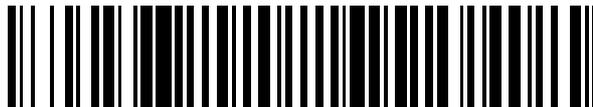


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 020**

51 Int. Cl.:

A61M 29/00 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61B 19/00 (2006.01)
A61M 25/10 (2013.01)
A61F 5/08 (2006.01)
A61B 17/24 (2006.01)
A61B 5/06 (2006.01)
A61B 17/16 (2006.01)
A61B 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2005 E 10182893 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2263738**

54 Título: **Dispositivos implantables para la administración de fármacos y otras sustancias para tratar la sinusitis y otros trastornos**

30 Prioridad:

04.08.2004 US 912578

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

10.10.2013

73 Titular/es:

**ACCLARENT, INC. (100.0%)
1525B O'Brien Drive
Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**MAKOWER, JOSHUA;
CHANG, JOHN Y;
VRANY, JULIA D y
WALKE, AMRISH JAYPRAKASH**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 425 020 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

Dispositivos implantables para la administración de fármacos y otras sustancias para tratar la sinusitis y otros trastornos

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a implantes para la administración de sustancias para tratar la sinusitis.

ANTECEDENTES

10

15

Los senos paranasales son cavidades formadas dentro de los huesos faciales. Los senos paranasales incluyen los senos frontales, los senos etmoidales, los senos esfenoidales y los senos maxilares. Los senos paranasales están recubiertos con tejido epitelial productor de moco. Normalmente, el moco producido por los revestimientos de los senos paranasales drena lentamente fuera de cada seno a través de una abertura conocida como *ostium*, y al interior de la nasofaringe. Los trastornos que interfieren con el drenaje del moco (por ejemplo, la oclusión de los *ostia* sinusales) pueden dar como resultado una disminución de la capacidad de los senos paranasales para funcionar normalmente. Esto da como resultado la congestión de la mucosa dentro de los senos paranasales. Tal congestión de la mucosa de los senos puede dañar el epitelio que reviste el seno, con la consiguiente disminución de la tensión de oxígeno y el crecimiento microbiano (por ejemplo, una infección sinusal).

20

25

Los cornetes nasales son tres (o a veces cuatro) apófisis óseas que se prolongan hacia dentro desde las paredes laterales de la nariz y están recubiertos de tejido mucoso. Estos cornetes sirven para aumentar la superficie interior de la nariz y para calentar y humedecer al aire que se inhala por la nariz. El tejido mucoso que cubre los cornetes puede llenarse de sangre e hincharse o vaciarse de sangre y reducir de volumen, en respuesta a cambios en las condiciones fisiológicas o ambientales. El borde curvado de cada cornete define un canal conocido como meato. Por ejemplo, el meato inferior es un canal que pasa por debajo del cornete inferior. Unos conductos, conocidos como conductos nasolagrimal, drenan las lágrimas desde los ojos al interior de la nariz a través de unas aberturas situadas dentro del meato inferior. El meato medio es un canal que se prolonga por debajo del cornete medio. El meato medio contiene el hiato semilunar, con unas aberturas u *ostia* que conducen a los senos maxilar, frontal y etmoidal anterior. El meato superior, está situado entre los cornetes superior y medio.

30

35

Los pólipos nasales son masas benignas que crecen a partir del revestimiento de la nariz o de los senos paranasales. Los pólipos nasales son con frecuencia el resultado de la rinitis alérgica crónica u otra inflamación crónica de la mucosa nasal. Los pólipos nasales también son comunes en los niños que padecen fibrosis quística. En los casos en que los pólipos nasales se desarrollan hasta un punto en el que obstruyen el drenaje normal de los senos paranasales, pueden provocar sinusitis.

40

El término "sinusitis" se refiere generalmente a cualquier inflamación o infección de los senos paranasales. La sinusitis puede ser originada por bacterias, virus, hongos (mohos), alergias o combinaciones de los mismos.

45

Se han utilizado diversos fármacos para tratar la sinusitis, incluidos antibióticos sistémicos. También se han utilizado gotas y aerosoles descongestionantes intranasales y aerosoles intranasales con corticoesteroides. Sin embargo, el uso de gotas y aerosoles intranasales por parte de la mayoría de los pacientes no se traduce en una entrada real del fármaco en los senos intranasales afectados. Más bien, estas gotas y aerosoles entran en contacto por lo general sólo con los tejidos situados dentro de la cavidad nasal. Se ha propuesto la introducción de fármacos directamente al interior de los senos, pero no se ha convertido en una técnica de tratamiento ampliamente utilizada.

50

55

Por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004/0116958A1 (Göpferich *et al.*) se describe un "separador" o vaina tubular hecha de polímero biodegradable o no biodegradable que, antes de su inserción en el cuerpo del paciente, se carga con un cantidad controlada de una sustancia activa, tal como un agente antiproliferativo o corticosteroide. Se crea mediante cirugía una fenestración en un seno frontal y se inserta la vaina en tal fenestración. Después de ello, se introduce la vaina que ha sido cargada previamente con la sustancia activa en la fenestración creada quirúrgicamente que a) impide el cierre de la fenestración creada quirúrgicamente, b) sirve de conducto para facilitar el drenaje del seno y d) administra la sustancia activa. La vaina de la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004/0116958A1 (Göpferich *et al.*) permanece sustancialmente en una sola configuración (es decir, no hace la transición entre una configuración colapsada y una configuración expandida) aunque puede estar recubierta de un material que se hincha al entrar en contacto con un fluido corporal o mucoso. En algunas formas de realización, la vaina está hecha de múltiples capas de material polimérico, uno o varios de los cuales están cargados con la sustancia activa y uno o varios de los cuales están libres de la sustancia activa. En otras formas de realización, la vaina tiene un "cuerpo hueco" que forma un sistema de depósito en el que está contenida la sustancia activa y una membrana que controla la liberación de la sustancia activa desde el depósito. En algunas formas de realización, la vaina puede anclarse, haciendo que el extremo de la vaina que se prolonga al interior del seno se hinche o dilate de otro modo.

60

65

Asimismo, Min, Yang-Gi, *et al.*, *Mucociliary Activity and Histopathology of Sinus Mucosa in Experimental Maxillary Sinusitis: A Comparison of Systemic Administration of Antibiotic and Antibiotic Delivery by Polylactic Acid Polymer*, *Laryngoscope*, 105:835-842 (agosto de 1995) describen experimentos en los se indujo una sinusitis experimental en tres grupos de conejos "pegando" los *ostia* sinusales naturales, formando una incisión y una pequeña perforación en la pared anterior del seno, introduciendo microbios patógenos a través de la perforación y cerrando a continuación la incisión. Cinco días después de la introducción de los microbios patógenos, se volvieron a abrir los *ostia* sinusales naturales y se dividió a los conejos en tres (3) grupos. El grupo 1 (testigo) no recibió tratamiento. El grupo 2 recibió inyecciones intramusculares repetidas de ampicilina. En los animales del grupo 3, se enrollaron e insertaron en los senos infectados, a través de los *ostia* naturales, láminas de 1,5 cm x 1,5 cm de película de polímero de ácido poliláctico (PLA) que contenía ampicilina (0,326 mg/lámina). Después de ello, se realizaron mediciones de la velocidad de transporte mucociliar y se examinaron histopatológicamente los tejidos que revisten los senos afectados. Los autores concluyeron que el efecto terapéutico observado en los animales que habían recibido implantes intrasinusales de película de PLA/ampicilina (grupo 3) era significativamente mayor que el observado en los animales testigo no tratados (grupo 1) o aquellos que habían recibido dosis intramusculares repetidas de ampicilina (grupo 2).

En la patente de Estados Unidos N° 3.948.254 (Zaffaroni) se describen dispositivos implantables de administración de fármacos que comprenden un depósito de fármaco rodeado de una pared microporosa. El depósito puede estar hecho de un portador de fármaco sólido que es permeable al paso del fármaco. La velocidad de paso del fármaco a través de la pared puede ser más lenta que la velocidad a la que el fármaco pasa a través del portador de fármaco sólido que forma el depósito. En la patente de Estados Unidos N° 3.948.254 (Zaffaroni) se describen varios usos para los dispositivos implantables de administración de fármacos, incluida la colocación en un conducto nasal. Concretamente, en la patente de Estados Unidos N° 3.948.254 (Zaffaroni) se reivindica un dispositivo de administración nasal para dosificar un fármaco dentro de un conducto nasal a una velocidad controlada en el que el dispositivo nasal está compuesto por (a) una pared que define el dispositivo dimensionada para insertarse y colocarse dentro de un conducto nasal, estando hecha la pared de un material microporoso aceptable nasal, (b) un depósito rodeado por la pared y compuesto por un portador sólido permeable al fármaco y que contiene el fármaco en una cantidad suficiente para que el dispositivo lo dosifique desde el dispositivo a una velocidad continua y controlada durante un período prolongado de tiempo, (c) un medio líquido permeable al paso del fármaco por difusión cargado en los microporos, y (d) en el que el dispositivo libera el fármaco cuando se encuentra en un entorno nasal pasando el fármaco desde el portador y a través del líquido hacia el exterior del dispositivo para producir un resultado útil.

Se ha presentado también en otras publicaciones que la introducción de fármacos directamente en los senos paranasales es eficaz en el tratamiento de la sinusitis. Véase, Tarasov, D.I., *et al.*, *Application of Drugs Based on Polymers in the Treatment of Acute and Chronic Maxillary Sinusitis*, *Vestn Otorinolaringol.* Vol. 6, páginas 45-7 (1978). Asimismo, R. Deutschmann, *et al.*, *A Contribution to the Topical Treatment of [Maxillary] Sinusitis Preliminary Communication*, *Stomat. DDR* 26 (1976), 585-592 describen la colocación de un depósito reabsorbible de administración de fármacos dentro del seno maxilar con el fin de liberar fármacos, concretamente cloranfenicol. En esta serie de casos se utilizó una gelatina soluble en agua como portador y se mezcló con el fármaco antes de la aplicación y se introdujo en el seno como una masa. Dado que la sustancia tenía poca integridad mecánica y se disolvía en un plazo de tiempo relativamente corto, para conseguir un efecto terapéutico, el autor sugiere que debe instilarse cada 2 ó 3 días. Una alternativa a la gelatina podría ser una esponja cargada con la sustancia terapéutica como se sugiere en el documento 6.398.758 (Jacobsen, *et al.*). En esta patente, que se refiere a transportar un dispositivo de liberación sostenida contra la pared de un vaso sanguíneo, se carga con el fármaco una esponja cilíndrica hueca y se presiona contra la pared. Esto permite que el fármaco entre en contacto con la pared manteniendo al mismo tiempo el flujo sanguíneo dentro del centro del lumen. Además, se proporciona un revestimiento para dirigir el fármaco al interior de las paredes de los vasos sanguíneos y evitar que el fármaco fluya al interior del lumen. Mientras que las esponjas cargadas con el fármaco en el momento de su aplicación permiten cierto grado de liberación sostenida, el tiempo necesario para cargarlas también se correlaciona estrechamente con el tiempo durante el cual liberarán las sustancias. Por lo tanto, si es necesaria la administración durante un período de tiempo mayor, deben emplearse mecanismos adicionales para regular su liberación.

También existen varios ejemplos en la literatura de patentes en los que se han propuesto en general diversos mecanismos de liberación sostenida utilizando sistemas con fármacos incorporados previamente en matrices o polímeros. Estos incluyen los documentos 3.948.254 (Zaffaroni), EE.UU. 2003/0185872A2 (Kochinke), WO 92/15286 (Shikani), y 5.512.055 (Domb, *et al.*). En general, estas referencias analizan diversos materiales y estructuras que pueden utilizarse para construir vehículos de administración sostenida de fármacos y proporcionan una buena visión general del estado de la técnica de la administración sostenida de fármacos. Aunque útiles en el diseño de determinados materiales y esquemas para crear sistemas de liberación sostenida de fármacos, sin embargo, en cada una de estas referencias no se describen estructuras, medios o métodos específicos que permitan adaptarlas fácilmente para los usos previstos en el objetivo de la presente solicitud. En el documento US-A-5.827.224 se describen implantes de globo grandes para insertarse en la nasofaringe.

El documento WO-A-2005117755, que forma parte del estado de la técnica en virtud del artículo 54(3) EPC, describe un stent farmacoactivo expandible con globo, o una sutura liberadora de fármaco, para insertarse en un seno paranasal.

5 En el documento US-A-5.985.307 se describen implantes expandibles con globo para la liberación sostenida de medicamentos en los conductos del cuerpo humano, tales como vasos sanguíneos, sin interferir con el flujo de fluido a través del conducto.

10 Sigue existiendo en la técnica la necesidad de desarrollar nuevos dispositivos y métodos para la administración de fármacos y otras sustancias terapéuticas o de diagnóstico en los senos paranasales o en otros lugares dentro del cuerpo para el tratamiento de la sinusitis u otras enfermedades y trastornos.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 La presente invención proporciona un dispositivo para administrar una sustancia a un lugar dentro de un seno paranasal de un sujeto humano o animal, comprendiendo dicho dispositivo: un elemento de administración de sustancia que es adecuado para insertarse en un seno paranasal, mientras se encuentra en un estado colapsado y posteriormente expandible a una configuración expandida en la que permanece implantado en el seno paranasal, caracterizado porque dicho elemento de administración de sustancia es autoexpandible del estado colapsado a la configuración expandida, y porque dicho elemento de administración de sustancia comprende una pluralidad de soportes separados para entrar en contacto con las paredes anatómicas adyacentes cuando el elemento de administración de sustancia queda implantado en el seno paranasal en dicha configuración expandida.

25 Convenientemente, el elemento de administración de sustancia comprende un depósito para la sustancia o un componente de la sustancia y una barrera a través del cual la sustancia saldrá del depósito durante el período de tiempo deseado. En algunos usos, el médico puede cargar una sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada en el depósito antes de implantar el dispositivo en el cuerpo del sujeto. En otros usos, el médico puede cargar una sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada en el depósito después de la implantación del dispositivo en el cuerpo del sujeto. El dispositivo puede ser biodegradable o no biodegradable y puede retirarse del cuerpo, o no, después de permanecer implantado durante un período de tiempo deseado. La barrera del dispositivo puede comprender una abertura, una membrana (por ejemplo, una membrana semipermeable) u otra estructura que permita el paso de una o más sustancias que tengan una determinada propiedad o propiedades clave a través de la barrera a aproximadamente una velocidad conocida. Los ejemplos de propiedades clave que pueden determinar la capacidad de una sustancia para pasar a través de la barrera a aproximadamente la velocidad conocida incluyen, pero no se limitan a, la viscosidad o un intervalo de viscosidades, peso molecular o intervalo de pesos moleculares, osmolaridad o intervalo de osmolaridades, osmolalidad o intervalo de osmolalidades, carga eléctrica, presencia de un átomo o grupo químico, propiedades hidrófilas o hidrófobas, tamaño y/o forma de las moléculas, etc. Por lo tanto, un médico y/o farmacéutico puede, en algunos casos, seleccionar una barrera y seleccionar o formular expresamente una sustancia que posea una propiedad clave concreta en relación con la barrera seleccionada, de manera que la sustancia sea administrada a través de la barrera a una velocidad de administración prevista.

40 Asimismo, según la invención, el depósito del dispositivo puede comprender una cavidad hueca, un material poroso (por ejemplo, una espuma de polímero absorbente) o una combinación de los mismos. La barrera puede comprender una membrana o abertura que rodea, rodea sustancialmente, rodea parcialmente o se encuentra al lado del depósito de manera que la sustancia contenida dentro del depósito pase a través de la barrera a una velocidad controlada.

Los expertos en la materia comprenderán otros aspectos, detalles y formas de realización de la presente invención tras la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención y los dibujos adjuntos.

50 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un corte transversal esquemático que muestra la cabeza de un ser humano con un sistema de administración de sustancia basado en un catéter de la presente invención insertado en la misma para transportar un implante de administración de sustancia al interior del seno frontal izquierdo.

55 La figura 2 es una vista en sección longitudinal de una forma de realización de un dispositivo implantable de administración de sustancia no según la presente invención que presenta una configuración en sección transversal generalmente redonda y un sitio de llenado autosellante.

La figura 2A es una vista en sección longitudinal del dispositivo de la figura 2 a medida que se llena con una sustancia.

60 La figura 2B es una vista en sección longitudinal de otra forma de realización de un dispositivo implantable de administración de sustancia no según la presente invención que tiene un tubo de llenado que se prolonga desde su sitio de llenado.

La figura 2C es una vista en sección de un seno paranasal que tiene implantado en el mismo un dispositivo implantable de administración de sustancia no según la presente invención.

65 La figura 3 es una vista en perspectiva de otra forma de realización de un dispositivo implantable de administración de sustancia no según la presente invención que presenta una configuración en sección

transversal que proporciona unas proyecciones específicas que entran en contacto con la(s) estructura(s) anatómica(s) circundante(s) mientras se mantiene un espacio entre el resto del dispositivo y la(s) estructura(s) anatómica(s) circundante(s).

La figura 3A es una vista en sección transversal por la línea 3A-3A de la figura 3.

5 La figura 4 es una vista en perspectiva de un dispositivo implantable de administración de sustancia de la presente invención que tiene un almacén, un núcleo poroso, una capa exterior de barrera y una configuración en sección transversal que proporciona zonas de contacto específicas entre el dispositivo de administración de sustancia implantado y la(s) estructura(s) anatómica(s) circundante(s).

La figura 4A es una vista frontal del dispositivo de la figura 4.

10 La figura 4B es una vista en sección transversal parcial de un dispositivo implantable de administración de sustancia que tiene un almacén, un núcleo poroso y una capa exterior de barrera, en el que el núcleo poroso está dispuesto dentro del almacén y la capa de barrera se aplica posteriormente sobre el almacén.

La figura 4C es una vista en sección transversal parcial de un dispositivo implantable de administración de sustancia que tiene un almacén, un núcleo poroso y una capa exterior de barrera, en el que el almacén forma parte del núcleo poroso y la capa de barrera está dispuesta sobre la superficie exterior del núcleo poroso.

15 La figura 5 es una vista en perspectiva de un dispositivo de administración de sustancia con forma de tornillo no según la presente invención colocado dentro de un canal anatómico.

La figura 5A es una vista en sección transversal por la línea 5A-5A de la figura 5.

20 La figura 6A es una vista en perspectiva de un dispositivo de administración de sustancia helicoidal no según la presente invención colocado dentro de un canal anatómico.

La figura 6B es una vista en perspectiva de otra forma de realización de un dispositivo de administración de sustancia de la presente invención que comprende una pluralidad de fármacos, sustancialmente paralelos.

La figura 6C es un diagrama esquemático que muestra el dispositivo de la figura 6B implantado dentro de un seno paranasal.

25 La figura 6D es un diagrama esquemático que muestra una versión modificada del dispositivo de la figura 6B implantado dentro de un seno paranasal.

La figura 7 es una vista lateral de un dispositivo de administración de sustancia no según la presente invención que está configurado para implantarse y quedar retenido dentro de un seno paranasal.

30 La figura 7A muestra el dispositivo de administración de sustancia de la figura 7 después de ser colocado dentro de un seno paranasal, pero antes de ser cargado con una sustancia terapéutica o de diagnóstico.

La figura 7B muestra el dispositivo de administración de sustancia de la figura 7 después de ser colocado dentro de un seno paranasal y después de ser cargado con la sustancia terapéutica o de diagnóstico.

La figura 8A muestra un tubo de llenado para un dispositivo de implante de administración de sustancia de la presente invención que tiene un tubo de llenado con una válvula para impedir el reflujo de la sustancia fuera del tubo de llenado.

35 La figura 8B muestra un dispositivo de implante de administración de sustancia de la presente invención que tiene un tubo de llenado con un clip para impedir el reflujo de la sustancia fuera del tubo de llenado.

La figura 8C muestra un dispositivo de implante de administración de sustancia de la presente invención que tiene un tubo de llenado con una ligadura para impedir el reflujo de la sustancia fuera del tubo de llenado.

40 La figura 8D muestra un dispositivo de implante de administración de sustancia de la presente invención que tiene un orificio de llenado con un aplicador adhesivo para aplicar adhesivo para tapar el orificio de llenado evitando así el reflujo de la sustancia fuera del orificio de llenado.

La figura 8E muestra un dispositivo de implante de administración de sustancia de la presente invención que tiene un tubo de llenado plegado sobre sí mismo y cerrado con un clip para impedir el reflujo de la sustancia fuera del tubo de llenado.

45 La figura 9 es una vista en sección longitudinal de otra forma de realización de un dispositivo implantable de administración de sustancia no según la presente invención.

La figura 9A es una vista en perspectiva de un sistema que comprende el dispositivo implantable de administración de sustancia de la figura 9 en combinación con un dispositivo de catéter portador que puede utilizarse para implantar el dispositivo implantable de administración de sustancia dentro del cuerpo de un sujeto humano o animal.

50 La figura 9B muestra el sistema de la figura 9A después de separar el dispositivo de catéter portador del dispositivo de administración de sustancia implantado.

La figura 10A es una vista despiezada de un sistema para transportar e implantar un filamento liberador de fármacos.

55 La figura 10B es un diagrama esquemático que muestra un ejemplo de un método mediante el cual puede utilizarse el sistema de la figura 10A para implantar el filamento liberador de fármacos dentro de un seno paranasal.

La figura 11A es una vista lateral transversal de un sistema de catéter que tiene un segundo lumen que puede utilizarse para implantar un dispositivo implantable de administración de sustancia o un filamento liberador de fármacos siguiendo un alambre guía insertado previamente.

60 La figura 11B es una vista lateral transversal de un sistema de catéter concebido para transportar sobre el alambre un dispositivo implantable de administración de sustancia o filamento liberador de fármacos con un lumen para alambre guía que se prolonga longitudinalmente a través del mismo.

Las figuras 12A-12F son diagramas esquemáticos que muestran las etapas de un procedimiento para a) acceder a y agrandar el *ostium* de un seno paranasal y b) implantar un dispositivo implantable de administración de sustancia de la presente invención dentro el *ostium* agrandado y los senos paranasales.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos sólo pretenden describir algunos ejemplos o formas de realización de la invención, pero no necesariamente todos ellos.

10 La nariz humana tiene unas narinas u orificios nasales derecho e izquierdo que conducen a unas cavidades nasales derecha e izquierda separadas. Las cavidades nasales derecha e izquierda están separadas por el tabique nasal, que está hecho sustancialmente de cartílago y hueso. Detrás del tabique intranasal, las cavidades nasales convergen en una sola cavidad nasofaríngea. Las trompas de Eustaquio derecha e izquierda (es decir, los conductos auditivos) se prolongan desde el oído medio a cada lado de la cabeza hasta las aberturas situadas en las caras laterales de la nasofaringe. La nasofaringe se prolonga inferiormente sobre la úvula y al interior de la faringe. Como se muestra en la figura 1, los senos paranasales están formados en los huesos faciales a ambos lados de la cara. Los senos paranasales se abren, a través de unas aberturas individuales u *ostia*, al interior de las cavidades nasales. Los senos paranasales incluyen los senos frontales FS, los senos etmoidales ES, los senos esfenoidales SS y los senos maxilares MS.

20 La presente invención proporciona dispositivos implantables que pueden colocarse dentro de un *ostium* natural o en el interior de un seno, etc., para administrar una sustancia terapéutica o de diagnóstico a los tejidos situados adyacentes a, o cerca del dispositivo implantado. En las figuras 1-12F se muestran determinados ejemplos no limitativos de la presente invención y se describen más adelante detalladamente.

25 La expresión "sustancia terapéutica o de diagnóstico" como se utiliza en el presente documento debe interpretarse ampliamente para que incluya cualquier posible fármaco, profármaco, proteína, preparación de terapia génica, célula, agente de diagnóstico, agente de contraste o de formación de imágenes, producto biológico, etc. Tales sustancias pueden estar en forma unida o libre, de líquido o sólido, de coloide u otra suspensión, de solución, o pueden estar en forma de gas u otro fluido o no fluido. Por ejemplo, en algunos usos en los que se desee tratar o evitar una infección microbiana, la sustancia administrada puede comprender una forma de dosificación o sal farmacéuticamente aceptable de un antimicrobiano (por ejemplo, antibiótico, antiviral, antiparasitario, antifúngico, etc.), un corticosteroide u otros antiinflamatorios (por ejemplo, un AINE), un descongestionante (por ejemplo, un vasoconstrictor), un fluidificante del moco (por ejemplo, un expectorante o mucolítico), un agente que evite o modifique una respuesta alérgica (por ejemplo, un antihistamínico, un inhibidor de citoquinas, un inhibidor de leucotrienos, un inhibidor de IgE, un inmunomodulador), etc.

40 Algunos ejemplos no limitativos de antimicrobianos que pueden utilizarse en la presente invención incluyen aciclovir, amantadina, aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina y tobramicina), amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, anfotericina B, ampicilina, ampicilina/sulbactam, atovacuona, azitromicina, cefazolina, cefepime, cefotaxima, cefotetan, cefpodoxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetil, cefalexina, cloranfenicol, clotrimazol, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, dapsona, dicloxacilina, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, foscarnet, ganciclovir, atifloxacin, imipenem/cilastatina, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, nafcilina, nistatina, penicilina, penicilina G, pentamidina, piperacilina/tazobactam, rifampicina, quinupristina-dalfopristina, ticarcilina/ácido clavulánico, trimetoprima/sulfametoxazol, valaciclovir, vancomicina, mafenida, sulfadiazina de plata, mupirocina (por ejemplo, Bactroban Nasal®, Glaxo SmithKline, Research Triangle Park, Carolina del Norte), nistatina, triamcinolona/nistatina, clotrimazol/betametasona, clotrimazol, ketoconazol, butoconazol, miconazol, tioconazol, productos químicos similares a detergentes alteran o neutralizan los microbios (por ejemplo, nonoxinol-9, octoxinol-9, cloruro de benzalconio, menfegol y N-docasanol); productos químicos que bloquean la fijación de los microbios a las células diana y/o inhibe la entrada de agentes patógenos infecciosos (por ejemplo, polímeros sulfatados y sulfonados tales como PC-515 (carragenina), Pro-2000, y dextrina 2-sulfato); antirretrovirales (por ejemplo, gel PMPA) que impiden la replicación de los retrovirus en las células; anticuerpos de origen natural u obtenidos por ingeniería genética que combaten patógenos tales como anticuerpos antivirales obtenidos por ingeniería genética a partir de plantas, conocidos como "fitoanticuerpos"; agentes que cambian el estado del tejido para que sea hostil a los patógenos (tales como sustancias que modifican el pH de la mucosa (por ejemplo, Buffer Gel y Acidiform); microbios "beneficiosos" o no patógenos que producen peróxido de hidrógeno u otras sustancias que matan o inhiben el crecimiento de los microbios patógenos (por ejemplo, *Lactobacillus*); proteínas o péptidos antimicrobianos tales como los descritos en la patente de Estados Unidos N° 6.716.813 (Lin *et al.*) o metales antimicrobianos (por ejemplo, plata coloidal).

60 Además o como alternativa, en algunos usos en las que se desee tratar o evitar la inflamación, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir diversos esteroides u otros antiinflamatorios (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos o AINE), analgésicos o antipiréticos. Por ejemplo, pueden utilizarse corticosteroides que se hayan administrado previamente por vía intranasal, tales como beclometasona (Vancenase® o Beconase®), flunisolida (Nasalide®), propionato de fluticasona (Flonase®), acetónido de triamcinolona (Nasacort®), budesonida (Rhinocort Aqua®), etabonato de loteprednol (Locort) y mometasona (Nasonex®). También pueden utilizarse otras

5 formas de sal de los corticosteroides anteriormente mencionados. Además, otros ejemplos no limitativos de esteroides que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aclometasona, desonida, hidrocortisona, betametasona, clocortolona, desoximetasona, fluocinolona, flurandrenolida, mometasona, prednicarboato; amcinonida, desoximetasona, diflorasona, fluocinolona, fluocinonida, halcinonida, clobetasol, betametasona reforzada, diflorasona, halobetasol, prednisona, dexametasona y metilprednisolona. Otros antiinflamatorios, analgésicos o antipiréticos que pueden utilizarse incluyen los inhibidores de COX no selectivos (por ejemplo, derivados de ácido salicílico, aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para-aminofenol tales como paracetamol; ácidos indol e indeno acéticos tales como indometacina y sulindac; ácidos heteroaril acéticos tales como tolmetina, diclofenaco y ketorolaco; ácidos arilpropiónicos tales como ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno y oxaprozina; ácidos antranílicos (fenamatos), tales como ácido mefenámico y meloxicam; ácidos enólicos tales como la oxicams (piroxicam, meloxicam) y alcanonas tales como nabumetona) e inhibidores selectivos de COX-2 (por ejemplo, furanonas diaril sustituidas tales como rofecoxib; pirazoles diaril sustituidos tales como celecoxib; ácidos indol acéticos tales como etodolaco y sulfonanilidas tales como nimesulida).

10 Además o como alternativa, en algunos usos, tales como aquellos en los que se desee tratar o evitar una respuesta alérgica o inmunitaria y/o la proliferación celular, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir a) diversos inhibidores de citoquinas tales como anticuerpos humanizados contra citoquinas, anticuerpos contra receptores de citoquinas, antagonistas recombinantes (nueva célula obtenida por recombinación genética), o receptores solubles; b) diversos modificadores de leucotrienos tales como zafirlukast, montelukast y zileutón; c) inhibidores de inmunoglobulina E (IgE) tales como omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE anteriormente denominado rhu Mab-E25) y un inhibidor de la secreción de proteasa leucocitaria) y d) inhibidores de la SYK quinasa tal como un agente denominado "R-112" fabricado por Rigel Pharmaceuticals, Inc., o South San Francisco, California.

25 Además o como alternativa, en algunos usos, tales como aquellos en los que se desee reducir el volumen del tejido mucoso, descongestionar o provocar la hemostasia, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir diversos vasoconstrictores para fines hemostáticos o de descongestión, incluidos pero no limitados a, pseudoefedrina, xilometazolina, oximetazolina, fenilefrina, adrenalina, etc.

30 Además o como alternativa, en algunos usos, tales como aquellos en los que se desee facilitar el flujo de moco, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir diversos mucolíticos u otros agentes que modifiquen la viscosidad o la consistencia de las secreciones mucosas o mucoides, incluidos pero no limitados a, acetilcisteína (Mucomyst™, Mucosil™) y guaifenesina.

35 En una forma de realización concreta, la sustancia administrada mediante la presente invención comprende una combinación de un antiinflamatorio (por ejemplo, un esteroide o un AINE) y un mucolítico.

40 Además o como alternativa, en algunos usos, tales como aquellos en los que se desee evitar o no estimular la liberación de histamina, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir diversos fármacos o estabilizadores de mastocitos que eviten la liberación de histamina, tales como cromoglicato (por ejemplo, Nasal Chrom®) y nedocromil.

45 Además o como alternativa, en algunos usos, tales como aquellos en los que se desee evitar o inhibir el efecto de la histamina, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir diversos antihistamínicos tales como azelastina (por ejemplo, Astylin®), difenhidramina, loratadina, etc.

50 Además o como alternativa, en algunas formas de realización, tales como aquellas en las que se desee disolver, degradar, cortar, romper o remodelar hueso o cartílago, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir sustancias que debiliten o modifiquen el hueso y/o el cartílago para facilitar otros procedimientos de la presente invención en los que se remodelan, restauran, rompen o eliminan hueso o cartílago. Un ejemplo de un agente de este tipo sería un quelante de calcio tal como EDTA que podría inyectarse o transportarse en un implante de administración de sustancia al lado de una zona de hueso que se va a remodelar o modificar. Otro ejemplo sería una preparación que consiste en, o que contiene, células que degradan el hueso, tales como los osteoclastos. Otros ejemplos incluirían diversas enzimas de material que puedan ablandar o romper los componentes del hueso o del cartílago tales como colagenasa (CGN), tripsina, tripsina/EDTA, hialuronidasa y tosilisil clorometano (TLCM).

55 Además o como alternativa, en algunos usos, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir otras clases de sustancias que se utilizan para tratar la rinitis, los pólipos nasales, la inflamación nasal y otros trastornos del oído, la nariz y la garganta, incluidos pero no limitados a, anticolinérgicos que tienden a reducir las secreciones nasales, tales como ipratropio (Atrovent Nasal®), así como otros agentes no enumerados en el presente documento.

60 Además o como alternativa, en algunos usos, tales como aquellos en los que se desee extraer líquido de pólipos o de tejido edematoso, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir diuréticos que actúen a nivel local o tópico, tales como furosemida y/o agentes hiperosmolares tales como gel de cloruro de sodio u otras

65

preparaciones de sal que extraen las sustancias o el agua del tejido que, directa o indirectamente, cambian el contenido osmolar de la mucosa haciendo que salga más agua del tejido para reducir el tamaño de los pólipos directamente en su sitio.

5 Además o como alternativa, en algunos usos, tales como aquellos en los que se desee tratar un tumor o una lesión cancerosa, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir agentes antitumorales (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos para el cáncer, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la vascularización, bloqueadores de los receptores de hormonas, agentes crioterapéutico u otros agentes que destruyen o inhiben la neoplasia o tumorigénesis), tales como; agentes alquilantes u otros agentes que matan
10 directamente las células cancerosas al atacar su ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, isofosfamida), nitrosoureas u otros agentes que matan las células cancerosas al inhibir los cambios necesarios para la reparación del ADN celular (por ejemplo, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU)), antimetabolitos y otros agentes que bloquean el crecimiento de las células cancerosas al interferir con determinadas funciones celulares, por lo general la síntesis de ADN (por ejemplo, 6-mercaptopurina y 5-fluorouracilo (5FU), antibióticos antitumorales y otros compuestos que actúan uniéndose a o intercalándose en el ADN e impidiendo la síntesis de ARN (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C y bleomicina) alcaloides de plantas (vinca) y otros agentes antitumorales provenientes de plantas (por ejemplo, vincristina y vinblastina), hormonas esteroideas, inhibidores de hormonas, antagonistas de los receptores de hormonas y otros agentes que influyen en el crecimiento de los cánceres sensibles a hormonas (por ejemplo, tamoxifeno, Herceptin, inhibidores aromatasas tales como aminoglutetamida y formestano, inhibidores triazol tales como letrozol y anastrozol, inhibidores esteroideos tales como exemestano), proteínas antiangiogénicas, moléculas pequeñas, terapias génicas y/u otros agentes que inhiben la angiogénesis o la vascularización de los tumores (por ejemplo, met-1, met-2, talidomida), bevacizumab (Avastin), escualamina, endostatina, angiostatina, angiozima, AE-941 (Neovastat), CC-5013 (Revimid), medi-522 (Vitaxin), 2-metoxiestradiol (2ME2, Panzem), carboxiamidotriazol (CAI), profármaco de combretastatina A4 (CA4P), SU6668, SU11248, BMS-275291, COL-3, EMD 121974, IMC-1C11, IM862, TNP-470, celecoxib (Celebrex), rofecoxib (Vioxx), interferón alfa, interleucina-12 (IL-12) o cualquiera de los compuestos identificados en Science vol. 289, páginas 1197-1201 (17 de agosto, 2000), modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), anticuerpos monoclonales, interleucina-2, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), etc.), antagonistas de los receptores de PGDF, Herceptin, asparaginasa, busulfán, carboplatino, cisplatino, carmustina, clorambucil, citarabina, dacarbazina, etopósido, flucarbazina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxurea, ifosfamida, irinotecán, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina, tiotepa, tomudex, topotecan, treosulfano, vinblastina, vincristina, mitoazitrone, oxaliplatino, procarbina, estreptocina, taxol, taxotere, análogos/congéneres y derivados de tales compuestos, así como otros agentes antitumorales no enumerados en el presente documento.

35 Además o como alternativa, en algunos usos, tales como aquellos en los que se desee hacer crecer nuevas células o modificar las células existentes, las sustancias administradas en la presente invención pueden incluir células (células de las mucosas, fibroblastos, células madre o células obtenidas por ingeniería genética) así como genes y vehículos de introducción de genes como plásmidos, vectores adenovirales o ADN desnudo, ARNm, etc. en las que se han introducido genes que codifican sustancias antiinflamatorias, etc., y, como se ha mencionado anteriormente, osteoclastos que modifican o ablandan el hueso cuando así se desee, células que participan o influyen en la mucogénesis o la ciliogénesis, etc.

45 Además o como alternativa a combinarse con una modalidad de liberación de sustancia y/o dispositivo, puede ser ideal colocar el dispositivo en un lugar específico aguas arriba en la trayectoria del flujo mucoso (es decir, seno frontal o celdillas etmoidales). Esto podría permitir poner un menor número de dispositivos de liberación de fármacos, y permitir el "baño" de todos los tejidos aguas abajo con el fármaco deseado. Esta utilización del moco como portador del fármaco puede ser ideal, especialmente dado que las concentraciones para el fármaco pueden ser más elevadas en las zonas en las que el moco queda retenido; mientras que las zonas libres de enfermedad con buen flujo mucoso se verán menos afectadas por la fármaco. Esto podría ser particularmente útil en la sinusitis crónica, o en tumores en los que elevar la concentración de fármaco en esos sitios específicos puede tener un mayor beneficio terapéutico. En todos estos casos, la administración local permitirá que estos fármacos tengan un impacto sistémico mucho menor. Además, puede ser ideal configurar la composición del fármaco o del sistema de administración de manera que mantenga una afinidad débil por el moco lo que le permite distribuirse de manera uniforme en el flujo. Además, en algunos usos, en vez de un fármaco, puede ponerse un en un lugar un soluto tal como una sal u otro material soluble en el moco, de manera que el moco esté en contacto con la sustancia y se disuelva una cantidad de sustancia en el moco cambiando así alguna propiedad (por ejemplo, el pH, la osmolaridad, etc.) del moco. En algunos casos, puede utilizarse esta técnica para hacer el moco hiperosmolar de manera que el moco que fluyen extraiga el agua y/u otro fluido de los pólipos, del tejido mucoso edematoso, etc., proporcionando así un efecto terapéutico de secado o desecación.

60 Además o como alternativa a las sustancias dirigidas a la administración local para efectuar cambios dentro de la cavidad del seno, las cavidades nasales proporcionan un acceso único al sistema olfatorio y por lo tanto al cerebro. También puede utilizarse cualquiera de los dispositivos y métodos descritos en el presente documento para administrar sustancias al cerebro o modificar el funcionamiento del sistema olfatorio. Tales ejemplos incluyen suministrar energía o poner dispositivos y/o sustancias y/o implante(s) de administración de sustancia para ocluir o modificar la percepción olfativa, para suprimir el apetito o tratar de otro modo la obesidad, la epilepsia (por ejemplo,

5 barbitúricos tales como fenobarbital o mefobarbital; iminostilbenos tales como carbamazepina y oxcarbazepina; succinimidas tales como etosuximida; ácido valproico; benzodiazepinas tales como clonazepam, clorazepato, diazepam y lorazepam, gabapentina, lamotrigina, acetazolamida, felbamato, levetiraceam, tiagabina, topiramato, zonisamida, etc.), los trastornos mentales o de personalidad (por ejemplo, antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, etc.), el dolor crónico, la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, agonistas de los receptores de dopamina tales como bromocriptina, pergolida, ropinitrol y pramipexol; precursores de la dopamina, tales como levodopa; inhibidores de COMT tales como tolcapona y entacapona; selegilina; antagonistas de los receptores muscarínicos tales como trihexifenidilo, benztropina y difenhidramina) y la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington u otros tipos de demencia, trastornos de la cognición o enfermedades degenerativas crónicas (por ejemplo, tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, fluoxetina, carbamazepina, clozapina, clonazepam y proteínas o génicas que inhiben la formación de placas de beta-amiloide), etc.

10 Los dispositivos implantables de administración de sustancia de la presente invención pueden satisfacer uno o más de los siguientes objetivos:

15 1. **Eliminación del moco:** Los dispositivos implantables de administración de sustancia de la presente invención están configurados de manera que, cuando quedan implantados en un canal nasal o perinasal, permiten que al menos una porción de la(s) pared(es) anatómica(s) adyacente(s) mantengan la acción mucociliar. Para lograrlo, los dispositivos tienen unas zonas específicas que entran en contacto con la(s) pared(es) anatómica(s) adyacente(s) y otras zonas que no entran en contacto con la(s) pared(es) anatómica(s) adyacente(s). Pueden incorporar un lumen hueco interno. Aunque algunas formas de realización de la invención incluyen un lumen central, en la mayoría de los casos, puede ser imposible o impracticable que el moco fluya a través del lumen del dispositivo implantado por medio de la gravedad o la presión. Por lo tanto, este lumen central no puede ser una estructura utilizable para mantener la permeabilidad del canal anatómico ya que en tales casos, los fluidos pueden llevarse más fácilmente alrededor del dispositivo. En consecuencia, en la presente invención tal como se describe en el presente documento, el dispositivo comprende unos soportes separados que permiten que el moco fluya entre ellos, evitando así cualquier necesidad de que el moco entre en un lumen u diámetro interior del dispositivo. Además, existen otras formas de realización de la presente invención en las que los soportes son relativamente delgados y el dispositivo está compuesto por una estructura celular abierta de manera que se permite a los cilios entrar directamente en contacto con el lumen interior del dispositivo. En estas circunstancias, puede ser posible eliminar el moco a través del lumen central sin depender de la presión o la gravedad.

20 2. **Efecto sostenido:** Las esponjas o gasas saturadas de fármacos, tal como pueden utilizarse para administrar fármacos en algunos usos intranasales/intranasales, tienen poca o ninguna capacidad para regular la(s) dosis de fármaco(s) administrada(s) o la dispersión de tal(es) fármaco(s). Además, pueden ser no biodegradables o biodegradarse muy rápidamente. Al menos algunas formas de realización de los dispositivos de la presente invención superan estas deficiencias administrando dosis predeterminadas de fármacos durante una duración predeterminada del tratamiento y, a continuación, una vez concluida la duración predeterminada del tratamiento, pueden retirarse o pueden biodegradarse y ser eliminados.

25 3. **Colocación mínimamente invasiva:** Muchos de los instrumentos utilizados en la actualidad para llevar a cabo los procedimientos en los senos necesitan obliterar o dañar significativamente los tejidos dentro de la nariz o de los senos con el fin de acceder y colocar los implantes. Sin embargo, los dispositivos y métodos de la presente invención pueden llevarse a cabo con un daño iatrogénico mínimo a los tejidos nasales y sinusales. Por lo tanto, los dispositivos y métodos descritos en el presente documento pueden permitir la reducción de los tejidos inflamados y lúmenes obstruidos a través de la acción de los fármacos, y controlar las infecciones, lo que da como resultado una resolución de los síntomas sin la necesidad de una terapia invasiva que dañe los tejidos, tal como la cirugía de senos tradicional.

30 4. **Bajo riesgo de infección por el dispositivo:** Según la presente invención, los dispositivos implantables de administración de sustancia pueden estar hechos de un material que sea naturalmente antiinfeccioso o pueden estar recubiertos con un material de este tipo. Esto puede ayudar a evitar el síndrome de "shock tóxico" u otras infecciones similares relacionadas con los dispositivos. Como alternativa, pueden ser extraíbles o resistentes a la infección como resultado de su integridad o estructura mecánica.

35 5. **Extraíbles o biodegradables:** En algunas formas de realización, los dispositivos implantables de administración de sustancia de la presente invención pueden ser biodegradables y/o extraíbles. En algunos usos, será deseable que el dispositivo sea biodegradable durante un período de tiempo deseado, y que sea extraíble si las condiciones ameritan su extracción temprana (por ejemplo, antes de que haya transcurrido tiempo suficiente para permitir que el dispositivo se biodegrade completamente). Para ayudar a que la estructura sea extraíble, puede proporcionarse un punto de fijación de una sutura/hilo o cola para permitir una fácil extracción en la consulta.

40 6. **Capacidad para administrar una o más sustancias terapéutica o de diagnóstico:** Puesto que la enfermedad de los senos tiene muchas etiologías, sería ideal que el médico pudiera personalizar el dispositivo para que contuviese una o más sustancias con el fin de tratar el trastorno de cada paciente. Como alternativa, también puede ser aceptable que contenga mezclas o combinaciones de sustancias (por ejemplo, una combinación de dosis fija de

dos o más fármacos) envasadas previamente para cargar en el dispositivo implantable de administración de sustancia antes o después de haber sido implantado. Tales combinaciones o mezclas de sustancias envasadas previamente pueden estar en una forma líquida adecuada para cargar directamente al dispositivo o pueden estar en forma seca (por ejemplo, liofilizada o en polvo) que puede ser fácilmente reconstituida con un volumen específico de líquido (por ejemplo, agua estéril, solución de NaCl al 0,9%, etc.). Como alternativa, el dispositivo puede contener dos o más cámaras separadas que liberan el(los) fármaco(s) simultánea o secuencialmente. Como alternativa, otra forma de realización puede incluir uno o más fármacos o sustancias que se unen previamente o se cargan previamente dentro del dispositivo sin mezclarse con ningún aditivo, o pueden añadirse o mezclarse uno o más fármacos o sustancias con otros aditivos en el momento de uso.

7. Prevención de la formación de cicatrices o adherencias: Cualquier material colocado en el seno debe diseñarse a partir de un material tal que se minimice la formación de cicatrices o adherencias y se permita la permeabilidad continua de los canales en los que se coloca. Aunque puede ser útil simplemente tener una barrera mecánica antiadherencias, también es importante que el propio implante no induzca una reacción tisular. Deben utilizarse materiales inertes para evitar esta circunstancia. En otras formas de realización, puede ser necesario liberar un agente capaz de evitar la respuesta tisular al implante. Normalmente, aunque puede utilizarse una amplia gama de sustancias terapéuticas en el interior del dispositivo, puede también resultar útil simplemente como separador para mantener el canal en el que se administra lleno de una sustancia inerte tal como solución salina.

8. Cinética de liberación de fármacos: Los dispositivos de la presente invención pueden administrar sustancias terapéuticas de una manera uniforme y predecible en el transcurso de la terapia, y si es posible, este tiempo de administración sería programable en base al material elegido. En algunas circunstancias, puede ser ideal permitir recargar el dispositivo *in situ*, pero en algunas formas de realización el dispositivo puede ser capaz de contener sustancia terapéutica suficiente para que no sea necesaria la recarga. Hasta la fecha no existe ningún dispositivo propuesto o disponible que puede satisfacer estas necesidades y por lo tanto todavía existe la necesidad de nuevos dispositivos y métodos para la administración de fármacos y otras sustancias terapéuticas o de diagnóstico a los senos paranasales u otros lugares dentro del cuerpo para el tratamiento de la sinusitis u otras enfermedades y trastornos.

Aunque el dispositivo implantable de administración de sustancia puede transportarse a o retirarse de los senos mediante técnicas quirúrgicas convencionales, resulta de particular interés que el dispositivo de administración de sustancia también pueda transportarse mediante medios mínimamente invasivos que puedan reducir el sangrado, la eliminación de tejido, los cuidados post-operatorios y otros problemas quirúrgicos.

Un catéter, que puede ser maleable, deflectable y/o tener un cuerpo y una punta de la forma apropiada puede introducirse en la nariz y cerca de o en el lugar de interés, tal como los *ostia* de un seno. El catéter puede introducirse, o no, a través de un orificio de acceso situado en el orificio nasal. Asimismo, la guía puede colocarse en la anatomía mediante medios tales como, pero no limitados a: visualización directa, imágenes endoscópicas, imágenes fluoroscópicas, detección electromagnética, etc. Una vez colocado correctamente cerca o a través del *ostium* apropiado, puede hacerse avanzar un alambre guía a través del catéter y al interior de una cavidad sinusal. Por ejemplo, en caso de acceder al seno maxilar o frontal, la punta del catéter puede curvarse alrededor de la apófisis unciforme (sin necesidad de reseca la apófisis unciforme) y entrar a través de o apuntar hacia los *ostia* del seno apropiado. Puede hacerse avanzar un alambre guía al interior de la cavidad sinusal. Estas maniobras pueden realizarse con métodos de visualización fluoroscópicos, endoscópicos, de detección electromagnética, etc. También pueden utilizarse catéteres deflectables y/o maleables con la forma apropiada para acceder a los senos frontal y esfenoidal. Una vez que se ha hecho avanzar el alambre al interior del seno, puede introducirse un catéter de globo sobre el alambre con el fin de agrandar los *ostia* del seno en cuestión, si se considera necesario. Si se desea, puede hacerse avanzar un segundo catéter sobre el alambre y a través del catéter de acceso. Este segundo catéter puede utilizarse para cambiarlo por un alambre guía más pequeño - permitiendo así el uso de catéteres más pequeños que sean compatibles con el alambre guía más pequeño.

El acceso al seno esfenoidal puede lograrse de manera similar haciendo avanzar el catéter de acceso medial al cornete medio y colocando el catéter a través o cerca del *ostium* sinusal. A continuación pueden seguir técnicas similares para hacer avanzar un alambre guía al interior del seno con una dilatación del globo subsiguiente antes de transportar el dispositivo de administración de sustancia.

El acceso a los senos etmoidales puede lograrse de manera similar haciendo avanzar el catéter de acceso al interior o cerca de los espacios retrobulbar y suprabulbar, que proporcionan la entrada al interior de las celdillas etmoidales. A continuación pueden seguir técnicas similares para guiar y hacer avanzar un alambre guía a través de y al interior de las celdillas con la dilatación del globo subsiguiente antes de transportar el dispositivo de administración de sustancia. Como alternativa, puede ser deseable hacer avanzar un catéter cerca del etmoideo anterior (por ejemplo, bula etmoidal) con visualización/guía por fluoroscopia, endoscopia, detección electromagnética, etc. Después de ello, puede hacerse avanzar un elemento de perforación tal como una aguja o un catéter a través del catéter de acceso, y a través de las paredes de las celdillas etmoidales anterior y posterior. Una vez que han sido perforadas una o más paredes, puede hacerse avanzar un alambre guía al interior de las celdillas etmoidales mediante la aguja u otro elemento del catéter. La dilatación con globo de las celdillas etmoidales anterior y posterior perforadas puede

llevarse a cabo, si se desea, antes de colocar el dispositivo de administración de sustancia. En general, el acceso mínimamente invasivo a los senos y sus zonas circundantes es un elemento clave para transportar un dispositivo de administración de sustancia.

5 Volviendo a continuación a las figuras 1-12F, debe entenderse que estas figuras muestran ejemplos específicos de los dispositivos y métodos de la presente invención. Cualquier elemento, atributo, componente, accesorio o característica de un ejemplo o forma de realización que se muestra en estas figuras puede eliminarse de ese ejemplo o forma de realización, o puede incluirse en cualquier otro ejemplo o forma de realización, a menos que ello hiciera inutilizable para los fines previstos el ejemplo o la forma de realización resultante.

10 La figura 1 muestra en general un diagrama de la cabeza de un paciente humano en la que está siendo empleado un sistema 10 de la presente invención para implantar un dispositivo de administración de sustancia 12 de la presente invención dentro del seno frontal izquierdo. Como se muestra, este sistema 10 comprende un dispositivo de puerto de acceso nasal 14, un catéter portador 16, un elemento alargado 18 y el dispositivo implantable de administración de sustancia 12. El dispositivo de puerto 14 está colocado dentro del orificio nasal, como se muestra. Se hace avanzar el catéter 16 a través del dispositivo de puerto 14 y a través de la cavidad nasal hasta un lugar dentro o muy cerca del *ostium* al seno frontal izquierdo. Antes o después de la inserción del catéter 16, el dispositivo implantable de administración de sustancia 12 se carga en el lumen del catéter portador 16 y el elemento 18 alargado se sitúa en el lumen del catéter portador 16 proximal al dispositivo implantable de administración de sustancia 12. Se entenderá que, en algunos casos, puede hacerse avanzar un catéter guía separado (no mostrado) a través del dispositivo de puerto 14 y hasta una posición cerca del *ostium* sinusal frontal izquierdo y posteriormente puede hacerse avanzar el catéter portador a través de ese catéter guía hasta una posición en la que el extremo distal del catéter portador quede dentro o inmediatamente adyacente al *ostium* sinusal frontal izquierdo. Después de ello, puede hacerse avanzar el elemento alargado 18 en dirección distal empujando así el dispositivo implantable de administración de sustancia 12 fuera del extremo distal del catéter portador 16. Como alternativa, el extremo distal del elemento alargado 18 puede colocarse en contacto con el extremo proximal del dispositivo de administración de fármaco 12 dentro del lumen del catéter portador 16 y, posteriormente, el elemento 18 alargado puede mantenerse fijo mientras que el catéter portador 16 se retrae en dirección proximal con el fin de hacer que el dispositivo implantable de administración de sustancia 12 pase fuera del extremo distal del catéter portador 16. En cualquiera de los casos, el dispositivo de administración de sustancia 12 quedará colocado total o parcialmente dentro del seno frontal y, posteriormente, pueden retirarse el dispositivo de puerto 14, el catéter portador 16 y el elemento alargado 18. En cualquiera de las formas de realización de la presente invención, la sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada puede cargarse en el dispositivo implantable de administración de sustancia 12 antes y/o después de haber implantado el dispositivo 12 dentro del cuerpo.

35 Las figuras 2-2C muestran una forma de realización de un dispositivo implantable de administración de sustancia no según la invención 12a con un tubo 20 que tiene un lumen 22, una matriz porosa 24 y una barrera exterior 26. Un extremo del tubo 20 sobresale a través de la barrera exterior 26 y tiene sobre el mismo un tapón 27 autosellante penetrable con aguja. El otro extremo del tubo 20 está cerrado de manera que el lumen 22 del tubo forma una cavidad hueca en el centro aproximado de la matriz porosa 24. Una solución que contiene la sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada se introduce en el lumen 22 del tubo 20 mediante una jeringa y una aguja 28, como se muestra en la figura 2A. El tubo 20 está hecho de material poroso o permeable tal como politetrafluoroetileno expandido (PTFEe) o un material bioabsorbible poroso tal como poli(ácido L-láctico) (PLLA) o poli(ácido L-glicólico) (PLGA), etc., que permite que la sustancia pase a través de la pared del tubo 20 y al interior de la matriz porosa 24. De esta manera, la matriz porosa 24 se satura o se carga con la sustancia de manera que el lumen 22 del tubo 20 y la matriz porosa 24 se combinan para formar un depósito en el que está contenida una cantidad de la sustancia. La matriz porosa puede estar hecha de un material poroso biodegradable o no biodegradable, tal como una espuma de polímero flexible o rígida, guata de algodón, gasa, hidrogel, colágeno, etc. Ejemplos de polímeros biodegradables que pueden espumarse o hacerse porosos de otra manera incluyen poli(ácido L-láctico) (PLLA), poli(ácido L-glicólico) (PLGA), poliglicolida, poli-L-lactida, poli-D-lactida, poli(aminoácidos), polidioxanona, policaprolactona, poliglucanato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, celulosa modificada, colágeno, poliortoésteres, polihidroxitirato, polianhídrido, polifosfoéster, poli(alfa-hidroxiácido) y combinaciones de los mismos. Este dispositivo 12a puede ser total o parcialmente biodegradable o no biodegradable. En las formas de realización no biodegradables del dispositivo 12a, el tubo 20, el cuerpo poroso 24 y la barrera exterior 26. El tubo 20 puede estar hecho de cualquier material adecuado, tal como diversos polímeros biocompatibles disponibles en el mercado, incluidos, pero no limitados a, caucho de silicona, tereftalato de polietileno, polietileno de ultra alto peso molecular, politetrafluoroetileno expandido, polipropileno, policarbonato uretano, poliuretano, poliamidas.

60 Cualquier forma de realización de la presente invención podría incorporar un medio para ayudar al transporte de una sustancia a través de la barrera. Un dispositivo de este tipo podría adoptar la forma de una bomba mecánica, una bomba electromecánica, un mecanismo de bombeo basado en nanotecnología o un dispositivo eléctrico que emite una corriente para activar el transporte. Este medio podría incorporarse en la propia barrera o en la matriz porosa. Un ejemplo más específico de una forma de realización mecánica sería cambiar mecánicamente el tamaño del depósito de manera que el volumen de sustancia que se administre esté continuamente a presión positiva para activar su transporte a través de la barrera. Este cambio mecánico podría controlarse mediante microelectrónica y podría programarse o controlarse a distancia a través de diversas tecnologías de comunicación inalámbrica. Otro

65

ejemplo de medio mecánico para mantener la presión dentro del depósito sería incorporar una barrera de membrana que esté en contacto o se retraiga a medida que disminuye el volumen de fármaco tal como una bomba osmótica o una activada por una reacción química interna. Esta contracción podría conseguirse haciendo la barrera de membrana de un polímero retráctil o elástico o incluyendo secciones o filamentos móviles que disminuyan el volumen del depósito.

En cualquier forma de realización de la presente invención, la pared de cualquier tubo 22 u otra cavidad formada dentro o al lado de la matriz porosa 24 puede estar hecho de un material que controle la velocidad a la que la sustancia pasa desde el lumen 22 del tubo 20 a la matriz porosa 24. Asimismo, la barrera exterior 26 puede estar hecha de material (por ejemplo, una película o membrana semipermeable) que controle la velocidad a la que pasará la sustancia de la matriz porosa 24 a través de la barrera exterior 26 y fuera del dispositivo 12. Puede haber otras formas de realización del dispositivo de administración de sustancia que utilicen múltiples cámaras dentro del dispositivo para contener múltiples fármacos. Estas cámaras podrían estar dispuestas en diversas configuraciones, incluidas pero no limitadas a, dispuestas axialmente de manera que una tira de cada cámara recorra la longitud del dispositivo, pero la sección transversal muestre múltiples compartimentos, longitudinalmente, de manera que la porción distal del dispositivo podría contener un fármaco diferente del de las porciones media o proximal, o en capas (como una cebolla) de manera que el primer fármaco que se administre pueda ser diferente del siguiente fármaco para tratar diversas dolencias en momentos diferentes - es decir, primero hacer frente a la inflamación, a continuación, después de un período predeterminado para iniciar la liberación de antimicrobianos para combatir infecciones. En la configuración en capas, las membranas divisorias pueden ser o no ser biodegradables. El dispositivo 12 de la presente invención puede proporcionarse inicialmente sin sustancia terapéutica o de diagnóstico contenida en el dispositivo 12. En tales casos, el médico puede seleccionar o formular a continuación una sustancia terapéutica o de diagnóstico concreta o una combinación de tales sustancias en el dispositivo 12 antes de implantar el dispositivo en el cuerpo del sujeto. En otros usos, el médico puede cargar una sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada o combinación de tales sustancias en el dispositivo 12 después de la implantación del dispositivo en el cuerpo del sujeto. Para facilitar al médico la selección o formulación de la(s) sustancia(s) de diagnóstico o terapéutica(s) que se cargarán en el dispositivo 12, el dispositivo puede ir acompañado de una recopilación de datos para facilitar la dilución de la(s) sustancia(s) y la carga de los dispositivos 12 de manera que el dispositivo implantado 12 administre la(s) dosis deseada(s) de la(s) sustancia(s) que se ha(n) cargado en el dispositivo 12. Tal recopilación de datos puede estar en forma de datos tabulares, algoritmo(s), etc. Asimismo, tal recopilación de datos puede proporcionarse de forma escrita (por ejemplo, como una tabla o lista) como una copia impresa (por ejemplo, un prospecto o folleto) o almacenada en forma electrónica (por ejemplo, en disco compacto, accesible desde una página web, programada en un dispositivo informático o microprocesador tal como una calculadora de dosis electrónica manual que está programada específicamente para utilizarse junto con los dispositivos 12 de la presente invención). La dosis de la(s) sustancia(s) concreta(s) administrada por los dispositivos 12 será la(s) velocidad(es) determinada(s) a la(s) que pasarán determinadas sustancias, preparaciones, mezclas o concentraciones de solutos o sustancias con determinadas propiedades clave definidas, a través de las barreras 26 de los dispositivos 12. La recopilación de datos puede incluir o comprender ejemplos o listas de determinadas propiedades clave para las que pueden proporcionarse velocidades de transición de barrera específicas, incluidas una viscosidad o un intervalo de viscosidades, peso molecular o intervalo de pesos moleculares, una carga eléctrica, osmolaridad o un intervalo de osmolaridades, osmolalidad o un intervalo de osmolalidades, presencia de un determinado átomo o grupo químico, hidrofiliicidad relativa y/o propiedades hidrófobas, etc. Un ejemplo de un tipo de recopilación de datos que puede proporcionarse para facilitar la preparación y la carga de un dispositivo 12 de la presente invención con formulaciones específicas de esteroides o esteroides/antimicrobianos es una presentación tabular, como se muestra en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

	(Fármaco o combinación de fármacos/disolvente)	Concentración de fármaco o combinación de fármacos en solución (mg de fármaco o combinación de fármacos por ml de solución)	Velocidad de difusión fuera del dispositivo (cantidad de cada fármaco administrada por período de 24 horas)
5			
10	propionato de fluticasona (como suspensión acuosa microfina)	X mg/ml Y mg/ml Z mg/ml	200 mcg de propionato de fluticasona/24hr 230 mcg de propionato de fluticasona/24hr 260 mcg de propionato de fluticasona/24hr
15	cefuroxima axetilo + propionato de fluticasona en solución salina al 0,9%	X mg/ml Y mg/ml Z mg/ml	200 mcg de propionato de fluticasona + 8 mg de cefuroxima axetilo/24 horas 230 mcg de propionato de fluticasona + 12 mg de cefuroxima axetilo/24 horas 260 mcg de propionato de fluticasona + 20 mg de cefuroxima axetilo/24 horas
20	acetónido de triamcinolona (como suspensión microcristalina acuosa).	X mg/ml Y mg/ml Z mg/ml	180 mcg de acetónido de triamcinolona/24hr 220 mcg de acetónido de triamcinolona/24hr 260 mcg de acetónido de triamcinolona/24hr
25	amoxicilina + ácido clavulánico + acetónido de triamcinolona en solución salina al 0,9% como solución/suspensión microcristalina acuosa	X mg/ml Y mg/ml Z mg/ml	180 mcg de acetónido de triamcinolona + 40 mcg de amoxicilina + 20 mcg de ácido clavulánico /24 hr 220 mcg de acetónido de triamcinolona + 60 mcg de amoxicilina + 40 mcg de ácido clavulánico/24 hr 260 mcg de acetónido de triamcinolona + 80 mcg de amoxicilina + 60 mg de ácido clavulánico/24 horas
30			
35	clotrimazol + dipropionato de betametasona en polietilenglicol	X mg/ml Y mg/ml Z mg/ml	170 mcg de clotrimazol + 100 mcg de dipropionato de betametasona/24 hr 200 mcg de clotrimazol + 125 mcg de dipropionato de betametasona/24 hr 125 mcg de clotrimazol + 150 mcg de dipropionato de betametasona/24 hr
40	mupirocina cálcica	X mg/ml Y mg/ml Z mg/ml	1 mg de mupirocina cálcica/24 hr 4 mg de mupirocina cálcica/24 hr 8 mg de mupirocina cálcica/24 hr
45	mupirocina cálcica + propionato de fluticasona (como solución/suspensión acuosa microfina)	X mg/ml Y mg/ml Z mg/ml	1 mg de mupirocina cálcica + 200 mcg de propionato de fluticasona/24hr 4 mg de mupirocina cálcica + 220 mcg de acetónido de triamcinolona/24 hr 8 mg de mupirocina cálcica + 260 mcg de propionato de fluticasona/24 hr

50 Todos los porcentajes presentados en esta tabla se expresan como porcentaje en peso. Debe entenderse que esta tabla es meramente un ejemplo ilustrativo proporcionado para mostrar una forma en la que los datos o la información instructiva sobre las velocidades de liberación de sustancias que pueden acompañar determinados dispositivos implantables de administración de sustancia 12 de la presente invención para facilitar su carga y su uso con diferentes sustancias y/o diferentes concentraciones de sustancias. Las sustancias reales utilizadas y las velocidades de administración reales de esas sustancias dependerán del uso previsto del dispositivo 12, las propiedades clave de la sustancia a cargar en el dispositivo 12 y la permeabilidad o porosidad relativa de la matriz porosa 24 y/o la barrera externa 26 del dispositivo 12. La tabla presentada anteriormente muestra varios ejemplos mediante los que un médico puede utilizar una preparación de partida que contiene uno o más fármacos (por ejemplo, las preparaciones que se enumeran en la columna izquierda) para preparar diferentes diluciones (por ejemplo, las concentraciones X, Y o Z enumeradas en la columna central) que administrarán diferentes dosis tópicas de los agentes contenidos en la preparación (por ejemplo, las dosis diarias que se enumeran en la columna derecha). La preparación de partida (por ejemplo, las preparaciones que se enumeran en la columna izquierda) puede comprender una preparación farmacéutica disponible en el mercado que esté aprobada y/o pueda utilizarse para la administración intranasal o tópica a los tejidos mucosos en otras partes del cuerpo. La preparación de partida (por ejemplo, las preparaciones que se enumeran en la columna izquierda) puede a) envasarse y/o proporcionarse junto con los dispositivos 12 de la presente invención, b) ser obtenida por el médico por separado de los dispositivos 12 de la presente invención y/o c) cargarse previamente en forma concentrada (por ejemplo, en forma seca o

liofilizada) dentro de los dispositivos 12 de la presente invención, tal como se describe en el presente documento. En algunos casos, los dispositivos 12 pueden estar provistos de una sustancia terapéutica o de diagnóstico (por ejemplo, una preparación farmacéutica) seca (por ejemplo, liofilizada o en polvo) contenida en el dispositivo (por ejemplo dentro del lumen 22 del tubo 20 y/o dentro de la matriz porosa 24) y el médico puede posteriormente inyectar una cantidad medida de un disolvente (por ejemplo, agua estéril, solución de NaCl al 0,9%, solución de sal básica, etc.) para reconstituir o disolver la sustancia y para expandir o activar el dispositivo 12. En tales casos, las instrucciones u otra información proporcionada con el dispositivo 12 pueden incluir información para diferentes concentraciones de la sustancia producidas al inyectar diferentes cantidades de disolvente. En otros casos, los dispositivos pueden proporcionarse en un estado expandido y necesitar ser comprimidos o reconformados para la administración, a continuación volver a expandirse por completo, un poco, o nada en absoluto, dependiendo del lugar de implantación deseado. Como se ha indicado anteriormente, en algunos casos, la preparación de partida (por ejemplo, las preparaciones que se enumeran en la columna izquierda) puede ser una preparación disponible en el mercado. Por ejemplo, el propionato de fluticasona mencionado en los primeros 1, 2 y 7 de la Tabla 1 se encuentra disponible en el mercado como una preparación para la administración intranasal en aerosol como el aerosol nasal Flonase® (Glaxo-SmithKline, Research Triangle Park, Carolina del Norte). El propionato de fluticasona, el componente activo del aerosol nasal Flonase®, es un corticosteroide sintético que tiene el nombre químico de S-(fluorometil)6(,9-difluoro-11@-17-dihidroxi-16(-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17@-carbotioato,17-propionato. Se proporciona como una suspensión acuosa de propionato de fluticasona microfina que contiene celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, cloruro de benzalconio al 0,02% p/p, polisorbato 80 y alcohol de feniletilo al 0,25% p/p, y que tiene un pH entre 5 y 7. Este producto Flonase disponible en el mercado puede servir, en algunos casos, como base de preparación (columna izquierda de la Tabla 1) que puede combinarse con una o más de otras sustancias y/o prepararse en diversas diluciones (por ejemplo, la columna central de la Tabla 1) antes de cargarse en el dispositivo 12 de manera que el dispositivo 12 administre, cuando se implante posteriormente en el cuerpo del sujeto, una dosis deseada de propionato de fluticasona solo o en combinación con otro(s) agente(s) (columna derecha de la Tabla 1). En casos como este, en los que la sustancia está en forma de suspensión, la suspensión puede formularse de manera que se mantenga estable dentro del dispositivo implantado 12 y la barrera 26 del dispositivo 12 puede comprender una membrana que tenga unos poros que sean lo suficientemente grandes para permitir que las partículas (por ejemplo, micropartículas) de la suspensión pasen a través de la barrera a la velocidad deseada.

Del mismo modo, el acetónido de triamcinolona mencionado en las filas 3 y 4 de la Tabla 1 se encuentra disponible en el mercado como el aerosol nasal Nasacort AQ® (Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, Nueva Jersey). El acetónido de triamcinolona, el principio activo del aerosol nasal Nasacort® AQ, es 9-fluoro-11β, 16α,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona cíclica 16,17-acetal con acetona (C₂₄H₃₁FO₆). Se proporciona como una suspensión microcristalina de acetónido de triamcinolona en un medio acuoso con celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato 80, dextrosa, cloruro de benzalconio y edetato disódico. Puede añadirse ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH a un objetivo de 5,0 dentro de un intervalo de 4,5 y 6,0.

Asimismo, los preparativos del agente antifúngico clotrimazol combinado con el corticoide dipropionato de betametasona contemplados en la fila 5 de la Tabla 1 están disponibles en el mercado como loción Lotrisone® (Schering Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey) para su aplicación tópica para tratar las infecciones por hongos. Químicamente, el clotrimazol es 1-(a-cloro, a, a-difenilbencil)imidazol, con la fórmula empírica C₂₂H₁₇ClN₂ y un peso molecular de 344,8. El clotrimazol es un polvo cristalino blanco e inodoro, insoluble en agua y soluble en etanol. El dipropionato de betametasona tiene el nombre químico 9-fluoro-1,16,17,21-trihidroxi-16B-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-dipropionato, con la fórmula empírica C₂₈H₃₇FO₇ y un peso molecular de 504,6. El dipropionato de betametasona es un polvo cristalino inodoro de color blanco a blanco crema, insoluble en agua. Cada gramo de loción Lotrisone® contiene 10 mg de clotrimazol y 0,643 mg de dipropionato de betametasona (equivalente a 0,5 mg de betametasona), en una base hidrófila de agua purificada, aceite mineral, petrolato blanco, alcohol cetílico más alcohol estearílico, cetear-30, propilenglicol, fosfato monobásico de sodio (monohidrato), y ácido fosfórico; alcohol bencílico como conservante. Para los usos en los que el dispositivo 12 de la presente invención se implanta en la nariz, los senos paranasales o en otro lugar dentro del oído, nariz o garganta, la preparación de base (columna izquierda de la Tabla 1) puede comprender formas de baja viscosidad de la loción Lotrisone® o puede comprender una solución o suspensión de micropartículas que contengan los principios activos de la loción Lotrisone® en ausencia de la base de loción (por ejemplo, excluyendo algunos o todos de entre aceite mineral, petrolato blanco, alcohol cetílico más alcohol estearílico, cetear-30 y/o propilenglicol).

Asimismo, la mupirocina cálcica es un antibiótico que se encuentra disponible en el mercado como la pomada Bactroban Nasal® (Glaxo-SmithKline, Research Triangle Park, Carolina del Norte) para la aplicación intranasal. La pomada Bactroban Nasal® contiene mupirocina cálcica al 2,15% p/p (equivalente a ácido libre de mupirocina puro al 2,0%) en una base de pomada blanca y suave que contiene parafina y una mezcla de ésteres de glicerina (Softisan® 649). La mupirocina cálcica está en forma de la hemi-sal de calcio cristalina (dihidrato) de mupirocina. Químicamente, es ácido (α E,2S,3R,4R,5S)-5-[(2S,3S,4S,5S)-2,3-epoxi-5-hidroxi-4-metilhexil]tetrahidro-3,4-dihidroxi-β-metil-2H-piran-2-crotónico, éster con ácido 9-hidroxinonanoico, sal de calcio (2:1), dihidrato. La fórmula molecular de la mupirocina cálcica es (C₂₆H₄₃O₉)₂Ca.2H₂O, y el peso molecular es 1075,3. El peso molecular del ácido libre de mupirocina es 500,6. Para los usos en los que el dispositivo 12 de la presente invención se implanta en la nariz, los senos paranasales u otro lugar dentro del oído, nariz o garganta, la preparación de base (columna izquierda de la

Tabla 1) puede comprender las formas de baja viscosidad de la pomada Bactroban Nasal® o puede comprender una solución o suspensión de micropartículas que contengan los principios activos de la pomada Bactroban Nasal® en ausencia de la base de pomada (por ejemplo, excluyendo algunas o todas de entre parafina y/o ésteres de glicerina (Softisan® 649)).

5 La figura 2B muestra una variante del dispositivo implantable de administración de sustancia 12b que comprende los mismos componentes que el dispositivo 12a de las figuras 2 y 2A, pero, en vez del tapón autosellante penetrable con aguja, 27, este dispositivo 12b tiene un tubo de llenado 32 conectado al extremo expuesto del tubo interior 22 por medio de un conector extraíble 30. Puede haber una válvula de retención 31 colocada en el lumen 22 justo dentro del conector 30. Esta válvula de retención puede ser un dispositivo o puede ser simplemente la función derivada de la elasticidad de los materiales elegidos para su construcción. Puede haber una jeringa u otro aparato para infundir o inyectar sustancias conectada al extremo libre del tubo de llenado 32 y puede introducirse una sustancia terapéutica o de diagnóstico que comprende o que consiste en un fluido a través del tubo de llenado 32, a través de la válvula de retención 31 y al interior del depósito (es decir, en esta forma de realización el "depósito" incluye el lumen 22, así como la matriz porosa adyacente 24). Después de ello, pueden retirarse el tapón del conector 30 y el tubo de llenado 32. La válvula de retención 31 evitará el reflujo de la sustancia fuera del extremo saliente del tubo interior 20. Como alternativa, el tubo de llenado 32 puede permanecer conectado al dispositivo 12 y puede cerrarse (por ejemplo, comprimirse, cerrarse con abrazadera, cerrarse con clip, sellarse, cortarse, plegarse sobre sí mismo, ligarse o sellarse o manipularse de otro modo como se muestra en los ejemplos de las figuras 8A-8E y se describe más adelante).

La barrera exterior controla la velocidad a la que la sustancia terapéutica o de diagnóstico se difundirá o saldrá del dispositivo 12a o 12b. En algunos usos de la invención, el dispositivo 12a o 12b pueden proporcionarse al médico en un estado vacío (es decir, sin la sustancia terapéutica o de diagnóstico contenida en el lumen 22 o la matriz porosa 24). A continuación, el médico puede seleccionar o auto-formular una o más sustancias terapéuticas o de diagnóstico a cargar en el dispositivo 12a, 12b antes o después de la implantación del dispositivo 12a, 12b en el cuerpo.

La figura 2C muestra un ejemplo general en el que el presente dispositivo implantable de administración de sustancia 12, 12a, 12b se implanta dentro del *ostium* OS de un seno paranasal PS de manera que una porción del dispositivo 12, 12a, 12b se prolongue al interior del seno paranasal PS. En tales casos en los que el dispositivo 12, 12a o 12b se implanta en un seno paranasal PS para tratar la sinusitis, el médico puede cargar el lumen 22 y la matriz porosa 24 con cualquier fármaco u otra sustancia terapéutica o de diagnóstico que considere adecuada para tratar la afección. Por ejemplo, el dispositivo 12, 12a, 12b puede cargarse con un corticosteroide, tal como uno o más de los corticosteroides enumerados anteriormente en el presente documento que hayan sido aprobados para utilizarse por vía intranasal (por ejemplo, aprobados para la aplicación tópica como aerosol nasal o para la inyección intramucosa directamente en los cornetes nasales o la mucosa nasal). Un ejemplo específico es una solución acuosa de propionato de fluticasona (Flonase, Glaxo-SmithKline). Para los usos intranasal o paranasal, el dispositivo 12b vacío mostrado en la figura 2A puede transportarse y colocarse inicialmente dentro del seno paranasal PS y el tubo de llenado 32 puede prolongarse al interior de la cavidad nasal o fuera del orificio nasal del sujeto. A continuación, el médico puede infundir la sustancia deseada a través del tubo de llenado 32 y al interior del dispositivo 12b. Después de haber cargado el lumen 22 y la matriz porosa 24 con la cantidad deseada de sustancia, puede desconectarse el conector 30 y retirarse el tubo de llenado 32 o, como alternativa, puede dejarse el tubo de llenado fijado al dispositivo 12b para facilitar la recarga posterior *in situ* del dispositivo 12b. En una forma de realización, el tubo de llenado está conectado a un depósito subcutáneo de sustancia. El depósito subcutáneo de sustancia puede comprender un mecanismo de bombeo y resulta especialmente útil para la administración crónica de la sustancia. El depósito subcutáneo de fármaco puede ser recargable.

Las figuras 3-4C muestran formas de realización adicionales de los dispositivos implantables de administración de sustancia 12c y 12d. Al igual que las formas de realización 12a y 12b mostradas en las figuras 2-2c, estas formas de realización 12c, 12d comprenden al menos una matriz porosa 24 y una barrera exterior 26, como se ha descrito anteriormente. Opcionalmente, estas formas de realización 12c, 12d pueden tener también un tubo interior 20 u otra cavidad hueca formada dentro o al lado de la matriz porosa 24. Las superficies exteriores de estos dispositivos 12c, 12d están conformadas para definir unos picos 34 y unos valles 36. Cuando el dispositivo 12c, 12d se implanta en el cuerpo de un sujeto y se carga con la sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada, los picos 34 entrarán en contacto con el tejido anatómico adyacente y los valles 36 se mantendrán alejados una distancia del tejido anatómico adyacente. De esta manera, se reduce al mínimo el contacto de superficie a superficie del dispositivo y puede continuar el flujo normal de los fluidos corporales y/o la función de los tejidos anatómicos en las zonas adyacentes a los valles 36 del dispositivo 12c, 12d. Por ejemplo, en los casos en los que el dispositivo 12c, 12d se coloca dentro de una cavidad nasal, senos paranasales, trompa de Eustaquio, conducto nasolagrimal u otro canal recubierto de mucosa ciliada, los picos 34 se apoyarán firmemente en el tejido mucoso manteniendo con ello el dispositivo 12c, 12d en su sitio, pero los valles 36 se mantendrá alejados una distancia del tejido mucoso para que no interfieran sustancialmente con el transporte mucociliar de ese tejido o el flujo de moco por el dispositivo implantado 12c, 12d.

65

En los ejemplos de las figuras 3 y 4, los dispositivos implantables de administración de sustancia 12c, 12d tienen un tubo de llenado 38 que está conectado al dispositivo 12c, 12d. En las formas de realización en las que no exista una cavidad hueca o tubo 20 dentro de la matriz porosa 24, la sustancia terapéutica o de diagnóstico puede infundirse a través del tubo 38 de manera que sea absorbida en la matriz porosa 24 y no se necesitará entonces ningún cierre o el tubo o la válvula de retención, ya que la sustancia permanecerá sustancialmente dentro de la matriz porosa 24. Sin embargo, en las formas de realización en las que el dispositivo 12c, 12d tenga una cavidad hueca (por ejemplo, un tubo 20 como se muestra en las figuras 2-2B) dentro o al lado de la matriz porosa 24, puede haber una válvula de retención u otro medio para cerrar el tubo 38 (por ejemplo, comprimiendo, cerrando con abrazadera, cerrando con clip, cortando, sellando, plegando sobre sí mismo, ligando o sellando o manipulando de otra manera el tubo como se muestra en los ejemplos de las figuras 8A-8E y se describe más adelante) para evitar el reflujo de la sustancia desde la cavidad hueca a través del tubo 38.

Las figuras 4-4C muestran una forma de realización del dispositivo implantable de administración de sustancia 12d que comprende adicionalmente un armazón 40. Tal armazón puede conferir rigidez estructural o una forma específica a la totalidad o a cualquier parte del dispositivo 12d. Como alternativa o adicionalmente, tal armazón puede actuar como estructura de soporte y/o puede ser autoexpandible o expandible por presión con el fin de ejercer una fuerza dirigida hacia fuera contra una estructura o tejido anatómico adyacente. Aunque la figura 4 muestra un armazón 40 que se prolonga por toda la longitud del dispositivo 12d, debe entenderse que el armazón 40 puede limitarse a una o más zonas específicas de cualquier dispositivo 12, tal como en el ejemplo de las figuras 12D-12E que se describe más adelante. El armazón 40 puede estar hecho de cualquier material adecuado, incluido pero no limitado a, alambre, malla, polímero, etc. En el ejemplo concreto mostrado en las figuras 4-4B, el armazón 40 comprende un stent autoexpandible hecho de unos elementos de alambre 42. En algunas formas de realización, los elementos de alambre 42 pueden colocarse en la superficie exterior de la matriz porosa 24 dentro de o en el interior de la barrera exterior 26, como se muestra en la figura 4BA. Tales formas de realización pueden fabricarse colocando inicialmente la matriz porosa 24 (por ejemplo, una esponja o masa de material absorbente) dentro del armazón 40 y a continuación, sumergiendo, aplicando por pulverización, aplicando por estratificación de una película o aplicando de otro modo un polímero para formar la barrera exterior 26 que encapsula la matriz porosa 24 y el armazón 40, como se muestra en la figura 4B. Como alternativa, tales formas de realización pueden fabricarse formando (por ejemplo, espumando en su sitio) la matriz porosa 24 alrededor del armazón 40 de manera que parte de o todos los elementos del armazón 42 queden embebidos en la matriz porosa 24 como se muestra en la figura 4C. A continuación, puede colocarse o formarse la barrera exterior 26 (por ejemplo, recubierta por inmersión, rociada sobre, aplicada por estratificación de una película, etc.) en la superficie exterior de la matriz porosa 24 como se muestra adicionalmente en la Figura 4C. Asimismo, otro método de formación del dispositivo puede incluir la creación inicial de la película de barrera dentro de una cavidad de molde, y la posterior formación la espuma dentro de la cavidad de molde cubierta por la película.

En una forma de realización, el dispositivo 12d comprende en su superficie exterior múltiples nervaduras que sustancialmente no se cruzan. Las nervaduras permiten que sólo una parte del dispositivo 12d esté en contacto con el tejido anatómico adyacente mientras mantienen la mayor parte del dispositivo 12d alejado una distancia del tejido anatómico adyacente. Las nervaduras están diseñadas para ser sustancialmente paralelas a la dirección de flujo de los fluidos (por ejemplo, el moco) a lo largo de las paredes del tejido anatómico adyacente. Este diseño permite reducir la interferencia con el transporte mucociliar de ese tejido o el flujo de los fluidos (por ejemplo, el moco) por el dispositivo 12d.

Algunas formas de realización de los dispositivos implantables de administración de sustancia 12 de la presente invención pueden estar configurados para que definan al menos un lumen del canal de flujo a través del cual el fluido corporal o el fluido introducido desde el exterior pueda fluir después de la implantación del dispositivo 12 en un canal natural o artificial del cuerpo. Ejemplos de este concepto incluyen los dispositivos 12c, 12d que tiene unos picos 34 y unos valles 36, como se muestra en las figuras 3 y 4, así como los 12e y 12f que tienen otras configuraciones que facilitan el flujo, ejemplos de los cuales se muestran en las figuras 5-6. El dispositivo no según la invención 12e de las figuras 5 y 5A comprende una matriz porosa 24 cubierta con una barrera exterior 26 y con forma de tira helicoidal (por ejemplo, una forma de tornillo o barrena). Cuando se encuentra cargado con la sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada e implantado en un canal o lumen del cuerpo, este dispositivo 12e define un surco helicoidal o trayectoria de flujo 50 a través de la cual puede fluir el fluido (por ejemplo, moco, fluido corporal, etc.). El dispositivo 12e de la figura 5 también incorpora un elemento de sujeción 52 opcional para facilitar la sujeción del dispositivo 12e mediante fórceps, con la mano o mediante otros instrumentos mientras se retira, se mueve o se manipula el dispositivo 12e. En el ejemplo concreto mostrado, el elemento de sujeción 52 comprende una hebra de hilo de sutura que se prolonga desde un extremo del dispositivo 52, pero debe entenderse que tal elemento de sujeción 52 puede tener cualquier construcción o diseño adecuado y puede estar colocado por toda la longitud del dispositivo. Por ejemplo, pueden colocarse unas proyecciones o hilos pequeños, una red u otra estructura de sujeción en numerosos lugares en la superficie exterior del dispositivo con el fin de facilitar el movimiento o la retirada de todo el dispositivo o de parte(s) del dispositivo después de que el dispositivo ha comenzado a deshacerse o biodegradarse *in situ*.

La figura 6A muestra un dispositivo implantable de administración de sustancia 12f no según la presente invención que comprende un filamento liberador de fármacos helicoidal. Esta estructura helicoidal define un lumen hueco 54 a través del centro del dispositivo 12f y unos espacios abiertos 56 entre las circunvoluciones individuales de la hélice,

a través de los cuales pueden fluir los fluidos (por ejemplo, moco u otros fluidos corporales). Este filamento helicoidal puede estar hecho de cualquier material biodegradable o no biodegradable adecuado. Ejemplos de polímeros biodegradables que pueden utilizarse para formar el filamento incluyen poli(ácido L-láctico) (PLLA), poli(ácido L-glicólico) (PLGA), poliglicolida, poli-L-lactida, poli-D-lactida, poli(aminoácidos), polidioxanona, policaprolactona, poliglucanato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, celulosa modificada, colágeno, poliortoésteres, polihidroxibutirato, polianhídrido, polifosfoéster, poli(alfa-hidroxiácido) y combinaciones de los mismos. Este filamento puede contener o puede estar recubierto con la sustancia terapéutica o de diagnóstico o una preparación que contenga la sustancia terapéutica o de diagnóstico de manera que la sustancia sea liberada desde el filamento después de la implantación del filamento en el cuerpo.

Las figuras 6B-6D muestran en otra forma de realización de un dispositivo implantable de administración de sustancia 12m que comprende una pluralidad de soportes liberadores de fármacos 55 y puede incluir opcionalmente un elemento de separación 53. Cuando el dispositivo 12m está implantado, como en los ejemplos de las figuras 6C y 6D, los soportes 55 pueden estar sustancialmente paralelos a la dirección de flujo de los fluidos (por ejemplo, el moco) a lo largo de las paredes del tejido anatómico adyacente (por ejemplo, un seno paranasal, un *ostium* sinusal, un meato intranasal, etc.). Este diseño permite reducir la interferencia con el transporte de fluidos (por ejemplo, el transporte mucociliar) a lo largo de las paredes de los tejidos anatómicos adyacentes y en los espacios 57 entre los soportes 55. El dispositivo 12m puede colocarse tanto en las cavidades anatómicas (por ejemplo, las cavidades de los senos nasales) como en los conductos anatómicos (por ejemplo, la tráquea, los vasos sanguíneos, etc.) El dispositivo 12m tiene una configuración que permite a los soportes 55 estar sustancialmente en contacto directo con el flujo de fluidos (por ejemplo, el moco) más allá del stent. El dispositivo 12m puede transportarse al sitio de implantación previsto mientras se encuentra en la configuración colapsada y puede expandirse posteriormente a una configuración expandida, como se muestra en las figuras. Este dispositivo 12m puede ser autoexpandible o expandible por presión (por ejemplo, hinchando un globo dentro del dispositivo colapsado). El espesor de los soportes 55 puede variar a lo largo del dispositivo 12m como se muestra en el ejemplo de la figura 6D. En tales formas de realización, la sustancia terapéutica o de diagnóstico puede estar contenida en y liberarse desde las zonas más gruesas 51 de los soportes 55 y dicha sustancia puede ser transportada o distribuida posteriormente por un flujo natural de un fluido corporal (por ejemplo, el flujo de moco fuera de los senos paranasales). Asimismo, en tales formas de realización, las zonas más delgadas de los soportes 55 pueden estar colocadas cerca de las aberturas de drenaje del tejido anatómico (por ejemplo, los *ostia* de un seno nasal) para reducir al mínimo la obstrucción del drenaje de fluido. El dispositivo 12m puede comprender un elemento de separación 53, tal como una boquilla tubular o cilíndrica, y tal elemento de separación 53 puede estar colocado en una abertura del tejido anatómico (por ejemplo, el *ostium* de un seno paranasal como se muestra en la figura 6D). El elemento de separación 53 puede tener, o no, propiedades de liberación de fármaco. El elemento de separación 53 puede estar configurado para realizar la función estructural, como para evitar el estrechamiento de una abertura o conducto anatómico natural o artificial en el que está colocado para garantizar que el flujo de fluido a través de la abertura no se vea comprometido. El dispositivo 12m puede ser biodegradable o bioabsorbible.

Las figuras 7-7B muestran un ejemplo de un dispositivo implantable de administración de sustancia 12g no según la presente invención que está diseñado para implantarse y quedar retenido posteriormente dentro de un seno paranasal. Este dispositivo 12g puede incluir el tubo interior 20, la matriz porosa 24 y la barrera exterior 26 como se muestra en las figuras 2 y 2A y descritas anteriormente. Además, esta forma de realización del dispositivo 12g tiene una parte intrasinusal 56 destinada a ser colocada dentro del seno paranasal, una porción intraostial 58 destinada a colocarse dentro del *ostium* sinusal OS y una porción intranasal 60 destinada a sobresalir en la cavidad nasal. Un tubo de llenado 62 que tiene un tapón autosellante penetrable con aguja 64 está colocado en el extremo del tubo de llenado. Sin embargo, a partir del análisis anterior se entenderá que pueden utilizarse otros diversos aparatos o diseños de cierre/sitio de llenado en vez de este conjunto de tubo de llenado y tapón 62, 64. La porción intraostial 58 del dispositivo 12g tiene un surco anular formado en la misma. Como puede entenderse por las figuras 7A y 7B, este surco anular está configurado para recibir el anillo del *ostium* OS y engancharse por fricción al hueso subyacente B, ayudando así a colocar o asentar y/o sujetar el dispositivo 12g en la posición de implantación prevista. Inicialmente, el dispositivo 12g está en una configuración colapsada en la que el dispositivo tiene un diámetro o dimensión transversal máxima D1 que es lo suficientemente pequeña para hacerse avanzar a través del *ostium* OS y al interior del seno paranasal, como se muestra en las figuras 7 y 7A. Después de ello, se utilizan una jeringa y una aguja 66 para inyectar un volumen conocido de una solución que contiene la sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada 68 en el dispositivo de 12g. La carga de la solución que contiene la sustancia en el dispositivo 12g hace que la porción intrasinusal 56 se hinche hasta un diámetro mayor D2, que es demasiado grande para pasar a través del *ostium* OS, tendiendo así a retener la porción intrasinusal 56 dentro del seno paranasal, como se muestra en la figura 7B.

Las figuras 8A-8E muestran varios ejemplos no limitativos de la manera en la que pueden sellarse o cerrarse los dispositivos implantables de administración de sustancia 12 de la presente invención para evitar el reflujo sustancial de la sustancia terapéutica o de diagnóstico desde el dispositivo 12 después de haber cargado el dispositivo 12 con la sustancia.

En la forma de realización de la figura 8A, el dispositivo tiene un tubo de llenado largo 70 y una válvula de retención 72 dentro del cuello del tubo de llenado, inmediatamente adyacente al cuerpo del dispositivo. Después de haber

implantado el dispositivo y haber infundido la sustancia a través del tubo de llenado al interior del dispositivo, puede cortarse el tubo de llenado 70 a la longitud deseada de manera que no sobresalga del cuerpo del sujeto o interfiera con las actividades diarias del sujeto.

5 La figura 8B muestra un dispositivo que tiene un tubo de llenado 70 y un clip 74 que puede utilizarse para cerrar el tubo de llenado 70 para evitar el reflujo de la sustancia fuera del tubo de llenado 70.

10 La figura 8C muestra un dispositivo que tiene un tubo de llenado 70 y una ligadura 76, tal como un trozo de material de sutura o cordón que puede utilizarse para ligar el tubo de llenado 70 para evitar el reflujo de la sustancia fuera del tubo de llenado 70. Opcionalmente, puede existir una hendidura o surco anular conformado en el tubo de llenado para recibir y evitar el deslizamiento longitudinal de la ligadura 76.

15 La figura 8D muestra un dispositivo que tiene un orificio de llenado 78 a través del cual se inyecta o se carga de otro modo la sustancia en el dispositivo y un aplicador adhesivo 80 que puede utilizarse para aplicar un adhesivo al orificio de llenado 78 sellando así el orificio de llenado 78 de manera que se evite el reflujo de la sustancia fuera del orificio de llenado 78.

20 La figura 8E muestra un dispositivo que tiene un tubo de llenado 70 que se pliega sobre sí mismo y una abrazadera 82 que puede utilizarse para cerrar el tubo de llenado 70 plegado sobre sí mismo para evitar el reflujo de la sustancia fuera del tubo de llenado 70.

25 Las figuras 9-9B se refieren a otra forma de realización de un dispositivo implantable de administración de sustancia no según la presente invención. Este dispositivo 12h comprende una porción de recipiente que comprende un cuerpo de recipiente 90 y una tapa 92. El interior de la porción de recipiente se carga con una sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada. La tapa 92 tiene una barrera permeable 94 que permite que la sustancia terapéutica o de diagnóstico pase a través de la barrera 94 aproximadamente a una velocidad conocida como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Una porción de fijación 98 fija la porción de recipiente a hueso y/o a tejido blando. Tal porción de fijación 98 puede comprender cualquier tipo adecuado de sustancia o aparato de fijación tal como un adhesivo, púa(s), un tornillo, un punto o sutura, un clip, un aparato de succión, un stent, una parte autoexpandible que agarre las paredes del blanco anatómico, etc. Como se muestra en la figura 9A, el dispositivo 30 12h puede estar montado en un catéter portador 100 que puede utilizarse para transportar el dispositivo de 12h a su lugar implantación previsto. En el ejemplo mostrado, el catéter portador 100 tiene unos elementos de enganche 102 que enganchan las proyecciones 96, 98 en el dispositivo 12h, como se muestra, para sujetar el dispositivo de 12h en el extremo del catéter portador a medida que éste se hace avanzar en el cuerpo hasta el lugar de implantación deseado. El extremo proximal del catéter portador 100 comprende una pieza de mano que tiene un botón de control 104. Cuando el botón de control 104 se retrae, los elementos de enganche 102 desengancharán las proyecciones 96, 98, liberando así el dispositivo 12h y permitiendo retraer y retirar el catéter portador 100 como se muestra en la figura 9B. En los casos en los que la porción de fijación 98 comprende un tornillo, el catéter portador 100 puede estar 40 trenzado o construido de otro modo según técnicas bien conocidas en la técnica, de manera que el catéter pueda girarse para enroscar el tornillo en el hueso o tejido blando adyacente, antes de liberar el dispositivo 12h del catéter portador 100. Al igual que en otras formas de realización descritas anteriormente, la sustancia puede cargarse en este dispositivo 12h antes o después de haber implantado el dispositivo 12h dentro del cuerpo del sujeto.

45 En una forma de realización, el dispositivo de 12h se implanta en un lugar anatómico que tenga un flujo de moco de tal manera que el fármaco liberado se distribuya a una zona más amplia mediante el flujo de moco. Esto resulta especialmente útil para mejorar la eficacia de agentes de tipo mucolítico a medida que se acumulan en concentraciones más elevadas en las zonas de mayor densidad de moco. Esto también permite reducir el tamaño del mecanismo de administración de sustancia, ya que puede limitarse a administrar sustancias únicamente a zonas concretas desde las que el fármaco puede distribuirse con mayor eficacia.

50 Las figuras 10A y 10B muestran un sistema 110 no según la invención para transportar otro dispositivo implantable de administración de sustancia que comprende un filamento liberador de fármacos 12j. Este sistema 110 comprende el filamento liberador de fármacos 12j, un catéter 114, un empujador 116 y un conector 118. El filamento liberador de fármacos 12j se hace avanzar en el lumen del catéter portador 114. El empujador 116 se hace avanzar en el lumen del catéter portador 114 detrás del filamento liberador de fármacos 12j y el conector 118 está conectado al extremo proximal del catéter portador 114. Como se muestra en la figura 10B, a continuación puede hacerse avanzar el catéter portador 114 en el cuerpo del sujeto hasta una posición en la que el extremo distal del catéter portador quede dentro o cerca del lugar en el que se vaya a implantar el dispositivo de administración de sustancia 12j (por ejemplo, dentro o cerca del *ostium* de un seno paranasal). Después de ello, puede hacerse avanzar el empujador en dirección 60 distal o puede mantenerse fijo el empujador y puede retraerse el catéter 114 en dirección proximal para empujar el dispositivo de administración de sustancia 12j fuera del extremo del extremo distal del catéter y dentro del sitio de implantación deseado (por ejemplo, un seno paranasal). El filamento liberador de fármacos puede presionarse, o no, hasta que adopte una configuración en espiral o forma concreta. En una forma de realización, el filamento liberador de fármacos 12j adopta una forma en espiral al azar dentro del lugar del implante.

65

Los dispositivos implantables de administración de sustancia 12 de la presente invención y/o el catéter portador o los dispositivos portadores utilizados para transportar tales dispositivos 12 al interior del cuerpo pueden estar configurados, en algunos casos, para un transporte sobre el alambre o de intercambio rápido. La figura 11A muestra un ejemplo ilustrativo de una forma de realización de intercambio rápido de la presente invención y la figura 11B muestra un ejemplo ilustrativo de una forma de realización sobre el alambre. En la forma de realización de intercambio rápido mostrada en la figura 11A, el catéter portador 120 tiene un primer lumen dentro del cual se colocan el dispositivo implantable de administración de sustancia 12k y un empujador o elemento portador alargado 126. En un lado del catéter portador 120 hay un tubo lateral 124 que tiene un segundo lumen 122, como se muestra. Por lo tanto, un alambre guía GW puede pasar a través del lumen lateral 122, permitiendo así hacer avanzar el sistema sobre un alambre guía insertado previamente.

La figura 11B muestra una forma de realización sobre el alambre que comprende un catéter portador 130 que tiene un lumen dentro del cual están colocados el dispositivo implantable de administración de sustancia 12l y un empujador o elemento portador alargado 134. El dispositivo de administración de sustancia 12l y el empujador o elemento portador alargado 134 tienen unos lúmenes 132 y 136 que se prolongan longitudinalmente a través de los mismos. Por lo tanto, un alambre guía GW puede pasar a través de los lúmenes 132 y 136, permitiendo así hacer avanzar el sistema sobre un alambre guía insertado previamente. Por lo tanto, debe entenderse que, siempre que sea posible, los dispositivos de administración de sustancia 12 de la presente invención pueden tener canales o lúmenes para alambre guía que se prolongan a través de los mismos.

Las figuras 12A-12E muestran uno de los muchos ejemplos posibles de los procedimientos que pueden llevarse a cabo utilizando los dispositivos implantables de administración de sustancia 12 de la presente invención. Este ejemplo concreto se muestra un método para el tratamiento de la sinusitis en un sujeto humano o animal. En este sujeto, la sinusitis se debe, al menos en parte, a problemas de drenaje del seno como resultado de una oclusión del *ostium* OS que conduce al interior del seno paranasal. El *ostium* OS consiste en un hueso delgado B recubierto de tejido mucoso. Como se muestra en la figura 12A, se hace avanzar un alambre guía tal como un alambre guía Guidant Hi-Torque Supracore 35 a través del *ostium* OS y al interior del seno paranasal. Como se muestra en la figura 12B, un catéter de globo 200 tal como el Guidant Agiltrac .035 Peripheral Dilatation Catheter que tiene un globo 202 hecho de un material relativamente fuerte, tal como tereftalato de polietileno, se hace avanzar a continuación sobre el alambre guía GW hasta una posición en la que el globo 202 pueda colocado dentro del *ostium* OS. Después de ello, tal como se muestra en la figura 12B, se infla el globo 202 con el fin de dilatar el *ostium* OS rompiendo posiblemente el hueso B que rodea el *ostium* OS y creando un *ostium* agrandado EOS. Después de ello, como se muestra en la figura 12C, se desinfla el globo 202 y se retrae y retira el catéter de globo 200, dejando el alambre guía GW en su sitio. Después de ello, se hace avanzar un catéter portador de cualquiera de los tipos descritos en el presente documento sobre el alambre guía GW y para transportar un dispositivo implantable de administración de sustancia 12i de la presente invención al interior del *ostium* agrandado EOS de manera que una porción del dispositivo 12i se prolongue al interior del seno, como se muestra en la figura 12D. En este ejemplo, el dispositivo implantable de administración de sustancia 12i es un dispositivo 12i de tipo sobre el alambre que tiene un tubo de llenado 204, una porción intraostial 206 que incluye un armazón autoexpandible 208 y una porción intrasinusal 210. Como se muestra en la figura 12E, después de haber colocado el dispositivo implantable de administración de sustancia 12i de manera que su porción intraostial quede dentro del *ostium* agrandado EOS y su porción intrasinusal quede dentro del seno paranasal, se retiran el catéter portador y el alambre guía GW y se infunde una cantidad de la sustancia terapéutica o de diagnóstico deseada (e, g, un corticosteroide, antiinflamatorio, antimicrobiano, mucolítico o modificador del moco, u otro agente o sustancia eficaz para tratar la sinusitis) a través del tubo de llenado 204 en el dispositivo 12i. Como se muestra en la figura 12E, esto hace que la porción intrasinusal 210 del dispositivo 12i se hinche o expanda hasta una configuración dilatada que no saldrá del *ostium* agrandado EOS. Además, la porción intraostial 206 y el armazón 208 se dilatarán hasta una configuración expandida que ejerce una presión radial hacia fuera contra el *ostium* agrandado EOS durante un período de tiempo suficiente para permitir que el *ostium* agrandado OS y cualquier hueso roto BB en el mismo se cure y remodela al diámetro agrandado. Además, la(s) sustancia(s) que se introdujeron en el dispositivo 12i se difundirán fuera del dispositivo 12 al interior del seno a una velocidad deseada, proporcionando así el tratamiento farmacológico para la infección, la inflamación y/u otros aspectos de la sinusitis. Después de ello, puede biodegradarse y/o puede retirarse el dispositivo 12i y permanecerá el *ostium* agrandado, facilitando posteriormente el drenaje normal del seno.

Otra forma de realización del dispositivo de administración de sustancia incorpora la adición de una microbomba a una o todas las cámaras que contienen el fármaco. La microbomba ayudará a activar el transporte del fármaco a través de la membrana. La velocidad de administración de esta bomba podría programarse de antemano o mediante un sistema electrónico remoto. Podrían añadirse al dispositivo de administración de sustancia otros métodos de incorporación de micromaquinaria o nanotecnología para permitir el transporte asistido por presión. Otro ejemplo podría incluir una membrana semipermeable en la que el volumen del depósito se redujera continuamente a medida que se liberase el fármaco para mantener una determinada presión motriz en el depósito. Esta reducción del volumen podría deberse a las propiedades elásticas de la membrana o deberse a la limitación mecánica y al cambio del espacio en el depósito. Estos dispositivos podrían ser recargables.

Además, estos dispositivos pueden estar recubiertos adicionalmente con un agente antiinfeccioso o pueden estar hechos de una sustancia que sea un bacteriostático natural para reducir la probabilidad del síndrome de shock tóxico

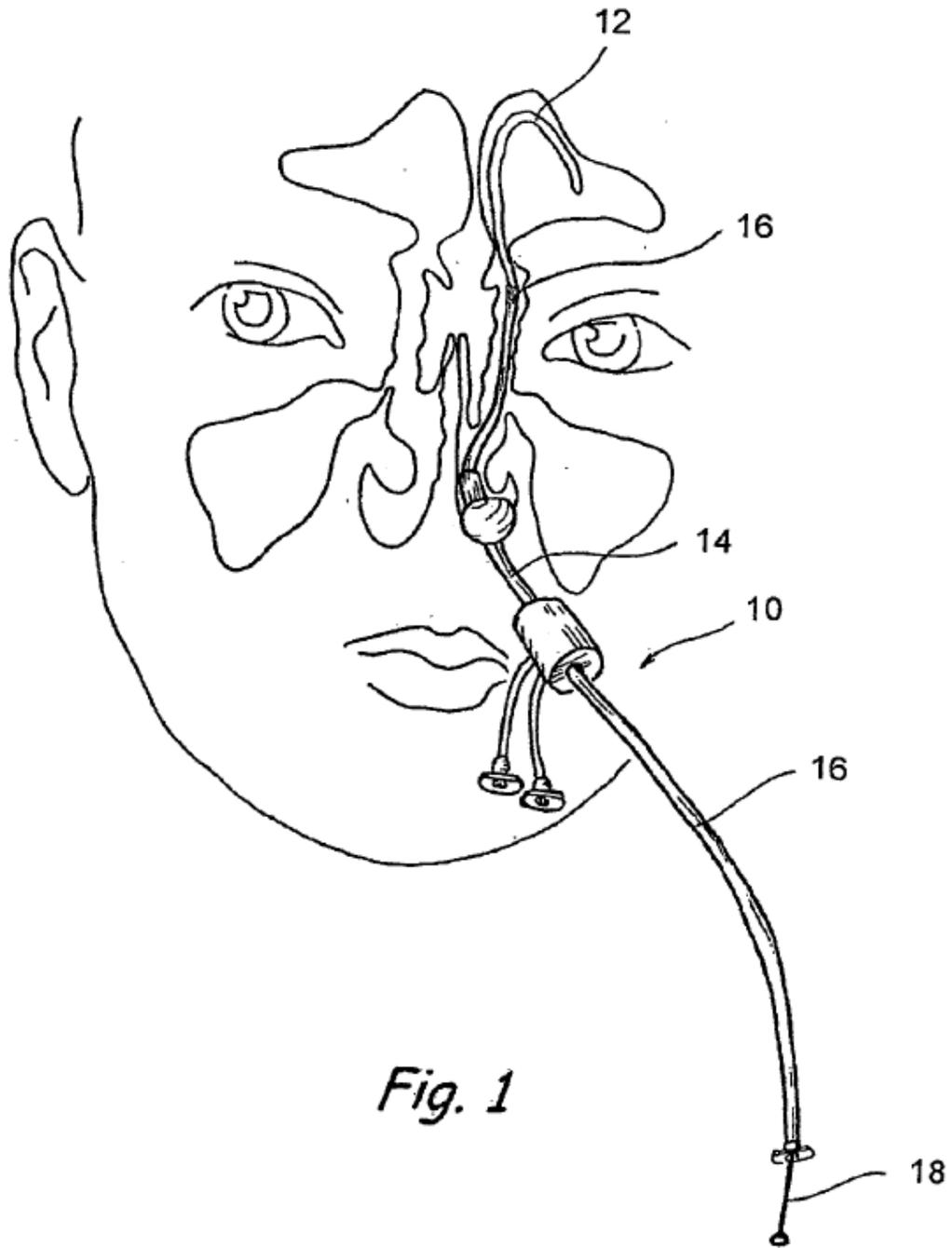
u otras infecciones relacionadas con el dispositivo. Un material bacteriostático natural de este tipo sería una sustancia biodegradable que, a lo largo del proceso de biodegradación, experimentase hidrólisis, liberando sustancias bacteriostáticas tal como el peróxido de hidrógeno.

- 5 Debe entenderse que la invención se ha descrito anteriormente en el presente documento con respecto a determinados ejemplos o formas de realización de la invención, pero que pueden hacerse diversas adiciones, supresiones, alteraciones y modificaciones a esos ejemplos y formas de realización sin alejarse del alcance previsto de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, cualquier elemento o atributo de una forma de realización o ejemplo puede incorporarse en o utilizarse con otra forma de realización o ejemplo, a menos que ello hiciese la forma de realización o ejemplo inadecuado para su uso previsto.
- 10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo para administrar una sustancia a un lugar dentro de un seno paranasal de un sujeto humano o animal, comprendiendo dicho dispositivo:
- 10 un elemento de administración de sustancia (12d, 12m) que es adecuado para insertarse en un seno paranasal mientras se encuentra en un estado colapsado y posteriormente expandible a una configuración expandida en la que permanece implantado en el seno paranasal, **caracterizado porque** dicho elemento de administración de sustancia es autoexpandible del estado colapsado a la configuración expandida, y porque dicho elemento de administración de sustancia comprende una pluralidad de soportes separados (42, 55) para entrar en contacto con las paredes anatómicas adyacentes cuando el elemento de administración de sustancia queda implantado en el seno paranasal en dicha configuración expandida.
- 15 2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el elemento de administración de sustancia (12d) comprende un depósito (24) para la sustancia o un componente de la sustancia y una barrera (26) a través de la cual la sustancia saldrá del depósito durante el período de tiempo deseado.
- 20 3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que el depósito (12d) está seleccionado de entre una cavidad hueca, un material poroso, una esponja y una matriz.
- 25 4. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento de administración de sustancia (12d, 12m) comprende un material seleccionado de entre: espumas de polímeros flexibles, espumas de polímeros biodegradables, espumas de polímeros no biodegradables, PLLA poroso, PLGA poroso, hidrogel poroso, alcoholes de polivinilo, espumas de silicona, politetrafluoroetileno, politetrafluoroetileno expandido, látex y nailon.
- 30 5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un aparato de cierre para evitar el reflujo de la sustancia desde el elemento de administración de sustancia (12d, 12m).
- 35 6. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que el aparato de cierre comprende un aparato seleccionado de entre: un orificio o material autosellante, una válvula; una válvula de retención; un aplicador para aplicar un adhesivo a un sitio de llenado para cerrar el sitio de llenado; un clip; una abrazadera y una ligadura.
- 40 7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento de administración de sustancia (12d, 12m) contiene una sustancia seleccionada de entre:
- 45 un agente de contraste para la formación de imágenes;
un agente indicador de diagnóstico;
un antibiótico;
un antifúngico;
un antiparasitario;
un antimicrobiano;
un esteroide;
un vasoconstrictor;
un inhibidor de leucotrienos;
un inhibidor de IgE;
un antiinflamatorio;
un estabilizador de mastocitos;
un antihistamínico;
un inmunomodulador;
un inhibidor de la SYK quinasa;
un agente quimioterapéutico;
un agente antineoplásico;
un mucolítico;
un agente que reduce o cambia de otra manera la viscosidad del moco; y
55 una sustancia que facilita la remodelación del tejido blando y/o hueso y/o cartílago.
- 60 8. Dispositivo según la reivindicación 7, en el que la sustancia comprende al menos un esteroide seleccionado de entre el grupo que consiste en: beclometasona, flunisolida, fluticasona, triamcinolona, mometasona, aclometasona, desonida, hidrocortisona, betametasona, clocortolona, desoximetasona, fluocinolona, flurandrenolida, prednicarbato; amcinonida, desoximetasona, diflorasona, fluocinolona, fluocinonida, halcinonida, clobetasol, betametasona reforzada, diflorasona, halobetasol, prednisona, dexametasona y metilprednisolona.
- 65 9. Dispositivo según la reivindicación 7, en el que la sustancia comprende al menos un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en: aciclovir, amantadina, aminoglucósidos, amikacina, gentamicina, tobramicina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, anfotericina B, ampicilina, ampicilina/sulbactam, atovacuona, azitromicina, cefazolina, cefepime, cefotaxima, cefotetan, cefpodoxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetil,

- 5 cefalexina, cloranfenicol, clotrimazol, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, dapsona, dicloxacilina, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, foscarnet, ganciclovir, atifloxacina, imipenem/cilastatina, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, nafcilina, nistatina, penicilina, penicilina G, pentamidina, piperacilina/tazobactam, rifampicina, quinupristina-dalfopristina, ticarcilina/ácido clavulánico, trimetoprima/sulfametoxazol, valaciclovir, vancomicina, mafenida, sulfadiazina de plata, mupirocina, nistatina, triamcinolona/nistatina, clotrimazol/betametasona, clotrimazol, ketoconazol, butoconazol, miconazol, tioconazol, productos químicos similares a detergentes que alteran o neutralizan los microbios, nonoxinol-9, octoxinol-9, cloruro de benzalconio, menfegol y N-docasanol, productos químicos que bloquean la fijación de los microbios a las células diana, sustancias químicas que inhiben la entrada de agentes patógenos infecciosos a las células, polímeros sulfatados, polímeros sulfonados, carragenina, antirretrovirales, gel PMPA, anticuerpos, anticuerpos de origen natural u obtenidos por ingeniería genética que combaten los agentes patógenos, fitoanticuerpos, agentes que cambian el estado del tejido para hacerlo hostil a los microbios, agentes que modifican el pH de la mucosa, Buffer Gel, Acidform y microbios no patógenos que matan o inhiben el crecimiento de los microbios patógenos.
- 10
- 15 10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento de administración de sustancia (12d, 12m) es al menos parcialmente biodegradable.
- 20 11. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un aparato para hacer salir la sustancia del elemento de administración de sustancia (12d, 12m).
- 25 12. Dispositivo según la reivindicación 11, en el que el aparato para hacer salir la sustancia está seleccionado del grupo que consiste en: una bomba osmótica, una bomba mecánica, una bomba electromecánica, un mecanismo de bombeo basado en nanotecnología y un dispositivo eléctrico que emite una corriente para activar el transporte.
- 30 13. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un catéter portador (16) en el que dicho elemento implantable de administración de sustancia (12d, 12m) está dispuesto sobre o dentro de dicho catéter portador (16).
14. Dispositivo según la reivindicación 13, en el que dicho catéter portador tiene un lumen, dicho elemento implantable de administración de sustancia está dispuesto en dicho lumen, y un elemento alargado (18) está dispuesto en dicho lumen para empujar el elemento implantable de administración de sustancia (12d, 12m) fuera de un extremo distal del catéter portador (16).



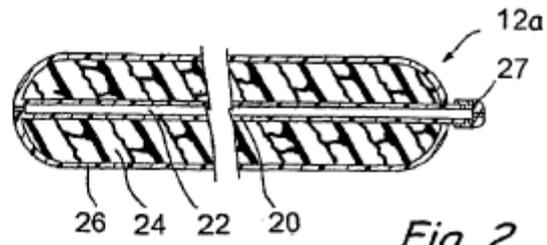


Fig. 2

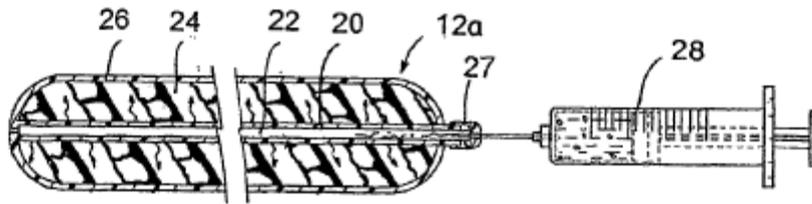


Fig. 2A

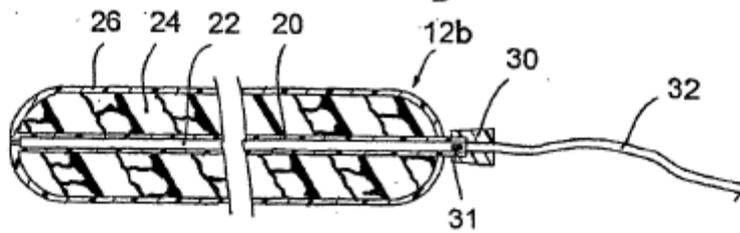


Fig. 2B

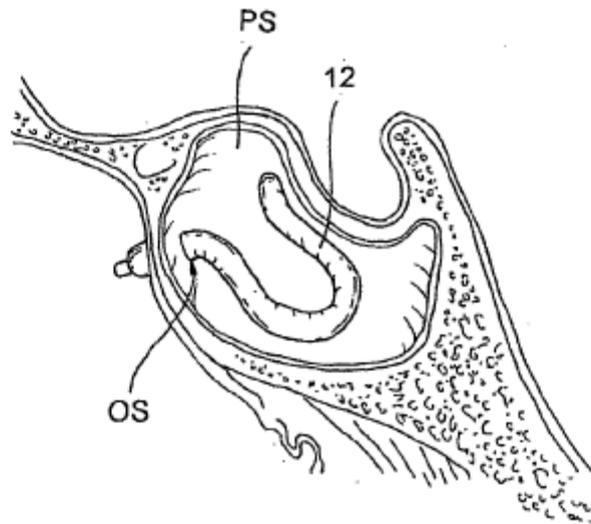


Fig. 2C

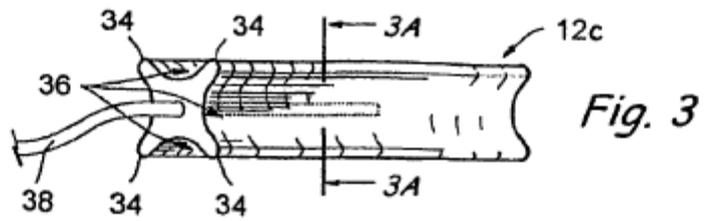


Fig. 3

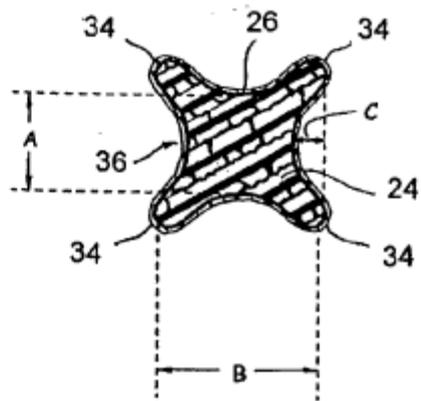


Fig. 3A

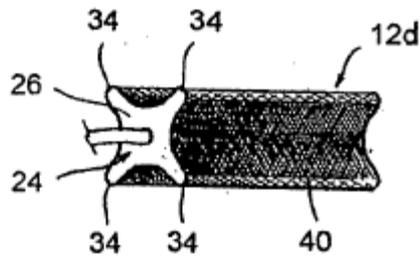


Fig. 4

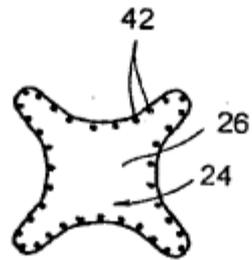


Fig. 4A

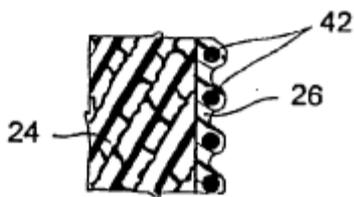


Fig. 4B

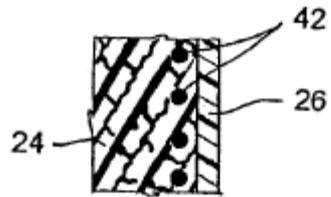


Fig. 4C

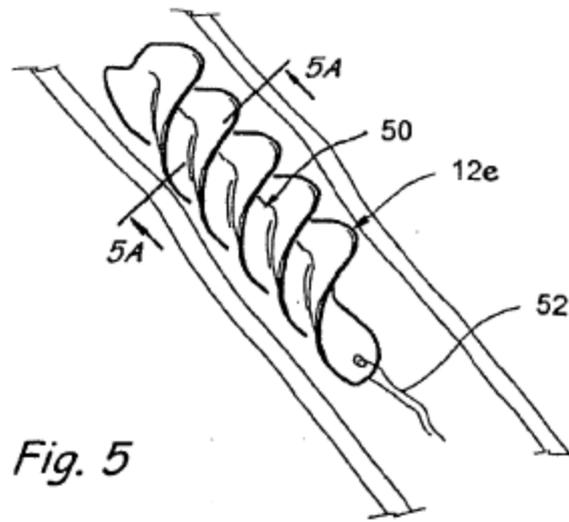


Fig. 5

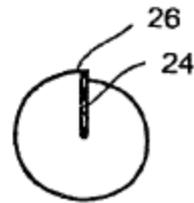


Fig. 5A

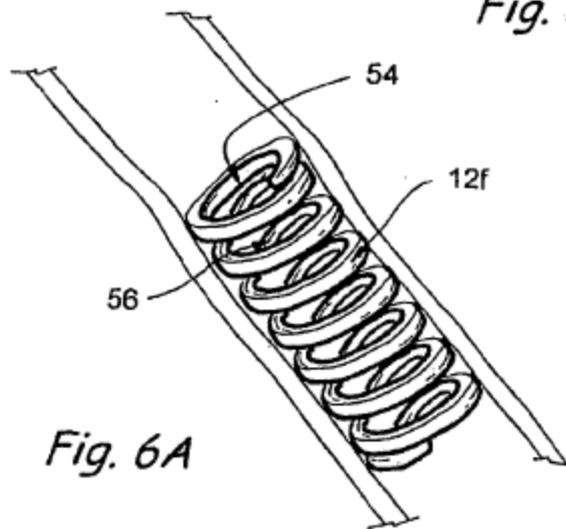


Fig. 6A

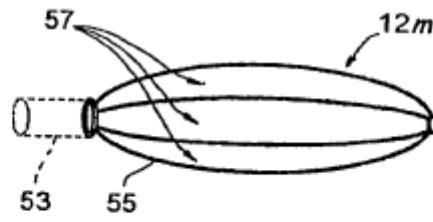


Fig. 6B

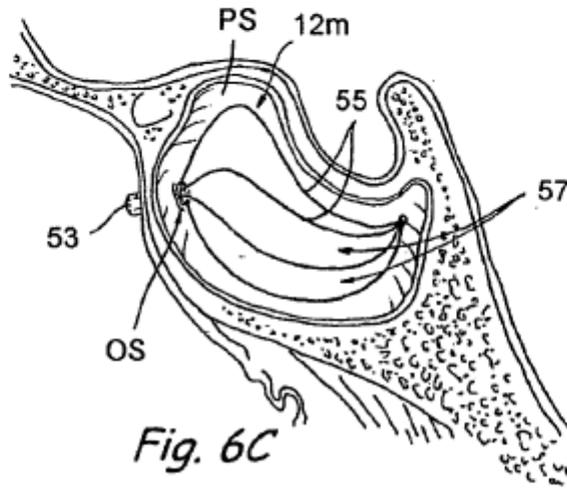


Fig. 6C

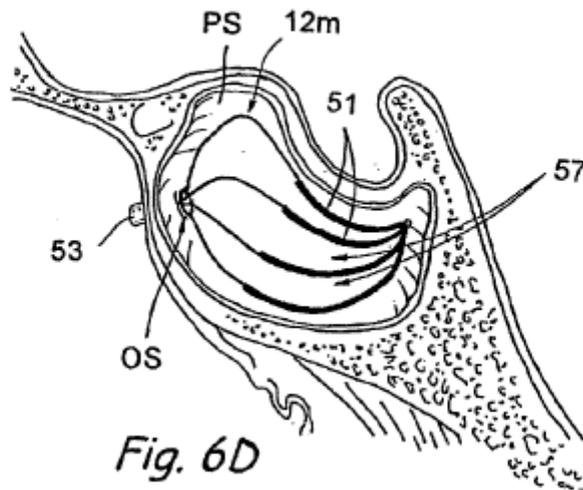


Fig. 6D

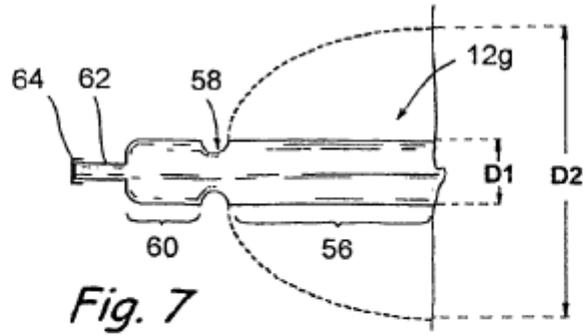


Fig. 7

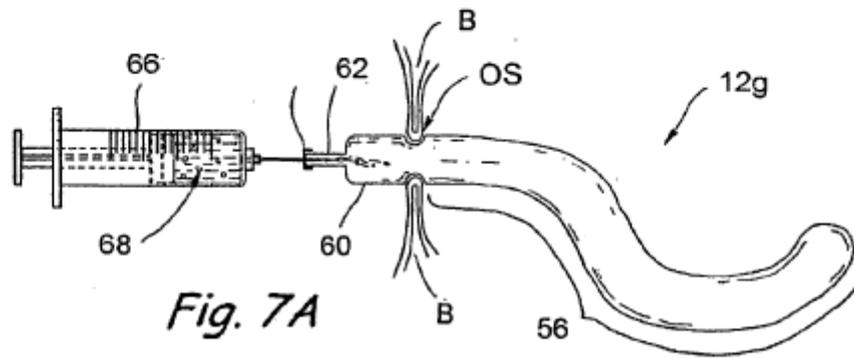


Fig. 7A

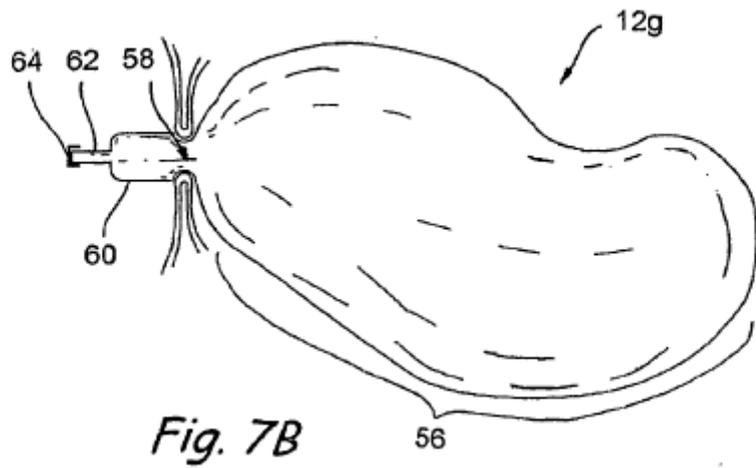


Fig. 7B

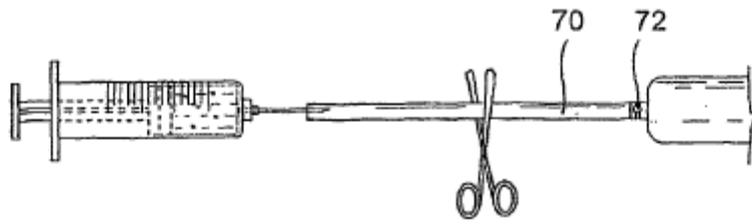


Fig. 8A

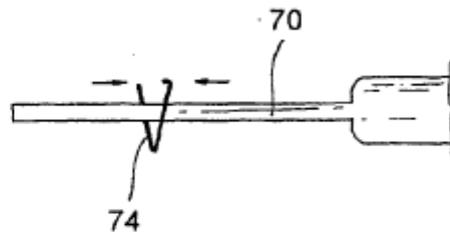


Fig. 8B

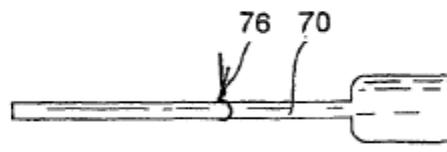


Fig. 8C

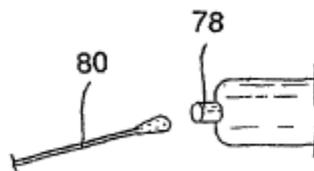


Fig. 8D

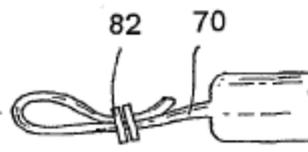


Fig. 8E

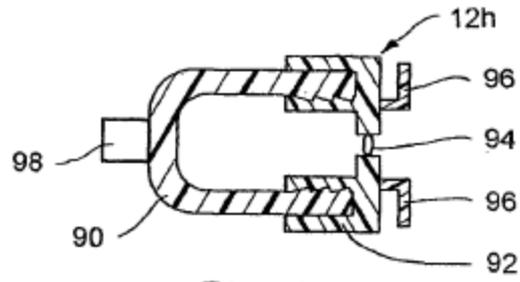


Fig. 9

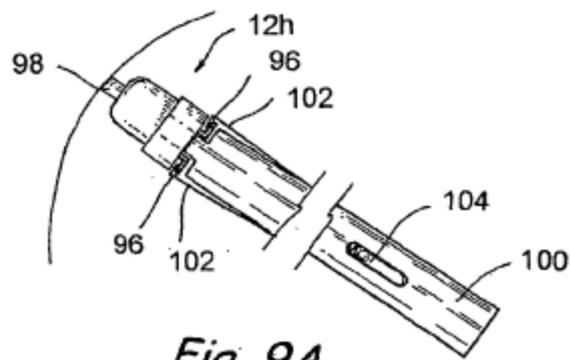


Fig. 9A

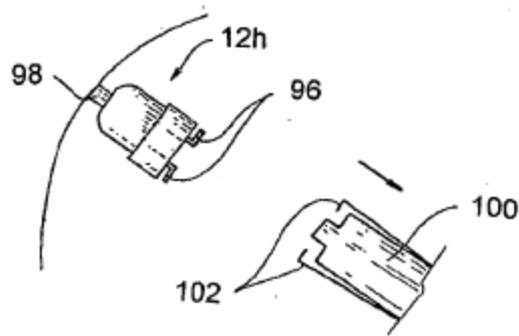


Fig. 9B

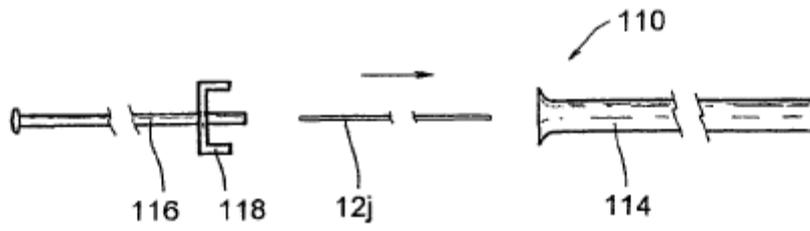


Fig. 10A

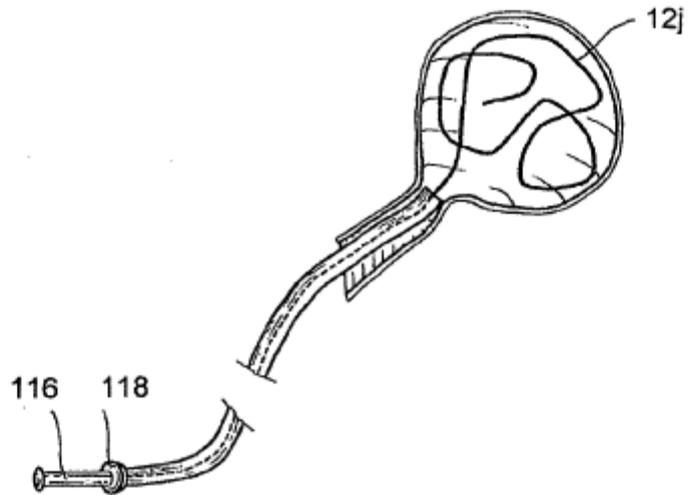


Fig. 10B

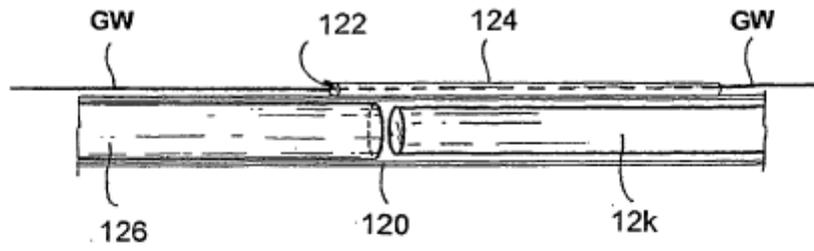


Fig. 11A

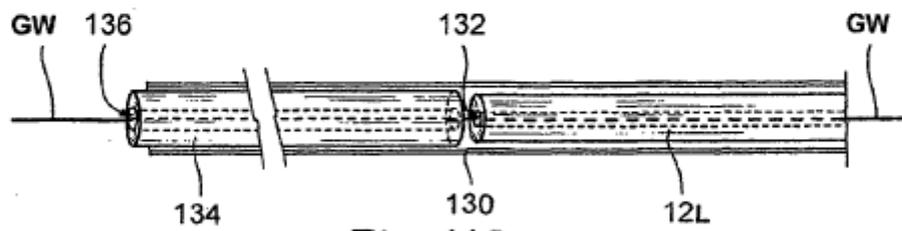


Fig. 11B

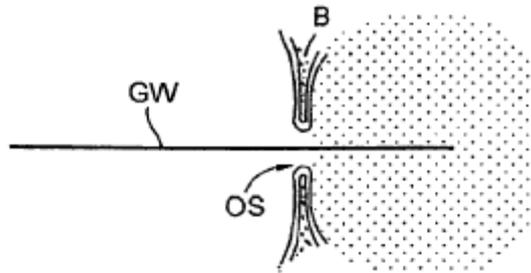


Fig. 12A

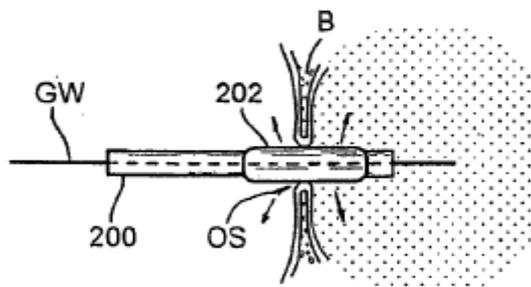


Fig. 12B

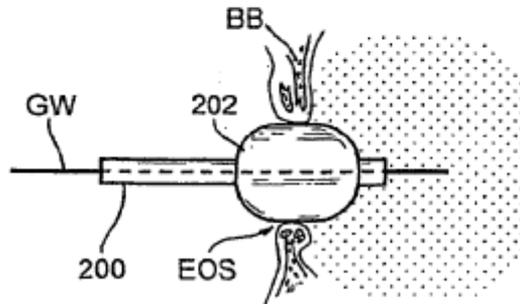


Fig. 12C

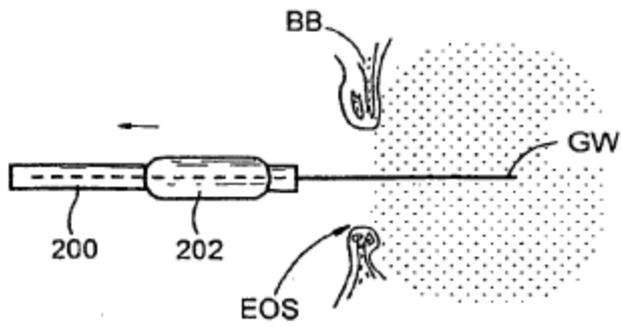


Fig. 12D

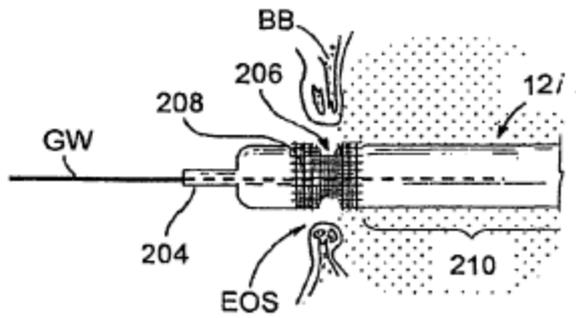


Fig. 12E

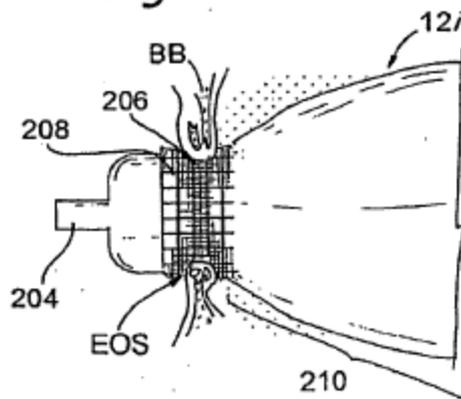


Fig. 12F