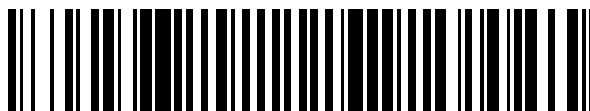


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 008**

51 Int. Cl.:

A61M 31/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10730007 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2445571**

54 Título: **Comprimidos farmacéuticos sólidos para dispositivos implantables para la administración de fármacos**

30 Prioridad:

26.06.2009 US US 220865 P

10.09.2009 US US 241382 P

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

16.04.2013

73 Titular/es:

TARIS BIOMEDICAL, INC. (100.0%)

99 Hayden Avenue Suite 100

Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

LEE, HEEJIN;

LARRIVEE-ELKINS, CHERYL;

DANIEL, KAREN DANIELLE y

HUTCHINS, III, BURLEIGH M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 401 008 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

Comprimidos farmacéuticos sólidos para dispositivos implantables para la administración de fármacos

Antecedentes

5 Esta divulgación se refiere generalmente al campo de la administración controlada de fármacos, y más particularmente al campo de los dispositivos médicos implantables para la liberación controlada de fármacos y formulaciones de fármacos para su uso con dispositivos médicos implantables.

10 Se han desarrollado diversos dispositivos y métodos para administrar localmente o regionalmente un fármaco para mitigar los problemas asociados con la administración sistémica de fármacos. Sin embargo, la administración local de un fármaco a algunos sitios de los tejidos se puede mejorar, particularmente con respecto a la administración prolongada de fármacos desde dispositivos que son menos invasivos e incómodos para el paciente.

15 Algunos tratamientos podrían mejorarse mediante la implantación de un dispositivo para la administración de fármacos en un lumen o cavidad corporal, tal como la vejiga. Por ejemplo, la cistitis intersticial (CI), el síndrome de la vejiga dolorosa (SVD) y la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (PC/SDPC) son trastornos dolorosos crónicos que a menudo son tratados administrando una solución de lidocaína a la vejiga mediante instilación, pero las frecuentes instilaciones requeridas para el alivio continuado implican molestias, incomodidad y el riesgo de infección asociado con la cateterización urinaria. De manera similar, los síntomas de la vejiga neurógena pueden ser tratados mediante la administración de fármacos a la vejiga a través de la cateterización intermitente, lo que conlleva, entre otros, los inconvenientes descritos anteriormente. Estos y otros tratamientos terapéuticos o profilácticos, incluidos los del dolor post-operatorio agudo, podrían beneficiarse de los dispositivos para la administración de fármacos para implantación en la vejiga, en particular cuando se necesita la administración de fármacos local o regional, como cuando los efectos secundarios de la administración sistémica de fármacos son intolerables o cuando la biodisponibilidad de la administración oral es demasiado baja.

25 Los dispositivos implantables para la administración de fármacos en la vejiga son conocidos, pero tienen una o más deficiencias. Algunos de tales dispositivos conocidos están cargados con una solución del fármaco, los cuales sólo son capaces de llevar y liberar una cantidad relativamente pequeña de fármaco de la que podría ser administrada en una forma menos voluminosa, tal como sin líquido disolvente o vehículo para el fármaco. Un ejemplo es el dispositivo de infusión UROS de Situs Corporation, como se divulga en los documentos US-6.171.298, US-6.183.461 y US-6.139.535, los cuales pueden ofrecer soluciones farmacéuticas para, por ejemplo, la oxibutinina para el tratamiento de la vejiga hiperactiva o la mitomicina C para el tratamiento del cáncer de vejiga. Sería deseable proporcionar sistemas y dispositivos para la administración de fármacos que proporcionen una mayor relación volumen del fármaco: volumen del dispositivo.

35 Las formas farmacéuticas sólidas convencionales están diseñadas principalmente para la administración oral y la administración sistémica, no para la administración local en la vejiga. Las formas sólidas de fármacos pueden no ser adecuadas para la carga en dispositivos implantables, particularmente en dispositivos diminutos de escala milimétrica o micrométrica, de tal manera que sea homogénea y repetible. Además, estas formas farmacéuticas sólidas no están diseñadas para ser esterilizadas ni para ser incorporadas en un envase estéril.

40 En consecuencia, existe necesidad de un dispositivo implantable para la administración de fármacos mejorado, por ejemplo, que sea lo suficientemente pequeño como para reducir la molestia y el dolor asociados con la implantación y la retención, que pueda reducir el número de procedimientos quirúrgicos o intervencionistas necesarios para la implantación y la administración del fármaco durante el período de tratamiento, que pueda proporcionar la administración controlada durante un período prolongado, que pueda contener una cantidad eficaz de fármaco durante el período de tiempo prolongado en un volumen de carga útil suficientemente pequeño y que pueda ser retenido en la vejiga u otra vesícula o lumen o sin excreción o eliminación hasta que la carga útil de fármaco se haya liberado al menos sustancialmente, incluso cuando el fármaco se administre durante un período de días o semanas.

45 **Resumen**

El documento WO 02/05800 A2 divulga composiciones de un polímero biocompatible que contiene un agente analgésico, incluyendo formulaciones para administración oral en la forma de cápsulas, comprimidos o similares, que comprende del 5 al 60 % de un agente analgésico, como la lidocaína u otro analgésico de tipo caína, en un polímero biodegradable.

50 El documento WO 2008/051889 A1 describe minicomprimidos de liberación rápida como un analgésico a largo plazo para la implantación en animales de laboratorio, con una carga del analgésico del 0,1 al 50 % en peso.

55 En un aspecto, se proporcionan comprimidos de fármaco adecuados para su uso en dispositivos médicos implantables. El comprimido sólido puede ser un comprimido. En una realización preferida, el comprimido es un minicomprimido. En algunos casos, cada comprimido farmacéutico puede tener una cara lateral cilíndrica que tiene una longitud de 1,5 mm a 4,7 mm y unas caras frontales planas, donde cada cara frontal tiene un diámetro desde 1,0 mm hasta 3,3 mm.

En una realización particular, el comprimido farmacéutico incluye un agente anestésico local. Por ejemplo, el agente anestésico local se puede seleccionar del grupo que consiste en aminoamidas, aminoésteres y combinaciones de los mismos. En un caso, el comprimido farmacéutico está en la forma de un comprimido sólido que tiene el agente anestésico local en una cantidad del 75 % o más. El anestésico local se puede seleccionar del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína, articaína, ropivacaína y combinaciones de las mismas. El comprimido farmacéutico puede contener entre el 75 % en peso y el 99 % en peso del agente anestésico local. El comprimido farmacéutico se puede elaborar por granulación del agente anestésico local en gránulos y después comprimiendo los gránulos en la forma de comprimido sólido.

El comprimido sólido puede incluir además uno o más excipientes, tales como un excipiente soluble en agua. El excipiente puede incluir un aglutinante. El aglutinante se puede seleccionar del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poloxámeros y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el aglutinante puede incluir polivinilpirrolidona. El excipiente puede incluir un lubricante. El lubricante se puede seleccionar entre el grupo que consiste en leucina, lauril sulfato sódico, estearato de sacarosa, ácido bórico, acetato de sodio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio, poli(etilenglicol) y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el lubricante puede incluir PEG 8000. En algunas realizaciones, el comprimido sólido puede incluir un lubricante y un aglutinante. Por ejemplo, el lubricante puede incluir entre el 5,5 % en peso y el 8,5 % en peso del comprimido sólido y el aglutinante puede incluir entre el 1 % en peso y el 5 % en peso del comprimido sólido. En algunas realizaciones, el lubricante puede incluir PEG 8000 y el aglutinante puede incluir polivinilpirrolidona.

El comprimido farmacéutico puede incluir uno o más excipientes solubles en agua, que son desde el 2 % en peso hasta el 25 % en peso del comprimido sólido. En algunas realizaciones, el comprimido farmacéutico puede incluir desde 3 mg hasta 40 mg de una base de lidocaína. En otras realizaciones, el comprimido farmacéutico puede incluir desde 3 mg hasta 40 mg de una sal soluble en agua de lidocaína.

En otro aspecto, un dispositivo implantable para la administración de fármacos incluye uno o más de los comprimidos farmacéuticos y una carcasa biocompatible que contiene el uno o más comprimidos de fármaco. El dispositivo puede dimensionarse y configurarse para la inserción intravesical. El dispositivo puede incluir además un armazón de retención funcionalmente conectado a la carcasa. En algunas realizaciones de tal dispositivo, la carcasa puede dimensionarse, configurarse y construirse para la inserción intravesical. La carcasa puede incluir al menos un orificio a través del cual el fármaco se libera de la forma farmacéutica, que se solubiliza *in vivo*, por presión osmótica, difusión, o una combinación de los mismos. El dispositivo puede tener desde 10 hasta 100 de los minicomprimidos alineados en la carcasa. El dispositivo puede incluir además un armazón de retención funcionalmente conectado con la carcasa.

En todavía otro aspecto, se proporciona un método para fabricar un comprimido farmacéutico sólido. El método puede incluir (i) combinar un fármaco en forma de partículas con al menos un excipiente soluble para formar una composición y (ii) comprimir la composición para formar un comprimido farmacéutico sólido.

En realizaciones particulares, una forma farmacéutica del fármaco incluye partículas comprimidas de un fármaco, estando las partículas comprimidas en la forma de un minicomprimido que es mayor del 70 % en peso del fármaco, siendo el resto al menos un excipiente. En realizaciones de la forma farmacéutica del fármaco, el fármaco y al menos un excipiente son solubles en agua. La forma farmacéutica del fármaco puede ser desde el 85 % en peso hasta el 95 % en peso del fármaco. Los minicomprimidos pueden ser cada uno de ellos sustancialmente cilíndricos con caras frontales planas.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista en planta de una realización de un dispositivo para la administración de fármacos.
 La FIG. 2 es una vista en planta del dispositivo para la administración de fármacos mostrado en la FIG. 1, que ilustra el dispositivo para la administración de fármacos en el interior de un instrumento de implantación.
 La FIG. 3 es una vista en planta de otra realización de un dispositivo para la administración de fármacos.
 La FIG. 4 es una vista en planta del dispositivo para la administración de fármacos mostrado en la FIG. 3, que ilustra el dispositivo para la administración de fármacos en el interior de un instrumento de implantación.
 La FIG. 5 ilustra vistas transversales de una realización del dispositivo para la administración de fármacos mostrado en la FIG. 3, donde las FIGS. 5A y 5B ilustran diferentes ubicaciones de una abertura.
 La FIG. 6 es una vista en perspectiva de una realización de un comprimido farmacéutico sólido para la implantación o inserción intravesical.
 La FIG. 7 es una ilustración que muestra el tamaño de un ejemplo de dispositivo para la administración de fármacos en comparación con una aproximación de la región del trigono vesical.
 La FIG. 8 ilustra una realización de una porción del depósito de fármaco, en el que la FIG. 8A es una vista en planta y la FIG. 8B es una vista lateral en sección transversal.
 La FIG. 9 ilustra formas de ejemplo para un armazón de retención de un dispositivo para la administración de fármacos.
 La FIG. 10 ilustra ejemplos de configuración para los dispositivos de administración de fármacos que tienen al menos una porción para la administración del fármaco y una porción para el armazón de retención.
 La FIG. 11 es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un método de fabricación de un comprimido

farmacéutico sólido.

La FIG. 12 es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un método de fabricación de un dispositivo para la administración de fármacos.

5 La FIG. 13 es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un método de carga de un dispositivo para la administración de fármacos con unidades de fármaco.

La FIG. 14 es una vista lateral de una realización de un sistema para la carga de un dispositivo para la administración de fármacos con comprimidos de fármaco.

La FIG. 15 es un esquema de otra realización de un sistema para la carga de un dispositivo para la administración de fármacos con unidades de fármaco.

10 La FIG. 16 es una vista en perspectiva de otra realización de un sistema para la carga de un dispositivo para la administración de fármacos con unidades de fármaco.

La FIG. 17 es una vista transversal de la realización del sistema para la carga de un dispositivo para la administración de fármacos mostrado en la FIG. 16.

La FIG. 18 ilustra un método de implantación de un dispositivo para la administración de fármacos.

15 La FIG. 19 es una vista sagital de un paciente de sexo masculino, que ilustra un dispositivo para la administración de fármacos que sale de un instrumento de implantación en la vejiga del paciente.

Descripción detallada

20 Se proporcionan dispositivos implantables que se puedan desplegar o implantar, en un lumen o una cavidad corporal de un paciente, tales como la vejiga o en otro sitio genitourinario, para la liberación de uno o más fármacos durante un período prolongado. También se divulgan formas farmacéuticas para su uso con dichos dispositivos junto con los sistemas y métodos de fabricación de tales formas farmacéuticas y sistemas y métodos de carga de tales formas farmacéuticas en los dispositivos implantables. Los dispositivos, los métodos y las formas farmacéuticas descritas en la presente memoria son mejores en comparación con los descritos en la publicación US-2009/0149833, publicada el 11 de junio de 2009.

25 El dispositivo implantable está diseñado para la implantación en y la retención dentro de una parte del cuerpo, tal como la vejiga. El dispositivo puede ser flexible de manera que el dispositivo pueda ser deformado para la inserción, sin embargo, una vez implantado el dispositivo puede resistir la excreción en respuesta a las fuerzas de la micción o de otras fuerzas. En realizaciones particulares, un dispositivo implantable para la administración de fármacos se carga con uno o más fármacos en la forma de un número de unidades de fármaco sólido, tales como comprimidos o gránulos. El uso de formulaciones de fármaco sólido permite (i) reducir el tamaño de un dispositivo implantable que administra una carga útil seleccionada (por ejemplo, la masa de fármaco) o (ii) aumentar la carga útil que se puede administrar desde un dispositivo de un tamaño seleccionado o (iii) una combinación de los mismos.

30 Ventajosamente, el dispositivo cargado con el fármaco en una realización preferida es flexible o deformable, a pesar de estar cargado con fármaco sólido, ya que cada unidad de fármaco puede moverse con referencia a las unidades de fármaco adyacentes. En particular, los intersticios o huecos entre las unidades de fármaco individuales pueden formar relieves que permiten la deformación del dispositivo, permitiendo a la vez que las unidades de fármaco individuales conserven su forma sólida. En una realización, el fármaco sólido se carga en el dispositivo para la administración de fármacos colocando una o más unidades de fármaco cerca de una entrada en el dispositivo para la administración de fármacos y conduciendo las unidades de fármaco en el dispositivo para la administración de fármacos utilizando una fuente de gas presurizado, tal como presionando un jeringa de aire en comunicación fluida con el dispositivo. Por ejemplo, los fármacos pueden estar alineados en serie en el interior estrecho y alargado de un depósito de fármaco.

35 En realizaciones particulares, el dispositivo para la administración de fármacos es pequeño, de forma que sea lo suficientemente pequeño para ser insertado a través de un instrumento de implantación que se extiende a través de la uretra hasta la vejiga. Un dispositivo de este tipo puede ser cargado con comprimidos de fármaco sólidos que son "minicomprimidos" de tamaño reducido. En una realización preferida, los comprimidos de fármaco son sustancialmente más pequeños que los comprimidos de fármaco convencionales y a diferencia de los comprimidos convencionales que tienden a tener una forma aplanada, los comprimidos de fármaco pueden ser altos y alargados y/o pueden tener caras frontales planas, en lugar de convexas. Los comprimidos de fármaco también pueden estar constituidos principalmente por fármaco y pocos o ningún excipiente, de modo que los comprimidos de fármaco contienen una gran cantidad de fármaco teniendo en cuenta el tamaño del comprimido. El dispositivo para la administración de fármacos puede controlar la liberación del fármaco en el cuerpo, y por lo tanto, el comprimido farmacéutico puede incluir pocos o ningún excipiente que controlen la liberación del fármaco. En su lugar, los excipientes presentes en los comprimidos de fármaco pueden estar presentes principalmente o completamente para facilitar el procedimiento de formación de comprimidos. Por lo tanto, el dispositivo puede proporcionar una carga útil de fármaco muy alta en volumen o peso, tal como al menos el 50 % en peso de fármaco, en comparación con los dispositivos intravesicales conocidos, tales como las esponjas o estructuras de espuma reticuladas que se pueden cargar tan sólo con del 1 al 10 % en peso de fármaco.

40 En realizaciones particulares, el dispositivo para la administración de fármacos puede administrar lidocaína u otro análogo de la cocaína localmente en la vejiga durante un período de tiempo relativamente prolongado para el tratamiento de un trastorno, tal como la CI/SVD, vejiga neurógena, o dolor, tal como dolor posoperatorio. En tales

realizaciones, el dispositivo se puede cargar con lidocaína en forma sólida, tal como en la forma de un número discreto de comprimidos de fármaco. Se proporcionan composiciones de tales comprimidos de fármaco sólidos, junto con los métodos de fabricación de los mismos.

5 El dispositivo puede ser implantado de manera no quirúrgica y puede administrar fármaco mucho después de finalizar el procedimiento de implantación, tanto de forma pasiva como localmente. Cuando se implanta en la vejiga, el dispositivo supera muchas de las deficiencias de los tratamientos convencionales, como la administración por instilación, que debe repetirse; la administración mediante dispositivos convencionales, los cuales deben ser rellenos una vez implantados; la administración mediante catéteres, que proporcionan una vía para que las bacterias migren hacia el interior de la vejiga y la administración sistémica, con el riesgo asociado de efectos secundarios y de administración reducida del fármaco en el sitio de destino. Por el contrario, el presente dispositivo se puede implantar de una vez y puede liberar el fármaco durante un período prolongado sin necesidad de cirugía o intervenciones frecuentes, reduciendo la oportunidad de infección y los efectos secundarios, aumentando la cantidad de fármaco administrado a nivel local o regional en la vejiga y mejorando la calidad de vida del paciente durante el procedimiento de tratamiento.

15 I. El dispositivo implantable para la administración de fármacos

El dispositivo para la administración de fármacos incluye por lo general dos partes o porciones principales: la porción del depósito de fármaco y la porción del almacén de retención. La porción del depósito de fármaco puede contener el fármaco a administrar en el cuerpo y la porción del almacén de retención puede facilitar la retención del dispositivo en el cuerpo.

20 Un ejemplo de realización de un dispositivo para la administración de fármacos **100** se ilustra en la **FIG. 1**. El dispositivo **100** incluye una porción del depósito de fármaco **102** y una porción del almacén de retención **104**. La porción del depósito de fármaco **102** está unida a puntos discretos en la porción del almacén de retención **104** aunque por otra parte está separada o espaciada de la porción del almacén de retención **104**. En la **FIG. 1**, el dispositivo **100** se muestra en una forma relativamente expandida adecuada para la retención en el cuerpo y en la **FIG. 2** el dispositivo **100** se muestra en una forma con un perfil relativamente más bajo para su implantación a través del canal **200** de un instrumento de implantación, tal como un cistoscopio u otro catéter. Tras la implantación en el cuerpo, el dispositivo **100** puede asumir la forma relativamente expandida para retener el dispositivo para la administración de fármacos en la cavidad corporal o el lumen.

30 Para los fines de esta divulgación, la expresión "forma con un perfil relativamente más alto" o "retención de la forma" generalmente se refiere a cualquier forma adecuada para retener el dispositivo en el lugar de implantación deseado, incluyendo pero sin limitarse a la forma de *pretzel* (figura de masa horneada en forma de doble lazo) mostrada en la **FIG. 1** que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga. Asimismo, la expresión "forma con un perfil relativamente más bajo" o "forma de implantación" generalmente se refiere a cualquier forma adecuada para implantar el dispositivo para la administración de fármacos en el cuerpo, incluyendo la forma lineal o alargada mostrada en la **FIG. 2** que es adecuada para la implantación del dispositivo a través del canal de trabajo del catéter, cistoscopio u otro instrumento de implantación posicionado en un lumen del cuerpo, tal como la uretra. En una realización, el dispositivo para la administración de fármacos asume naturalmente la forma relativamente expandida, en cuyo caso el dispositivo puede ser deformado, ya sea manualmente o con la ayuda de un aparato externo, en la forma con un perfil relativamente más bajo para su inserción en el cuerpo y una vez implantado el dispositivo puede volver espontáneamente o naturalmente a la forma inicial, relativamente expandida para la retención en el cuerpo.

40 En particular, la porción del almacén de retención puede incluir un almacén de retención que retiene el dispositivo en el cuerpo, como por ejemplo en la vejiga. El almacén de retención puede tener un cierto límite y módulo elástico que permite que el dispositivo sea introducido en el cuerpo en una forma con un perfil relativamente más bajo, pero que luego permite que el dispositivo vuelva a la forma relativamente expandida una vez dentro del cuerpo. El dispositivo también puede tener un módulo elástico suficiente para impedir que el dispositivo adopte la forma con un perfil relativamente más bajo una vez implantado, con el fin de limitar o evitar la expulsión accidental del dispositivo del cuerpo en virtud de las fuerzas esperadas. Por ejemplo, las características del almacén de retención se pueden seleccionar para facilitar la retención del dispositivo en la forma relativamente expandida a pesar de las fuerzas esperadas en la vejiga, tales como las fuerzas hidrodinámicas asociadas con la micción o contracción del músculo detrusor. Por lo tanto, la expulsión de la vejiga se ve dificultada o impedida de manera que el dispositivo puede administrar un fármaco en la vejiga durante un período de tiempo prolongado. Una configuración de este tipo facilita la administración de un fármaco, tal como lidocaína en la vejiga durante un período prolongado para el tratamiento de trastornos, tales como cistitis intersticial, vejiga neurógena, o dolor, entre otros.

55 La **FIG. 3** ilustra otro ejemplo de realización de un dispositivo para la administración de fármacos **300** que tiene una porción del depósito de fármaco **302** y una porción del almacén de retención **304** y la **FIG. 4** ilustra el dispositivo **300** en un canal de trabajo **402** de un instrumento de implantación **400**. Las porciones depósito de fármaco y almacén de retención **302**, **304** del dispositivo para la administración de fármacos **300** están alineadas longitudinalmente y están acopladas uno a la otra a lo largo de su longitud.

En particular, el dispositivo para la administración de fármacos **300** incluye un cuerpo de dispositivo elástico o

flexible **306** que define un interior del depósito de fármaco **308** y un interior del almacén de retención **310**. El interior del depósito de fármaco **308** está diseñado para alojar una formulación de fármaco, tal como un número de comprimidos de fármaco sólidos **312**, para formar la porción del depósito de fármaco **302**. El interior del almacén de retención **310** está diseñado para albergar un almacén de retención **314** para formar la porción del almacén de retención **304**. Los lúmenes ilustrados **308**, **310** son discretos entre sí, aunque son posibles otras configuraciones.

Como se muestra en las vistas transversales de la **FIG. 5**, el cuerpo del dispositivo **306** incluye un tubo o pared **322** que define el interior del depósito de fármaco **308** y un tubo o pared **324** que define el interior del almacén de retención **310**. Los tubos **322**, **324** y los lúmenes **308**, **310** pueden ser sustancialmente cilíndricos, teniendo el interior del depósito de fármaco **308** un diámetro relativamente mayor que el interior del almacén de retención **310**, aunque se pueden seleccionar otras configuraciones teniendo en cuenta, por ejemplo, la cantidad de fármaco a administrar, el diámetro del almacén de retención y las consideraciones para la implantación, tales como el diámetro interior del instrumento de implantación. El cuerpo del dispositivo **306** puede formarse integralmente, tal como mediante moldeo o extrusión, aunque es posible la construcción y ensamblaje por separado de los tubos **322**, **324**. La pared **324** que define el interior del almacén de retención **310** puede extenderse a lo largo de toda la longitud de la pared **322** que define el interior del depósito de fármaco **308**, de modo que el interior del almacén de retención **310** tiene la misma longitud **que** el interior del depósito de fármaco **308** mostrado, aunque en otras realizaciones una de las paredes puede ser más corta que la otra pared. Además, en la realización ilustrada las dos paredes **322**, **324** están unidas a lo largo de toda la longitud del dispositivo, aunque puede emplearse una unión intermitente.

Como se muestra en la **FIG. 3**, el interior del depósito de fármaco **308** se carga con un número de unidades de fármaco **312** en una disposición en serie. Por ejemplo, se pueden cargar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 unidades de fármaco **312**, tal como entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 unidades de fármaco **312** o, más particularmente entre aproximadamente 50 y 60 unidades de fármaco **312**. Sin embargo, se puede usar cualquier número de unidades de fármaco. El interior del depósito de fármaco **308** incluye una entrada **330** y una salida **332**, que se muestran como aberturas relativamente circulares en los extremos opuestos del interior del depósito de fármaco **308**. La entrada **330** proporciona entrada para las unidades de fármaco **312** que se han de colocar en el interior del depósito de fármaco **308** durante la carga y ensamblaje de dispositivo, tal como por un flujo de gas presurizado, en cuyo caso la salida **332** proporciona salida para el flujo de gas presurizado para escapar del interior del depósito de fármaco **308**. Una vez que las unidades de fármaco **312** se cargan, al menos dos tapones terminales **320** bloquean la entrada **330** y la salida **332**. Los tapones terminales **320** pueden ser tapones cilíndricos insertados en la entrada **330** y la salida **332**, teniendo cada uno un diámetro exterior ligeramente mayor que el diámetro interior del interior del depósito de fármaco **308** de modo que los tapones sustancialmente cierran la entrada **330** o la salida **332** y están perfectamente retenidos en posición. En algunos casos, se pueden colocar varios tapones terminales **320** en la entrada **330** o en la salida **332**. Los tapones terminales **320** también se pueden omitir, en cuyo caso la entrada **330** y la salida **332** se pueden cerrar con un material, tal como un adhesivo, que se coloca en el interior del depósito de fármaco **308** en forma procesable y que se cura en el mismo.

En algunas realizaciones, los comprimidos de fármaco **312** pueden no llenar el interior de depósito de fármaco **308** entero. En tales realizaciones, se puede utilizar un material de relleno para llenar el resto del interior del depósito de fármaco **308**. Por ejemplo, los comprimidos de fármaco **312** se pueden cargar en una porción central del interior del depósito de fármaco **308** y el material de relleno se puede ser cargar en las porciones de los extremos restantes del interior del depósito de fármaco **308**. El material de relleno puede ser insertado en las porciones terminales del interior del depósito de fármaco **308** después de que el interior se llene con los comprimidos de fármaco **312**. El material de relleno puede ser un material adhesivo polimérico, tal como un adhesivo de silicona. El adhesivo se puede colocar en el interior del depósito de fármaco **308** en forma procesable y que se cura en el mismo. Los adhesivos adecuados pueden curar a temperatura ambiente o en respuesta a un estímulo externo, tal como calor. Un ejemplo de un adhesivo de silicona adecuado es MED3-4213 de Nusil Technology LLC. En algunos casos, el material de relleno puede incluir la entrada **330** y la salida **332**, en cuyo caso se pueden proporcionar o no los tapones terminales **320**. El material de relleno también pueden ser varios tapones terminales **320** insertados en las porciones terminales del interior del depósito de fármaco **308**.

Una vez que se cargan las unidades de fármaco **312**, se pueden formar intersticios **316** o huecos entre unidades de fármaco **312** adyacentes. Los intersticios **316** o huecos pueden servir como relieves que se adaptan a la deformación o movimiento del dispositivo **300**, permitiendo al mismo tiempo que las unidades de fármaco **312** individuales conserven su forma sólida durante el almacenamiento y la implantación. Por lo tanto, el dispositivo para la administración de fármacos **300** puede ser relativamente flexible o deformable, a pesar de ser cargado con un fármaco sólido, ya que cada unidad de fármaco **312** puede moverse con referencia a las unidades de fármaco **312** adyacentes. A lo largo de la longitud del interior del dispositivo de fármaco **308** del dispositivo, las unidades de fármaco **312** pueden tener la misma composición o pueden variar en composición y en algunos casos, unidades de fármaco **312** de diferentes composiciones pueden estar en depósitos distintos que están separados, ya sea axialmente o radialmente, a lo largo de la longitud del interior del depósito de fármaco **308**.

El interior del almacén de retención **310** se carga con el almacén de retención **314**, el cual puede ser un alambre elástico formado de nitinol u otro material superelástico o con memoria de forma. El almacén de retención **310** puede configurarse para que regrese espontáneamente hasta una forma de retención, tal como la forma "*pretzel*" ilustrada

u otra forma enroscada.

El material utilizado para formar el cuerpo del dispositivo **306** puede ser elástico o flexible para permitir el movimiento del dispositivo **300** entre las formas de implantación y retención. Cuando el dispositivo está en la forma de retención, la porción del armazón de retención **304** tiende a quedar dentro de la porción del depósito de fármaco **302** mostrada, aunque la porción del armazón de retención **304** se puede colocar dentro, fuera, por encima o por debajo de la porción del depósito de fármaco **302** en otros casos. El material flexible también permite que el cuerpo del dispositivo **306** se flexione hacia el exterior o se expanda circunferencialmente en respuesta a un flujo de gas presurizado a través del interior del depósito de fármaco **308** durante la carga del fármaco, como se describe a continuación. El material utilizado para formar el cuerpo del dispositivo **306** también puede ser permeable al agua o poroso, de modo que el líquido solubilizante puede entrar en la porción del depósito de fármaco **302** para solubilizar las unidades de fármaco **312** una vez que el dispositivo se implanta. Por ejemplo, se puede usar silicona u otro material elastomérico biocompatible.

Aunque no se muestra en la **FIG. 1**, el dispositivo para la administración de fármacos **100** se puede cargar con unidades de fármaco similares y se pueden formar intersticios o huecos entre las unidades de fármaco de manera que el dispositivo **100** sea flexible.

En una realización en la que el dispositivo para la administración de fármacos está diseñado para ser implantado en la vejiga, el dispositivo para la administración de fármacos está diseñado para ser insertado en (y opcionalmente recuperar de) la vejiga a través de la uretra cistoscópicamente. Por lo tanto, el dispositivo puede dimensionarse y configurarse para que encaje en un camino estrecho tubular de un instrumento de implantación, tal como un catéter o un cistoscopio. Generalmente, un cistoscopio para un humano adulto tiene un diámetro exterior de aproximadamente 5 mm y un canal de trabajo tiene un diámetro de aproximadamente 2,4 mm. Por lo tanto, el dispositivo puede tener un tamaño relativamente pequeño. Por ejemplo, cuando el dispositivo se deforma elásticamente a la forma con un perfil relativamente más bajo, el dispositivo para un paciente adulto puede tener un diámetro exterior total que es menor que aproximadamente 2,6 mm, tal como menos de aproximadamente 2,4 mm. Para los pacientes pediátricos, las dimensiones del dispositivo pueden ser más pequeñas, tales como proporcionalmente más pequeñas basadas en las diferencias anatómicas de tamaño y/o en las diferencias entre las formas farmacéuticas para pacientes adultos y pediátricos.

Además de permitir la inserción, el tamaño relativamente pequeño del dispositivo también puede reducir la incomodidad del paciente y el traumatismo para la vejiga. Por ejemplo, el tamaño relativamente pequeño del dispositivo puede reducir la irritación del trigono vesical, que es responsable de crear la sensación de urgencia de micción. Sin embargo, el tamaño total del dispositivo es mayor que el área del trigono vesical, de modo que el dispositivo no puede quedar confinado o atrapado dentro de la zona del trigono. Por ejemplo, una vejiga de un humano adulto tiene generalmente una capacidad de alrededor de 500 ml y puede tener un diámetro de unos 12,6 cm cuando está llena. La región del trigono se puede aproximar a un triángulo que tiene un vértice superior que representa el cuello de la vejiga y dos vértices inferiores que representan los orificios ureterales. La **FIG. 7** muestra un ejemplo de triángulo **T** que se aproxima al trigono de un varón adulto. En un varón, la distancia desde el cuello de la vejiga a uno de los orificios ureterales es de aproximadamente 2,75 cm y la distancia entre los dos orificios ureterales es de unos 3,27 cm. Así, en la **FIG. 7**, la distancia desde el vértice superior a cualquiera de los vértices inferiores es de aproximadamente 2,8 cm, mientras que la distancia entre dos vértices inferiores es de 3,3 cm. El dispositivo **700** puede ser dimensionado de modo que cuando el dispositivo **700** se superpone al triángulo **T**, sustancialmente todo el triángulo **T** encaja dentro del interior del dispositivo **700**. Tal dimensionamiento garantiza que el dispositivo no pueda quedar atrapado en la región del trigono. Por supuesto, el tamaño del dispositivo puede variar dependiendo del tamaño del animal y de la correspondiente región del trigono. En una mujer adulta, por ejemplo, la distancia entre los dos orificios ureterales es de aproximadamente 2,68 cm y la distancia desde el cuello de la vejiga hasta uno de los orificios ureterales es de aproximadamente 2,27 cm. Los animales más pequeños pueden tener regiones del trigono más pequeñas. Sin embargo, el dispositivo también puede tener otros tamaños con respecto a la región del trigono.

El dispositivo también puede tener una densidad que es menor que la densidad de la orina o del agua, de modo que el dispositivo puede flotar dentro de la vejiga. Tal flotación, aunque no se requiere, puede evitar que el dispositivo entre en contacto con la región del trigono de la vejiga sensible cercana al cuello de la vejiga. Por ejemplo, el dispositivo puede estar formado por materiales estructurales de densidad relativamente baja o en el dispositivo puede introducirse aire u otro gas. La superficie exterior del dispositivo, además, puede ser blanda y suave, sin bordes afilados o puntas.

La configuración exacta y la forma del dispositivo implantable para la administración de fármacos puede seleccionarse dependiendo de diversos factores que incluyen el sitio específico de despliegue o implantación, la ruta de la implantación, el fármaco y el régimen posológico y la aplicación terapéutica del dispositivo. El diseño del dispositivo puede minimizar el dolor y las molestias del paciente, mientras que se administra localmente una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco a un sitio del tejido en un paciente, tal como el tejido urotelial.

El dispositivo implantable para la administración de fármacos puede estar conformado para ser completamente o parcialmente reabsorbible de manera que no se requiera la explantación o recuperación del dispositivo después de

la liberación de la formulación del fármaco. Como se usa en la presente memoria, el término "reabsorbible" significa que el dispositivo, o parte del mismo, se degrada *in vivo* por disolución, hidrólisis enzimática, erosión, o una combinación de los mismos. En una realización, esta degradación se produce en un momento en el que no interfiere con la cinética prevista de la liberación del fármaco desde el dispositivo. Por ejemplo, la reabsorción sustancial del dispositivo puede no producirse hasta después de que la formulación del fármaco se haya liberado sustancialmente o completamente. En otra realización, el dispositivo es reabsorbible y la liberación de la formulación del fármaco está controlada al menos en parte por las características de degradación o erosión del cuerpo del dispositivo reabsorbible. Alternativamente, el dispositivo implantable para la administración de fármacos puede ser al menos parcialmente no reabsorbible. En algunas realizaciones, el dispositivo está formado de materiales adecuados para aplicaciones urológicas, tales como silicona de grado médico, látex natural, PTFE, ePTFE, PLGA, PGS, acero inoxidable, nitinol, elgiloy (aleación metálica de hierro no magnético), polipropileno, polietileno, policarbonato, poliéster, nylon o combinaciones de los mismos.

Después de la liberación de la formulación del fármaco, el dispositivo y/o el armazón de retención pueden ser retirados sustancialmente intactos o en múltiples piezas. En una realización particular, el dispositivo es parcialmente reabsorbible de manera que el dispositivo, tras la resorción parcial, se rompe en trozos no reabsorbibles lo suficientemente pequeños para ser excretados de la vejiga. Materiales estructurales biocompatibles reabsorbibles y no reabsorbibles son conocidos en la técnica.

En una realización preferida, el dispositivo para la administración de fármacos se esteriliza, tal como después de fabricar/ensamblar el dispositivo y antes de que el dispositivo se implante. En algunos casos, el dispositivo puede ser esterilizado después de que el dispositivo se haya envasado, tal como sometiendo el envase a irradiación gamma o gas óxido de etileno.

La porción del depósito de fármaco

En una realización, la porción del depósito de fármaco del dispositivo incluye un tubo alargado. Un interior del tubo puede definir uno o más depósitos de fármaco y una formulación de fármaco puede estar alojada en el depósito de fármaco(s). En otra realización, la porción del depósito de fármaco está en una forma distinta a un tubo.

La velocidad de liberación del fármaco a partir de la porción del depósito de fármaco generalmente es controlada por el diseño de la combinación de los componentes del dispositivo, incluyendo pero sin limitarse a los materiales, dimensiones, área superficial y las aberturas de la porción del depósito de fármaco, así como la formulación de fármaco particular y la masa total de carga de fármaco, entre otros.

Un ejemplo de tal porción del depósito de fármaco se muestra en las **Figs. 8A y 8B**. Como se muestra, la porción del depósito de fármaco **800** incluye generalmente un cuerpo formado por un tubo **802** de elastómero. El tubo **802** define un depósito **804** que contiene varios comprimidos de fármaco **806**. Los extremos del tubo **802** pueden estar sellados con estructuras de sellado **808**, descritas a continuación. Al menos una abertura **810** puede estar dispuesta en el tubo **802**. En los casos en los que se proporciona una abertura **810**, la abertura **810** puede estar cerrada por una membrana de temporización degradable **812**, la cual puede controlar la iniciación de la liberación de la formulación del fármaco desde el depósito. En algunos casos, una envoltura o revestimiento **814** puede situarse alrededor de al menos una porción del tubo **802** para controlar o reducir la velocidad de liberación, por ejemplo, reduciendo el área superficial osmótica del tubo o reduciendo la difusión a través de la pared del tubo. Por simplicidad, las envolturas o revestimientos **814** no se muestran en la **FIG. 8B**. Ejemplos adicionales se muestran en las **Figs. 1-4**.

En una realización, la porción del depósito de fármaco funciona como una bomba osmótica. En tales realizaciones, el tubo puede estar formado por un material permeable al agua, tal como una silicona, o el tubo puede tener una estructura porosa, o ambos. Tras la implantación, el agua o la orina penetra a través de la pared del tubo, entra en el depósito y es absorbida por la formulación del fármaco. El fármaco solubilizado se dispensa a una velocidad controlada fuera del depósito a través de las una o más aberturas, controladas por la presión osmótica en el depósito. La velocidad de administración y el rendimiento general de la bomba osmótica se ve afectada por los parámetros del dispositivo, tales como el área superficial del tubo, la permeabilidad a los líquidos del material utilizado para formar el tubo; la forma, tamaño, número y colocación de las aberturas y el perfil de disolución de la formulación del fármaco perfil, entre otros factores. El caudal de administración se puede predecir a partir de los parámetros fisicoquímicos que definen el sistema de administración de fármacos en particular, de acuerdo con principios bien conocidos, que se describen por ejemplo en Theeuwes, J. Pharm. Sci., 64(12):1987-91 (1975). En algunas realizaciones, el dispositivo puede presentar inicialmente una velocidad de liberación de orden cero y posteriormente, pueden presentar una velocidad de liberación reducida, no de orden cero, en cuyo caso el perfil de liberación general del fármaco puede estar determinado por una velocidad de liberación inicial de orden cero y la carga útil total. Ejemplos representativos de diseños de bombas osmóticas y las ecuaciones para la selección de tales diseños, se describen en la publicación de patente US-2009/0149833.

En una realización alternativa, el dispositivo puede funcionar esencialmente por difusión del fármaco desde el tubo a través de (i) una o más aberturas discretas formadas en la pared del tubo o (ii) a través de la pared del propio tubo, que puede ser permeable al fármaco o puede tener varios poros practicados o formados de otro modo a través del mismo para permitir el paso del fármaco o (iii) una combinación de los mismos. En realizaciones en las que se

produce la difusión a través de la pared, la abertura(s) pueden no estar incluidas. Un ejemplo se proporciona a continuación en el **Ejemplo 1**. En aún otras realizaciones, el dispositivo puede funcionar mediante por una combinación de ósmosis y difusión.

5 La porción del depósito de fármaco puede estar formada de un material elastomérico, que puede permitir la deformación elástica del dispositivo para su inserción en un paciente, por ejemplo, durante su implantación a través de instrumento de implantación, tal como un cistoscopio o un catéter. Por ejemplo, el tubo puede ser deformado elásticamente junto con el armazón de retención para la implantación intravesical, como se describe en más detalle a continuación.

10 En realizaciones preferidas, la porción del depósito de fármaco está formada de un material que es elastómero y permeable al agua. Un ejemplo de material es la silicona que es a la vez elastómera y permeable al agua, aunque pueden utilizarse otros materiales biocompatibles.

15 La longitud, el diámetro y el espesor del tubo se puede seleccionar basándose en el volumen de la formulación de fármaco a ser contenido, la velocidad deseada de liberación del fármaco desde el tubo, el lugar previsto para la implantación del dispositivo dentro del cuerpo, la integridad mecánica deseada para el dispositivo, la velocidad de liberación deseada o la permeabilidad al agua y la orina, el tiempo de inducción deseado antes de comienzo de la liberación inicial y el método deseado o la vía de inserción en el cuerpo, entre otros. El espesor de la pared del tubo puede ser determinado basándose en las propiedades mecánicas y permeabilidad al agua del material del tubo, ya que una pared de tubo que es demasiado delgada puede no tener suficiente integridad mecánica, mientras que una pared del tubo que es demasiado gruesa puede experimentar un tiempo de inducción indeseablemente largo para la liberación inicial del fármaco desde el dispositivo.

20 En una realización, el cuerpo del dispositivo es no reabsorbible. Puede estar formado por un tubo de silicona de calidad médica, como se conoce en la técnica. Otros ejemplos de materiales no reabsorbibles adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(éteres), poli(acrilatos), poli(metacrilatos), poli(vinilpirrolidonas), poli(acetatos de vinilo), poli(uretanos), celulosas, acetatos de celulosa, poli(siloxanos), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno) y otros polímeros fluorados, poli(siloxanos), copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos.

25 En otra realización, el cuerpo del dispositivo es reabsorbible. En una realización de un dispositivo reabsorbible, el tubo del cuerpo está formado por un polímero biodegradable o bioerosionable. Ejemplos de materiales reabsorbibles incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(amidas), poli(ésteres), poli(amidas de ésteres), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), polifosfacenos, pseudo poli(aminoácidos), poli(sebacato de glicerol) (PGS), copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. En una realización preferida, los polímeros sintéticos reabsorbibles se seleccionan de poli(ácidos láctico), poli(ácidos glicólico), poli(ácidos láctico-co-glicólico), poli(caprolactonas) y mezclas de los mismos. Otros elastómeros biorreabsorbibles curables incluyen derivados poli(caprolactona) (PC), poli(éster amidas) de aminoalcoholes (PEA) y poli(octano-diol citrato) (POC). Los polímeros basados en PC pueden requerir agentes reticulantes adicionales, tales como diisocianato de lisina o 2,2-bis(ε-caprolactona-4-il)propano para adquirir las propiedades elastoméricas.

30 En una realización, el material que forma el cuerpo del dispositivo puede incluir un material "antimicrobiano", tal como un material polímero impregnado con plata u otro agente antimicrobiano conocido en la técnica.

40 El tubo de una porción del depósito de fármaco puede ser sustancialmente lineal, y en algunos casos puede ser sustancialmente cilíndrico con una sección transversal circular, aunque pueden usarse, entre otras, formas transversales cuadradas, triangulares, hexagonales y otras formas poligonales.

45 Los extremos del tubo se pueden sellar para limitar el escape del fármaco, tal como con una estructura de sellado u otro medio de sellado. La estructura de sellado puede tener cualquier forma adecuada para tapar o cerrar el extremo del tubo, tal como un cilindro **808** como se muestra en la **FIG. 8A**, una bola, un disco u otros. Otras estructuras de sellado se muestran en la **FIG. 1 y 3**, ilustrando la **FIG. 1** estructuras de sellado en forma de bola **116** e ilustrando la **FIG. 3** estructuras de sellado de forma cilíndrica **320**. En algunas realizaciones, la estructura de sellado puede tener un diámetro mayor que el diámetro interior del tubo, de tal manera que el tubo se estira para encajar cómodamente sobre la estructura de sellado, cerrando el tubo y retener la estructura de sellado en su lugar. Un ejemplo se muestra en la **FIG. 8A**. La estructura de sellado puede estar formada de material biocompatible, incluyendo un metal, tal como acero inoxidable, un polímero, tal como silicona, un material cerámico, zafiro o material adhesivo, entre otros o combinaciones de los mismos. El material puede ser biodegradable o bioerosionable. Se puede cargar un adhesivo de silicona de calidad médica u otro adhesivo en el tubo en una forma procesable y que a continuación puede curar dentro del tubo sellando el extremo.

50 En algunas realizaciones, el tubo puede tener múltiples depósitos. Cada depósito puede estar definido por una porción de la superficie interna del tubo y por lo menos una partición. La partición puede ser una estructura de partición o un tapón insertado en el tubo, tal como un cilindro, esfera o disco, entre otros, en cuyo caso la estructura de partición puede tener una sección transversal mayor que el tubo, fijando la estructura de partición en su lugar y separando depósitos adyacentes. Por ejemplo, el tapón cilíndrico **808** de la **FIG. 8A** que cierra el extremo del tubo

puede en su lugar servir como una estructura de partición para separar dos depósitos colocados uno al lado del otro a lo largo de la longitud del tubo. La partición puede ser no porosa o semiporosa, no reabsorbible o reabsorbible y puede estar formada de un material descrito anteriormente con referencia al tapón cilíndrico **808**. La partición también puede formarse en el tubo, tal como por moldeo. Por ejemplo, pueden extenderse una o más bandas a través del tubo a lo largo de su longitud para separar depósitos axiales que se extienden a lo largo de la longitud del tubo, como se muestra en los Ejemplos J a L de la **FIG. 10**. La partición puede ser también una estructura que une dos tubos diferentes que sirven como depósitos separados, como se muestra en los Ejemplos M a O de la **FIG. 10**.

Los múltiples depósitos permiten la separación de dos o más formulaciones de fármacos diferentes en diferentes depósitos, administrar un fármaco individual de depósitos diferentes a diferentes velocidades o tiempos después de la implantación, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, dos depósitos diferentes pueden tener diferentes configuraciones, tales como diferentes materiales, diferentes permeabilidades, diferentes números o ubicaciones de las aberturas (o la ausencia de aberturas), diferentes membranas de temporización en las aberturas, entre otros o combinaciones de los mismos. Los dos depósitos diferentes pueden albergar también las mismas o diferentes formulaciones de fármacos en las mismas o diferentes formas (tales como, líquidas, semi-sólidas y sólidas), o combinaciones de las mismas. Los dos depósitos diferentes pueden estar configurados también para liberar fármaco a través de diferentes mecanismos de liberación, tales como a través de ósmosis a través de una abertura y por difusión a través de una pared de depósito de fármaco que puede carecer de una abertura completamente. Los recubrimientos o envolturas también se pueden proporcionar a lo largo de diferentes porciones de un único depósito de fármaco o a lo largo de diferentes depósitos de fármaco que albergan las mismas o diferentes formulaciones de fármaco. Estas realizaciones pueden combinarse y variarse para conseguir el perfil de liberación deseado del fármaco deseado.

Por ejemplo, el inicio de la liberación de dos dosis en depósitos diferentes puede efectuarse configurando el dispositivo en consecuencia, tal como mediante el uso de diferentes materiales para las porciones del tubo que definen depósitos diferentes, mediante la asociación de la abertura(s) de depósitos diferentes con diferentes membranas de temporización, incluyendo fármacos con diferentes solubilidades en los depósitos o incluyendo fármacos con formas diferentes en los depósitos, tales como una forma líquida para la liberación inmediata y una forma sólida para ser solubilizada antes de la liberación. Por lo tanto, el dispositivo puede liberar parte del fármaco relativamente rápido después de la implantación, mientras que otro fármaco puede experimentar un tiempo de inducción antes de comenzar la liberación.

En una realización, el volumen total del depósito (o depósitos combinados) es suficiente para contener todo el fármaco que se necesita para la administración local durante el transcurso de un único tratamiento, reduciendo el número de procedimientos necesarios para tratar un trastorno particular.

Las aberturas

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye una o más aberturas u orificios para dispensar el fármaco, tal como por ósmosis, difusión, o una combinación de los mismos, entre otros. Las aberturas pueden estar espaciadas a lo largo del tubo para proporcionar un paso para la liberación de la formulación del fármaco. Las aberturas u orificios pueden estar colocadas a través de una pared lateral o en un extremo del tubo. Las aberturas pueden estar en comunicación fluida con uno o más depósitos. Las realizaciones de aberturas se muestran en las porciones de depósito de fármaco en las **FIGS. 1, 3 y 8** como aberturas **114, 318 y 810**, respectivamente.

La abertura puede estar situada sobre una mitad de la porción del depósito de fármaco o adyacente a su salida, lo que puede afectar a la facilidad de carga de las unidades de fármaco sólido en la porción del depósito de fármaco como se describe a continuación. Las aberturas pueden estar situadas lejos de una porción del tubo que se doblará durante la inserción para limitar el desgarramiento de las membranas degradables en las aberturas.

En realizaciones en las que el dispositivo incluye un cuerpo de dispositivo que define tanto el depósito de fármaco como los lúmenes del armazón de retención, tales como la realización mostrada en la **FIG. 3**, la abertura o aberturas pueden tener diversas posiciones en la pared del interior del depósito de fármaco con referencia a la pared del interior del armazón de retención. Por ejemplo, como se muestra en la **FIG. 5A**, la abertura **318** se puede formar a través de la pared **322** del interior del depósito de fármaco **308** en un lado opuesto de la pared **324** del interior del armazón de retención **310**. Alternativamente, como se muestra en la **FIG. 5B**, El orificio **318** puede estar formado en un surco o muesca definida entre las paredes **322, 324** del interior del depósito de fármaco **308** y el interior del armazón de retención **310**. Cuando el orificio **318** se sitúa de tal modo, las paredes **322, 324** sirven como topes que impiden que el orificio **318** llegue a situarse en una posición directamente adyacente al lugar de implantación, tales como la pared de la vejiga, reduciendo la probabilidad de la administración de una gran cantidad de fármaco en un lugar determinado. Sin embargo, dicha colocación puede no ser necesaria y, además, la colocación de la abertura mostrada en la **FIG. 5A** puede ser relativamente fácil de lograr a partir de una perspectiva de fabricación.

El tamaño, el número y la colocación de las aberturas puede seleccionarse para proporcionar una velocidad controlada de liberación del fármaco. Un dispositivo que funciona principalmente como una bomba osmótica puede tener una o más aberturas con un tamaño lo suficientemente pequeño como para reducir la difusión del fármaco a través de la abertura(s), pero lo suficientemente grande y espaciadas adecuadamente a lo largo del tubo para

reducir la acumulación de presión hidrostática en el tubo. Dentro de estas limitaciones, el tamaño y el número de aberturas para un solo dispositivo (o depósito) se puede variar para conseguir una velocidad de liberación seleccionada. En realizaciones ilustrativas, el diámetro de la abertura es de entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 500 μm , tal como entre aproximadamente 25 μm y aproximadamente 300 μm y más particularmente entre aproximadamente 30 μm y aproximadamente 200 μm . En un ejemplo particular, la abertura tiene un diámetro entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 200 μm , tal como aproximadamente 150 μm . En realizaciones en las que el dispositivo funciona principalmente por difusión, las aberturas pueden estar en este intervalo o mayor. Un único dispositivo puede tener aberturas de dos o más tamaños diferentes. La abertura puede ser circular, aunque son posibles y se conciben otras formas, dependiendo generalmente la forma de consideraciones de fabricación. Ejemplos de procedimientos para formar las aberturas incluyen perforación mecánica, perforación por láser, ablación por láser y moldeo. La abertura puede estar rematando ligeramente el tubo desde el exterior hasta un interior del tubo y la abertura puede crearse ya sea antes o después de que el fármaco se haya cargado en el tubo. La abertura también se puede formar en una estructura de orificio dispuesto en un extremo del tubo, tal como una estructura de orificio de precisión de rubí o zafiro de, por ejemplo, Birds Precision Orifices, Swiss Jewel Company.

En algunas realizaciones, la porción del depósito de fármaco puede no tener ningún abertura, en cuyo caso el fármaco puede ser liberado a través de un mecanismo de liberación que no sea ósmosis, tales como la difusión a través de la pared de la porción del depósito de fármaco. De manera similar, una porción del depósito de fármaco que tiene múltiples depósitos de fármaco discretos puede tener aberturas asociadas con todos, algunos o ningunos de los depósitos de fármacos, en cuyos casos la liberación de los diferentes depósitos de fármaco puede ocurrir a través de diferentes mecanismos de liberación.

Membranas degradables

En una realización, una membrana degradable, es decir, una membrana de temporización, está dispuesta sobre o en las aberturas (por ejemplo, en el registro con la abertura) para controlar el inicio de la liberación de la formulación del fármaco. La membrana degradable puede ser un revestimiento sobre toda o parte de la superficie exterior del tubo o de una membrana discreta encima o dentro de la abertura. También se pueden usar dos o más membranas degradables para controlar la liberación desde una abertura. Las membranas se pueden formar, por ejemplo, de un polímero reabsorbible sintético (tal como, poliéster, un poli(anhídrido) o una policaprolactona) o un material biológico reabsorbible (tal como, colesterol, otros lípidos y grasas). Un ejemplo de membrana degradable **812** se muestra en la **FIG. 8B** y los detalles adicionales se describen en la publicación US-2009/0149833.

La formulación de fármaco

La formulación de fármaco puede incluir esencialmente cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico, tal como uno que pudiera ser útil para administrar localmente a una cavidad corporal o lumen o regionalmente alrededor de la cavidad corporal o lumen. La formulación de fármaco puede consistir únicamente en el fármaco, o pueden incluirse uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El fármaco puede ser un agente biológico. Como se usa en la presente memoria, el término "fármaco" con referencia a cualquier fármaco específico descrito en la presente memoria incluye sus formas alternativas, tales como formas de sal, formas de ácido libre, formas de base libre e hidratos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica y pueden incluir lubricantes, modificadores de la viscosidad, agentes tensioactivos, agentes osmóticos, diluyentes y otros principios no activos de la formulación destinados a facilitar la manipulación, estabilidad, dispersabilidad, humectabilidad y/o la cinética de liberación de el fármaco.

En una realización preferida, la formulación del fármaco está en una forma sólida o semi-sólida con el fin de reducir el volumen global de la formulación del fármaco y, por lo tanto, reducir el tamaño del dispositivo, facilitando su implantación. La forma semi-sólida puede ser, por ejemplo, una emulsión o suspensión, un gel o una pasta. En muchas realizaciones, la formulación del fármaco incluye deseablemente ninguna o una cantidad mínima de excipiente por las mismas razones de minimización de volumen/tamaño.

En una realización, el fármaco es un fármaco de alta solubilidad. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alta solubilidad" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad superior a aproximadamente 10 mg/ml de agua a 37 °C. En realizaciones particulares, la liberación del fármaco de alta solubilidad del depósito de fármaco está predominantemente impulsada por la presión osmótica y se produce a través de una o más aberturas en la pared lateral del tubo elástico del depósito de fármaco, aunque son posibles otras configuraciones.

En otra realización, el fármaco es un fármaco de alta solubilidad. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "baja solubilidad" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml de agua a 37 °C. En una realización particular, la liberación del fármaco de baja solubilidad del depósito de fármaco es predominantemente o exclusivamente impulsada por difusión y se produce a través de poros de paso interconectados o aberturas practicadas en la pared lateral del tubo elástico del depósito de fármaco. Un ejemplo se proporciona a continuación en el **Ejemplo 1**, el cual describe la liberación de clorhidrato de lidocaína monohidratada, lidocaína base o ambos, de los dispositivos con una abertura, varias aberturas o ninguna abertura. En otras realizaciones, el fármaco puede tener una solubilidad mayor o menor. En una realización, el

fármaco se formula para mejorar su solubilidad aparente en el entorno de implantación, tal como su solubilidad aparente en la orina dentro de la vejiga.

5 En una realización, el dispositivo implantable para la administración de fármacos se utiliza para proporcionar alivio del dolor al paciente. Se pueden utilizar diversos agentes anestésicos, agentes analgésicos, y combinaciones de los mismos. En una realización, el dispositivo se utiliza para administrar uno o más agentes anestésicos locales. El agente anestésico local puede ser un análogo de la cocaína. En realizaciones particulares del dispositivo, el agente anestésico local es una aminoamida, un aminoéster o una mezcla de los mismos. Se contemplan combinaciones de diferentes aminoamidas o combinaciones de diferentes aminoésteres. Ejemplos representativos de posibles aminoamidas incluyen lidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína, articaína y ropivacaína. Los ejemplos representativos de posibles aminoésteres incluyen benzocaína, procaína, proparacaína y tetracaína. Estos anestésicos locales generalmente son bases débiles y se pueden formular como una sal, tal como una sal clorhidrato, para hacerlos solubles en agua, aunque los anestésicos también se pueden utilizar en forma de base libre o hidrato.

15 En ciertas realizaciones, el agente analgésico incluye un opioide. Los ejemplos representativos de los agonistas opioides incluyen alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfinina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptable de los mismos y mezclas de los mismos. Se contemplan otros opioides, tales como agonistas de receptores de opioides mu, kappa, delta y de la nocepción.

25 Los ejemplos representativos de otros agentes para el alivio del dolor adecuados incluyen alcohol salicílico, clorhidrato de fenazopiridina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina, naproxeno.

30 En ciertas realizaciones, el dispositivo para la administración de fármacos se usa para tratar trastornos, tales como cistitis intersticial, cistitis por radiación, síndrome de la vejiga dolorosa, prostatitis, uretritis, dolor posquirúrgico y cálculos renales. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos para estos trastornos incluyen lidocaína, glucosaminoglucanos (por ejemplo, condroitín sulfato, sulodexida), pentosan polisulfato de sodio (PPS), sulfóxido de dimetilo (DMSO), oxibutinina, mitomicina C, heparina, flavoxato, ketorolaco o una combinación de los mismos. Para los cálculos renales, el fármaco(s) puede seleccionarse dos para tratar el dolor y/o para promover la disolución de los cálculos renales.

En una realización particular, el dispositivo para la administración de fármacos se utiliza en asociación con la colocación de un stent ureteral, como para tratar el dolor, urgencia urinaria o frecuencia urinaria resultante de la colocación del stent ureteral. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos para tal tratamiento incluyen anti-muscarínicos, α -bloqueantes, narcóticos y fenazopiridina, entre otros.

40 El dispositivo para la administración de fármacos se puede utilizar, por ejemplo, para tratar la incontinencia, frecuencia o urgencia urinaria, incluyendo la incontinencia de urgencia y la incontinencia neurógena, así como la trigonitis. Los fármacos que se pueden usar incluyen agentes anticolinérgicos, agentes antiespasmódicos, agentes antimuscarínicos, agonistas β -2, alfa adrenérgicos, anticonvulsivantes, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la recaptación de serotonina, bloqueadores del canal de calcio, abridores del canal 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, bromuro de clidinio, diciclomina HCl, éster de aminoalcohol de glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de mepenzolato, bromuro de metescopolamina, hidrobromato de escopolamina, bromuro de iotropio, fumarato de fesoterodina, YM-46303 (Yamanouchi Co., Japón), lanperisona (Nippon Kayaku Co., Japón), inaperisona, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japón/Italia), NC-1800 (Nippon Chemipharm Co., Japón), ZD-6169 (Zeneca Co., Reino Unido) y yoduro de estilonio.

55 En otra realización, el dispositivo para la administración de fármacos se utiliza para tratar un cáncer del tracto urinario, tales como el cáncer de vejiga y cáncer de próstata. Los fármacos que se pueden usar incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos o una combinación de los mismos. Los ejemplos representativos de fármacos que pueden ser adecuados para el tratamiento de cáncer del tracto urinario incluyen vacuna del Bacillus Calmette Guerin (BCG), cisplatino, doxorubicina, valrubicina, gemcitabina, complejo pared celular micobacteriana-ADN (MCC), metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina, fluorouracilo, leuprolida, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (es decir, un SERM, como el tamoxifeno), toxinas botulínicas y ciclofosfamida. El fármaco puede ser un

60

agente biológico y puede comprender un anticuerpo monoclonal, un inhibidor del TNF, una anti-interleucina o similares. El fármaco también puede ser un inmunomodulador, tal como un agonista de TLR, incluyendo imiquimod u otro agonista de TLR7. El tratamiento farmacológico puede ir acompañado de radiación convencional o terapia quirúrgica dirigida al tejido canceroso.

- 5 En otra realización más, el presente dispositivo para la administración de fármacos intravesical se usa para tratar infecciones que afectan a la vejiga, la próstata y la uretra. Para el tratamiento de tales infecciones se pueden administrar antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, agentes antiprotozoarios, antisépticos, antivirales y otros agentes antiinfecciosos. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de infecciones incluyen mitomicina, ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, metanamina, nitrofurantoína, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprim, sulfonamidas trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina, doxiciclina, metronidazol, tetraciclina, kanamicina, penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos.

- 10 En otras realizaciones, el presente dispositivo para la administración de fármacos se usa para tratar la fibrosis de un sitio genitourinario, tal como la vejiga o el útero. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de fibroides incluyen pentoxifilina (análogo de la xantina), agentes antiTNF, agentes antiTGF, análogos de GnRH, progestágenos exógenos, antiprogestinas, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, danazol y AINE.

- 15 En diversas realizaciones de los métodos de tratamiento, el dispositivo implantable para la administración de fármacos incluye uno o más fármacos, tales como analgésicos o anestésicos, tales como lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, articaína y ropivacaína; anticolinérgicos; antimuscarínicos, tales como oxibutinina o propiverina; un vainilloide, tal como capsaicina o resiniferatoxina; antimuscarínicos, tales como los que actúan en el receptor de acetilcolina muscarínico M3 (mAChRs); incluyendo agonistas de GABA_B antiespasmódicos, tales como baclofeno; toxinas botulínicas, capsaicinas; antagonistas alfa-adrenérgicos; anticonvulsivos; inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como amitriptilina y antagonistas del factor de crecimiento nervioso. En diversas realizaciones, el fármaco puede ser uno que actúa sobre la vejiga aferente o uno que actúa sobre la transmisión colinérgica eferente, como se describe en Reitz et al., Spinal Cord 42:267-72 (2004).

- 25 El posible fármaco útil para el tratamiento de la vejiga neurógena puede clasificarse en uno de dos tipos generales: aquellos para el tratamiento de la vejiga neurógena espástica y aquellos para el tratamiento de la vejiga neurógena flácida. En una realización, el fármaco se selecciona de entre los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debido a hiperactividad neurológica del detrusor y/o distensibilidad del detrusor baja. Ejemplos de estos tipos de fármacos incluyen fármacos relajantes de la vejiga (por ejemplo, oxibutinina (agente antimuscarínico con una actividad relajante muscular pronunciada y actividad anestésica local), propiverina, imipratropio, tiotropio, trospio, terodilina, tolterodina, propantelina, oxifenciclina, flavoxato y antidepresivos tricíclicos; fármacos para el bloqueo de los nervios que inervan la vejiga y la uretra (por ejemplo, vainilloides (capsaicina, resiniferatoxina), toxina botulínica A) o fármacos que modulan la fuerza de contracción del detrusor, reflejo de micción, disinergia esfínter-detrusor (por ejemplo, agonistas de GABA_B (baclofeno), benzodiazepinas). En otra realización, el fármaco se selecciona de entre los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debido a la deficiencia neurológica del esfínter. Ejemplos de estos fármacos incluyen agonistas alfa adrenérgicos, estrógenos, agonistas beta-adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina). En otra realización más, el fármaco se selecciona de entre los conocidos para facilitar el vaciado de la vejiga (por ejemplo, antagonistas alfa adrenérgicos (fentolamina) o colinérgicos). En otra realización más, el fármaco se selecciona de entre los fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, dicitolmina), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo), alcaloides tropano (por ejemplo, atropina, escopolamina), FQ nociceptina/orfanina y betanecol (por ejemplo, agonista muscarínico m3, ésteres de colina).

- 45 El excipiente de la formulación del fármaco puede ser un material de matriz, seleccionado para modular o controlar la velocidad de liberación del fármaco desde el depósito. En una realización, el material de la matriz puede ser un polímero reabsorbible o no reabsorbible. En otra realización, el excipiente comprende un compuesto hidrófobo o anfifílico, tal como un lípido (por ejemplo, unos ácidos grasos y derivados, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol y derivados de esteroides, aceites, vitaminas y terpenos). La formulación del fármaco puede proporcionar un perfil de liberación temporalmente modulado o un perfil de liberación más continuado u homogéneo. Para otros tratamientos se pueden utilizar fármacos y excipientes.

- 50 En algunas realizaciones, la formulación del fármaco está en forma sólida. Por ejemplo, la formulación del fármaco puede ser varias unidades de fármaco sólido cargados en la porción del depósito de fármaco como se describe a continuación. La formulación del fármaco también se puede cargar en el depósito de fármaco en forma procesable y se puede curar en el mismo. Posteriormente el fármaco solidificado se puede romper a lo largo de la longitud del depósito de fármaco para formar los intersticios o huecos que permiten la deformación del dispositivo. Por ejemplo, en realizaciones en las que se configura la formulación del fármaco fundirse y solidificarse, la formulación del fármaco puede fundirse, inyectarse en el depósito de fármaco en forma fundida, solidificarse en el depósito de fármaco y romperse de forma controlable en trozos en el depósito de fármaco para acomodar la deformación o movimiento del dispositivo. La formulación de fármaco también puede extruirse con el depósito de fármaco, puede curarse dentro del depósito de fármaco y posteriormente puede romperse de forma controlable a lo largo de la longitud del depósito para acomodar la deformación del dispositivo.

60

En ciertas realizaciones, la formulación de fármaco se forma en unidades de fármaco sólido que se cargan en la porción del depósito de fármaco. Cada una de las unidades de fármaco es un objeto sólido, discreto que retiene sustancialmente una forma selectivamente impartida (en las condiciones de temperatura y presión a las que el dispositivo de administración normalmente estará expuesto durante el ensamblaje, almacenamiento y manipulación antes de la implantación). Las unidades de fármaco pueden estar en forma de comprimidos, gránulos o perlas, aunque son posibles otras configuraciones. Por ejemplo, la **FIG. 6** ilustra un comprimido farmacéutico sólido **312** para implantación y las **FIGS. 3 y 4** ilustran varias unidades de fármaco sólido **312** cargadas en el interior del depósito de fármaco **308** del dispositivo para la administración de fármacos **300**.

Los comprimidos de fármaco se fabricaron mediante un procedimiento de compresión directa de comprimidos, un procedimiento de moldeado, u otros procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse con uno o más materiales conocidos en la técnica para proteger los comprimidos contra la exposición al oxígeno destructiva o a la humedad durante la manipulación del comprimido, ensamblaje y almacenamiento del depósito, para facilitar la carga del dispositivo, para la estética o para facilitar, retardar o bien controlar la disolución *in vivo* y las características de liberación del fármaco.

En una realización preferida, cada unidad de fármaco incluye una fracción en peso relativamente alta del fármaco y una fracción en peso relativamente baja de excipientes. Por ejemplo, cada unidad de fármaco puede incluir 75 % o más en peso de fármaco. La gran relación entre carga de fármaco y tamaño del dispositivo permite cargar una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco en un dispositivo relativamente pequeño para la liberación durante un período prolongado una vez implantado. De hecho, las unidades de fármaco pueden estar sustancialmente libres de excipiente.

En realizaciones en las que se incluyen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, los excipientes pueden facilitar la carga de las unidades de fármaco sólido en el dispositivo. Por ejemplo, los excipientes pueden aumentar la lubricidad de las unidades de fármaco de manera que las unidades de fármaco pueden deslizarse con referencia a las paredes del interior de la porción del depósito de fármaco. Los excipientes también pueden facilitar la conformación del agente o agentes terapéuticos en un comprimido farmacéutico sólido que se puede cargar en la porción del depósito de fármaco. Los excipientes también pueden afectar a la cinética de liberación del fármaco desde el dispositivo, tal como mediante el aumento o el retraso de la solubilidad o la velocidad de disolución de las unidades de fármaco. En algunas realizaciones, sin embargo, la velocidad de liberación del fármaco está principalmente controlada por las características del depósito de fármaco, tales como el espesor y la permeabilidad del tubo al agua o la orina, mientras que el contenido de excipientes de las unidades de fármaco se selecciona principalmente para permitir una producción fiable de las unidades de fármaco que son sólidas e incluyen una fracción en peso relativamente alta de fármaco.

Las unidades de fármaco individuales pueden tener esencialmente cualquier forma y dimensiones seleccionadas para ajustarse dentro del dispositivo. En una realización, las unidades de fármaco están dimensionadas y configuradas de tal manera que la porción del depósito de fármaco está sustancialmente llena con un número seleccionado de unidades de fármaco. Cada unidad de fármaco puede tener una forma transversal que corresponde sustancialmente a una forma transversal de la porción del depósito de fármaco. Por ejemplo, las unidades de fármaco **312** tienen una forma sustancialmente cilíndrica como se muestra en la **FIG. 6** para el posicionamiento en el interior del depósito de fármaco **308** sustancialmente cilíndrico mostrado la **FIG. 5**. Una vez cargadas, como se muestra en la **FIG. 3**, las unidades de fármaco **312** llenan sustancialmente el interior del depósito de fármaco **308**, conformando la porción del depósito de fármaco **302**.

Las unidades de fármaco pueden tener dimensiones exteriores que son aproximadamente las mismas que, ligeramente menores que, o ligeramente mayores que las dimensiones interiores de la porción del depósito de fármaco. En realizaciones en las que las dimensiones exteriores de las unidades de fármaco superan las dimensiones interiores de la porción del depósito de fármaco, las unidades de fármaco se pueden cargar en la porción del depósito de fármaco bajo un flujo de gas presurizado que hace que la porción del depósito de fármaco se expanda hacia fuera para que las unidades de fármaco se desplacen a través de él. Cuando el flujo de gas presurizado se retira, la porción del depósito de fármaco puede volver a alojar las unidades de fármaco en determinadas posiciones axiales. El uso de unidades de fármaco de diámetro mayor puede aumentar la carga útil y, por lo tanto, la cantidad de fármaco que se puede administrar desde un dispositivo para la administración de fármacos de un tamaño dado. Por ejemplo, la unidad de fármaco **312** mostrada en la **FIG. 6** tiene un diámetro exterior que es ligeramente superior a un diámetro interior del interior del depósito de fármaco **308** mostrado en la **FIG. 5**. Tales unidades de fármaco **312** pueden cargarse en el interior **308** bajo un flujo de gas presurizado que se expande radialmente a la pared del depósito de fármaco **322** de modo que las unidades de fármaco **312** pueden viajar a través del interior del depósito de fármaco **308** en una dirección axial y cuando el flujo de gas presurizado se retira, la pared **322** puede volver a retener las unidades de fármaco **312** en determinadas posiciones axiales a lo largo de la longitud del interior **308**, como se muestra en la **FIG. 3**. En realizaciones en las que las dimensiones exteriores de las unidades de fármaco son más pequeñas que las dimensiones interiores de la porción del depósito de fármaco, las unidades de fármaco pueden tener un menor contacto con la porción del depósito de fármaco. Por lo tanto, las unidades de fármaco se pueden cargar utilizando un flujo de gas presurizado a una presión relativamente menor, ya que el flujo de gas presurizado no tiene que superar la fuerza de fricción.

En realizaciones, las unidades de fármaco están configuradas para que se puedan alinear en una fila cuando están alojadas en el depósito de fármaco. Cada unidad de fármaco tiene una forma transversal que corresponde a la forma transversal del depósito de fármaco y cada unidad de fármaco puede tener caras frontales que corresponden a las caras frontales de las unidades de fármaco adyacentes. Así, una vez que los comprimidos de fármaco están cargados en el depósito de fármaco, la línea o fila de comprimidos farmacéuticos puede sustancialmente llenar el depósito de fármaco con intersticios o huecos formados entre unidades de fármaco adyacentes. Los intersticios o huecos acomodan la deformación o movimiento del dispositivo, tal como durante la implantación, permitiendo al mismo tiempo que las unidades individuales de fármacos conserven su forma sólida. Por lo tanto, el dispositivo para la administración de fármacos puede ser relativamente flexible o deformable, a pesar de ser cargado con un fármaco sólido, ya que cada unidad de fármaco puede moverse con referencia a las unidades de fármaco adyacentes.

En la **FIG. 6** se muestra un ejemplo, el cual ilustra la unidad de fármaco **312** que tiene caras frontales **326** planas circulares y una pared lateral cilíndrica **328**. Por lo tanto, la unidad de fármaco **312** puede estar alineada en una fila con otras unidades de fármaco **312** para la carga en el interior del depósito de fármaco **308** cilíndrico como se muestra en las **FIGS. 3** y **4**. Cuando se cargan así, las unidades de fármaco **312** llenan sustancialmente el interior del depósito de fármaco **308**, formándose intersticios o huecos **316** entre ellas para acomodar la deformación o el movimiento. Las caras frontales planas **326** permiten una flexibilidad parcial del dispositivo, limitando el volumen o espacio dentro de la porción del depósito de fármaco destinada a los intersticios o huecos **316**. Por lo tanto, el dispositivo puede estar sustancialmente lleno de fármaco sólido, conservando su flexibilidad. La carga del dispositivo con varios comprimidos de fármaco **312**, tal como comprimidos de fármaco que sean relativamente uniformes en tamaño y forma, permite beneficiosamente fabricar un dispositivo que se comporta como se esperaba en respuesta a las fuerzas esperadas durante y después de la implantación y exhibe características esperadas de liberación del fármaco una vez implantado. Es decir, la uniformidad del comprimido permite ventajosamente la reproducibilidad en la producción del producto médico y, por lo tanto, generalmente proporciona características de liberación del fármaco fiables y reproducibles.

En algunas realizaciones, las unidades de fármaco son relativamente altas y delgadas, a diferencia de los comprimidos de fármaco convencionales que tienden a ser cortos y aplanados. Las unidades de fármaco pueden ser lo suficientemente altas como para mantener su orientación una vez cargadas en el depósito del fármaco, con una menor inclinación o balanceo. Por otra parte, las unidades de fármaco pueden ser lo suficientemente cortas como para proporcionar suficientes intersticios o huecos de modo que el dispositivo se puede flexionar o mover a lo largo de su longitud. En particular, cada unidad de fármaco puede tener una longitud que excede a su anchura, es decir, una relación de aspecto de altura:anchura que es mayor que 1:1. Relaciones adecuadas de aspecto para las unidades de fármaco pueden estar en el intervalo de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 5:02, aunque son posibles otras relaciones de aspecto, incluyendo las relaciones de aspecto de menos de 1:1, como los comprimidos de fármaco convencionales. Un ejemplo se muestra en la **FIG. 6**, el cual ilustra la unidad de fármaco **312** con una longitud que excede su diámetro.

En realizaciones en las que los comprimidos farmacéuticos sólidos están diseñados para la inserción o implantación en un lumen o cavidad en el cuerpo, tales como la vejiga, mediante un dispositivo para la administración de fármacos, tal como un dispositivo del tipo descrito anteriormente con referencia a la **FIG. 3**, los comprimidos farmacéuticos pueden ser "minicomprimidos" que están adecuadamente dimensionados y conformados para su inserción a través de un interior natural del cuerpo, como la uretra. Para los fines de esta descripción, el término "minicomprimido" generalmente indica un comprimido farmacéutico sólido que es de forma sustancialmente cilíndrica, que tiene caras frontales que son relativamente planas y una cara lateral que es sustancialmente cilíndrica.

Un ejemplo de minicomprimido se muestra en la **FIG. 6**. El minicomprimido **312** tiene un diámetro, que se extiende a lo largo de la cara frontal **326**, en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,2 mm, tal como entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3,1 mm. El minicomprimido **312** tiene una longitud, que se extiende a lo largo de la cara lateral **328**, en el intervalo desde aproximadamente 1,7 mm hasta aproximadamente 4,8 mm, tal como entre aproximadamente 2,0 mm y aproximadamente 4,5 mm. La friabilidad del comprimido puede ser menor que aproximadamente 2 %. Las realizaciones de comprimidos de fármaco sólidos y los sistemas y métodos de fabricación de los mismos se describen más detalladamente a continuación con referencia a la **FIG. 11**.

La porción del almacén de retención

El dispositivo para la administración de fármacos puede incluir una porción del almacén de retención. La porción del almacén de retención se asocia con la porción del depósito de fármaco y permite retener la porción del depósito de fármaco en el cuerpo, tal como en la vejiga. La porción del almacén de retención puede incluir un almacén de retención que es deformable entre una forma relativamente expandida y una forma con un perfil relativamente más bajo. Por ejemplo, el almacén de retención, naturalmente, puede adoptar la forma relativamente expandida, puede ser manipulado en la forma de perfil relativamente más bajo para su inserción en el cuerpo y puede volver espontáneamente a la forma relativamente expandida tras la inserción en el cuerpo. El almacén de retención en la forma relativamente expandida puede ser conformado para la retención en una cavidad del cuerpo, y el almacén de retención en la forma de perfil relativamente menor puede estar configurado para la inserción en el cuerpo a través del canal de trabajo de un instrumento para implantación, tal como un catéter o cistoscopio. Para conseguir tal

resultado, el almacén de retención puede tener un límite elástico, módulo, y/o constante de resorte seleccionado para impedir que el dispositivo asuma la forma de perfil relativamente más bajo una vez implantado. Tal configuración puede limitar o evitar la expulsión accidental del dispositivo del cuerpo debido a las fuerzas esperadas. Por ejemplo, el dispositivo puede ser retenido en la vejiga durante la micción o contracción del músculo detrusor.

- 5 En una realización preferida, el almacén de retención incluye o consta de un alambre elástico. En una realización, el alambre elástico puede comprender una aleación superelástica biocompatible u otro material con memoria de forma, tal como una aleación de níquel-titanio (por ejemplo, Nitinol), una aleación de titanio-molibdeno (por ejemplo, Flexium), o polímeros biodegradables con memoria de forma como los descritos en el documento US-6.160.084, Langer et al. El alambre elástico puede incluir también un elastómero de módulo relativamente bajo, que
10 relativamente sea menos probable que irrite o cause úlceras dentro de la vejiga o en otro sitio de implantación y que puede ser biodegradable, de modo que el dispositivo no necesite ser retirado. Ejemplos de elastómeros de bajo módulo incluyen poliuretano, silicona, elastómero termoplástico estirénico y poli(sebacato de glicerol) (PGS). El alambre elástico puede estar recubierto con un polímero biocompatible, tal como un recubrimiento formado por uno o más de silicona, poliuretano, elastómero termoplástico estirénico, Silitek, Tecoflex, C-flex y Percuflex.
- 15 Por ejemplo, en la realización mostrada en las **Figs. 1-2**, el almacén de retención **104** incluye un alambre elástico **106** formado a partir de una aleación superelástica, tal como nitinol y cubierto de un revestimiento de polímero **108**, tal como una funda de silicona. De manera similar, en la realización mostrada en las **FIGS. 3-4**, el almacén de retención **314** es un alambre elástico formado a partir de una aleación superelástica, tal como nitinol y rodeada por la pared **324** del interior del almacén de retención **310**, que forma una funda de protección sobre el almacén de
20 retención **314**. Por lo tanto, la pared **324** puede estar formada por un material polímero, tal como una silicona.

En algunas realizaciones, el interior del almacén de retención **310** puede incluir el almacén de retención **314** y un material de relleno, tal como un relleno de polímero. Un ejemplo de material de relleno es un adhesivo de silicona, tal como MED3-4213 de Nusal Technology LLC, aunque se pueden utilizar otros materiales de relleno. El material de relleno puede llenar el vacío del interior del almacén de retención **310** sobre el almacén de retención **314**. Por
25 ejemplo, el material de relleno puede ser vertido en el interior del almacén de retención interior **310** sobre el almacén de retención **314** y puede curarse en su interior. El material de relleno puede reducir la tendencia del interior del depósito de fármaco **308** a estirarse alrededor, o torcerse o girar sobre el almacén de retención **314**, manteniendo al mismo tiempo el interior del depósito de fármaco **308** en una orientación seleccionada con referencia al almacén de retención **314**. Sin embargo, el material de relleno no es necesario y puede ser omitido.

30 Cuando el almacén de retención está en la forma relativamente expandida, tales como las formas en espiral mostradas en las **FIGS. 1** y **3**, el dispositivo puede ocupar un espacio que tiene las dimensiones adecuadas para impedir la expulsión de la vejiga. Cuando el almacén de retención está en la forma de perfil relativamente más bajo, tales como las formas alargadas mostradas en las **FIGS. 2** y **4**, el dispositivo puede ocupar un área adecuada para la inserción en el cuerpo, tal como a través del canal de trabajo de un instrumento para implantación. Las propiedades
35 del alambre elástico hacen que el dispositivo funcione como un resorte, deformándose en respuesta a una carga de compresión y volviendo espontáneamente a su forma inicial una vez que se retira la carga. El revestimiento de polímero puede hacer que la superficie exterior del almacén de retención sea relativamente blanda y suave, reduciendo la irritación de la vejiga o de otro sitio de implantación.

Un almacén de retención que asume una forma de *pretzel* puede ser relativamente resistente a fuerzas de compresión. La forma de *pretzel* comprende esencialmente dos sub-círculos, donde cada uno tiene su propio arco más pequeño y comparten un arco común más grande. Cuando se comprime por primera vez la forma de *pretzel*, el arco más grande absorbe la mayoría de la fuerza de compresión y comienza la deformación, pero con la compresión
40 continuada, los arcos pequeños se solapan y, por consiguiente, los tres arcos de resistir la fuerza de compresión. La resistencia a la compresión del dispositivo en conjunto aumenta una vez que los dos sub-círculos se superponen, lo que impide el colapso y el vaciado del dispositivo cuando la vejiga se contrae durante la micción.

En realizaciones en las que el almacén de retención comprende un material con memoria de forma, el material utilizado para formar el almacén puede "memorizar" y adoptar espontáneamente la forma relativamente expandida tras la aplicación de calor al dispositivo, tal como cuando se expone a la temperatura del cuerpo al entrar en la vejiga.

50 El almacén de retención puede estar en una forma que tenga una constante de resorte lo suficiente alta como para retener el dispositivo dentro de una cavidad del cuerpo, tales como la vejiga. Se puede usar un material de módulo elevado, o un material de módulo bajo, tal como poliuretano o silicona. Especialmente cuando se usa un material de módulo bajo, el almacén de retención puede tener un diámetro y/o forma que proporciona una constante de resorte sin que el almacén se deforme significativamente bajo las fuerzas de la micción. Por ejemplo, el almacén de
55 retención puede incluir uno o más arrollamientos, bobinas, espirales, o combinaciones de los mismos, diseñados específicamente para lograr una constante de resorte deseable, tal como una constante de resorte en el intervalo de aproximadamente 3 N/m hasta aproximadamente 60 N/m o más particularmente, en el intervalo de aproximadamente 3,6 N/m a aproximadamente 3,8 N/m. Tal constante de resorte se puede conseguir mediante una o más de las siguientes técnicas: el aumento del diámetro del alambre elástico utilizado para formar el almacén,
60 aumentando la curvatura de una o más vueltas del alambre elástico y añadiendo vueltas adicionales al alambre

elástico. Las vueltas, arrollamientos o espirales del armazón puede tener varias configuraciones. Por ejemplo, el armazón puede estar en una configuración de enrollamiento que comprende uno o más bucles, rizos o sub-círculos. Como se muestra en los Ejemplos A a G de la **FIG. 9**, los rizos pueden estar conectados linealmente o radialmente, pueden girar en la misma dirección o en direcciones alternantes y pueden o no pueden superponerse. Los extremos del alambre elástico pueden adaptarse para evitar la irritación de los tejidos y la cicatrización, por ejemplo por ser suaves, romos, dirigidos hacia el interior, unidos entre sí, o una combinación de los mismos. El armazón también puede incluir uno o más círculos u óvalos dispuestos en una de configuración tridimensional bidimensional o tridimensional. Como se muestra en los Ejemplos H a M de la **FIG. 9**, el armazón puede incluir varios óvalos o círculos concéntricos, ya sea cerrados o abiertos, con el mismo o diferente tamaño, superpuestos o no superpuestos y unidos entre sí en uno o más puntos de conexión. El armazón puede ser una espiral abierta, como se muestra en el Ejemplo N, o una espiral que tiene extremos cerrados.

Otras características del dispositivo

La porción del depósito de fármaco puede incluir un recubrimiento o funda, que puede ser sustancialmente impermeable al agua o relativamente menos permeable al agua que la porción del depósito de fármaco para reducir o alterar la superficie osmótica o difusiva del cuerpo del dispositivo. Por lo tanto, la velocidad de liberación puede controlarse o dirigirse de manera independiente con ajuste reducido de las características del dispositivo deseadas, tales como tamaño, forma, material, permeabilidad, volumen, carga útil de fármaco, flexibilidad y constante de resorte, entre otros. Para lograr la velocidad de liberación, el recubrimiento o la funda puede cubrir todo o cualquier parte del cuerpo del dispositivo, y el recubrimiento o funda puede ser relativamente uniforme o pueden variar en espesor, tamaño, forma, posición, ubicación, orientación y materiales, entre otros y sus combinaciones. Además, se pueden proporcionar múltiples revestimientos o fundas a lo largo de las diferentes porciones del cuerpo del dispositivo, sobre el mismo depósito del fármaco o diferentes depósitos de fármaco que albergan las mismas o diferentes formulaciones de fármaco. En los casos en los que la porción del depósito de fármaco se forma a partir de un tubo de silicona, el revestimiento puede ser, por ejemplo, parileno, mientras que una funda puede estar formada, por ejemplo, de un polímero tal como poliuretano o silicona curable, u otro material biocompatible para el recubrimiento o la funda conocido en la técnica. En algunas realizaciones, el recubrimiento o funda puede colocarse en el tubo entre el extremo y el orificio, de forma que el agua que penetra a través del tubo adyacente al extremo puede conducirse a través de la porción del tubo cubierta por la funda y fuera del orificio, reduciendo o evitando el aislamiento o estancamiento del fármaco debajo de la funda. Ejemplos de fundas son la **814** ilustrada en la **FIG. 8A**. Recubrimientos y fundas y las ecuaciones para la selección de tales diseños, se describen en la publicación de patente US- 2009/0149833.

En una realización, el dispositivo incluye al menos una porción o estructura radio-opaca para facilitar la detección o la visualización (por ejemplo, imágenes de rayos X o fluoroscopia) del dispositivo por un médico como parte de la implantación o del procedimiento de recuperación. En una realización, el tubo está construido de un material que incluye un material de relleno radio-opaco, tal como sulfato de bario o de otro material radio-opaco conocido en la técnica. El tubo de silicona puede hacerse radio-opaco mezclando rellenos radio-opacos, tales como sulfato de bario u otro material adecuado, durante el procesamiento del tubo. El material radio-opaco también puede estar asociado con el armazón de retención. Por ejemplo, como se muestra en las **FIGS. 1-2**, un alambre de platino **110** se puede enrollar sobre los extremos del alambre elástico **106** y cubiertos de material suavizante **112**. Se pueden usar imágenes de ecografía. La fluoroscopia puede ser el método preferido durante la implantación/recuperación del dispositivo no reabsorbible proporcionando imágenes exactas en tiempo real de la posición y orientación del dispositivo al médico que realiza el procedimiento.

En una realización, el cuerpo del dispositivo implantable para la administración de fármacos incluye además al menos una característica de recuperación, tal como una estructura que facilita la extracción del dispositivo desde la cavidad del cuerpo, por ejemplo, para la retirada de un cuerpo de dispositivo no reabsorbible después de la liberación de fármacos.

Un ejemplo de característica de recuperación es un cordel hecho de un material biocompatible. El cordel puede estar unido a una porción media o una porción extrema del dispositivo para la administración de fármacos. En algunas realizaciones, el cordel está dimensionado para extenderse a lo largo de la uretra desde la vejiga hasta el exterior del cuerpo, en cuyo caso un extremo proximal del cordel puede estar situado fuera del cuerpo una vez que el dispositivo se coloca en la vejiga. El cordel también puede tener un tamaño menor, de modo que una vez que el dispositivo se coloca en la vejiga, el extremo proximal del cordel está posicionado en la uretra en una ubicación que es accesible por un médico. En cualquier caso, el dispositivo puede ser retirado de la vejiga enganchando el cordel para tirar del dispositivo a través de la uretra. En tales realizaciones, el diámetro del cordel puede ser dimensionado para encajar cómodamente en la uretra durante el período de implantación. En otras realizaciones, el cordel está dimensionado para ser totalmente implantado en la vejiga con el dispositivo, en cuyo caso el cordel facilita la localización y agarrado del dispositivo dentro de la vejiga usando un instrumento de retirada situado en la uretra, tal como un cistoscopio o un catéter.

En realizaciones en las que el cordel está unido a una porción media del dispositivo para la administración de fármacos, el dispositivo puede plegarse sobre sí mismo a medida que se introduce el instrumento de retirada en la uretra. El plegado en la porción media puede ser facilitado una vez que el dispositivo para la administración de

fármacos ha liberado al menos una porción del fármaco o está vacío. En realizaciones en las que el cordel está unido a porción terminal del dispositivo para la administración de fármacos, el dispositivo puede moverse en la forma de implantación a medida que entra el instrumento de retirada en la uretra. Por lo tanto, la forma de implantación también se puede considerar una forma de recuperación en tales realizaciones.

- 5 Realizaciones de las características de recuperación se describen en la publicación de patente US-2007/0202151 A1. En estas y en otras realizaciones, el dispositivo puede ser recuperado utilizando instrumentos endoscópicos convencionales de agarre, tales como pinzas de cocodrilo, agarres ópticos de tres o cuatro puntas. Por ejemplo, si el dispositivo tiene una porción en forma de O o en espiral, la retirada del dispositivo se puede facilitar por dichos instrumentos de agarre.

10 Combinación de los componentes

La porción del depósito de fármaco y la porción del almacén de retención están asociados entre sí para formar el dispositivo para la administración de fármacos. Se contemplan diversas asociaciones diferentes. Por ejemplo, la porción del depósito de fármaco puede estar unida a una región intermedia del almacén de retención. La porción del depósito de fármaco puede tener una primera y segunda porciones terminales que se unen a una región intermedia del almacén de retención. Las porciones terminales del depósito de fármaco pueden terminar en el almacén de retención vesical, las porciones terminales se pueden solapar en el almacén de retención vesical, o una combinación de los mismos. Las **FIGS. 1-2** ilustran un ejemplo de un dispositivo de este tipo **100**. La porción del depósito de fármaco puede estar orientada con referencia a la porción del almacén de retención, de tal manera que la porción del depósito de fármaco se encuentra dentro del perímetro de la porción del almacén de retención, más allá del perímetro de la porción del almacén de retención, o una combinación de los mismos. Además, varias porciones de depósito de fármaco pueden estar asociadas con una única porción del almacén de retención, como se muestra en los Ejemplos A a E de la **FIG. 10**.

En otras realizaciones, la porción del depósito de fármaco y la porción del almacén de retención están al menos parcialmente alineadas. En otras palabras, la porción del depósito de fármaco puede extenderse a lo largo de una parte o de toda la longitud de la porción del almacén de retención, de forma sustancialmente paralela o coincidente con la porción del almacén de retención. Ejemplos de tales realizaciones se muestran en la **FIG. 10**, la cual ilustra varias realizaciones alternativas en sección transversal. Como se muestra en los Ejemplos F, G, H e I, el alambre del almacén de retención puede extenderse a lo largo de cualquiera de una superficie exterior de la pared del depósito de fármaco, a lo largo de una superficie interior de la pared del depósito de fármaco, a través de la pared del depósito de fármaco, o dentro de una área reforzada en el interior o exterior de la pared. Como se muestra en los Ejemplos J, K, y L, el alambre elástico también puede estar colocado dentro del interior del tubo soportado por una banda, que puede dividir el tubo en compartimentos múltiples. La banda puede estar perforada o de otro modo ser no continua para que los compartimentos estén en comunicación entre sí, o la banda puede ser relativamente continua, de tal modo que los compartimentos estén separados unos de otros para formar depósitos diferentes que pueden ser adecuados para alojar diferentes formulaciones de fármaco. La banda puede estar formada del mismo material que el tubo, o de un material que tiene una permeabilidad diferente al agua o la orina, dependiendo de la realización. Como se muestra en los Ejemplos M, N y O, el alambre elástico puede estar asociado con múltiples tubos, que se extienden a lo largo de o entre los tubos. El alambre elástico puede estar embebido en un área de refuerzo que une entre sí múltiples tubos discretos. Los tubos pueden contener las mismas o diferentes formulaciones de fármaco y también pueden estar formados por los mismos o diferentes materiales de construcción, tales como materiales que difieren en la permeabilidad a la orina o a otros fluidos acuosos o corporales.

En otras realizaciones, la porción del depósito de fármaco y la porción del almacén de retención puede ser el mismo componente. En tales casos, el dispositivo puede comprender un tubo de silicona formado en una configuración que tiene una constante de resorte suficiente para retener el dispositivo en el cuerpo, como se describe anteriormente. Además, la porción del depósito de fármaco puede estar envolviendo la porción de almacén de retención, una o varias veces.

Las realizaciones descritas en la presente memoria se pueden combinar y variar para producir otros dispositivos para la administración de fármacos que entran dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, la porción del depósito de fármaco puede estar unida a cualquier porción de la porción del almacén de retención de cualquier manera. Pueden proporcionarse múltiples porciones de depósito de fármaco, una única porción del depósito de fármaco puede estar dividida, o una combinación de las mismas, lo que puede facilitar la administración de múltiples fármacos diferentes en el cuerpo, la administración de diferentes formas de fármacos en el cuerpo, la administración de fármacos a diferentes velocidades en el cuerpo, o una combinación de los mismos.

En la realización mostrada en la **FIG. 3**, por ejemplo, el dispositivo para la administración de fármacos **300** es adecuado para administrar un fármaco dentro de la vejiga. El interior del depósito de fármaco **308** puede tener un diámetro interno de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3,3 mm, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,1 mm, un diámetro exterior de aproximadamente 1,7 a aproximadamente 3,7 mm, tal como aproximadamente 1,9 a aproximadamente 3,4 mm y una longitud de aproximadamente 12 a 21 cm, tal como aproximadamente 14 a 16 cm. El interior del depósito de fármaco **308** puede contener cerca de 10 a 100 comprimidos de fármaco cilíndricos, tales minicomprimidos. Los minicomprimidos pueden tener cada uno un

diámetro de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,3 mm, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,1 mm y una longitud de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,7 mm, tal como aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,5 mm. Tales minicomprimidos pueden tener una carga útil de lidocaína de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 40,0 mg. Un ejemplo particular de minicomprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 1,52 mm, una longitud de aproximadamente 2,0 a 2,2 mm y una masa de aproximadamente 4,0 a 4,5 mg de lidocaína. Otro ejemplo particular de minicomprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 2,16 mm, una longitud de aproximadamente 2,9 a 3,2 mm y una masa de aproximadamente 11,7 a 13,1 mg de lidocaína. Otro ejemplo particular más de minicomprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 2,64 mm, una longitud de aproximadamente 3,5 a 3,9 mm y una masa de aproximadamente 21,3 a 23,7 mg de lidocaína. Otro ejemplo particular más de minicomprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 3,05 mm, una longitud de aproximadamente 4,1 a 4,5 mm y una masa de aproximadamente 32,7 a 36,9 mg de lidocaína. Sin embargo, se pueden utilizar otros diámetros, longitudes y masas.

Dentro de estos intervalos, el dispositivo puede estar diseñado para administrar entre aproximadamente 150 mg y 1000 mg de lidocaína en la vejiga, tal como aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 800 mg de lidocaína. Por ejemplo, una carga útil más pequeña se puede administrar desde un dispositivo más pequeño o desde un dispositivo cargado con un menor número de comprimidos, estando el resto del espacio en el dispositivo cargado con un espaciador o material de relleno. Los tapones terminales puede ser tapones de silicona que tienen un diámetro exterior dimensionado en consecuencia.

Las configuraciones específicas anteriores son meramente posibilidades del tipo de dispositivos que pueden ser creados por una persona experta en la técnica al leer la presente divulgación.

II. Comprimidos de fármaco sólidos

En una realización preferida, los comprimidos de fármaco sólidos tienen un contenido relativamente alto de API (principio farmacéutico activo) por peso, que puede ser especialmente adecuado para su uso con un dispositivo implantable para la administración de fármacos. Después de implantado el dispositivo para la administración de fármacos, los comprimidos de fármaco se solubilizan en el dispositivo y el fármaco se libera desde el dispositivo en la cavidad corporal o lumen, tal como la vejiga. Por ejemplo, el dispositivo para la administración de fármacos puede funcionar como una bomba osmótica que libera continuamente fármaco en la vejiga durante un período prolongado a medida que los comprimidos de fármaco se solubilizan en el dispositivo. En otro ejemplo, el dispositivo para la administración de fármacos puede funcionar por difusión, lo que provoca la liberación continua del fármaco en la vejiga durante un período prolongado a medida que los comprimidos de fármaco se solubilizan en el dispositivo.

Con el fin de maximizar la cantidad de fármaco que puede ser almacenada y liberarse desde un dispositivo para la administración de fármacos dado tamaño pequeño seleccionado, el comprimido farmacéutico comprende preferiblemente una fracción de alto peso de fármaco o API, con una fracción de peso reducido o bajo de excipientes que son necesarios para la fabricación de los comprimidos y el ensamblaje del dispositivo y por consideraciones de uso. Para los fines de esta divulgación, los términos tales como "fracción de peso", "porcentaje por peso", y "porcentaje en peso" con referencia al fármaco o API, se refiere al fármaco o el API en la forma empleada, tal como en forma de sal, forma de ácido libre, forma de base libre o en forma de hidrato. Por ejemplo, un comprimido farmacéutico que tiene un 90 % en peso de un fármaco en forma de sal puede incluir menos del 90 % en peso de dicho fármaco en forma de base libre.

En la invención, el 75 % o más del peso del comprimido farmacéutico es un fármaco, comprendiendo el resto de los excipientes, tales como lubricantes y aglutinantes que facilitará la fabricación del comprimido farmacéutico. Para los fines de esta divulgación, la expresión "fracción de alto peso" con referencia al fármaco o API significa que los excipientes constituyen menos del 25 % en peso, preferiblemente menos del 20 % en peso, más preferiblemente menos del 15 % en peso y aún más preferiblemente menos del 10 % en peso del comprimido farmacéutico.

En una realización, el fármaco y los excipientes se seleccionan y el comprimido se formula para ser soluble en agua, de modo que los comprimidos de fármaco pueden solubilizarse dentro de la vejiga para liberar el fármaco. En una realización preferida, los comprimidos de fármaco se formulan para ser esterilizables, ya sea dentro o fuera del dispositivo para la administración de fármacos, sin cambios sustanciales o perjudiciales en la composición química o física de los comprimidos de fármaco. Tales comprimidos de fármaco pueden ser muy diferentes de los comprimidos de fármaco convencionales, los cuales generalmente incluyen principios activos que constituyen menos del 50 % del contenido de comprimido farmacéutico en peso, comprendiendo el resto del comprimido farmacéutico excipientes que son a menudo insolubles y/o que no pueden ser apropiados para la esterilización convencional. Además, los presentes comprimidos de fármaco pueden estar dimensionados y configurados para su uso con un dispositivo implantable para la administración de fármacos. Por ejemplo, los comprimidos de fármaco pueden ser "minicomprimidos" que son mucho más pequeños en tamaño que los comprimidos convencionales, lo que puede permitir la inserción de los comprimidos de fármaco a través de un lumen, como el de la uretra, en una cavidad, tal como la vejiga. Una realización de un comprimido farmacéutico sólido **312** para la inserción intravesical u otra implantación in vivo se muestra en la **FIG. 6**.

El comprimido farmacéutico incluye un contenido de fármaco y puede incluir un contenido de excipiente. El contenido

de fármaco incluye uno o más fármacos, mientras que el contenido de excipiente incluye uno o más excipientes. En peso, el contenido de fármaco constituye un porcentaje relativamente mayor del comprimido farmacéutico que el contenido de excipiente. El contenido de fármaco comprende un 75 % o más del peso del comprimido farmacéutico. Más particularmente, el contenido de fármaco puede comprender el 80 % o más del peso del comprimido farmacéutico. Por ejemplo, el contenido de fármaco puede comprender entre el 85 % y el 99,9 % del peso del comprimido farmacéutico. En algunas realizaciones, el contenido de excipiente puede ser omitido por completo. El término "excipiente" se conoce en la técnica, y ejemplos representativos de excipientes útiles en los presentes comprimidos farmacéuticos pueden incluir componentes, tales como aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, colores, cargas o diluyentes, revestimientos y conservantes, así como otros componentes para facilitar la fabricación, el almacenamiento o la administración del comprimido farmacéutico.

En una realización, el contenido de fármaco incluye por lo menos un agente anestésico local. El anestésico local se puede seleccionar de la clase amida de los anestésicos, la clase éster de anestésicos, o alguna combinación de los mismos. Ejemplos de anestésicos de clase amida incluyen articaína, bupivacaína, carticaína, cincocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Ejemplos de los anestésicos de clase ésteres incluyen amilocaína, benzocaína, butacaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometacaína, dimethocaine, hexilcaína, larocaína, meprilcaína, metabutoxicaína, ortocaína, piperocaína, procaína, propoxicaína, proximetacaína, risocaína y tetracaína. También se pueden usar otros anestésicos, tales como lontocaína. El contenido de fármaco puede incluir otros fármacos descritos en la presente memoria, solos o en combinación con un agente anestésico local. El anestésico local puede ser un compuesto antimuscarínico que exhibe un efecto anestésico, tales como oxibutinina o propiverina.

En una realización preferida, los comprimidos farmacéuticos incluyen lidocaína. Un dispositivo para la administración de fármacos que tiene comprimidos farmacéuticos que comprenden principalmente la lidocaína pueden ser totalmente implantados en la vejiga de un paciente en necesidad de tratamiento para la cistitis intersticial, vejiga neurógena o dolor, entre otros. También se pueden tratar otras enfermedades o trastornos usando este dispositivo. En otras realizaciones, se pueden usar otros fármacos, solos o en combinación con lidocaína, para tratar la cistitis intersticial u otras enfermedades y trastornos que afectan a la vejiga.

En la fabricación de los comprimidos farmacéuticos, los fármacos y los excipientes opcionales pueden estar inicialmente en forma de polvos compactables o polvos mezclados. El fármaco y los excipientes opcionales preferiblemente se seleccionan para ser capaces de soportar un procedimiento de esterilización sin cambios indeseables en la composición química o características físicas. Estos componentes en polvo se pueden comprimir en comprimidos farmacéuticos sólidos, lo que aumenta la masa de fármaco que puede ser administrado de un comprimido de un volumen/tamaño dado. En una realización, el agente anestésico u otro fármaco está en forma de una sal soluble en agua. Por ejemplo, la lidocaína puede estar en forma de un clorhidrato monohidratado. En otra realización, la lidocaína puede ser en forma de una base de lidocaína.

En una realización preferida, el comprimido farmacéutico tiene un contenido de excipientes que incluye al menos un aglutinante, lubricante o una combinación de los mismos. Un aglutinante mantiene unidas las partículas de la composición, mientras que un lubricante evita que las partículas de la composición se adhieran a los componentes del aparato de fabricación, tales como matrices y punzones de una prensa de comprimidos. Los aglutinantes y/o lubricantes se pueden combinar con los fármacos para formar el comprimido farmacéutico sólido según diversas maneras. En algunos casos, los excipientes y los fármacos se mezclan y se comprimen utilizando la compresión directa. En tales casos, el contenido de excipiente puede incluir un aglutinante, un lubricante o ambos. Cada excipiente puede estar en forma de polvo seco y estos polvos se mezclan para formar una composición que se comprime.

En otros casos, el polvo de fármaco puede ser granulado antes de fabricar el comprimido con el mismo. En tales casos, el contenido de excipiente puede incluir tanto un aglutinante como un lubricante. El aglutinante puede ser utilizado para aumentar el tamaño de las partículas del fármaco antes de la formación del comprimido farmacéutico, mientras que el lubricante se utiliza para reducir la fricción entre el comprimido y los componentes del aparato de fabricación durante el procedimiento de formación de comprimidos. Por ejemplo, el fármaco se puede combinar con el aglutinante para formar gránulos, los gránulos se pueden mezclar con el lubricante y la composición resultante se puede comprimir utilizando una máquina de fabricación de comprimidos. Debido al mayor tamaño de las partículas que resulta de la granulación del fármaco con el aglutinante, el comprimido farmacéutico se puede fabricar utilizando una cantidad más pequeña de lubricante, lo que puede disminuir la cantidad global de excipiente necesaria para formar un comprimido farmacéutico sólido utilizando un procedimiento de fabricación estable. En tales casos, los excipientes pueden estar en forma de polvo seco o en forma líquida, dependiendo de cómo el excipiente se va a incorporar en la mezcla. Por ejemplo, el contenido de aglutinante puede ser un polvo seco que se mezcla con el fármaco, o una solución que se pulveriza sobre el fármaco. Las realizaciones de los métodos de fabricación de un comprimido farmacéutico sólido se describen en detalle más adelante con respecto a la **FIG. 11**.

El contenido de excipiente se selecciona de manera que se puede usar un procedimiento de fabricación adecuado para formar comprimidos que sean adecuados para el uso previsto. Particularmente, la composición del contenido de excipiente, las características del contenido de excipiente, tales como la cantidad, la solubilidad y el nivel de humedad del contenido de excipiente y el modo de incorporar el contenido de excipiente en el contenido de fármaco

- se seleccionan específicamente. El contenido de excipiente seleccionado permite la compresión de los fármacos en un comprimido farmacéutico sólido con fuerzas de compresión y de inyección adecuadas y sin acumulación inadecuada sobre los componentes del equipo de fabricación, tales como la mesa y las matrices. El contenido de excipiente seleccionado también constituye una fracción menor del comprimido farmacéutico en peso. En una
- 5 realización, los comprimidos farmacéuticos formados con el contenido de excipiente seleccionado se pueden esterilizar (ya sea antes o después de cargarlos en un dispositivo para la administración de fármacos), tienen un período de validez comercialmente razonable, son adecuados para la composición para la vía de administración prevista, son estables en el entorno previsto *in vivo* y proporcionan la cinética de liberación del fármaco requerida *in vivo*.
- 10 En diversas realizaciones, el contenido de excipiente se puede seleccionar basándose en consideraciones de fabricación y/o para producir un comprimido farmacéutico que tiene unas características de solubilidad o disolución adecuadas, que junto con las características estructurales y materiales del componente del depósito de fármaco (por ejemplo, el material y estructura del tubo elástico) determina el perfil de liberación del fármaco proporcionado por el dispositivo implantable.
- 15 En realizaciones particulares, los excipientes incluyen un aglutinante soluble en agua y un lubricante soluble en agua. Los excipientes solubles en agua facilitan la solubilización del comprimido farmacéutico *in vivo*, por ejemplo, tras la implantación intravesical. En una realización preferida, el excipiente soluble en agua es uno que no obstruirá un orificio de liberación de un dispositivo para la administración de fármacos del tipo descrito anteriormente en esta memoria. Ejemplos de aglutinantes solubles en agua adecuados incluyen polivinilpirrolidona (es decir, povidona o
- 20 PVP), un poli(etilenglicol) (PEG), un poli(óxido de etileno) (PEO), un poloxámero, hidroxipropil celulosa (HPC), otros aglutinantes, o combinaciones de los mismos. Ejemplos de lubricantes solubles en agua adecuados incluyen leucina, lauril sulfato de sodio, estearato de sacarosa, ácido bórico, acetato de sodio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio y PEG. También se pueden usar otros aglutinantes y lubricantes, ya sea solos o en combinación con los aglutinantes solubles en agua y lubricantes proporcionados anteriormente, especialmente si estos otros aglutinantes
- 25 y lubricantes satisfacen los criterios adicionales descritos anteriormente.
- En una realización particular, el aglutinante es povidona. La povidona es altamente adhesiva en volúmenes relativamente bajos, lo que facilita la creación de un comprimido farmacéutico sólido que tiene una concentración relativamente alta de fármacos. La povidona es particularmente adecuada para aglomerar fármacos usando, por ejemplo, un procedimiento de granulación húmeda, lo que puede reducir la cantidad de lubricante necesaria para conformar los fármacos en un comprimido farmacéutico sólido. Los comprimidos sólidos fabricados usando povidona son generalmente duros y no friables. La povidona también es generalmente soluble, lo cual puede ser particularmente ventajoso para los comprimidos farmacéuticos que están diseñados para ser implantados por vía intravesical en un dispositivo para la administración de fármacos, tales como un dispositivo para la administración de fármacos osmótico implantado en un entorno acuoso, tal como el existente en la vejiga. La povidona puede facilitar
- 30 una tasa de disolución fiable de un comprimido farmacéutico sólido y puede aumentar la solubilización de un fármaco limitado por la disolución desde el comprimido farmacéutico. La povidona también tolera cambios en el pH y es estable en condiciones ácidas, lo que puede hacer que la povidona sea particularmente adecuada para la inclusión en los comprimidos farmacéuticos destinados a la implantación en la vejiga. La povidona también es resistente a la interacción con los principios activos iónicos y sus sales. La povidona está disponible en una gama de diferentes "valores K", que generalmente se correlacionan con pesos moleculares. La povidona con un valor K en el intervalo de 29 a 32 puede ser adecuada para uso en las presentes realizaciones, aunque se puede usar povidona que tiene otros valores K. Ejemplos de productos povidona disponibles comercialmente incluyen Plasdone[®] (International Specialty Products, Wayne, New Jersey) y Kollidon[™] (BASF Corporation, Florham Park, New Jersey).
- 35 En una realización particular, el aglutinante es HPC. Un ejemplo de HPC disponible comercialmente es Klucel[®] (Aqualon, Wilmington, Delaware).
- En otras realizaciones, se pueden usar otros aglutinantes solos o en combinación con povidona o HPC. Se pueden usar algunos aglutinantes para crear comprimidos farmacéuticos que sólo son adecuados para su uso con ciertos pacientes o indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, el lauril sulfato de sodio puede ser adecuado para la creación de
- 40 comprimidos farmacéuticos sólidos, aunque dichos comprimidos farmacéuticos pueden interactuar negativamente con heridas o lesiones, si existen, en la pared de la vejiga.
- En una realización particular, el lubricante comprende o consiste en PEG que tiene un peso molecular entre aproximadamente 4.000 a 20.000, preferiblemente entre aproximadamente 6.000 a aproximadamente 8.000. Los ejemplos representativos incluyen PEG 20M, PEG 3350, PEG 6000, PEG 8000 y 5000-MPEG. En una realización preferida, el lubricante es PEG 8000, el cual es generalmente un polvo céreo fluido, que facilita los procedimientos de formación de comprimidos farmacéuticos. PEG 8000 tiene una temperatura de fusión adecuada para uso en comprimidos farmacéuticos que se implantan en una cavidad corporal o lumen para la liberación continua durante un período prolongado. En otras realizaciones se pueden usar otros lubricantes solos o en combinación con un PEG, tal como PEG 8000.
- 55 En algunos casos, el contenido de fármaco incluye clorhidrato de lidocaína monohidratado u otro agente anestésico
- 60

local adecuado, mientras que el contenido de excipiente incluye un contenido de aglutinante y un contenido de lubricante. El contenido de fármaco puede ser principalmente o completamente clorhidrato de lidocaína monohidratado solo. El contenido de aglutinante puede comprender un aglutinante tal como povidona y en algunos casos el contenido de aglutinante puede ser principalmente o completamente povidona sola. El contenido de lubricante puede comprender un lubricante, tal como una forma de PEG de alto peso molecular y en algunos casos el contenido de lubricante puede ser principalmente o completamente PEG solo, tal como PEG 8000.

En tales realizaciones, el contenido de fármaco puede constituir al menos el 75 %, y más particularmente entre aproximadamente el 85 % y el 95 % del comprimido farmacéutico en peso, tal como entre el 88 % y el 96 % del comprimido farmacéutico en peso y en algunos casos entre el 89 % y el 92 % del comprimido farmacéutico en peso. El contenido de aglutinante puede constituir entre el 1 % y el 10 % del comprimido farmacéutico en peso, tal como entre el 2 % y el 3 % del comprimido farmacéutico en peso y en algunos casos entre el 2,3 % y el 2,7 % del comprimido farmacéutico en peso. El contenido de lubricante puede constituir entre el 1 % y el 11 % del comprimido farmacéutico en peso, tal como entre el 4 % y el 9 % del comprimido farmacéutico en peso y en algunos casos entre el 5,5 % y el 8,5 % del comprimido farmacéutico en peso. En estas realizaciones, el contenido de fármaco puede ser granulado con el aglutinante, tal como mediante granulación en lecho fluido, antes de que los gránulos resultantes se mezclen en seco con el lubricante y la composición resultante se comprime en comprimidos sólidos. Otras configuraciones también son posibles.

En una realización, el contenido de aglutinante se omite completamente, en cuyo caso el contenido de fármaco puede ser mezclado en seco con el lubricante y la composición resultante puede comprimirse a través de la compresión directa. En tales realizaciones, el contenido de fármaco puede constituir del 90 % al 97 % del contenido de fármaco en peso, tal como entre el 91 % y el 96 % del contenido de fármaco en peso y en algunos casos entre el 92 % y el 95 % del contenido del fármaco en peso. El contenido de lubricante puede comprender un lubricante, tal como un PEG de alto peso molecular y en algunos casos el contenido de lubricante está principalmente o completamente formado a partir de PEG solo, tal como PEG 8000. Alternativamente, el contenido de lubricante puede comprender un lubricante, tal como una leucina y en algunos casos el contenido de lubricante está principalmente o completamente formado a partir de leucina solo.

La **FIG. 11** es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un método **1100** para la fabricación de un comprimido farmacéutico sólido. En el bloque **1102**, un contenido de fármaco y un contenido de excipiente se combinan en una composición de componentes para ser comprimidos. En el bloque **1104**, la composición de los componentes se formula en comprimidos. En realizaciones en las que los comprimidos farmacéuticos sólidos están diseñados para su uso en un dispositivo para la administración de fármacos del tipo descrito anteriormente con referencia a la **FIG. 3**, los comprimidos farmacéuticos son "minicomprimidos" que están adecuadamente dimensionados y conformados para su inserción a través de un lumen natural del cuerpo, como la uretra, como se ha descrito anteriormente con referencia a la **FIG. 6**.

En algunas realizaciones del bloque **1102**, el contenido de principio activo y el contenido de excipiente están directamente combinados para crear la composición de componentes. Los contenidos pueden mezclarse en seco utilizando, por ejemplo, un mezclador en V. En otras realizaciones del bloque **1102**, la composición de componentes se forma en al menos dos etapas discretas. En una primera etapa, al menos una porción del contenido de principio activo se aglomera en partículas de mayor tamaño, que se refieren comúnmente como "gránulos". El contenido de principio activo puede ser aglomerado utilizando cualquier procedimiento de granulación, tales como granulación húmeda, granulación seca, granulación en lecho fluido o una combinación de los mismos, ya sea solo o en presencia de un excipiente tal como un aglutinante. La granulación del contenido de principio activo en partículas más grandes reduce el área superficial en su conjunto, lo que permite ventajosamente disminuir el contenido de excipiente total necesario para la formación de comprimidos de la composición en el bloque **1104**. En una segunda etapa, los gránulos se combinan con los componentes restantes para formar la composición a ser preparada en comprimidos. Por ejemplo, los gránulos se pueden mezclar con lubricantes u otros excipientes utilizando un procedimiento de mezcla en seco, como en un mezclador en V. La composición resultante se comprimió a continuación en el bloque **1104**.

En realizaciones en las que el contenido de excipiente incluye un aglutinante y un lubricante, el aglutinante puede utilizarse en la primera etapa para granular el contenido de principio activo en partículas de tamaño mayor y el lubricante se puede añadir en la segunda etapa después de que los gránulos hayan sido formados. Debido a la granulación del contenido de principio activo, puede ser necesaria una cantidad relativamente pequeña de lubricante, lo que reduce el peso total del contenido de excipiente en el comprimido final.

En realizaciones preferidas, al menos el contenido de fármaco y el contenido de lubricante están en forma de polvos secos, mientras que el contenido de aglutinante puede ser un polvo o una solución. Por ejemplo, el contenido de fármaco puede ser un polvo que se granula con un aglutinante acuoso usando un procedimiento de granulación en lecho fluido y los gránulos resultantes se pueden mezclar en seco con el lubricante para formar la composición a ser preparada en comprimidos. Particularmente, la granulación en lecho fluido implica la pre-mezcla del contenido de principio activo en un lecho usando aire fluidizado, granulando el contenido de principio activo mediante pulverización de un aglutinante acuoso sobre el lecho de polvo fluidizado y a continuación secando el polvo granulado hasta obtener el contenido de humedad deseado. Sin embargo, se pueden utilizar otros procedimientos

de granulaci3n.

En realizaciones en las que el contenido de principio activo comprende clorhidrato de lidocaína monohidratada, el contenido de principio activo puede granularse en un número de maneras diferentes. Se realizaron varios estudios para investigar métodos para aumentar el tamaño de las partículas de lidocaína, tales como golpeteo, compactaci3n con rodillo y granulaci3n en lecho fluido. Los resultados de estos estudios se describen con referencia a los **Ejemplos 2-4** siguientes. Estos estudios muestran generalmente que la granulaci3n en lecho fluido puede ser particularmente adecuada para la granulaci3n de un principio activo, tal como polvo de clorhidrato de lidocaína monohidratada utilizando un excipiente, tal como una soluci3n acuosa de povidona.

En tales realizaciones, se form °C a una soluci3n acuosa de povidona, tal como una que tiene una concentraci3n de aproximadamente el 5 % p/p hasta aproximadamente el 15 % p/p de povidona. Una vez que la lidocaína est3 en el lecho fluidizado, la lidocaína se puede calentar hasta una temperatura objetivo. La temperatura objetivo puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 °C, tal como aproximadamente 33 a aproximadamente 37 °C. Una vez que la lidocaína ha alcanzado la temperatura objetivo, la soluci3n se puede aplicar a una tasa de pulverizaci3n de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 g/min, tal como de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 11,5 g/min. La soluci3n se pulveriza hasta que la cantidad deseada de povidona se ha ańadido. Se forman los gr3nulos despu3s de secar la combinaci3n resultante durante un tiempo adecuado, tal como aproximadamente 2 minutos.

La composici3n resultante se comprimi3 entonces en el bloque **1104**. La formaci3n de comprimidos de la composici3n de los componentes generalmente comprende la compresi3n de la composici3n de los componentes en un comprimido s3lido. El proceso de formaci3n de comprimidos se conoce generalmente como "compresi3n directa" en los casos en que la composici3n de los componentes se ha mezclado directamente en el bloque **1102**. La compresi3n tambi3n se utiliza para la formaci3n de comprimidos a partir de composiciones formadas en las etapas que incluyen una etapa de granulaci3n.

En algunas realizaciones de bloque **1104**, la formaci3n de comprimidos de la composici3n de componentes comprende el procesamiento de la composici3n en una m3quina de comprimidos, tales como m3quina de comprimir rotatoria. La m3quina de comprimidos tiene una serie de matrices y punzones. Las matrices reciben la composici3n de los componentes y los punzones son accionados mediante diversas fuerzas para formar la composici3n de los componentes en los comprimidos farmac3uticos s3lidos. El tamańo, la forma y la dureza de los comprimidos farmac3uticos s3lidos est3n determinados por el tamańo y la forma de las matrices y los punzones y la inyecci3n y las fuerzas de compresi3n utilizadas para accionar los punzones.

El comprimido s3lido se forma en diversas configuraciones, pero en realizaciones particulares, el comprimido es un minicomprimido. Para formar un minicomprimido, la mesa de la prensa de la m3quina de comprimidos rotatoria se puede operar con herramientas en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,5 mm, tal como aproximadamente 1,3 a aproximadamente 2,9 mm. En una realizaci3n particular, se utiliza una herramienta de 1,5 mm y en otra realizaci3n particular se utiliza una herramienta de 2,6 mm. Los punzones pueden tener caras sustancialmente planas para formar plana minicomprimidos. Se realizaron estudios de formaci3n de comprimidos utilizando lidocaína. Los resultados de estos estudios se muestran a continuaci3n en los **Ejemplos 5-7**.

Una vez que se forman los comprimidos farmac3uticos s3lidos, los comprimidos farmac3uticos pueden cargarse en el dispositivo para la administraci3n de fármacos. Un ejemplo de método para la carga de los comprimidos se describe a continuaci3n con referencia a la **FIG. 13**. Despu3s de que el dispositivo est3 cargado, el dispositivo preferiblemente se esteriliza. El proceso de esterilizaci3n seleccionado no altera indeseablemente la composici3n f3sica o qu3mica de los comprimidos farmac3uticos s3lidos u otros componentes del dispositivo. Ejemplos de procesos de esterilizaci3n adecuados incluyen la irradiaci3n gamma o la esterilizaci3n con 3xido de etileno, aunque se pueden utilizar otros procesos de esterilizaci3n. Por ejemplo, se puede utilizar la irradiaci3n gamma a una intensidad de aproximadamente 8 KGy a aproximadamente 40 KGy, tal como aproximadamente 25 KGy.

Los comprimidos farmac3uticos descritos anteriormente incluyen un porcentaje relativamente m3s alto de componentes activos que de excipientes. Los comprimidos farmac3uticos se pueden formar usando un proceso de fabricaci3n estable y escalable y son adecuados para el uso previsto. En particular, los comprimidos farmac3uticos est3n dimensionados y configurados para cargar en y almacenar eficientemente los comprimidos en una matriz lineal en un dispositivo para la administraci3n de fármacos que se puede implantar dentro de la vejiga o en otra cavidad, lumen o sitio de tejido en un paciente de una manera m3nimamente invasiva.

Adem3s, los comprimidos farmac3uticos pueden ser esterilizados antes o despu3s de la carga/ensamblaje en un dispositivo para la administraci3n de fármacos y los comprimidos farmac3uticos poseen un per3odo de validez comercialmente razonable. Una vez implantada, la composici3n de los comprimidos farmac3uticos es apropiada para la v3a de administraci3n deseada, es estable en condiciones 3cidas y proporciona una cin3tica de liberaci3n del fármaco preseleccionada reproducible. Por ejemplo, los comprimidos farmac3uticos pueden solubilizarse en la vejiga para liberar continuamente fármaco a una velocidad adecuadamente estable durante un per3odo prolongado.

Aunque los minicomprimidos y otros comprimidos farmac3uticos s3lidos descritos anteriormente tienen una elevada

fracción en peso de fármaco o API y una baja fracción en peso de excipientes, los comprimidos farmacéuticos sólidos pueden tener cualquier fracción en peso de fármaco, especialmente en los casos en los que el comprimido incluye un fármaco que es extremadamente potente, un agente estabilizante o un agente que aumenta la solubilidad del fármaco, entre otros o combinaciones de los mismos.

5 III. Método de fabricación del dispositivo

La **FIG. 12** es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un método **1200** de fabricación de un dispositivo implantable para la administración de fármacos. En el bloque **1202**, se forma un dispositivo para la administración de fármacos. En el bloque **1204**, se forman varios comprimidos farmacéuticos. En el bloque **1206**, los comprimidos farmacéuticos se cargan en el dispositivo para la administración de fármacos.

10 En realizaciones, la formación del dispositivo para la administración de fármacos en el bloque **1202** puede incluir uno o más de los siguientes sub-pasos: formar un cuerpo del dispositivo, formar un armazón de retención, asociar el cuerpo del dispositivo con el armazón de retención y formar una o más aberturas en el cuerpo del dispositivo.

15 La formación del cuerpo del dispositivo puede incluir la formación de un cuerpo flexible que tiene paredes que definen un interior del depósito de fármaco y un interior del armazón de retención. Por ejemplo, el cuerpo del dispositivo se puede formar por extrusión o moldeo de un polímero, tal como silicona. En particular, la formación del cuerpo del dispositivo puede incluir formar integralmente dos tubos o paredes que están sustancialmente alineadas y contiguas a lo largo de un borde longitudinal. Alternativamente, los dos lúmenes pueden formarse separadamente y unirse entre sí, tal como con un adhesivo. También se pueden emplear otros métodos para formar el cuerpo del dispositivo.

20 Formar un armazón de retención puede incluir formar un alambre elástico de, por ejemplo, una aleación superelástica o de un material con memoria y "programar" el alambre elástico para adoptar, naturalmente, una forma relativamente expandida. Se puede usar el tratamiento térmico para programar el alambre elástico para que adopte la forma expandida. Por ejemplo, el armazón de retención puede formarse mediante formación del alambre elástico en forma de *pretzel* y tratamiento térmico del alambre elástico a una temperatura de más de 500 °C durante un
25 período de más de cinco minutos.

30 Asociar el cuerpo del dispositivo con el armazón de retención puede comprender insertar el armazón de retención en el interior del armazón de retención del cuerpo del dispositivo. En algunas realizaciones, un extremo distal del armazón de retención es romo o se cubre con una bola lisa de sección transversal mayor durante la inserción del armazón de retención en el interior. La bola puede facilitar conducir el armazón de retención a través del interior del armazón de retención sin perforar la pared del cuerpo del dispositivo. También en algunas realizaciones, el cuerpo del dispositivo puede estar ligeramente comprimido entre dos superficies durante la inserción del armazón de retención. Comprimir el cuerpo del dispositivo alarga la abertura en el interior del armazón de retención, facilitando la carga.

35 En algunas realizaciones, asociar el cuerpo del dispositivo con el armazón de retención incluye además llenar el interior del armazón de retención con un material de relleno después de cargar el armazón de retención. El material de relleno ocupa el resto del interior no ocupado por el armazón de retención, lo que reduce la capacidad del cuerpo del dispositivo para estirarse a lo largo de, o torcer o girar alrededor de, el armazón de retención. Por ejemplo, se puede inyectar o verter silicona u otro polímero en el interior del armazón de retención y puede curarse en el interior del mismo. En otras realizaciones, asociar el cuerpo del dispositivo con la porción del armazón de retención puede
40 comprender formar integralmente las dos porciones juntas, como por sobremoldeo del cuerpo del dispositivo sobre el armazón de retención.

45 Formar una o más aberturas en el cuerpo del dispositivo puede incluir perforación con láser o punzonado mecánico de uno o más orificios en el cuerpo del dispositivo. Las aberturas también se pueden formar simultáneamente con el cuerpo del dispositivo, tal como por moldeo con un indentador como se describe en el documento US-6.808.522, Richards et al.

En el bloque **1204**, los comprimidos farmacéuticos se forman utilizando una realización del método **1100** descrito anteriormente con referencia a la **FIG. 11**, aunque se pueden usar otros métodos de formación del comprimido farmacéutico.

50 En el bloque **1206**, los comprimidos farmacéuticos se cargan en el dispositivo para la administración de fármacos usando una realización del método **1300** descrito a continuación con referencia a la **FIG. 13**. También se pueden usar otros métodos de carga de los comprimidos farmacéuticos. Las realizaciones de los sistemas de carga de fármacos sólidos se describen a continuación con referencia a las Figs. **14-15**.

55 Algunos de los pasos y sub-pasos de los bloques **1202**, **1204** y **1206** se pueden realizar en otras órdenes o simultáneamente. Por ejemplo, el armazón de retención puede asociarse con el cuerpo del dispositivo en el bloque **1202** ya sea antes o después de cargar las unidades de fármaco en el bloque del cuerpo del dispositivo **1206**. Del mismo modo, las aberturas se pueden formar en el cuerpo del dispositivo en el bloque **1202** ya sea antes o después de cargar los comprimidos farmacéuticos en el bloque **1206**.

En realizaciones, el método **1200** puede incluir además la partición del interior del depósito de fármaco en múltiples depósitos de fármaco discretos, tales como colocando una o más estructuras de partición dentro del interior del depósito de fármaco de una manera alternante con la carga de los comprimidos farmacéuticos en el bloque **1206**. En realizaciones, el método **1200** puede incluir además sellar los comprimidos farmacéuticos en el cuerpo del dispositivo. El método **1200** también puede incluir asociar una o más estructuras para el control de la liberación con el interior de depósito de fármaco, tales como una funda o recubrimiento colocado sobre al menos una porción de la superficie del cuerpo del dispositivo para controlar la velocidad de liberación del fármaco o una membrana degradable situada sobre o en una o más de las aberturas para controlar el tiempo inicial de la liberación del fármaco a través de la misma.

La **FIG. 13** es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un método **1300** de carga de un dispositivo para la administración de fármacos con unidades de fármaco. El método **1300** puede cargar una realización del dispositivo para la administración de fármacos descrito en este documento con las realizaciones de las unidades de fármaco descritas en este documento, aunque se pueden cargar otros dispositivos para la administración de fármacos u otras unidades de fármacos. El dispositivo para la administración de fármacos generalmente incluye una entrada y una salida. Por ejemplo, el dispositivo para la administración de fármacos puede ser un interior flexible, la entrada puede ser una abertura en el interior flexible y la salida puede ser una abertura en el interior flexible.

En el bloque **1302**, una o más unidades de fármaco se colocan en dirección ascendente del dispositivo para la administración de fármacos adyacente a su entrada, tal como una abertura en un interior flexible. Colocar las unidades de fármaco también puede incluir la orientación de las unidades de fármaco a introducir en el dispositivo para la administración de fármacos y su recorrido a lo largo de una longitud del dispositivo para la administración de fármacos. Por ejemplo, las unidades de fármaco se pueden orientar en una línea o una fila adyacente a la entrada, ya sea con un equipo automático de alimentación y orientación, con una varilla de empuje, o manualmente. Colocar las unidades de fármaco puede comprender el posicionamiento de las unidades de fármaco entre la entrada y una fuente de gas presurizado, tal como mediante la colocación de la fuente de gas presurizado en sentido ascendente de las unidades de fármaco. La fuente de gas presurizado puede ser una jeringa convencional llena de aire o cualquier otra realización de una fuente de gas descrita en la presente memoria.

En el bloque **1304**, las unidades de fármaco son conducidas hacia el interior del dispositivo para la administración de fármacos mediante un flujo de gas presurizado. Conducir las unidades de fármaco en el dispositivo para la administración de fármacos puede comprender utilizar una fuente de gas presurizado del tipo descrito en la presente memoria. La fuente de gas presurizado puede proporcionar un flujo de gas a una presión positiva. El flujo de gas puede empujar las unidades de fármaco en el dispositivo para la administración de fármacos. Por ejemplo, la fuente de gas presurizado puede ser una simple jeringa llena de aire que se encuentra presionada para proporcionar un flujo de aire en el dispositivo para la administración de fármacos. En algunas realizaciones, el flujo de gas presurizado puede expandir ligeramente el dispositivo para la administración de fármacos para aliviar el proceso de carga de las unidades de fármaco. En los casos en los que las unidades de fármaco están alineadas en el canal de un soporte colocado adyacente a la entrada del dispositivo para la administración de fármacos, conducir las unidades de fármaco en el dispositivo para la administración de fármacos puede comprender dirigir el gas desde la fuente de gas presurizado en el soporte de manera que el gas conduzca las unidades de fármacos desde el soporte hasta la entrada. Conducir las unidades de fármaco en el dispositivo para la administración de fármacos también puede incluir utilizar una fuente de vacío. La fuente de vacío puede aplicar una presión negativa a un volumen de gas en el dispositivo para la administración de fármacos, que puede arrastrar a las unidades de fármaco hasta el interior del dispositivo para la administración de fármacos. Las unidades de fármaco pueden ser tanto empujadas dentro del dispositivo por un flujo de gas a una presión positiva como arrastradas hacia el interior del dispositivo por un flujo de gas presurizado negativo. Conducir las unidades de fármaco al interior del dispositivo para la administración de fármacos también puede incluir el bloqueo de al menos un orificio del dispositivo para la administración de fármacos. El bloqueo de un orificio puede impedir que el flujo de gas presurizado se escape a través del orificio. Conducir las unidades de fármaco al interior del dispositivo para la administración de fármacos puede incluir además frenar las unidades de fármaco. Por ejemplo, las unidades de fármaco pueden frenarse utilizando una realización de un tapón descrito anteriormente.

Los bloques **1302** y **1304** se pueden realizar en otros órdenes. Por ejemplo, el dispositivo para la administración de fármacos puede ser cargado en lotes, en cuyo caso los bloques **1302** y **1304** pueden estar alternados y repetidos. La dosis total de unidades de fármaco puede dividirse en al menos dos grupos, estando un primer grupo colocado junto al dispositivo para la administración de fármacos en el bloque **1302** y siendo cargado en el dispositivo para la administración de fármacos en el bloque **1304** antes de colocar y cargar el segundo grupo. Otros procedimientos son posibles dentro del alcance de la presente divulgación.

En ciertas realizaciones, el método **1300** incluye, además, bloquear la entrada y las aberturas de salida en el dispositivo para impedir que las unidades de fármaco escapen intactas del dispositivo para la administración de fármacos. El bloqueo también impide la entrada de agentes externos, tales como el fluido en la vejiga, en el dispositivo para la administración de fármacos a través de la entrada y salida. En dichas realizaciones, el bloqueo de la entrada y la salida puede incluir insertar de un tapón u otro objeto en la entrada y la salida. Insertar el tapón puede incluir el estirar la entrada o la salida del dispositivo para la administración de fármacos sobre un tapón que tiene un diámetro u otra dimensión exterior relativamente mayor al diámetro o dimensión interna del dispositivo para la

administración de fármacos, de modo que el tapón llena sustancialmente la entrada o salida y es perfectamente retenido en posición. En realizaciones en las que se bloquean la entrada y la salida, las unidades de fármaco pueden cargarse en bloques **1302** y **1304** antes de bloquear la entrada y salida. Sin embargo, son posibles otras secuencias. Por ejemplo, la salida puede ser bloqueada una vez que las unidades de fármaco se han cargado en dirección descendente de un orificio en el dispositivo para la administración de fármacos, ya que el orificio puede proporcionar una vía de escape para el gas una vez que la salida ha sido bloqueada.

La **FIG. 14** es una vista lateral de una realización de un sistema **1400** para la carga de un dispositivo para la administración de fármacos con uno o más comprimidos farmacéuticos u otras unidades de fármaco. El sistema **1400** puede incluir un soporte de dispositivo **1420**, una fuente de unidad de fármaco **1422** y una fuente de gas presurizado **1424**. El sistema **1400** se puede usar para cargar el interior del depósito de fármaco **1460** del dispositivo para la administración de fármacos con unidades de fármaco **1462**, aunque se pueden cargar otros dispositivos para la administración de fármacos. Por simplicidad, la **FIG. 14** no muestra la porción del armazón de retención del dispositivo para la administración de fármacos.

El soporte del dispositivo **1420** puede alojar el interior del depósito de fármaco **1460** en una orientación adecuada para la carga. Un ejemplo de soporte de dispositivo **1420** puede incluir un canal de entrada **1426** montado en la entrada **1464** del interior del depósito de fármaco **1460** y un canal de salida **1428** montado a la salida **1466** del interior del depósito de fármaco **1460**. La fuente de la unidad de fármaco **1422** puede retener una o más unidades de fármaco **1462** antes de la carga. Los ejemplos incluyen un cartucho, una casete, un recipiente de almacenamiento, una tolva, o combinaciones de estos y otros dispositivos de almacenamiento. La fuente de gas presurizado **1424** puede proporcionar un flujo de gas a una presión adecuada para conducir las unidades de fármaco **1462** en el interior del depósito de fármaco **1460**. Ejemplos de fuentes de gas presurizado **1424** pueden incluir un dispositivo que proporciona un flujo a presión de gas inerte, tal como nitrógeno o argón, o un dispositivo adecuado para la presurización de aire ambiente, tal como un compresor. También se puede usar una simple jeringa llena de aire.

El canal de entrada **1426** puede incluir una porción de entrada de fármaco **1427** y una porción de entrada de aire **1429** tal como se muestra. La porción de entrada de fármaco **1427** puede estar en comunicación con la fuente de unidad de fármaco **1422** y la porción de entrada de aire **1429** puede estar en comunicación con la fuente de gas presurizado **1424**. La porción de entrada de aire **1429** puede estar en ángulo con relación al interior del dispositivo para facilitar el flujo de gas presurizado en el canal de entrada **1426**. Sin embargo, no es necesario proporcionar dos porciones de entrada.

Un extremo en sentido descendente del canal de entrada **1426** puede estar acoplado a la entrada **1464** del interior del depósito de fármaco **1460**, de modo que las unidades de fármaco **1462** puedan cargarse en el interior del depósito de fármaco **1460** en un flujo de gas presurizado. El canal de salida **1428** puede estar acoplado a la salida **1468** del interior del depósito de fármaco **1460**, de modo que el flujo de gas presurizado pueda estar en comunicación desde el interior depósito de fármaco **1460** después de cargar las unidades de fármaco **1462**.

Antes de cargar las unidades de fármaco **1462** en el dispositivo para la administración de fármacos, las unidades de fármaco **1462** se pueden mover desde la fuente de la unidad de fármaco **1422** en la porción descendente del canal de entrada **1426**, de modo que las unidades de fármaco **1462** estén adyacentes a la entrada **1464** del interior del depósito de fármaco **1460**. Específicamente, las unidades de fármaco **1462** se pueden mover en sentido descendente desde la entrada de aire **1429**. Las unidades de fármaco **1462** se pueden mover manualmente en dirección descendente de la entrada de aire **1429**, usando por ejemplo una varilla de empuje o la fuerza de la gravedad como se muestra, o el proceso puede estar al menos parcialmente automatizado como se describe a continuación con referencia a la **FIG. 15**.

En cualquier caso, las unidades de fármaco **1462** se pueden posicionar para entrar en el interior del depósito de fármaco **1460**. Las unidades de fármaco **1462** pueden estar alineadas en serie, con cada unidad de fármaco **1462** en una orientación adecuada para pasar al interior del interior depósito de fármaco **1460**. Por ejemplo, una superficie cilíndrica exterior de cada unidad de fármaco **1462** puede estar orientada para entrar en contacto con una superficie interior cilíndrica del interior del depósito de fármaco **1460** y las caras frontales planas de las unidades de fármaco **1462** pueden estar orientadas para estar en contacto con las caras frontales planas de las unidades de fármaco adyacentes **1462**. Las unidades de fármaco **1462** pueden reorientarse manualmente en una orientación apropiada, o el proceso de orientación de las unidades de fármaco **1462** puede ser automatizado, tal como se describe a continuación con referencia a la **FIG. 15**.

La fuente de gas presurizado **1424** puede estar situada en dirección ascendente de las unidades de fármaco **1462** en el canal de entrada **1426**. Por ejemplo, la porción de entrada de aire **1429** puede estar situada a una distancia de la entrada **1464** al interior del depósito de fármaco **1460**. La distancia puede ser suficiente para asegurar que el flujo de gas presurizado se aplica en dirección ascendente de las unidades de fármaco **1462** cuando las unidades de fármaco **1462** se colocan en el canal de entrada **1426**. La distancia se puede seleccionar sobre la base de, por ejemplo, el número de unidades de fármaco **1462** para ser cargadas y la longitud de cada unidad de fármaco **1462**. Así, las unidades de fármaco **1462** pueden estar colocadas entre la entrada de aire **1429** y la entrada **1464** al interior del depósito de fármaco **1460**, de modo que cuando la fuente de gas presurizado **1424** se hace funcionar, un flujo de gas presurizado impulsa las unidades de fármaco **1462** en el interior del depósito de fármaco **1460**.

En la porción de entrada de fármaco **1427** puede colocarse un tapón **1434** antes de accionar la fuente de gas presurizado. El tapón **1434** puede impedir que el flujo de aire presurizado vuelva hacia atrás a través de la porción de entrada de fármaco **1427**, asegurando el flujo de aire presurizado es dirigido a través del canal de entrada **1426** para conducir las unidades de fármaco **1462** en el interior del depósito de fármaco **1460**.

5 La presión empleada por la fuente de gas presurizada **1424** es suficiente para conducir las unidades de fármaco **1462** al el dispositivo para la administración de fármacos. Por ejemplo, la presión se puede seleccionar basándose en factores, tales como el tamaño y la forma del interior depósito de fármaco **1460**, el material utilizado para formar el interior del depósito de fármaco **1460**, el tamaño, la forma, el peso y el contenido de las unidades de fármaco **1462**, el número de unidades de fármaco **1462** que se han de conducir al interior del interior del depósito de fármaco **1460** a la vez, la longitud del interior del depósito de fármaco **1460** a través del cual se desplazan las unidades de fármaco **1462** y el número y la colocación de orificios **1470** a lo largo del interior del depósito de fármaco **1460**, entre otros factores o combinaciones de los mismos. La presión puede ser suficiente para hacer que el interior del depósito de fármaco **1460** se expanda circunferencialmente. Así, el flujo de gas presurizado puede viajar sobre las periferias exteriores de las unidades de fármaco **1462**, de modo que el gas es capaz de salir del interior del depósito de fármaco **1460** en el canal de salida **1428**. Además, las unidades de fármaco **1462** que tienen un diámetro relativamente más grande que el interior del depósito de fármaco **1460** pueden cargarse y el interior del depósito de fármaco **1460** puede regresar después de que el flujo de gas presurizado disminuye para mantener cómodamente las unidades de fármacos **1462**.

20 En una realización, se proporciona una superficie interior de la interior del depósito de fármaco **1460** provista de un revestimiento en polvo, tales como micropartículas del fármaco, un agente excipiente o una combinación de los mismos. El recubrimiento en polvo puede actuar como un lubricante que reduce la fricción entre las unidades de fármaco **1462** y la superficie interior del interior de depósito de fármaco **1460**. En tales realizaciones, la fuente de gas presurizado **1424** puede ser accionada a una presión reducida. El recubrimiento en polvo puede ser suministrado por pre-tratamiento del interior del depósito del fármaco **1460** o por disgregación leve de unidades de fármaco **1462** que viajan a través del interior del depósito de fármaco **1460**. El recubrimiento en polvo se puede filtrar en el canal de salida **1428**.

30 En una realización, la fuente de gas presurizado **1424** está asociada operativamente con uno o más filtros. Por ejemplo, un filtro en dirección ascendente puede filtrar el flujo de gas presurizado que entra en el dispositivo para la administración de fármacos, de tal modo que elimine cualquier contaminante que pueda interactuar con las unidades de fármaco **1462**. Como otro ejemplo, un filtro en dirección descendente puede filtrar el flujo del gas presurizado que sale del dispositivo para la administración de fármacos, tales como en los casos en los que pueden estar presentes en el gas el fármaco y/o los excipientes en polvo.

35 La fuente de gas presurizado **1424** también puede incluir un vacío **1436**. El vacío **1436** puede estar situado en situación descendente del canal de salida **1428** en comunicación con la salida **1468** del interior del depósito de fármaco **1460**. El vacío **1436** puede aplicar una presión negativa que extrae el flujo de gas presurizado desde la salida **1468** para facilitar el proceso de carga. Sin embargo, el vacío **1436** no es necesario y puede ser omitido, o el vacío **1436** se puede proporcionar solo, en cuyo caso la fuente de gas presurizado **1424** no puede suministrar un flujo de gas presurizado a una presión positiva a la entrada **1464** del interior del depósito de fármaco **1460**.

40 En una realización, el sistema **1400** también incluye un bloqueador de orificio **1438**. El bloqueador del orificio **1438** puede estar situado adyacente a, o en el orificio **1470** para bloquear el escape del flujo de gas presurizado. El uso del bloqueador de orificio **1440** puede ser útil en casos en los que el orificio **1470** se encuentra localizado en la entrada **1464** o en una sección intermedia del interior del depósito de fármaco **1460**. En tales casos, el flujo de gas presurizado puede mostrar una tendencia a escapar a través del orificio **1470**, tal como una vez que algunas de las unidades de fármaco **1462** se han colocado en la salida **1466** del interior del depósito de fármaco **1460**. El bloqueador de orificio **1438** puede omitirse en los casos en los que el orificio **1470** se encuentra adyacente a la salida **1466**, o en los casos en los que las unidades de fármaco **1462** se han cargado en una posición más allá del orificio **1470**.

50 En una realización, el sistema **1400** también incluye un bloqueador **1440**. El bloqueador **1440** puede ayudar a frenar las unidades de fármaco **1462** dentro del interior del depósito de fármaco **1460**. Por ejemplo, el bloqueador **1440** puede encajar una primera unidad de fármaco **1462** para que aplique una fuerza de frenado a la primera unidad de fármaco **1462**. Así, la primera unidad de fármaco **1462** puede ser detenida en una posición seleccionada axial, tal como adyacente a la salida **1466** del interior del depósito de fármaco **1460**. A su vez, las unidades de fármaco **1462** subsiguientes pueden frenarse por las unidades de fármaco **1462** precedentes que ya no están en movimiento.

55 La configuración del bloqueador **1440** puede seleccionarse para aplicar una fuerza de frenado adecuada a la unidad de fármaco **1462** sin dañarla. Por ejemplo, el bloqueador **1440** puede tener un área de contacto y rigidez suficiente. En particular, el área de contacto del bloqueador **1440** puede dimensionarse y configurarse para evitar que la primera unidad de fármaco **1462** se mueva hacia delante, mientras que se permite que el flujo de gas presurizado continúe moviéndose fuera del interior del depósito de fármaco **1460**.

Por ejemplo, la forma de realización del bloqueador **1440** mostrada en la **FIG. 14** incluye una pata que se extiende

axialmente desde el canal de salida **1428** hacia el interior del depósito de fármaco **1460** y un pie que sobresale hacia arriba desde un extremo distal de la pata. El pie puede aplicar una fuerza de frenado a la primera unidad de fármaco **1462** a medida que viaja a través del interior del depósito de fármaco **1460**. El área de contacto del pie puede ser lo suficientemente grande como para frenar la primera unidad de fármaco **1462** sin bloquear completamente el interior del depósito de fármaco **1460**, de modo que el flujo de aire presurizado pueda continuar más allá del pie y el canal de salida **1428**.

El bloqueador **1440** también puede estar formado por una superficie terminal del canal de salida **1428**, que puede tener un área superficial que pone en contacto la primera unidad de fármaco para evitar que continúe el movimiento hacia adelante. El área superficial de la superficie terminal **1442** se puede aumentar encerrando parcialmente el canal de salida **1428**, lo que puede aumentar el área de contacto disponible para frenar la primera unidad de fármaco. En algunas realizaciones, la superficie terminal puede incluir uno o más cortes o canales, que permiten que el flujo de gas presurizado viaje más allá de las unidades de fármaco **1462** y salga del interior del depósito de fármaco **1460**. El canal de salida **1428** también puede tener una porción terminal porosa, que puede actuar como un bloqueador **1440** y como un filtro, de tal manera que se eliminen los restos del polvo de fármaco que sale del interior del depósito de fármaco **1460**. En otras realizaciones, el bloqueador **1440** puede ser un alambre delgado que tiene un diámetro que es relativamente más pequeño que un diámetro interior del interior de depósito de fármaco **1460**, que puede facilitar la inserción del alambre fino a lo largo de la longitud del interior del depósito de fármaco **1460**. Por lo tanto, el alambre fino puede facilitar el frenado de la unidad de fármaco **1462** en una sección intermedia del interior del depósito de fármaco **1460** sin impedir que el flujo de aire presurizado se dirija hacia la salida **2908**. Por otro lado, el alambre fino puede tener un diámetro que es lo suficientemente grande como para proporcionar una cara frontal con un área de contacto suficiente para frenar la primera unidad de fármaco sin impartir una fuerza perjudicial o un momento de rotación sobre la primera unidad de fármaco. Cabe señalar que el bloqueador **1440** pueden tener una combinación de estas y otras configuraciones en otras realizaciones.

La **FIG. 15** es una vista lateral de otra realización de un sistema de **1500** para la carga de un dispositivo para la administración de fármacos **1560** con unidades de fármaco **1562**. Al igual que el sistema **1400**, el sistema **1500** puede incluir un soporte del dispositivo **1520**, una fuente de unidad de fármaco **1522** y una fuente de gas presurizado **1524**.

Como se describió anteriormente, el soporte del dispositivo **1520** puede mantener el dispositivo para la administración de fármacos **1560** durante el proceso de carga. En realizaciones, el soporte del dispositivo **1520** puede estar configurado para mantener el dispositivo para la administración de fármacos **1560** en una forma seleccionada. Por ejemplo, el soporte del dispositivo **1520** puede tener una curvatura como se muestra. Tal soporte de sujeción **1520** puede ser útil en casos en los que el dispositivo para la administración de fármacos **1560** incluye un alambre elástico que está preconfigurado para volver espontáneamente a una forma de retención, tal como una forma de *pretzel*. La curvatura del soporte del dispositivo **1520** puede mantener el dispositivo **1560** en un estado parcialmente curvado, lo que puede permitir que el dispositivo **1560** sea cargado completamente sin desenroscarse el alambre elástico. Por simplicidad, el alambre elástico no se muestra.

La fuente de la unidad de fármaco **1522** puede ser un receptáculo o recipiente de fármaco, tal como una tolva **1550**. La fuente de la unidad de fármaco **1522** puede estar en comunicación con una abertura de entrada del fármaco **1552** en un canal de entrada **1526** del soporte del dispositivo **1520**. La fuente de la unidad de fármaco **1522** puede estar en dirección ascendente desde la abertura de entrada del fármaco **1552**, tal que las unidades de fármaco **1562** pueden dirigirse hacia el canal de entrada **1526** a través de la abertura de entrada del fármaco **1552**. La tolva **1550** puede emplear la fuerza de la gravedad para dirigir las unidades de fármaco **1562** a través de la abertura de entrada del fármaco **1552**. Por ejemplo, la tolva **1550** puede tener una forma de embudo y puede estar colocada por encima de la abertura de entrada del fármaco **1552**. Alternativa o adicionalmente, la tolva **1550** puede emplear una fuerza externa para dirigir las unidades de fármaco **1562** a través de la abertura de entrada del fármaco **1552**.

En algunas realizaciones, se coloca un aparato de orientación **1554** entre la fuente de unidad de fármaco **1522** y la abertura de entrada del fármaco **1552**. El aparato de orientación **1554** puede ser cualquier equipo de manipulación del material farmacéutico u otros materiales adecuado para serializar y orientar las unidades de fármaco **1562** en una orientación apropiada para el paso hacia el dispositivo para la administración de fármacos **1520**. Ejemplos de aparatos de orientación pueden incluir un alimentador vibratorio, un alimentador por gravedad, un alimentador centrífugo, un alimentador en línea, pistas o carriles de guía, entre otros o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la fuente de unidad de fármaco **1522** se asocia con una válvula de la fuente de unidad de fármaco **1556**. La válvula de la fuente de unidad de fármaco **1556** puede estar situada entre la fuente de unidad de fármaco **1522** y la abertura de entrada del fármaco **1552**. La válvula de la fuente de unidad de fármaco **1556** puede selectivamente permitir o impedir el paso de unidades de fármaco **1562** a través de la abertura de entrada del fármaco **1552**.

La fuente de gas presurizado **1524** puede tener cualquiera de las configuraciones descritas anteriormente, entre otras configuraciones. En algunas realizaciones, la fuente de gas presurizado **1524** está en comunicación con el canal de entrada **1526** desde un punto en dirección ascendente de la abertura de entrada del fármaco **1552** y proporciona un flujo de gas presurizado a una presión positiva. En algunas realizaciones, la fuente de gas

presurizado **1524** se asocia con una válvula de la fuente de gas presurizado **1558**. La válvula de la fuente de gas presurizado **1558** puede estar situada en dirección ascendente de la abertura de entrada del fármaco **1552**. La válvula de la fuente de gas presurizado **1558** selectivamente puede permitir o impedir que el flujo de gas presurizado a través del canal de entrada **1526**. La fuente de gas presurizado **1154** también puede incluir un vacío situado en dirección descendente que se aplica una presión negativa.

En realizaciones preferidas, el sistema **1500** incluye un controlador **1560**. El controlador **1560** puede ser operable para controlar la válvula de la fuente de unidad de fármaco **1556** y la válvula de la fuente de gas presurizado **1558** para facilitar la carga de las unidades de fármaco **1562**. Por ejemplo, las válvulas **1556**, **1558** pueden estar abiertas y cerradas de una manera que impida el flujo de gas presurizado cuando se permite el flujo de las unidades de fármaco **1562** y de forma alternativa permite el flujo de gas presurizado cuando se impide el flujo de las unidades de fármaco **1562**. Las válvulas **1556**, **1558** se pueden alternar entre las posiciones abierta y cerrada en oposición, con un retraso de tiempo apropiado, según sea necesario para compensar los retrasos en el sistema **1500** o la geometría del sistema **1500**, entre otros o combinaciones de los mismos.

En otra realización, el controlador **1560** también es operable para controlar la fuente de gas presurizado **1524** directamente. En tales realizaciones, el controlador **1560** hace que la fuente de gas presurizado **1524** proporcione o evite que la fuente de gas presurizado **1524** proporcione, el flujo de gas presurizado. En tales realizaciones, puede proporcionarse o no la fuente de gas presurizado de la válvula **1558**. En realizaciones, en las que la fuente de gas presurizado **1524** incluye un vacío, el controlador **1560** también puede controlar el vacío. El controlador **1560** puede ser operable para controlar la fuente de unidad de fármaco **1522** y/o el aparato de orientación **1554**, en todo o en parte.

Las **Figs. 16 y 17** ilustran otra forma de realización de un sistema de **1600** para la carga de un dispositivo para la administración de fármacos con unidades de fármaco. El sistema **1600** generalmente incluye un soporte **1602** formado a partir de una porción de base **1604** y una porción de cubierta **1606**. En conjunto, la base y las porciones de cubierta **1604**, **1606** definen un canal **1608** para la recepción de varios comprimidos farmacéuticos **1610**. El canal **1608** puede estar conformado para tener varias unidades de fármaco **1610** que están alineados en serie. Por ejemplo, el canal **1608** puede ser una línea recta como se muestra, o el canal **1608** puede ser curvo. El canal **1610** puede tener una sección transversal que es ligeramente mayor que la de los comprimidos farmacéuticos **1610** de modo que los comprimidos farmacéuticos **1610** pueden encajar completamente dentro del canal **1608** en una disposición en serie.

La porción de cubierta **1606** puede ser extraíble de manera que las porciones de base y de cubierta **1604**, **1606** puede ser separada para cargar el canal **1608** con comprimidos farmacéuticos **1610**. La porción de cubierta **1606** también puede ser liberable de forma segura a la porción de base **1604** de modo que los comprimidos farmacéuticos **1610** se puede asegurar en el canal **1608** una vez cargados. Por ejemplo, la porción de cubierta **1606** puede estar asociada con un número de tornillos que pueden participar aberturas roscadas en la porción de base **1604**, o la porción de cubierta **1606** puede estar asociada con un varias abrazaderas que pueden sujetar la porción de base **1604**. También son posibles otras configuraciones.

Cuando las porciones de base y de cubierta **1604**, **1606** se fijan entre sí, el canal **1608** está relativamente encerrado excepto por una entrada **1612** situada en la parte trasera del soporte **1602** y una salida **1614** situada en la parte delantera del soporte **1602**. Cuando está en funcionamiento, la entrada **1612** puede estar asociada con una fuente de gas presurizado y la salida **1614** puede estar asociada con una abertura de entrada en el dispositivo para la administración de fármacos. Cuando se acciona la fuente de gas presurizado, el gas puede viajar a través del canal **1608** para conducir los comprimidos de fármaco **1610** a través de la salida **1614** del soporte y en la abertura de entrada en el dispositivo para la administración de fármacos.

Se puede utilizar cualquier fuente de gas presurizado. En realizaciones particulares, la fuente de gas presurizado es una jeringa de aire asociado con la entrada **1612** del soporte **1600**. Una punta de la jeringa se puede insertar en la entrada **1612** y la jeringa puede ser presionada para expulsar el aire en el canal **1608**, conduciendo hacia delante las unidades de fármaco **1610**. De ese modo se puede cargar el dispositivo para la administración de fármacos.

En algunas realizaciones, el soporte **1602** incluye además una boquilla **1616** que facilita la colocación del canal **1608** del soporte **1600** en comunicación con la abertura de entrada en el dispositivo para la administración de fármacos. La boquilla **1616** puede estar situada en la parte delantera del soporte **1600**. La boquilla **1616** generalmente está dimensionada para corresponderse con el dispositivo para la administración de fármacos, de manera que el dispositivo puede colocarse alrededor de la boquilla **1616**. En algunas realizaciones, una superficie exterior de la boquilla **1616** está conformada para crear un ajuste de fricción con el dispositivo para la administración de fármacos, facilitando la retención del dispositivo en la boquilla **1616**. Por ejemplo, la boquilla **1616** puede ser estriada, con surcos, ondulada, o de otra manera irregular. La boquilla **1616** puede tener una porción de punta **1618** de sección transversal reducida, que es adecuada para guiar la boquilla **1616** en la abertura de entrada del dispositivo para la administración de fármacos. La porción de la punta **1618** puede terminar en la salida **1614** y el canal **1608** puede extenderse desde la salida **1614** a través de la porción de punta **1618** y el resto de la boquilla **1616** hasta las porciones base y de cubierta **1604**, **1606**. Cuando se acciona la fuente de gas presurizado, los comprimidos farmacéuticos **1610** pueden ser conducidos a lo largo del canal **1608** a través de la boquilla **1616** y desde la salida

1614 en la porción de la punta **1618** en el dispositivo para la administración de fármacos. Por simplicidad, ni el dispositivo para la administración de fármacos, ni la fuente de gas presurizado se muestran en las figuras.

Las realizaciones de los sistemas y métodos descritos anteriormente facilitan la carga de los dispositivos para la administración de fármacos con los comprimidos farmacéuticos o con otras unidades de fármaco en una forma sólida. Debido a que el fármaco es sustancialmente sólido, una mayor cantidad de fármaco puede encajar en un espacio relativamente más pequeño, lo que puede permitir reducir el tamaño de un dispositivo implantable que administra una carga útil seleccionada, aumentando la carga útil que se puede suministrar desde un dispositivo de un tamaño seleccionado o una combinación de los mismos. La mayor carga útil y/o la disminución del tamaño del dispositivo puede lograrse sin sacrificar la flexibilidad del dispositivo, que puede permitir configurar el dispositivo entre una forma de perfil bajo adecuada para su inserción mediante una implantación colocada en un lumen del cuerpo, tal como a través de la uretra y una forma de perfil alto adecuado para la retención en una cavidad del cuerpo. Los sistemas y métodos pueden permitir que se cargue el dispositivo con múltiples unidades de fármaco en un momento dado de una manera que es relativamente rápida, eficiente y repetible. Por ejemplo, el proceso de carga puede ser sustancialmente automatizado en algunos casos.

15 **IV. Uso y aplicaciones del dispositivo**

El dispositivo puede implantarse en una cavidad corporal o lumen, y posteriormente se pueden liberar uno o más fármacos para el tratamiento de uno o más trastornos, localmente a uno o más tejidos en el sitio de implantación y/o regionalmente a otros tejidos distales del sitio de implantación. La liberación puede ser controlada durante un período prolongado. A partir de entonces, el dispositivo se puede eliminar, reabsorber o excretar.

20 En un ejemplo, el dispositivo se implanta haciendo pasar el dispositivo para el suministro de fármacos a través de un instrumento de implantación y liberando el dispositivo del instrumento de implantación en el cuerpo. En los casos en los casos en los que el dispositivo se implanta en una cavidad corporal, tal como la vejiga, el dispositivo adopta una forma de retención, tal como una forma de perfil expandido o más alto, una vez que el dispositivo se desprende del instrumento de implantación en la cavidad. Un ejemplo se ilustra en la **FIG. 18**, que muestra el dispositivo **1800** adoptando una forma de retención a medida que el dispositivo sale de un instrumento de implantación **1802**. El instrumento de implantación **1802** puede ser cualquier dispositivo con interior adecuado, tal como un catéter, un catéter uretral o un cistoscopio. Estos términos se utilizan indistintamente en la presente memoria, a menos que se indique expresamente otra cosa. El instrumento de implantación **1802** puede ser un dispositivo disponible comercialmente o un dispositivo especialmente adaptado para los presentes dispositivos para la administración de fármacos.

Una vez implantado, el dispositivo puede liberar el fármaco. El dispositivo puede proporcionar la liberación prolongada, continua, intermitente o periódica de una cantidad deseada de fármaco durante un período de tiempo predeterminado deseado. En realizaciones, el dispositivo puede administrar la dosis deseada de fármaco durante un período prolongado, tal como 12 horas, 24 horas, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días o 20, 25, 30, 45, 60 o 90 días, o más. La velocidad de administración y la dosis del fármaco se pueden seleccionar dependiendo del fármaco que se administra y de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

En realizaciones en las que el dispositivo comprende un fármaco en una forma sólida, la elución del fármaco desde el dispositivo se produce tras la disolución dentro del dispositivo. Los fluidos corporales entran en el dispositivo en contacto con el fármaco y solubiliza el fármaco y a continuación el fármaco disuelto difunde desde el dispositivo o fluye del dispositivo bajo presión osmótica. Por ejemplo, el fármaco se puede ser solubilizar al entrar en contacto con la orina en los casos en los que el dispositivo se implanta en la vejiga.

Posteriormente, el dispositivo puede ser recuperado del cuerpo, tal como en los casos en que el dispositivo es no reabsorbible o de otra manera necesita ser eliminado. Los dispositivos de recuperación para este fin son conocidos en la técnica o se pueden producir especialmente. El dispositivo también puede ser total o parcialmente bioabsorbible, tal que la recuperación no es necesaria, ya sea porque todo el dispositivo se reabsorba o porque el dispositivo se degrade suficientemente para la expulsión de la vejiga durante la micción. El dispositivo no puede ser recuperado o reabsorbido hasta que parte del fármaco, o preferiblemente la mayoría o la totalidad del fármaco se haya liberado. Si es necesario, se puede implantar posteriormente un nuevo dispositivo cargado con fármaco, durante el mismo procedimiento de recuperación o en un momento posterior.

50 La **FIG. 19** ilustra la implantación de un dispositivo **1900** en la vejiga, en el que la anatomía masculina adulta se muestra a modo de ejemplo. Un instrumento de implantación **1902** puede insertarse a través de la uretra hasta la vejiga y el dispositivo **1900** se puede hacer pasar a través del instrumento de implantación **1902**, impulsado con un estilete o un flujo de lubricante o de otro fluido, por ejemplo, hasta que el dispositivo **1900** desemboque en la vejiga. Así, el dispositivo es implantado en la vejiga de un paciente humano varón o mujer en necesidad de tratamiento, ya sea adulto o niño.

El dispositivo puede ser implantado en la vejiga de un paciente en un procedimiento independiente o en conjunción con otros procedimientos urológicos o de otro tipo o cirugía, ya sea antes, durante o después del otro procedimiento. El dispositivo puede liberar uno o más fármacos que se administran a los tejidos locales y/o regionales para la

terapia o la profilaxis, peri-operatoriamente, posoperatoriamente, o ambos.

En una realización, el dispositivo implantable, con una carga útil de fármaco autocontenida, se implanta totalmente dentro de la vejiga para proporcionar la administración local, sostenida de al menos un fármaco localmente en la vejiga en una cantidad eficaz. Tras la implantación *in vivo* del dispositivo, al menos una parte de la carga útil del fármaco se libera desde el dispositivo sustancialmente continuamente durante un período prolongado, al urotelio y, posiblemente, a los tejidos cercanos, en una cantidad eficaz para proporcionar tratamiento o para mejorar la función de la vejiga en el paciente. En una realización preferida, el dispositivo reside en la vejiga liberando el fármaco durante un periodo predeterminado, tal como dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, o más.

En tales casos, el dispositivo puede ser utilizado para tratar la cistitis intersticial, cistitis de radiación, dolor pélvico, síndrome de vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga, vejiga neurógena, disfunción neuropática o no neuropática del esfínter vesical, infección, dolor post-quirúrgico u otras enfermedades, trastornos y dolencias tratados con fármacos administrados en la vejiga. El dispositivo puede administrar medicamentos que mejoran la función de la vejiga, como la capacidad de la vejiga, la distensión y/o la frecuencia de las contracciones no inhibidas, que reducen el dolor y las molestias en la vejiga o en otras zonas cercanas, o que tienen otros efectos, o combinaciones de los mismos. El dispositivo de implantación de vejiga también puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más fármacos a otros sitios genitourinarios dentro del cuerpo, tales como otros lugares dentro de los sistemas urológico o reproductor del cuerpo, incluyendo uno o ambos de los riñones, la uretra, uno o ambos de los uréteres, el pene, los testículos, una o ambas de las vesículas seminales, uno o ambos de los conductos deferentes, uno o ambos de los conductos eyaculatorios, la próstata, la vagina, el útero, uno o ambos de los ovarios, o una o ambas de las trompas de Falopio, entre otros o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el dispositivo para la administración de fármacos intravesical se puede utilizar en el tratamiento de cálculos renales o fibrosis, disfunción eréctil, entre otras enfermedades, trastornos y dolencias.

En algunas realizaciones, el dispositivo para la administración de fármacos intravesical se implanta en la vejiga de un paciente para la administración de fármacos regional a uno o más sitios cercanos genitourinarios. El dispositivo puede liberar el fármaco localmente en la vejiga y regionalmente a otros sitios cercanos a la vejiga. Esta administración puede proporcionar una alternativa a la administración sistémica, lo que puede implicar efectos secundarios no deseados o dar lugar a una biodisponibilidad insuficiente del fármaco.

En una realización, el dispositivo para la administración de fármacos intravesical se implanta en una vejiga para administrar localmente un agente anestésico local para el manejo de dolor que se origina a partir de cualquier fuente, tal como una enfermedad o trastorno en los tejidos genitourinarios, o dolor que proviene de cualquier procedimiento de la vejiga, tales como cirugía, cateterización, ablación, implantación de un dispositivo médico, o extirpación de cálculos o cualquier otro objeto extraño, entre otros. Por ejemplo, un agente anestésico local puede ser liberado dentro de la vejiga para la administración regional a sitios cercanos para manejar el dolor cercano procedente de cualquier fuente, tal como el dolor post-operatorio asociado con el paso de un dispositivo médico en o a través de un uréter u otro dolor post-operatorio asociado en sitios separados de la vejiga.

En una realización particular, un dispositivo que tiene una carga útil de lidocaína puede ser administrada en la vejiga y la lidocaína puede ser liberada continuamente del dispositivo durante un período prolongado. En una realización, se proporciona la administración local de lidocaína en el urotelio de la vejiga mediante los dispositivos divulgados en la presente memoria y que se han implantado en la vejiga de una manera que se logra un nivel sostenido de lidocaína por encima de la concentración que podría obtenerse durante un periodo prolongado a través instilación, pero sin el pico alto inicial observado con la instilación y sin concentraciones sistémicas significativas. De ese modo, se puede implantar una pequeña carga útil, reduciendo el riesgo de efectos sistémicos en el caso de fallo del dispositivo. La implantación de lidocaína en forma sólida permite reducir aún más el tamaño del dispositivo para reducir la irritación de la vejiga y la incomodidad del paciente. La lidocaína puede ser administrada sin tener en cuenta el pH de la orina. En una realización, el dispositivo puede tener dos cargas útiles de lidocaína que se liberan en diferentes momentos. La primera carga útil puede adaptarse a la liberación relativamente rápida, mientras que la segunda carga útil puede adaptarse para una liberación más continua. Por ejemplo, la primera carga útil puede estar en forma líquida o puede estar alojada en una bomba osmótica de acción relativamente rápida, tal como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente más delgada, mientras que la segunda carga útil puede ser en forma sólida o puede estar alojada en un bomba osmótica que experimenta un retraso inicial o tiempo de inducción antes de la liberación, tal como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente gruesa. Así, el método puede liberar continuamente lidocaína en la vejiga durante una fase inicial, una fase aguda y durante una fase de mantenimiento. Tal método puede compensar un tiempo de inducción inicial del dispositivo.

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

Ejemplo 1: Difusión del fármaco a través de la pared de un depósito de fármaco

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de la administración del medicamento a través de la pared de un depósito de fármaco por difusión. Se construyeron dispositivos a partir de tubos de silicona con un diámetro interior de aproximadamente de 0,15 cm, un diámetro exterior de 1,9 cm y una longitud de aproximadamente 3 cm. Los dispositivos se cargaron con comprimidos farmacéuticos sólidos de lidocaína, para una carga útil total de alrededor

de 60 mg. Algunos de los dispositivos incluían una abertura formada a través de la pared del tubo, teniendo la abertura un diámetro de 150 μm . Estos dispositivos se cargaron con comprimidos sólidos de clorhidrato de lidocaína monohidratada o una combinación de clorhidrato de lidocaína monohidratada y lidocaína base. Otros dispositivos no incluían una abertura y se cargaron con comprimidos farmacéuticos sólidos de lidocaína base. Los dispositivos fueron probados *in vitro* en agua a aproximadamente 37 °C. Los datos del perfil de liberación demostraron que es factible administrar fármaco por difusión a través de una pared de silicona sin una abertura. La velocidad de liberación era relativamente de orden cero durante un período de aproximadamente cuatro días, disminuyendo a partir de entonces y variando la velocidad de liberación en función del dispositivo.

Se realizó otro estudio para investigar la viabilidad de la administración del fármaco desde un dispositivo a través tanto de una pared de un depósito de fármaco como de una abertura en la pared del depósito de fármaco. Se construyeron dispositivos a partir de tubos de silicona que tienen una longitud de aproximadamente 3 cm. Los dispositivos se cargaron con comprimidos farmacéuticos sólidos de lidocaína base, para una carga útil total de alrededor de 60 mg. Cinco dispositivos tenían un diámetro interior de aproximadamente 0,15 cm y un diámetro exterior de 0,19 pulgadas. El primer dispositivo tenía una abertura con un diámetro de aproximadamente 150 μm , el segundo dispositivo tenía dos aberturas cada una de ellas con un diámetro de aproximadamente 360 μm , el tercer dispositivo tenía treinta aberturas cada una de ellas con un diámetro de aproximadamente 360 μm , el cuarto dispositivo tenía sesenta aberturas cada una de ellas con un diámetro de aproximadamente 360 μm y el quinto dispositivo no tenía aberturas. Un sexto dispositivo tenía un diámetro interior de aproximadamente 0,15 cm, un diámetro exterior de 0,2 cm y no tenía aberturas. Los dispositivos fueron probados *in vitro* en agua a aproximadamente 37 °C. Los datos del perfil de liberación mostraron que la lidocaína base se puede liberar desde un tubo de silicona sin aberturas y que la velocidad de liberación se puede aumentar mediante la adición de aberturas en el dispositivo.

Ejemplo 2: Estudio del aumento del tamaño de las partículas de lidocaína mediante golpeteo

Se realizó otro estudio para determinar la viabilidad de aumentar el tamaño de las partículas de clorhidrato de lidocaína monohidratada mediante golpeteo. Para el estudio se utilizó una matriz plana biselada de 7/16". En un caso, se hizo un intento de procesar la lidocaína sin añadir ningún excipiente. Sin embargo, la lidocaína no llenaba la cavidad de la matriz, incluso después de emplear fuerza. A continuación, se preparó una composición, mezclando lidocaína y PVP. La composición incluía el 97,1 % de lidocaína y el 2,9 % de PVP en peso. La composición se sometió a un proceso de golpeteo que generó gránulos con un tamaño medio de las partículas de aproximadamente 424 μm . Sin embargo, se perdió un alto porcentaje de la composición en el tamizado. En particular, cuando se tamizaron los gránulos con un tamiz de malla # 30, aproximadamente el 52 % de los gránulos pasaron a través del tamiz, aproximadamente el 30 % de los gránulos quedaron retenidos en el tamiz y el resto de los gránulos se perdieron como residuos de molienda. Este método es menos favorecido debido a la alta tasa de desechos asociados con el proceso de golpeteo, la subóptima distribución del tamaño de las partículas de la composición de golpeteo, la dificultad de acondicionamiento de la composición de golpeteo para lograr una densidad de acondicionamiento adecuada para la formación de comprimidos y problemas durante la formación de comprimidos, tales como la adhesividad.

Ejemplo 3: Estudio del aumento del tamaño de las partículas de lidocaína mediante compactación con rodillo

Se realizó otro estudio más para determinar la viabilidad de aumentar el tamaño de las partículas de clorhidrato de lidocaína monohidratada mediante compactación con rodillo. En un caso, se procesó la lidocaína sin ningún excipiente añadido mediante compactación con rodillo, lo que generó gránulos con un tamaño medio de las partículas de aproximadamente 666 μm . Cuando los gránulos se tamizaron con un tamiz de malla # 40, aproximadamente el 28 % de los gránulos pasaron a través del tamiz y aproximadamente el 72 % de los gránulos quedaron retenidos en el tamiz. A continuación, se preparó una composición mezclando lidocaína y PVP. La composición incluía el 97,1 % de lidocaína y el 2,9 % de PVP en peso. La composición se sometió a compactación con rodillo, lo que generó gránulos con un tamaño medio de las partículas de aproximadamente 776 μm . Cuando los gránulos se tamizaron con un tamiz de malla # 40, aproximadamente el 25 % de los gránulos pasaron a través del tamiz y aproximadamente el 75 % de los gránulos quedaron retenidos en el tamiz. Los gránulos eran más robustos e incluían menos finos que los gránulos producidos mediante compactación con rodillo solo. Sin embargo, el proceso era ineficaz puesto que los gránulos se sometieron a granulación en lecho fluido antes del proceso de compactación con rodillo.

Ejemplo 4: Estudio del aumento del tamaño de las partículas de lidocaína mediante granulación en lecho fluido

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de aumentar el tamaño de las partículas de lidocaína mediante granulación en lecho fluido. En cada caso, se granuló el clorhidrato de lidocaína monohidratada en un granulador de lecho fluido en presencia de un agente de granulación, agua o una solución acuosa del 10 % de PVP. Se registró el tamaño del lote de la lidocaína y la velocidad de pulverización del agente de granulación, junto con el tiempo de proceso y la cantidad de material granulado generado. Los resultados del estudio se proporcionan a continuación en la **Tabla 1**. Los resultados indican generalmente que la lidocaína no es susceptible de granulación en lecho fluido con agua como agente de granulación, ya que el tamaño de las partículas no aumentaba. Sin embargo, la lidocaína

es susceptible de granulación en lecho fluido con una solución acuosa de PVP. La velocidad de pulverización de la solución de PVP debe ser controlada para asegurar una granulación apropiada y la temperatura de entrada debe ser controlada para evitar la fusión de la lidocaína

Tabla 1. Resultados del estudio de granulación en lecho fluido de lidocaína

Principio activo Agente de granulación	Tamaño del lote – Caudal de pulverización – Tiempo de proceso Cantidad	Resultado
Lidocaína Agua DI	600 g 10 g/min No registrado	La granulación era demasiado húmeda. El tamaño de las partículas era aceptable, pero se produjo aglomeración y agregación al sedimentar.
Lidocaína Agua DI	600 g 4-6 g/min 25 min/120 g	Lote muy pequeño, sin mejora en el tamaño de las partículas, fluidez o manipulación; bloqueo durante la noche. La composición era sensible a la humedad. Se produjo aglomeración y obstrucción. Probar con un tamaño del lote mayor, tiempo de procesado mayor.
Lidocaína Agua DI	1000 g 4,5-6,5 g/min 54,5 min/300 g	Sin mejora en el tamaño de las partículas, fluidez o manipulación; bloqueo durante la noche. Probar con otro agente de granulación.
Lidocaína Solución de PVP al 10 %	1000 g 4-8 g/min 46 min/300 g	Buen tamaño de las partículas, fluidez y manipulación. Obstrucción en el filtro de entrada debido a la alta temperatura de entrada por encima del punto de fusión del fármaco. Probar una velocidad de pulverización diferente, menor temperatura de entrada.
Lidocaína Solución de PVP al 10 %	1000 g 4,5-6,5 g/min 50 min/300 g	Buen tamaño de las partículas, fluidez y manipulación: sin reaglomeración
Lidocaína Solución de HPC al 10 %	1000 g 4,5-6,5 g/min 51 min/275 g	Buen tamaño de las partículas, fluidez y manipulación: sin reaglomeración

5

Ejemplo 5: Estudio de compresión directa de comprimidos de lidocaína

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de la formación de un comprimido de lidocaína mediante compresión directa de un polvo o mezcla de polvos. Se ensayaron varias composiciones de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos Korsch XL. También se emplearon en el estudio un molino cónico de escala de laboratorio y una mezcladora en V. Una composición consistía en sólo lidocaína HCl H₂O (obtenida de Spectrum Chemical). Otras composiciones incluían un porcentaje en peso relativamente alto de la lidocaína y un porcentaje en peso relativamente bajo de uno de los varios excipientes diferentes. La **Tabla 2** describe las diferentes composiciones de comprimidos, el tamaño del comprimido y los resultados del proceso de compresión directa para formar los comprimidos. Los resultados del estudio indican que la formación de comprimidos de lidocaína puede ser facilitada mediante la adición de al menos algún excipiente a la composición comprimida, tales como para reducir las fuerzas de eyección, para mejorar la fluidez de la composición, y para reducir el residuo y la adhesividad dentro del aparato de formación de comprimidos

10

15

Tabla 2. Resultados del estudio de compresión directa de lidocaína

Nº	% En peso de lidocaína	% En peso de excipiente	Tamaño del comprimido	Resultado
1	100 % de lidocaína	Ninguno	Insertar	La fuerza de eyección supera a la fuerza de compresión.
2	95 % de lidocaína	5 % de benzoato sódico	0,63 cm	Algunos residuos en la matriz. Cierta adherencia.
3	95 % de lidocaína	5 % de acetato sódico	0,63 cm	Algunos residuos en la matriz. Cierta adherencia. Mayor fuerza de eyección.
4	94,7 % de lidocaína	5,3 % de leucina	0,63 cm	Algunos residuos en la mesa. Menor fuerza de eyección.
5	92 % de lidocaína	8 % de PEG 8000	0,63 cm	Ningún residuo en la mesa. Mayor fuerza de eyección.
6	95 % de lidocaína	5 % de poloxámero 407	0,63 cm	Mala fluidez al recoger después de la mezcla
7	95 % de lidocaína	5 % de poloxámero 188	0,63 cm	Mala fluidez al recoger después de la mezcla

Ejemplo 6: Formación de comprimidos de lidocaína y varios excipientes

5 Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de la formación de comprimidos de lidocaína con diversos excipientes. En cada caso, se procesó una composición que tiene clorhidrato de lidocaína monohidratada, povidona y PEG 8000 en diversas cantidades en [mini]-comprimidos en una máquina de comprimidos. Los resultados del estudio se proporcionan a continuación en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Resultados del estudio de formación de comprimidos de lidocaína

Nº	Composición	Resultado
1	Lidocaína (89,34 %) Povidona (2,66 %) PEG 8000 (8,00 %)	Proceso 30 min. Estable. Homogénea. Fórmula buena.
2	Lidocaína (92,23 %) Povidona (2,77 %) Leucina (5,0 %)	No adherente. Las fuerzas de eyección eran mayores que las fuerzas de compresión.
3	Lidocaína (95,15 %) Povidona (2,85 %) PEG 8000 (2,00 %)	Proceso 15 minutos. No adherente. Cierta inestabilidad en las fuerzas de compresión debido a lubricación insuficiente.
4	Lidocaína (89,34 %) Povidona (2,66 %) PEG 8000 (8,00 %)	Proceso 60 minutos sin problemas. Fórmula preferida.
5	Lidocaína (93,20 %) Povidona (2,80 %) PEG 8000 (4,00 %)	Proceso cinco minutos. No adherente. Cierta inestabilidad en las fuerzas de compresión debido a lubricación insuficiente.
6	Lidocaína (91,26 %) Povidona (2,746 %) PEG 8000 (6,00 %)	Proceso 15 minutos. No adherente. Cierta inestabilidad en las fuerzas de compresión debido a lubricación insuficiente.

10 **Ejemplo 7: Formación de comprimidos de varios fármacos sin excipientes**

Se prepararon minicomprimidos de varios fármacos diferentes. En una primera prueba, los minicomprimidos se prepararon con lidocaína (base). En una segunda prueba, los minicomprimidos se prepararon con clorhidrato de bupivacaína monohidratada. En una tercera prueba, los minicomprimidos se prepararon con clorhidrato de mepivacaína. En una cuarta prueba, los minicomprimidos se prepararon con clorhidrato de oxibutinina. En una quinta

ES 2 401 008 T3

prueba, los minicomprimidos se prepararon con oxibutinina base. Cada prueba de compresión produjo minicomprimidos con éxito. Los minicomprimidos tenían un diámetro de aproximadamente 1,5 mm y una longitud de aproximadamente 2 mm. No se añadieron excipientes a ninguna de las composiciones en comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico que comprende:
 - un agente anestésico local seleccionado del grupo que consiste en una aminoamida, un aminoéster y una combinación de los mismos,
 - 5 en el que el comprimido farmacéutico está en forma de un comprimido sólido que comprende el agente anestésico local en una cantidad del 75 % en peso o más del comprimido sólido.
2. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 1, en el que el comprimido sólido es un comprimido preparado por compresión.
3. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 1, en el que el comprimido sólido es un minicomprimido que es sustancialmente cilíndrico con caras frontales planas.
4. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 1, en el que el comprimido sólido comprende el agente anestésico local en una cantidad del 80 % en peso o más del comprimido sólido.
5. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 1, en el que el comprimido sólido comprende el agente anestésico local en una cantidad entre el 85 % en peso y el 95 % en peso del comprimido sólido.
- 15 6. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 1, en el que el comprimido sólido comprende además al menos un excipiente soluble en agua.
 7. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 6, en el que el excipiente comprende un aglutinante, seleccionándose el aglutinante del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poloxámeros y combinaciones de los mismos.
- 20 8. El comprimido farmacéutico de las reivindicaciones 6 o 7, en el que el excipiente comprende un lubricante, seleccionándose el lubricante del grupo que consiste en leucina, lauril sulfato sódico, estearato de sacarosa, ácido bórico, acetato de sodio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio, poli(etilenglicol) y combinaciones de los mismos.
- 25 9. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 6, en el que el al menos un excipiente incluye un lubricante y un aglutinante, en el que
 - el lubricante comprende entre el 5,5 % en peso y el 8,5 % en peso del comprimido sólido y
 - el aglutinante comprende entre aproximadamente el 1 % en peso y aproximadamente el 5 % en peso del comprimido sólido.
- 30 10. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 9, en el que el lubricante comprende PEG 8000 y el aglutinante comprende polivinilpirrolidona.
11. El comprimido farmacéutico de la reivindicación 1, en el que el comprimido sólido comprende además uno o más excipientes solubles en agua, comprendiendo el uno o más excipientes entre el 2 % en peso y el 25 % en peso del comprimido sólido.
12. El comprimido farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el agente anestésico local se selecciona del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína, articaína, ropivacaína, y combinaciones de los mismos.
- 35 13. El comprimido farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el comprimido sólido comprende desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 40 mg de lidocaína base o una sal soluble en agua de lidocaína.
- 40 14. El comprimido farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el comprimido farmacéutico se esteriliza.
15. Un dispositivo implantable para la administración de fármacos que comprende:
 - uno o más de los comprimidos farmacéuticos (312, 806) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; y
 - una carcasa biocompatible (102, 302) que contiene el uno o más comprimidos farmacéuticos.
- 45 16. El dispositivo de la reivindicación 15, en el que cada comprimido farmacéutico es sustancialmente cilíndrico con caras frontales planas, que tiene una cara lateral cilíndrica que tiene una longitud de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 4,7 mm y en el que cada cara frontal tiene un diámetro de aproximadamente 1,0 mm a 3,3 mm.
17. El dispositivo de la reivindicación 15, que está dimensionado y configurado para la inserción intravesical en el que el alojamiento comprende un tubo de elastómero permeable al agua (322).
- 50 18. Un método de fabricación de un comprimido farmacéutico sólido que comprende:

- combinar un fármaco en forma de partículas con uno o más excipientes solubles en agua para formar una composición; y
formar comprimidos de la composición para formar un comprimido farmacéutico sólido,
en el que el fármaco comprende el 75 % en peso o más del comprimido farmacéutico sólido y comprende un
5 agente anestésico local seleccionado del grupo que consiste en una aminoamida, un aminoéster y una
combinación de los mismos y los excipientes comprenden menos del 25 % en peso del comprimido farmacéutico
sólido.
19. El método de la reivindicación 18, en el que la combinación del fármaco con uno o más excipientes comprende:
10 granular el fármaco con el aglutinante para formar gránulos y
mezclar en seco los gránulos con el lubricante para formar la composición.
20. Una forma de administración del fármaco que comprende:
15 partículas de un fármaco formando comprimidos,
en el que las partículas en comprimidos están en forma de un minicomprimido, comprendiendo el
minicomprimido el fármaco en una cantidad que es mayor del 70 % en peso del minicomprimido, siendo el resto
al menos un excipiente.
21. La forma farmacéutica del medicamento de la reivindicación 20, en el que el medicamento comprende del 85 %
en peso al 95 % en peso del minicomprimido.
22. Un dispositivo implantable para la administración de fármacos que comprende:
20 uno o más minicomprimidos de cualquiera de las reivindicaciones 28 o 21 y
una carcasa flexible y permeable al agua que contiene el uno o más de los minicomprimidos,
en el que la carcasa está dimensionada, configurada y construida para la inserción intravesical.
23. El dispositivo de la reivindicación 22, en el que:
25 el fármaco es un agente anestésico local, un agente antimicrobiano, o un agente quimioterapéutico y
el al menos un excipiente comprende al menos dos excipientes, incluyendo los al menos dos excipientes un
aglutinante y un lubricante.
24. El dispositivo de la reivindicación 15, 22 o 23, que tiene de 10 a 100 de los comprimidos alineados en la carcasa.

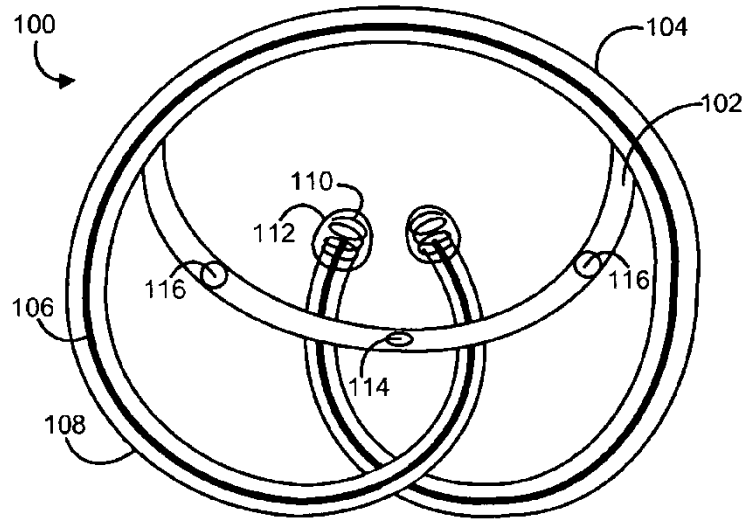


FIG. 1

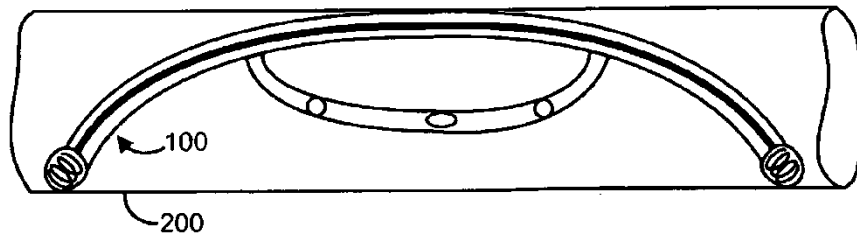


FIG. 2

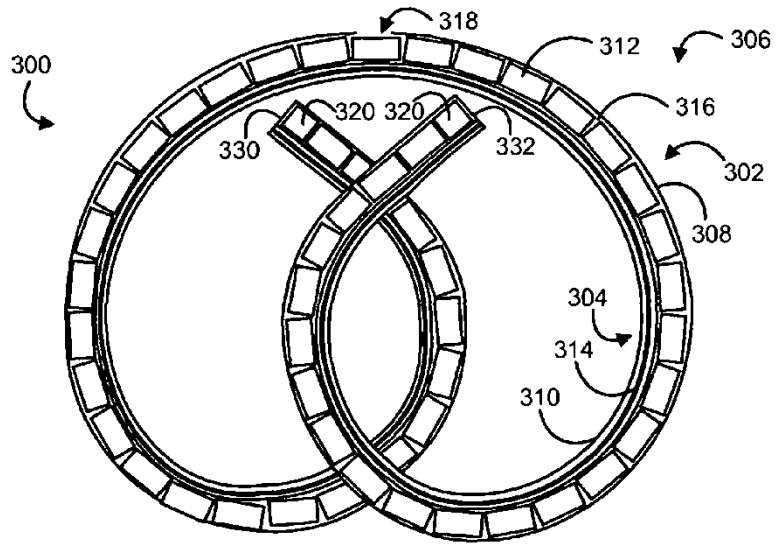


FIG. 3

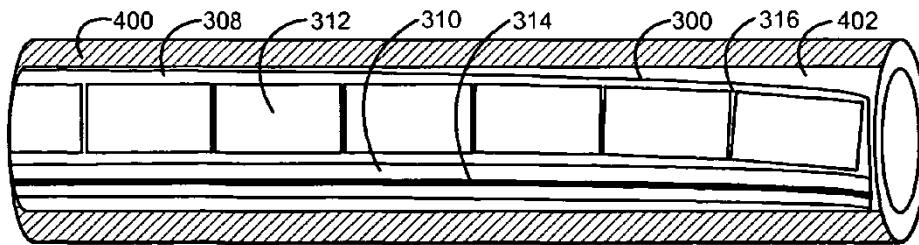


FIG. 4

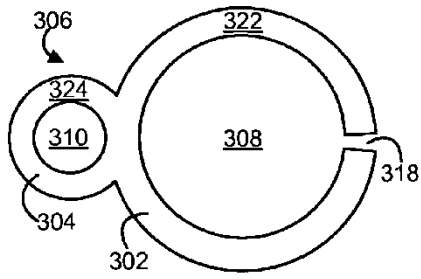


FIG. 5A

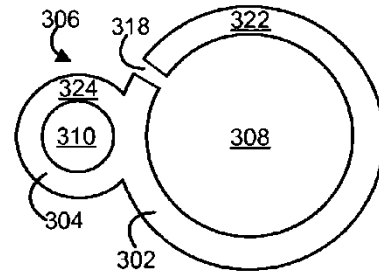


FIG. 5B

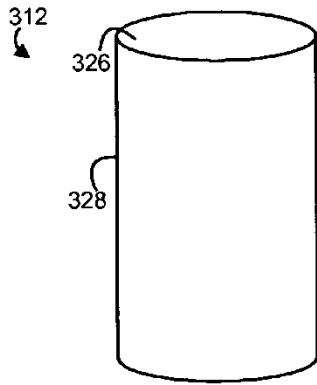


FIG. 6

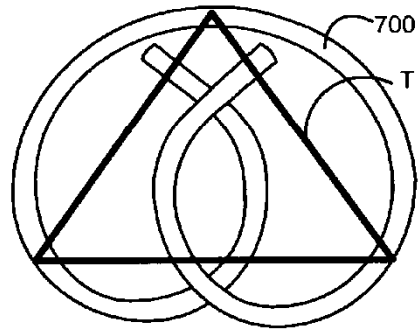


FIG. 7

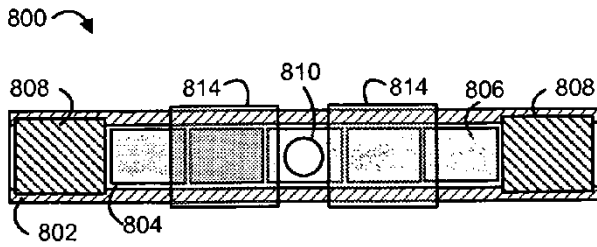


FIG. 8A

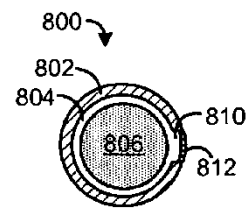


FIG. 8B

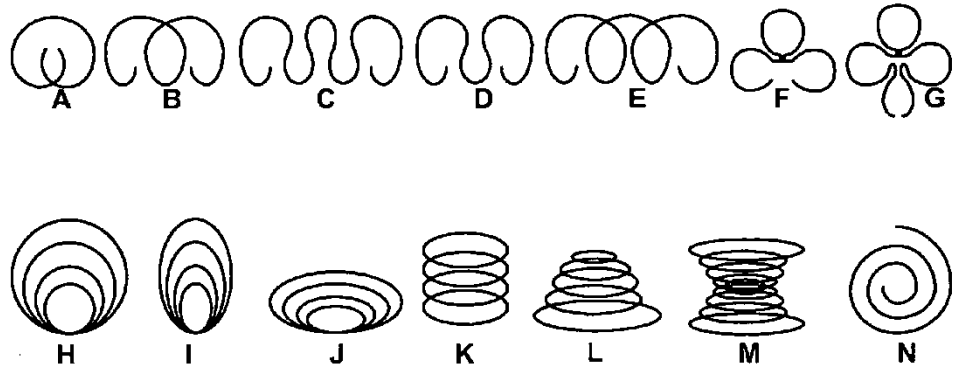


FIG. 9

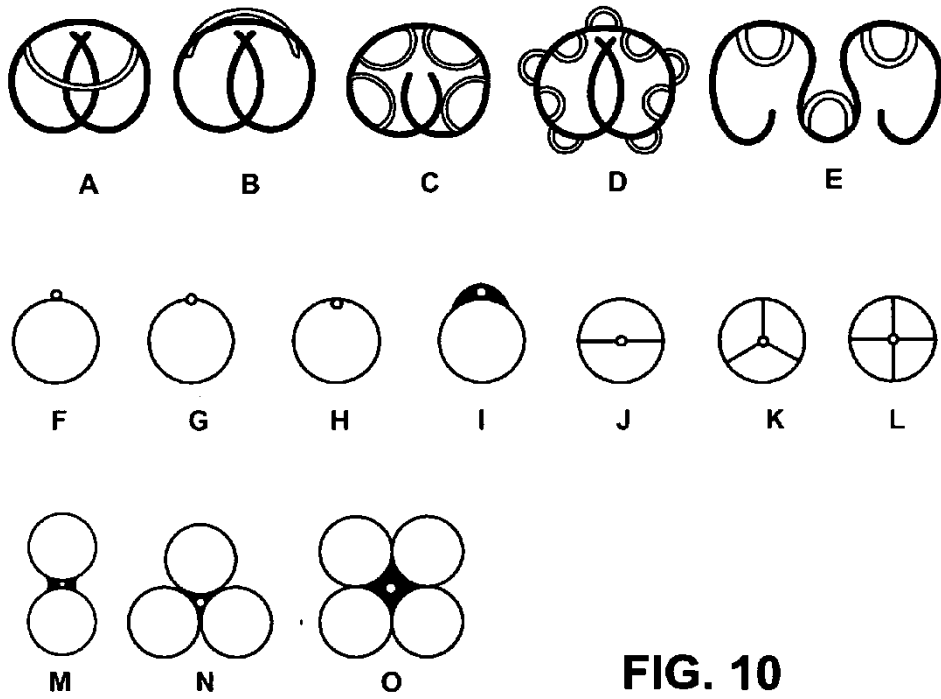


FIG. 10

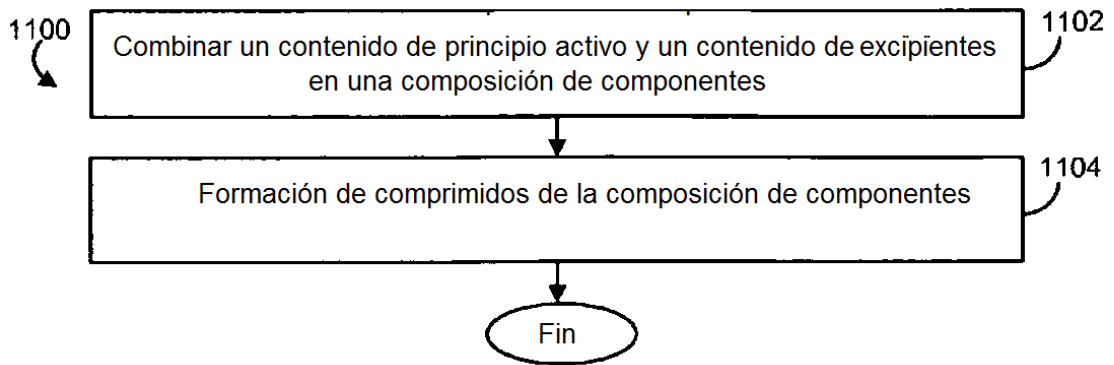


FIG. 11

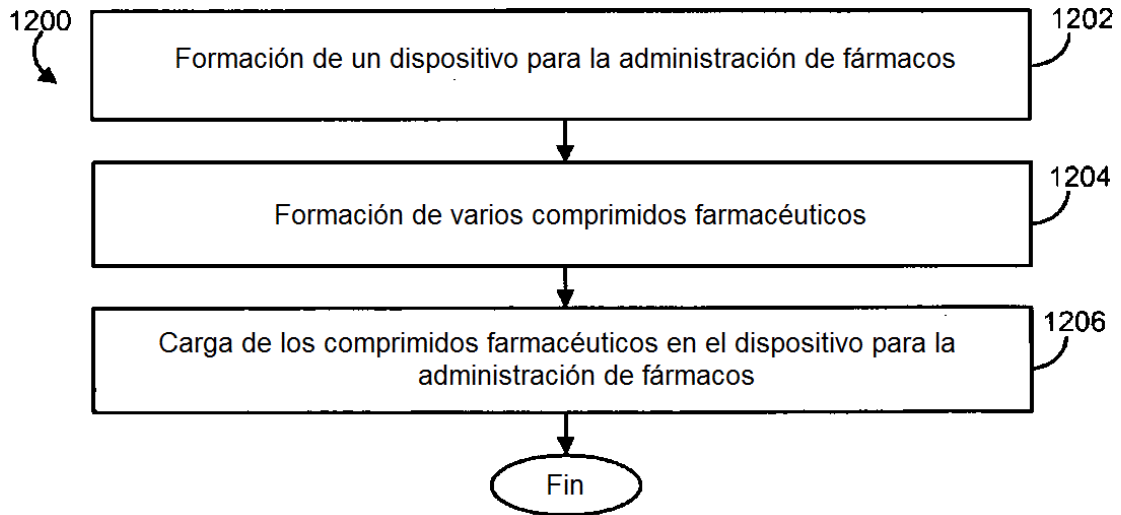


FIG. 12

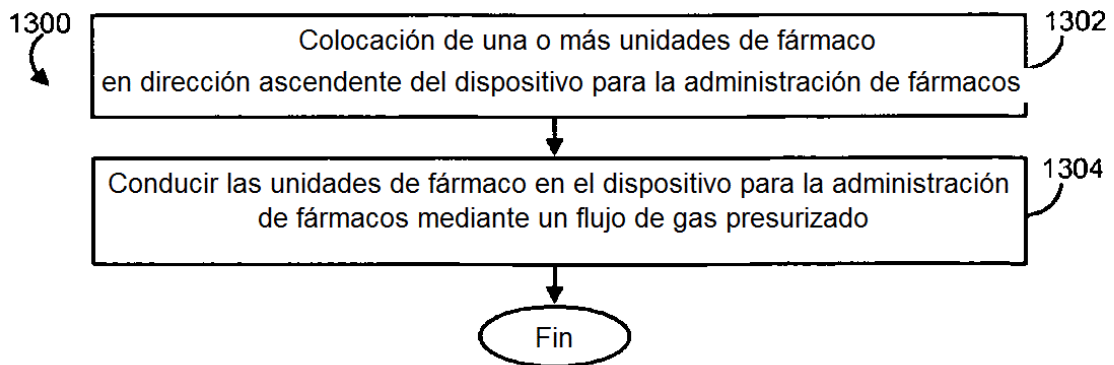


FIG. 13

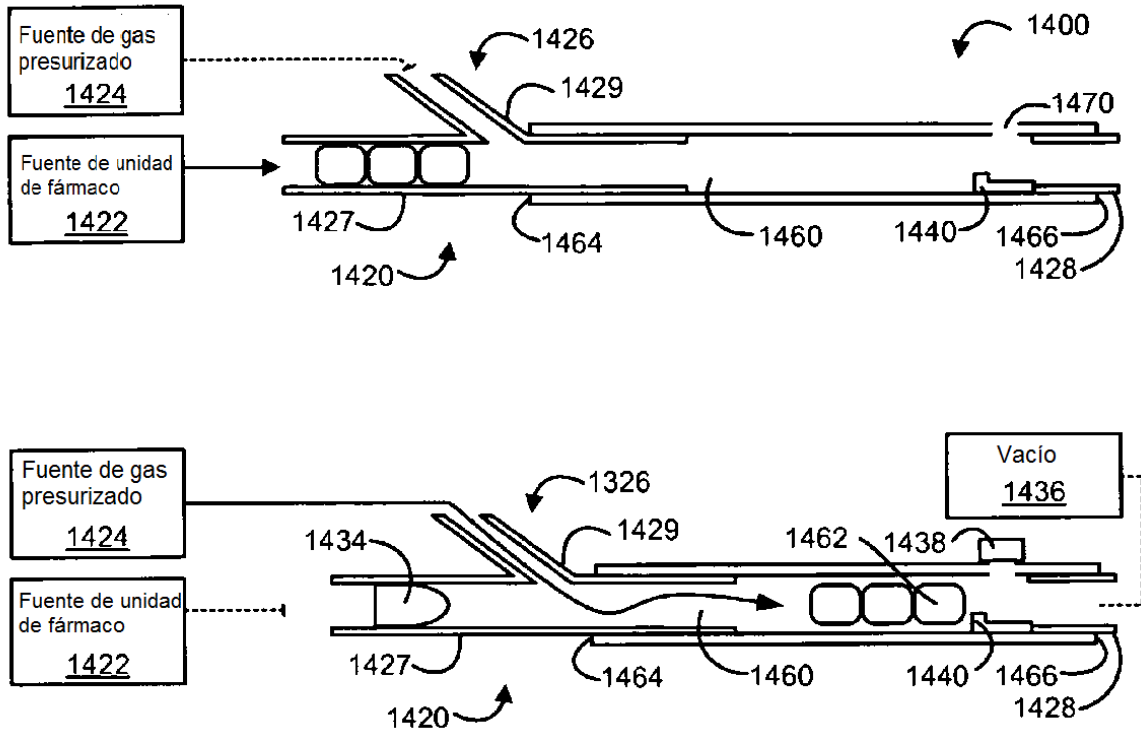


FIG. 14

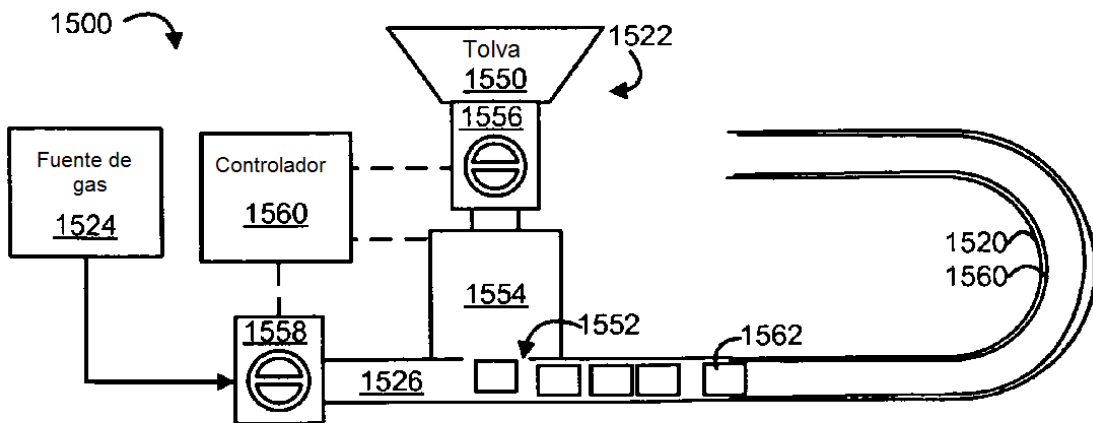


FIG. 15

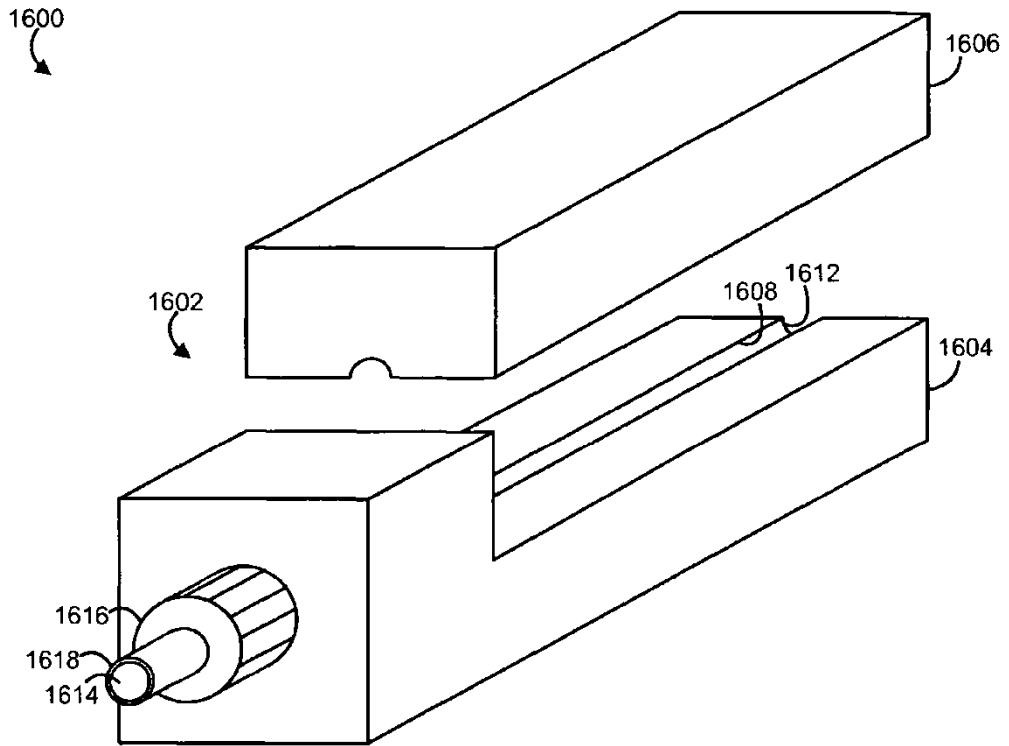


FIG. 16

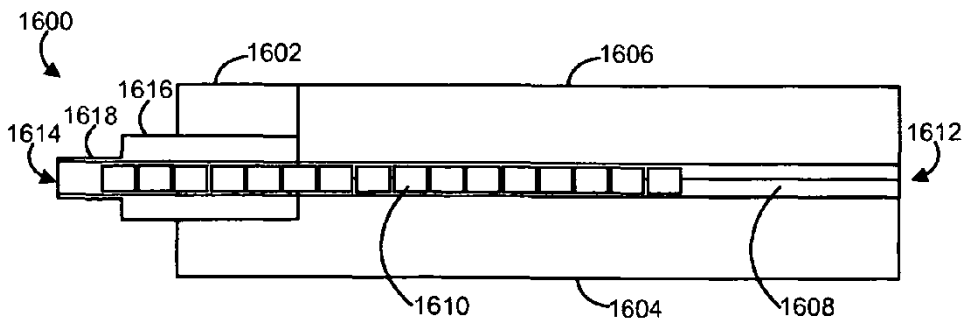


FIG. 17

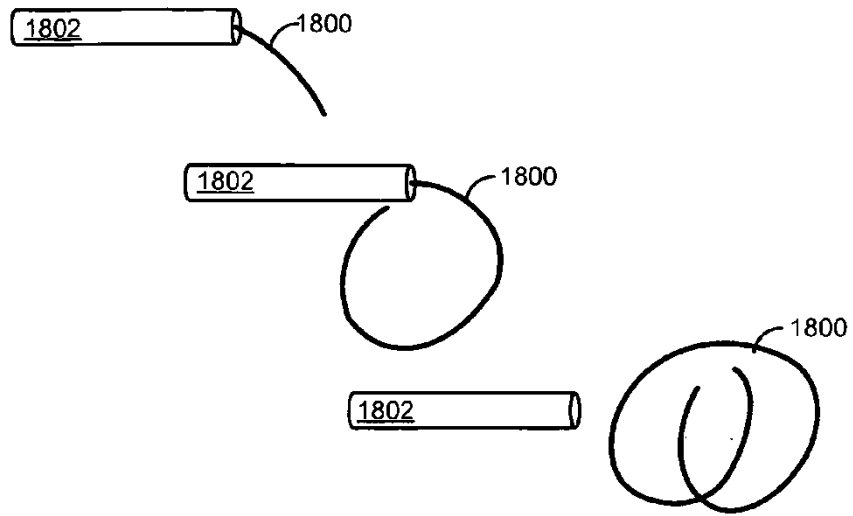


FIG. 18

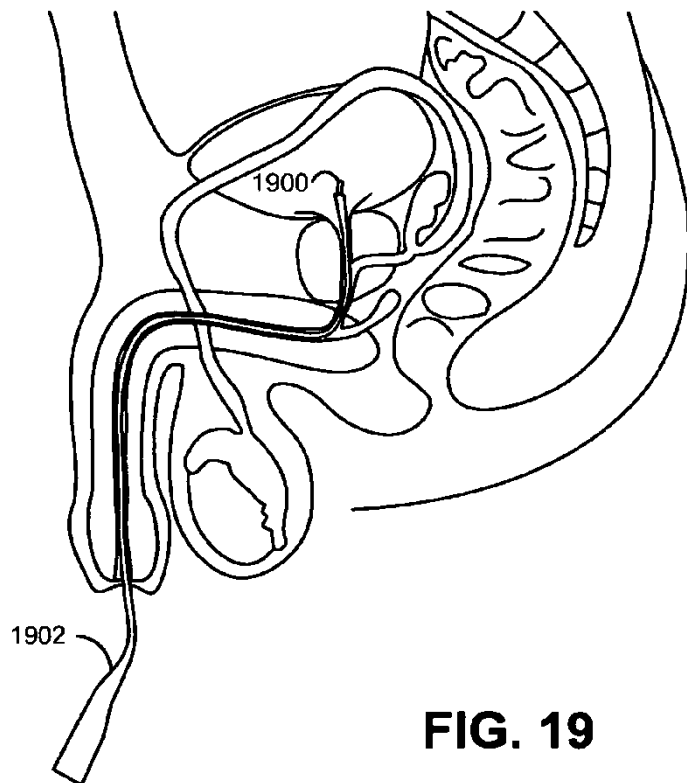


FIG. 19