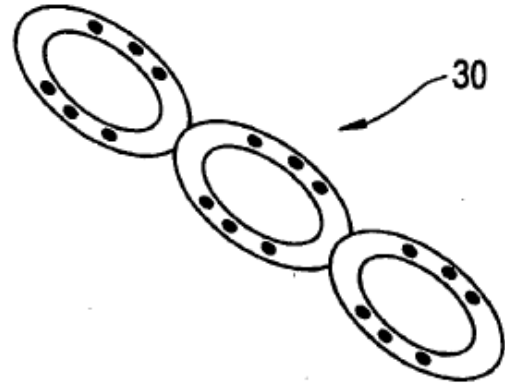


FIG. 4

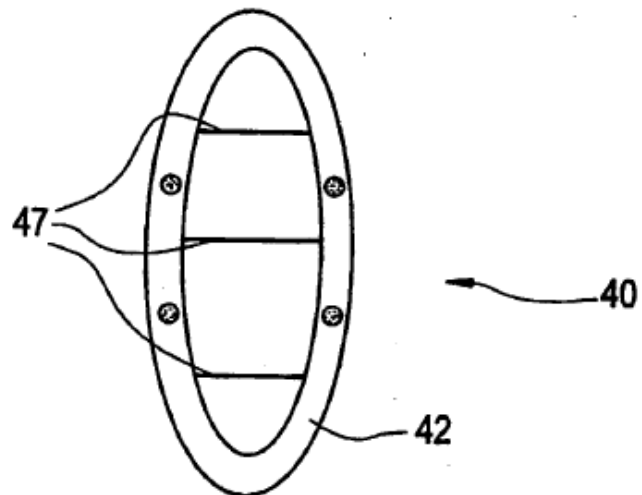


FIG. 5A

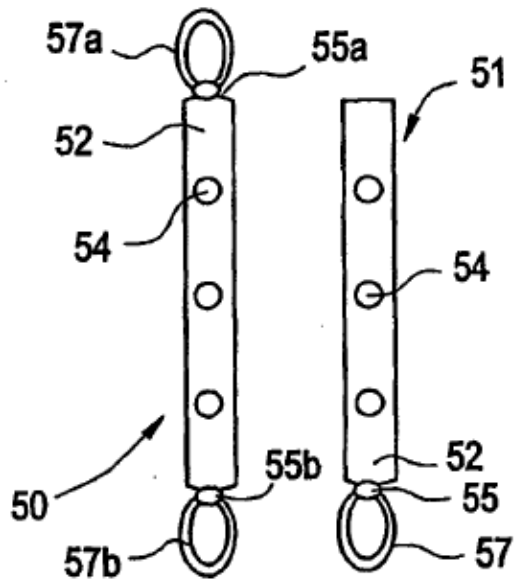


FIG. 5B

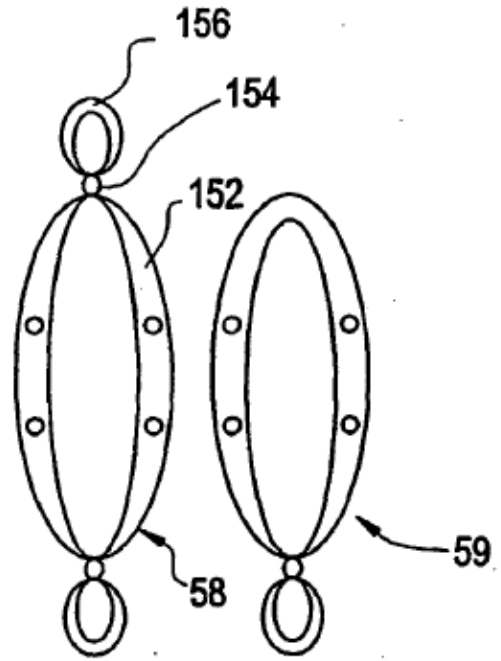


FIG. 6

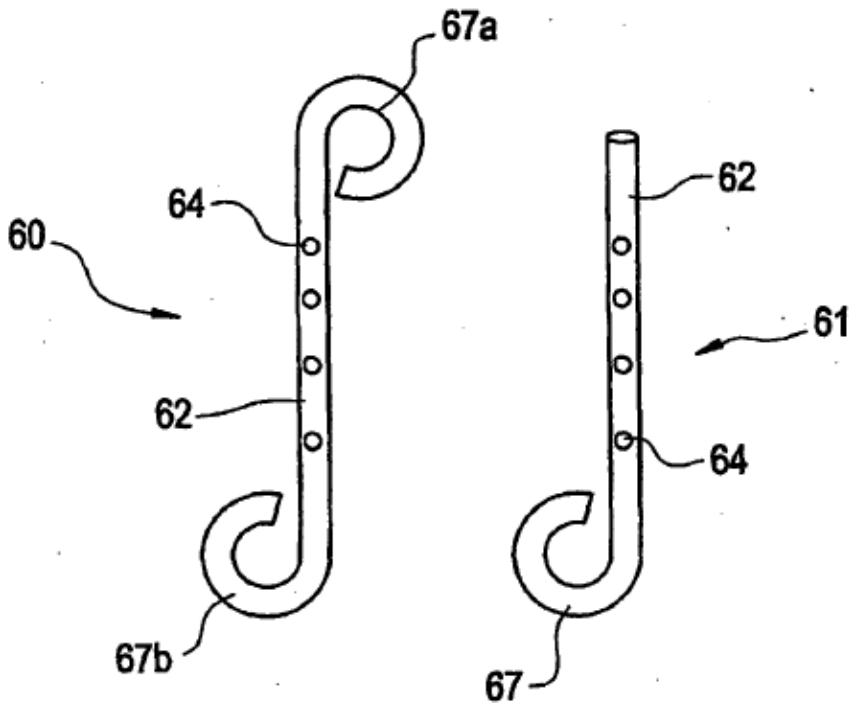


FIG. 7A

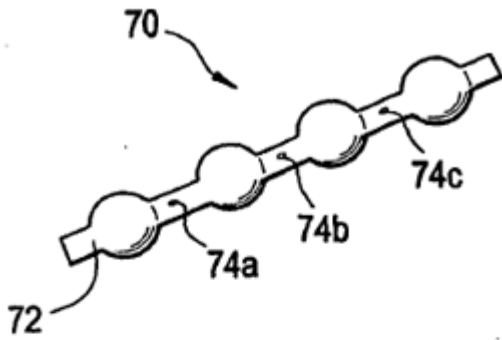


FIG. 7B

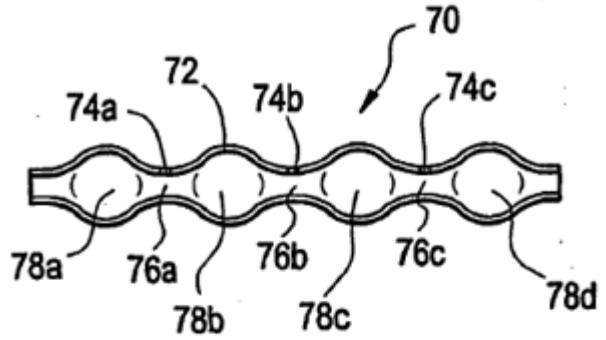


FIG. 8

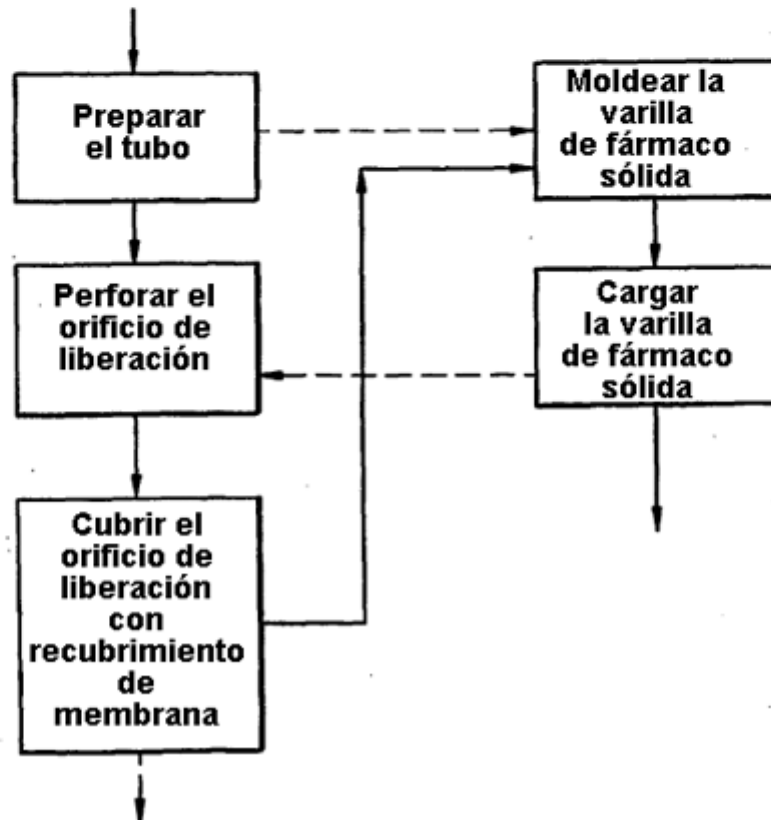


FIG. 9

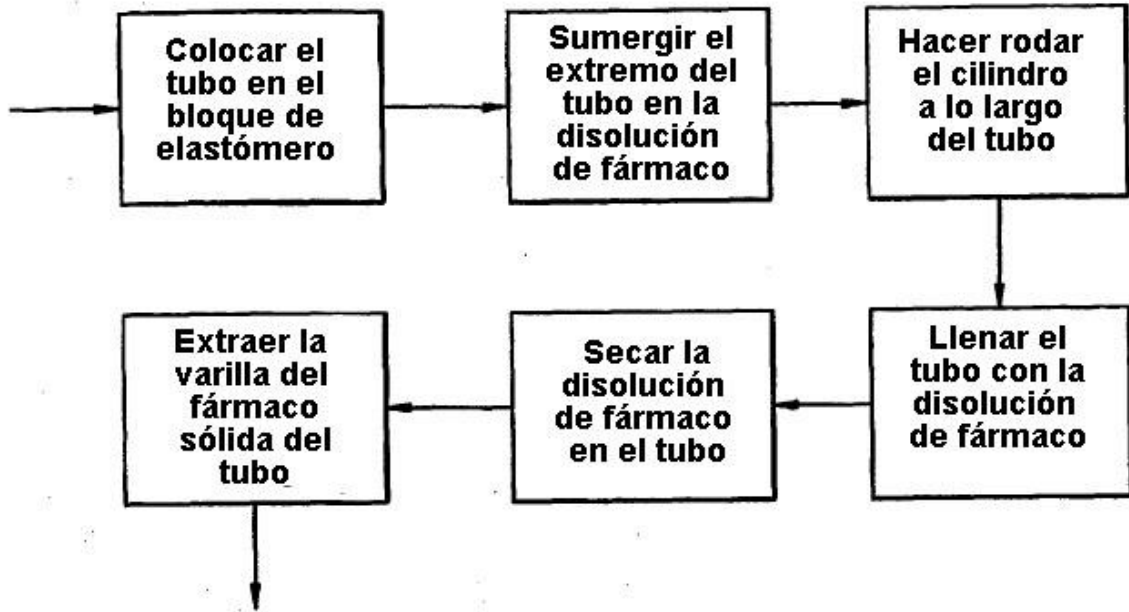


FIG. 10

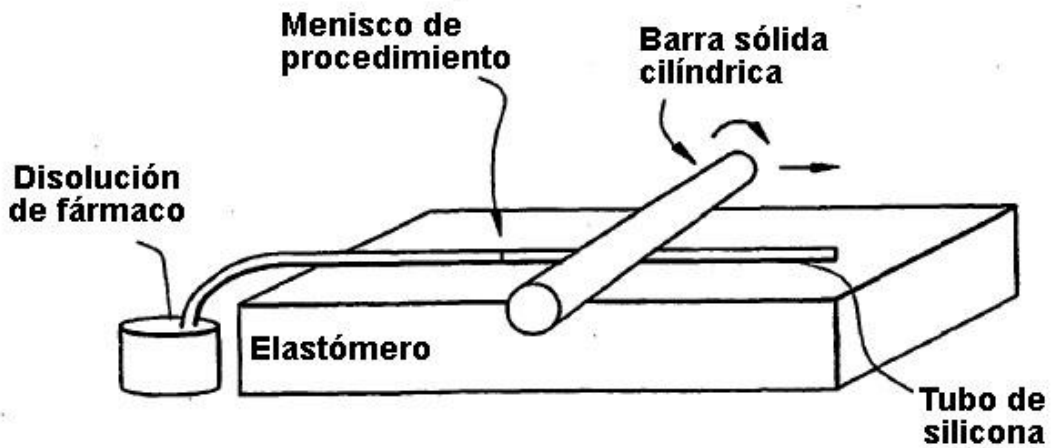


FIG. 11

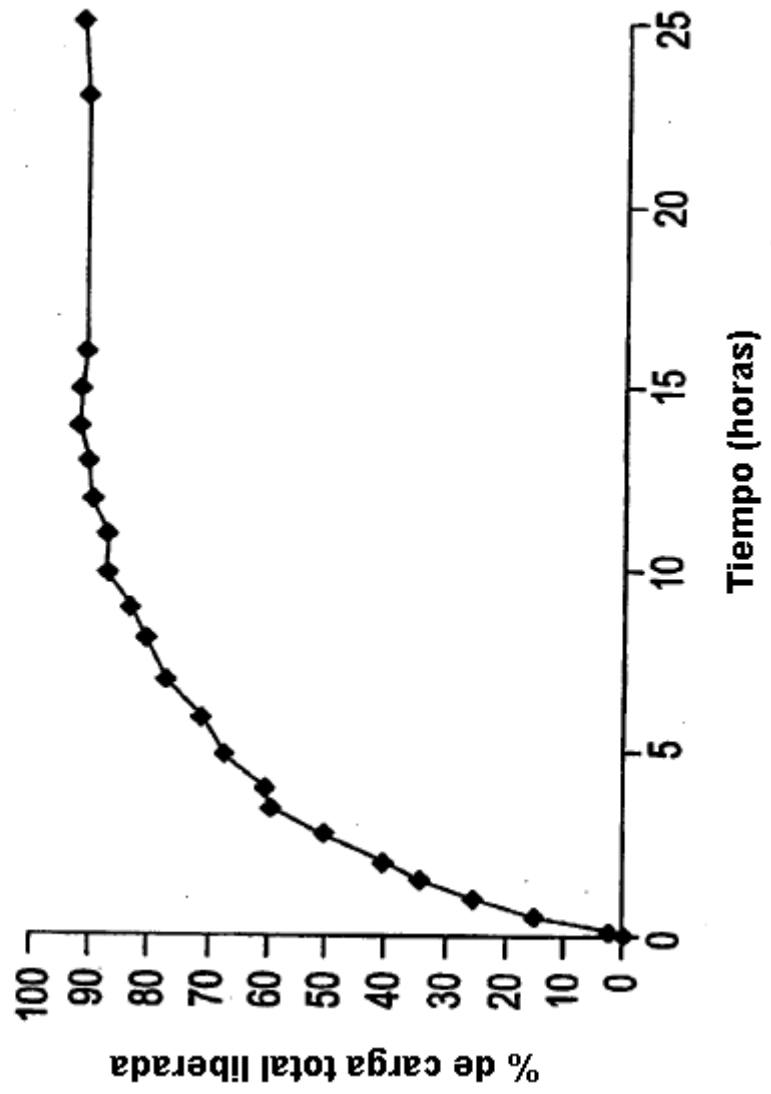


FIG. 12

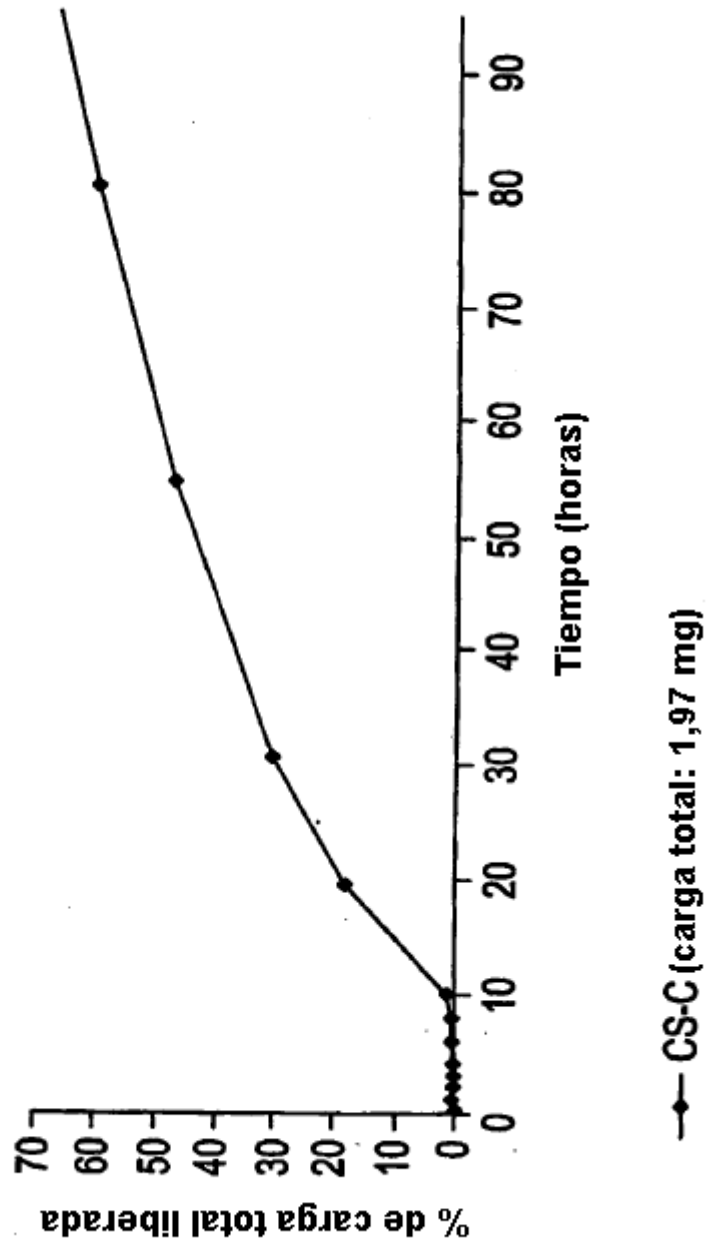


FIG. 13

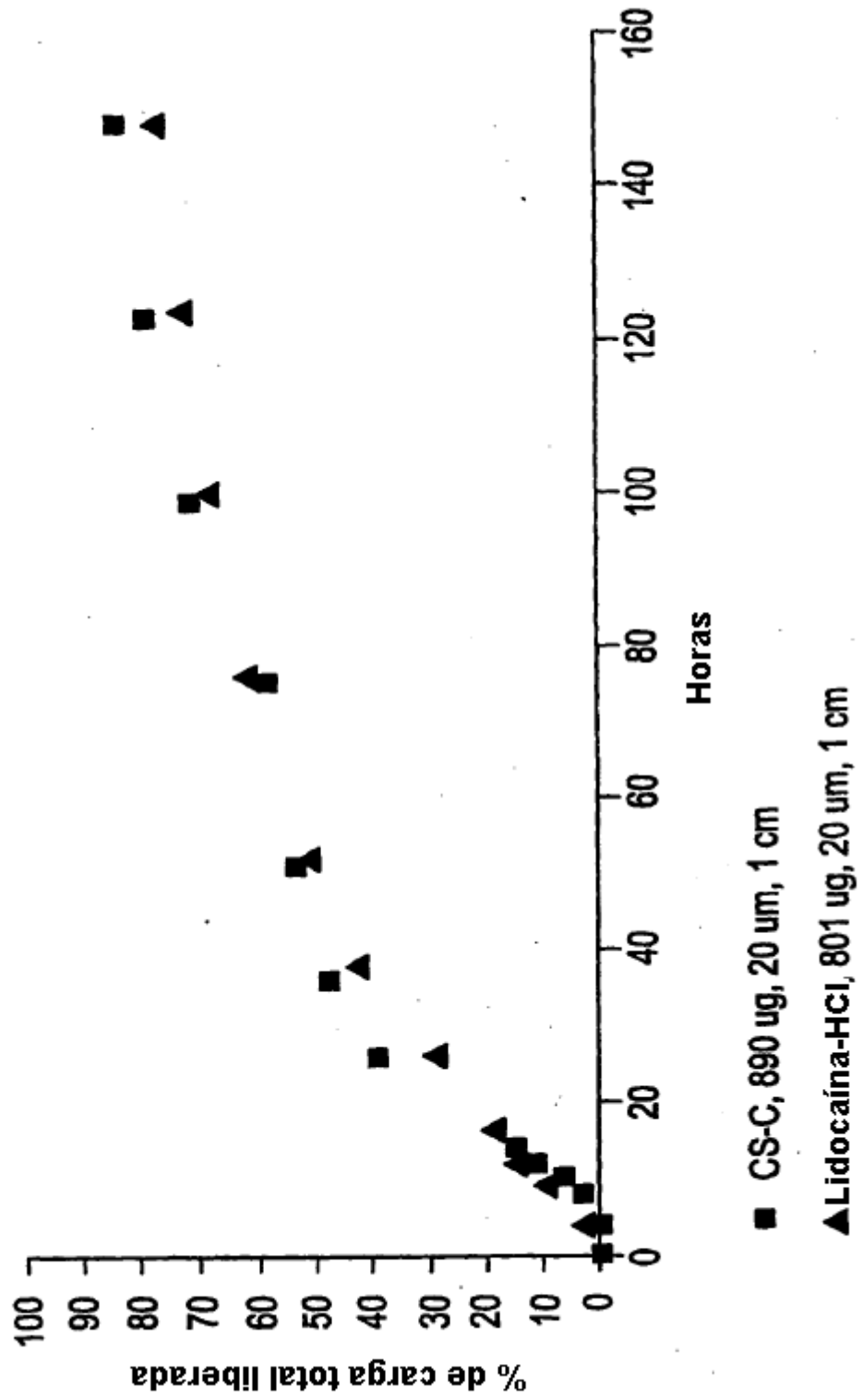


FIG. 14

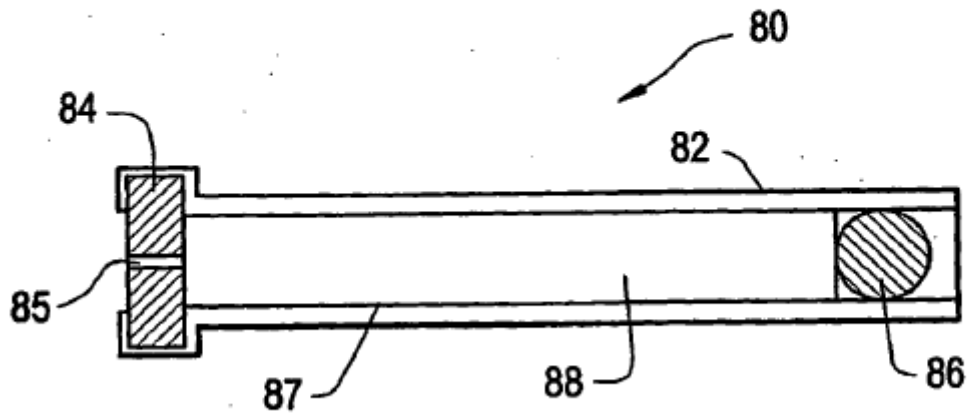


FIG. 15

