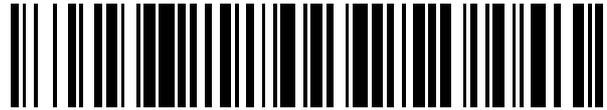


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 454**

51 Int. Cl.:

A61M 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2008 E 08859044 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2231254**

54 Título: **Dispositivo implantable de administración de fármacos**

30 Prioridad:

11.12.2007 US 7177 P
30.07.2008 US 84927 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2014

73 Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(100.0%)
77 MASSACHUSETTS AVENUE
CAMBRIDGE, MA 02139, US

72 Inventor/es:

CIMA, MICHAEL, J. y
LEE, HEEJIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 481 454 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo implantable de administración de fármacos

5 **Antecedente de la invención**

La presente invención pertenece en general al campo de los dispositivos implantables de administración de fármacos, y de forma más concreta al campo de los dispositivos para la liberación controlada de un fármaco a partir de un dispositivo implantable en la vejiga u otra luz o cavidad corporal.

10 La administración de fármacos es un importante aspecto del tratamiento médico. La eficacia de muchos fármacos está directamente relacionada con la manera en que se administran. Los diversos métodos sistémicos de administración de fármacos incluyen el oral, intravenoso, intramuscular y transdérmico. Estos métodos sistémicos pueden producir efectos secundarios indeseables y pueden dar como resultado la metabolización del fármaco mediante procesos fisiológicos, reduciendo en última instancia la cantidad de fármaco que alcanza el sitio deseado. De acuerdo con esto, se han desarrollado varios dispositivos y métodos para administrar el fármaco de una manera más dirigida. Por ejemplo, estos dispositivos y métodos pueden administrar el fármaco localmente, lo que resuelve muchos de los problemas asociados con la administración sistémica del fármaco.

20 En los últimos años, el desarrollo de microdispositivos para la administración local de fármacos es un campo que ha evolucionado a ritmo constante. La activación de la liberación de fármacos puede controlarse de forma pasiva o activa. Los ejemplos de dispositivos de administración controlada de fármacos se describen en las Patentes de los Estados Unidos N° 5.797.898, N° 6.730.072, N° 6.808.522, y N° 6.875.208.

25 Estos microdispositivos se pueden dividir de forma grosera en dos categorías: dispositivos basados en polímeros resorbibles y dispositivos no resorbibles. Los dispositivos poliméricos tienen el potencial de ser biodegradables, evitando por tanto la necesidad de eliminación después del implante. Estos dispositivos se han diseñado normalmente para proporcionar una liberación controlada del fármaco *in vivo* mediante la difusión del fármaco fuera del polímero y/o mediante degradación del polímero durante un periodo predeterminado tras la administración al paciente.

35 La cistitis intersticial (IC) y la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (CP/CPPS) son trastornos de dolor crónico que afectan aproximadamente a 67 de cada 100.000 mujeres (Curhan y col., J. Urol. 161(2): 549-52 (1999)) y 7 de cada 100.000 hombres (Collins y col., J. Urol. 159(4): 1224-28 (1998)) en los Estados Unidos. Ambas dolencias se caracterizan por dolor pélvico crónico, frecuencia y urgencia urinaria, y grados variables de disfunción sexual. El pentosan polisulfato de sodio (PPS) se usa actualmente para tratar esta dolencia. Sin embargo, los métodos y dispositivos convencionales para la administración de fármacos tienen inconvenientes significativos. Por ejemplo, la administración oral (ELMIRON™, Ortho-McNeil) presenta una baja biodisponibilidad, tan baja como un 3 % debido a un elevado efecto de primer paso (Parsons y col., J. Urol. 153(1): 139-42 (1990)), y da lugar a algunos efectos secundarios leves, tales como dolores de cabeza. El PPS administrado intravesicalmente a través de citoscopia (con un catéter a través de la uretra) puede proporcionar efectos terapéuticos mejorados reduciendo a la vez los efectos secundarios del fármaco (Bade y col., Br. J. Urol. 79(2): 168-71 (1997)). Sin embargo, el procedimiento de instilación es doloroso y requiere repetir el procedimiento dos veces por semana durante tres meses. La naturaleza repetitiva de este procedimiento engendra también elevados riesgos de infección del tracto urinario y bacteremia. De esta manera, existe una pronunciada necesidad de un dispositivo intravesical de administración de fármacos que reduzca sustancialmente el número de procedimientos citoscópicos necesarios para administrar una cantidad eficaz de PPS u otros fármacos para la administración local durante un periodo extendido.

50 Un tratamiento para IC/PBS conlleva administrar una solución de lidocaína en la vejiga mediante instilación (R. Henry, y col., "Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia," J Urol, 165: 1900-03, 2001; C.L. Parsons, "Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis," Urology, 65:45-48, 2005). El revestimiento de la vejiga tiene una barrera mucosa tan fuerte que la lidocaína normal tiene problemas para atravesarla. Sin embargo, los investigadores han encontrado que si el agente anestésico se alcaliniza con una cantidad precisa de bicarbonato de sodio, se mejora la capacidad del agente anestésico de atravesar la mucosa para alcanzar y calmar los nervios irritados y los tejidos subyacentes. En un procedimiento convencional, la instalación administra una dosis en bolo de lidocaína (o marcaína), heparina, y bicarbonato de sodio a la vejiga. Durante el tiempo relativamente corto que la solución está presente en la vejiga, el tejido de la vejiga absorbe la lidocaína para proporcionar al paciente un alivio inmediato del dolor y la urgencia. La lidocaína absorbida proporciona también un alivio continuo ya que la lidocaína se degrada a partir del tejido de la vejiga. Sin embargo, la lidocaína tiene una semivida relativamente corta, y por tanto, puede ser necesaria una concentración inicial relativamente elevada de lidocaína para proporcionar un alivio continuo y el periodo de alivio limitado en la duración. Para conseguir un alivio duradero, se pueden necesitar posteriores instilaciones, tales como tres veces por semana durante dos semanas. La frecuencia de dichas instilaciones puede ser indeseable, ya que cada instilación conlleva 65 incomodidad, molestias y el riesgo de infección asociada con la vía urinaria puede estar asociado con la duración del alivio debido al aumento de la concentración inicial de lidocaína absorbida en la vejiga, tal como aumentando la

concentración en la solución. Sin embargo, se puede dar lugar a efectos sistémicos indeseables si la concentración inicial de lidocaína es demasiado elevada.

Otros tratamientos podrían beneficiarse de los dispositivos intravesicales de administración de fármacos mejorados, particularmente cuando se prefiere la administración local de un fármaco a la vejiga o es de tal manera necesaria cuando los efectos secundarios asociados con la administración sistémica del fármaco no son soportables y/o cuando la biodisponibilidad procedente de la administración oral es demasiado baja. Por ejemplo, se usa oxibutinina para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva. Actualmente, la oxibutinina se administra por vía oral o transdérmica. Desafortunadamente, sin embargo, aproximadamente el 61 % de pacientes que toman el fármaco experimenta efectos secundarios y aproximadamente un 7 a 11 % de los pacientes detienen actualmente al tratamiento debido a la gravedad de los efectos secundarios.

Situs Corporation ha desarrollado un sistema intravesical de administración de fármacos (dispositivo infusor UROS) para la administración de soluciones farmacéuticas de fármacos, tales como oxibutinina (para el tratamiento de la vejiga hiperactiva) y mitomicina C (para el tratamiento del cáncer de vejiga). El dispositivo infusor UROS y los métodos de preparación e implante del dispositivo se describen en las Patentes de los Estados Unidos N° 6,171.298, N° 6.183.461, y N° 6.139.535. El dispositivo infusor UROS tiene una tubería externa elastomérica y contiene alambre no extensible que conecta ambos alambres internos. El dispositivo tiene una forma lineal durante la inserción citoscópica en la vejiga, cambia a una forma media luna tras el implante y carga del dispositivo con la solución farmacéutica, y vuelve a una forma lineal tras la liberación de toda la solución farmacéutica. La liberación extendida de la solución farmacéutica se controla por medio de una válvula sensible a la presión y un elemento resistivo al flujo en el interior del conducto. El tamaño del dispositivo infusor UROS depende del tamaño de cada componente interno, y una considerable porción del volumen interno se usa para contener los componentes mecánicos, no la solución de fármaco. Con una longitud de aproximadamente 10 cm y un diámetro externo de aproximadamente 0,6 cm, el gran tamaño de dispositivo infusor UROS puede producir molestias significativas y dolor a los pacientes, particularmente durante el despliegue urológico y la retirada del dispositivo. El dispositivo infusor URO requiere también un procedimiento quirúrgico adicional para introducir la solución farmacéutica en el dispositivo tras el implante. De acuerdo con esto, existe una necesidad de un dispositivo intravesical de administración de fármacos que sea de tamaño más pequeño para evitar molestias innecesarias y dolor en los pacientes. Además, sería deseable proporcionar un dispositivo intravesical para fármacos que pueda minimizar el número de procedimientos quirúrgicos requeridos para el implante y la administración de fármacos durante un periodo de tratamiento.

Se necesita también proporcionar una administración sostenida durante un periodo de tiempo, y para llevar a cabo esto en la vejiga, el dispositivo deseable debe retenerse en la vejiga y no excretarse antes de que la carga útil del fármaco pueda liberarse sustancialmente, incluso cuando la carga útil del fármaco deba liberarse durante un periodo de algunos días o semanas. En general, son necesarios mejores dispositivos para la administración controlada del fármaco a la vejiga. De forma deseable, el dispositivo implantable debe administrarse fácilmente al interior (y si es necesario, extraerse) de la vejiga con un mínimo dolor o molestia al paciente.

El documento WO 2007/115259 A2 describe un implante puntual que incluye un núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina dispuesto sobre el núcleo de fármaco. El implante puede incluir un elemento de retención para retener el núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina próximo al punto, que comprende opcionalmente una aleación con memoria de forma que puede expandirse de forma resiliente.

El documento 2006/0122689 A1 describe una prótesis endovascular implantable que tiene un canal situado a lo largo de una circunferencia de una prótesis endovascular, donde la pared lateral comprende una pluralidad de puntales. En el documento WO 01/67991 A1 se describe otra prótesis endovascular que tiene una capacidad de administración de fármacos.

El documento W02006/092015 A1 describe un implante de disco intervertebral que incluye una envoltura elastomérica estirable y elásticamente deformable y un material de carga alojable en la envoltura.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un dispositivo médico implantable para la administración controlada de fármacos tal como se describe en la reivindicación 1. Se proporcionan características opcionales adicionales de las invenciones en las reivindicaciones dependientes.

En un ejemplo, se proporciona un dispositivo médico implantable para la administración controlada de fármacos en la vejiga, o en otra vesícula corporal. El dispositivo incluye al menos un componente de depósito de fármaco que comprende un fármaco; y un bastidor de retención de la vesícula que comprende un alambre elástico que tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto, y una región intermedia entre ellos, donde el componente de depósito de fármacos se une a la región intermedia del bastidor de retención de la vesícula. Se ha determinado que el bastidor de retención es crucial para evitar la evacuación accidental del dispositivo desde la vejiga. Es preferible que tenga una constante de resorte seleccionada para que el dispositivo se mantenga de forma eficaz en la vejiga

durante la micción a la vez que se minimiza la irritación de la vejiga.

En una realización, el alambre elástico puede incluir o consistir en un elastómero de modulo bajo, tal como silicona, poliuretano, elastómero termoplástico estirénico, poli(glicerol-sebacato), o una de sus combinaciones. En otra realización, el alambre elástico puede incluir o consistir en una aleación superelástica u otro material con memoria de forma. Por ejemplo, la aleación superelástica puede comprender una aleación de níquel-titanio biocompatible (por ejemplo, Nitinol) o una aleación de titanio-molibdeno (por ejemplo, Flexium). En una realización, el alambre elástico puede tener un revestimiento polimérico biocompatible, tal como silicona, poliuretano, elastómero termoplástico estirénico. Silitek, Tecoflex, C-flex, y Percuflex.

En una realización, el alambre elástico en su estado no comprimido puede estar en una forma en espiral, por ejemplo, en la forma de dos o más bucles, espirales, o giros. El primer y segundo extremos del alambre elástico puede estar unido en el interior de dichos uno o más bucles. El primer y segundo extremos del alambre elástico son preferentemente blandos y están enroscados. El alambre elástico en su estado no comprimido puede estar enrollado en forma de dos o más bucles, de tal manera que el alambre puede desrizarse en aproximadamente una forma lineal para permitir que el dispositivo pase a través de la luz de un catéter dimensionado para su inserción a través de la uretra de un paciente.

El componente de depósito del fármaco incluye al menos un tubo elastomérico alargado que tiene una primera porción del extremo y una segunda porción del extremo opuesto y que comprende una formulación de fármaco en su interior, siendo el tubo operable para dispensar el fármaco *in vivo* a una velocidad controlada. En una realización, el tubo se forma de un material permeable al agua, tal como silicona. En una realización, el tubo puede estar formado de un material resorbible. En una realización preferida, el tubo está formado por un material que comprende o consiste en un elastómero de módulo bajo biocompatible.

Una formulación de fármaco puede situarse como un núcleo en el interior del tubo. El fármaco puede dispensarse desde el dispositivo, es decir, liberarse desde el tubo *in vivo* (por ejemplo, en la vejiga a una velocidad controlada mediante ósmosis y/o mediante difusión. En una realización, el tubo puede no tener aberturas, y el fármaco puede, dependiendo de su tamaño y/o estructura molecular, difundirse a través del tubo. En una realización el tubo puede incluir una o más aberturas, y el fármaco puede liberarse a una velocidad controlada mediante ósmosis. En una realización, el fármaco se dispensa a una velocidad controlada al menos en parte mediante difusión y/o resorción o solución de un material de matriz, por ejemplo, donde el tubo comprende un material compuesto, tal como un material compuesto de polímero/fármaco. La formulación del fármaco está preferentemente en forma sólida o semisólida. Esto puede facilitar la carga de la dosificación requerida en un volumen relativamente pequeño, para minimizar la irritación y molestias excesivas para el paciente durante y después del implante del dispositivo.

El dispositivo puede incluir al menos un elemento magnético para facilitar la retirada citoscópica del dispositivo desde la vejiga, por ejemplo, después que se ha completado la administración del fármaco. En determinadas realizaciones, el elemento magnético puede localizarse en el primer extremo, el segundo extremo, o el primer y segundo extremos del bastidor de retención de la vesícula. Se puede proporcionar un revestimiento polimérico blando sobre los elementos magnéticos.

En una realización alternativa, el dispositivo puede estar formado de materiales resorbibles de tal manera que la retirada del dispositivo sea innecesaria, de tal manera que se degradará completamente o al menos de forma suficiente para evacuar los residuos del dispositivo.

La(s) abertura(s) para la liberación del fármaco, en al menos una realización preferida, tienen un intervalo de tamaños donde la liberación se controla osmóticamente. En una realización, la abertura es circular y tiene un diámetro comprendido entre aproximadamente 25 μm y aproximadamente 500 μm . La liberación puede producirse muy rápidamente si la abertura es demasiado grande, y se ha encontrado que la presión hidráulica puede deformar la tubería del depósito del fármaco y alterar posiblemente la abertura, si el tamaño de la abertura es demasiado pequeño.

El dispositivo puede incluir además una característica de flotación mediante el uso de materiales de baja densidad y/o la inclusión de aire u otro gas en alguna parte del dispositivo. La característica de flotación puede minimizar la posible irritación del trigono de la vejiga urinaria. El dispositivo puede incluir también, por ejemplo, como inserción, materiales radiopacos para una posible vigilancia mediante rayos x del dispositivo.

El tamaño de la luz de la tubería del componente del depósito del fármaco determina el volumen posible de carga útil del fármaco. En una realización, el tubo hueco del componente del depósito del fármaco puede tener un diámetro interno entre aproximadamente 0,3 mm y aproximadamente 2 mm y un diámetro externo entre aproximadamente 0,6 mm y aproximadamente 3 mm. La(s) longitud(es) de la tubería entre los sellos de los extremos puede variar, a medida que lo hace el número de segmento de tubo unidos a uno cualquiera de un bastidor de retención.

En una realización particular, el dispositivo médico implantable para la administración controlada del fármaco puede incluir al menos un componente de depósito de fármacos que comprende un tubo elastomérico alargado permeable

al agua que tiene un primer extremo y un segundo extremo opuestos, un núcleo de formulación del fármaco sólido o semisólido en el interior del tubo, donde el tubo tiene una o más aberturas para dispensar el fármaco a una velocidad controlada, y un bastidor de retención de la vesícula que comprende un alambre elástico que tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto, y una región intermedia entre ellos, donde el alambre elástico comprende una aleación superelástica u otro material con memoria de forma, o un elastómero de módulo bajo, y el tubo elastomérico del componente del depósito de fármacos está unido al bastidor de retención de la vesícula aproximadamente en la región intermedia. En una realización preferida, el tubo elastomérico está formado de silicona.

En otro ejemplo, se proporciona un método para la administración de un fármaco a un sitio de tejido local en el interior/adyacente a la luz del corporal del paciente, por ejemplo, en una vejiga del paciente. En un caso, el método puede comprender proporcionar un dispositivo de luz, tal como un catéter o citoscopio uretral, que tiene un extremo distal, un extremo opuesto proximal, y una luz abierta que se extiende entre ellos, insertándose el extremo distal del catéter uretral en la vejiga de un paciente que necesita tratamiento, donde el extremo proximal del catéter uretral sigue siendo externo al paciente; deformando (por ejemplo, desrizando) el dispositivo implantable de administración de fármacos y pasando este en el extremo proximal de la luz del catéter uretral, impulsando el dispositivo deformado a través de la luz y fuera de la luz, una vez que el dispositivo vuelve a su forma sin deformar para la retención en cualquier retirada del catéter uretral del paciente. Posteriormente, el fármaco se libera de una manera controlada desde el componente de depósito del fármaco del dispositivo. En determinadas realizaciones de este método, el paciente puede tener necesidad de tratamiento para la cistitis intersticial, síndrome de vejiga hiperactiva, o cáncer de vejiga.

En otro ejemplo más, se proporciona un método de tratamiento de la vejiga en un paciente. En un ejemplo, el método comprende implantar completamente en la vejiga del paciente un dispositivo de administración de fármacos, y liberar de forma controlable un agente anestésico local desde el dispositivo de administración de fármacos de una manera que proporcione una concentración sostenida, terapéuticamente eficaz del agente anestésico en el urotelio de la vejiga, evitando a la vez concentraciones máximas en plasma del agente anestésico. El agente anestésico puede ser lidocaína. En un ejemplo, la concentración del agente anestésico en el urotelio es al menos 100 veces mayor que la concentración en plasma. En un ejemplo, la concentración terapéuticamente eficaz del agente anestésico en el urotelio es sostenida durante entre 1 y 30 días.

En otro ejemplo más, se proporciona un método para el tratamiento de la vejiga en un paciente, en el que el método incluye implantar completamente en la vejiga del paciente un dispositivo de administración de fármacos, y liberar de forma controlable un fármaco desde el dispositivo de administración de fármacos de manera que proporcione una concentración sostenida, terapéuticamente eficaz del fármaco en el urotelio de la vejiga, evitando a la vez concentraciones máximas en plasma del agente anestésico, donde el fármaco tiene una semivida que es equivalente a o comprende un 25 % de la de la lidocaína.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista en planta de una realización de un dispositivo de administración de fármacos en una forma relativamente expandida.

La FIG. 2 es una vista en planta de una realización del dispositivo de administración de fármacos que se muestra en La FIG. 1, el dispositivo de administración de fármacos tiene una forma de perfil relativamente bajo en el interior de un catéter.

La FIG. 3 ilustra una realización de una porción del depósito de fármacos del sistema de administración de fármacos, donde la FIG. 3A es una vista lateral, la FIG. 3B es una vista en sección transversal, y la FIG. 3C es una vista en sección transversal.

La FIG. 4 es una vista en sección transversal de una realización de una porción de depósito de fármacos que incluye múltiples depósitos separados mediante estructuras de partición.

La FIG. 5 es una vista en sección transversal de una realización de una porción del depósito de fármacos que tiene una estructura de orificio en un extremo y una abertura formada a través de la estructura de orificio.

La FIG. 6 ilustra las formas de ejemplo de una porción de bastidor de retención de la vesícula del dispositivo de administración del fármaco, las formas incluyen uno o más bucles, rizados, o subcírculos.

La FIG. 7 ilustra formas de ejemplo del bastidor que incluyen uno o más círculos u óvalos dispuestos en una configuración bidimensional o tridimensional.

La FIG. 8 ilustra realizaciones de ejemplos de un bastidor de retención con forma de pretzel que tiene uno o más depósitos de fármaco unidos en una región intermedia del bastidor de retención.

La FIG. 9 muestra otra realización de un bastidor de retención que tiene numerosas porciones de depósito del fármaco unidas a una región intermedia del bastidor de retención, ilustrando la FIG. 9A el dispositivo que se muestra en una forma relativamente expandida e ilustrando la FIG. 9B el dispositivo en una forma de perfil relativamente bajo en el interior de un catéter.

La FIG. 10 ilustra vistas en sección transversal de realizaciones de un dispositivo de administración de fármacos que tiene una porción del depósito de fármacos alineada sustancialmente con un bastidor de retención.

La FIG. 11 ilustra vistas en sección transversal de realizaciones de ejemplo de un dispositivo de administración de fármacos que tiene numerosas porciones del depósito de fármacos alineadas sustancialmente con un bastidor

de retención.

La FIG. 12 ilustra una realización de un dispositivo de administración de fármacos donde un componente del bastidor de retención se extiende a través de una porción de un componente del depósito de fármacos para unirse a los dos componentes juntos.

La FIG. 13 es una vista lateral de una realización de un dispositivo de administración de fármacos, que ilustra los revestimientos de las vainas que controlan la velocidad situados próximos a la abertura de liberación, ilustrándose los componentes interiores del dispositivo con sombreado con rayas.

La FIG. 14 es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un método de preparación de un dispositivo implantable de administración de fármacos

La FIG. 15 ilustra un método de implantar un dispositivo intravesical de administración de fármacos.

La FIG. 16 es un diagrama de bloques que ilustra un método de administrar lidocaína a la vejiga.

La FIG. 17 ilustra vistas en sección transversal de tres realizaciones diferentes de un dispositivo de administración de fármacos.

La FIG. 18 es una gráfica que ilustra perfiles de liberación del fármaco *in vitro* para las tres realizaciones del dispositivo de administración de fármacos que se muestra en la FIG. 17.

La FIG. 19 ilustra una realización de un bastidor de retención con forma de pretzel, en tres puntos diferentes durante un ensayo de compresión donde se aplicó fuerza de compresión al bastidor.

La FIG. 20 es una gráfica que ilustra los datos de fuerza y desplazamiento recogidos durante el ensayo de compresión llevado a cabo en el dispositivo que se muestra en la FIG. 19.

La FIG. 21 es una gráfica que ilustra la liberación de lidocaína con el tiempo presentada *in vitro* para diversos dispositivos implantables de administración de fármacos.

La FIG. 22 es una gráfica que ilustra la concentración de lidocaína en plasma con el tiempo presentado por diversas instilaciones y dispositivos de implante *in vivo* en vejiga de conejo.

La FIG. 23 es una gráfica que ilustra la concentración de lidocaína en plasma con el tiempo presentada para varios dispositivos implantados *in vivo* en vejiga de conejo

La FIG. 24 es una gráfica que ilustra la concentración de lidocaína en el tejido en el tiempo presentada para varios dispositivos implantados *in vivo* en vejiga de conejo.

La FIG. 25 es una gráfica que ilustra la correlación entre la concentración de lidocaína en tejido y la concentración de lidocaína en plasma, presentada para varias instilaciones y dispositivos implantados *in vivo* en vejiga de conejo

La FIG. 26 es una gráfica que ilustra la concentración de lidocaína en el tejido y en la orina, presentada por dispositivos implantados *in vivo* en vejiga de conejo durante tres días y durante seis días.

La FIG. 27 es una gráfica que ilustra el efecto del pH o la absorción de lidocaína, presentada durante los estudios llevados a cabo *in vitro* en vejiga de rata durante una hora y durante un día, respectivamente

La FIG. 28 es una gráfica que ilustra la concentración de lidocaína en tejido en el tiempo, presentada durante los estudios llevados a cabo *in vitro* en vejiga de rata con 10⁻⁵ % y 1 % soluciones de lidocaína de pH variable.

Descripción detallada de la invención

Se proporcionan dispositivos de administración de fármacos mejorados para su implante y la retención en la vejiga u otras vesículas corporales o luces. El dispositivo puede hacerse a medida para liberar uno o más fármacos durante un periodo extendido de tiempo de una manera predefinida, para los tratamientos que requieren administración mediante bolo (una vez), de forma cíclica, o de manera constante.

De forma importante, el dispositivo implantable se diseña para la retención en el interior del cuerpo, tal como el interior de la vejiga. Esto es, el dispositivo se diseña para resistir la excreción, tal como en respuesta a las fuerzas asociadas con la micción. El dispositivo incluye un bastidor de retención. El bastidor de retención se configura con un perfil bajo para su despliegue en el interior del cuerpo y, una vez implantado, asume un perfil relativamente expandido para facilitar la retención. El dispositivo es muy flexible, de tal manera que el dispositivo cargado con el fármaco puede deformarse, tal manera como desde una forma en espiral a una forma linealizada, para permitir el despliegue a través de la luz de un catéter en la vejiga.

El dispositivo puede implantarse de forma no quirúrgica, tal como a través de un citoscopio, y el dispositivo puede continuar administrando fármaco mucho tiempo después que se ha retirado el citoscopio. En contraste con una sonda permanente, que puede actuar como una ruta para bacterias que migran en la vejiga, el dispositivo implantado puede ventajosamente localizarse por completo dentro de la vejiga. De esta manera, las oportunidades de infección disminuyen mucho con el presente dispositivo.

Con respecto a la vejiga específicamente, el dispositivo también resuelve muchas de las deficiencias de las opciones de los tratamientos convencionales, tales como la administración de fármacos mediante instilación, administración sistémica de fármacos, y administración de fármacos mediante dispositivos citoscópicamente implantados en la vejiga. El presente dispositivo puede implantarse una vez y puede liberar el fármaco durante un periodo prolongado sin requerir cirugía o intervenciones frecuentes (tales como la recarga del depósito de fármacos de un dispositivo convencional). Al limitar el número de procedimientos requeridos a realizar en un paciente durante el procedimiento de tratamiento, el presente sistema de administración de fármacos local puede mejorar la calidad de vida del paciente durante los procedimientos de tratamiento, El dispositivo de administración de fármacos puede evitar

también potenciales efectos secundarios asociados con la administración sistémica del fármaco mientras que aumenta la cantidad de fármaco administrado localmente a la vejiga.

5 En una realización, el dispositivo de administración de fármacos puede permitir la administración de lidocaína (u otro
 análogo de cocaína) localmente a la vejiga durante un periodo de tiempo relativamente amplio. De esta manera, el
 dispositivo puede proporcionar una alternativa beneficiosa a las frecuentes instilaciones intravesicales de una
 10 solución de lidocaína para el tratamiento de IC/PBS. El dispositivo puede ser un dispositivo no resorbible pasivo que
 se puede desplegar y retirar mediante una cateterización convencional, un procedimiento no quirúrgico sencillo que
 se realiza en pacientes no hospitalizados. A diferencia de la instilación intravesical, que carga la vejiga con una
 15 concentración relativamente elevada de lidocaína durante un lapso de tiempo relativamente corto, el presente
 dispositivo permite liberar de manera continuada un nivel relativamente inferior de lidocaína en un plazo de tiempo
 relativamente prolongado. De esta manera, el paciente puede experimentar un alivio continuado de los síntomas de
 IC/PBS sin recibir una concentración elevada inicial de lidocaína y sin experimentar las molestias e inconvenientes
 de las instalaciones intravesicales repetidas. Además, no es necesario administrar la lidocaína en una solución
 alcalina a fin de conseguir concentraciones eficaces en el tejido de la vejiga.

I. El dispositivo implantable de administración de fármacos

20 En realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos incluye dos partes o porciones primarias. La porción
 de depósito de fármacos y la porción del bastidor de retención de la vesícula. La porción del depósito de fármacos
 puede denominarse en el presente documento como “cuerpo del dispositivo” y contiene el fármaco que se va a
 administrar al organismo. La porción del bastidor de retención está asociada con la porción del depósito de fármacos
 y facilita la retención del dispositivo en el cuerpo. La **FIG. 1** ilustra una realización de ejemplo del dispositivo 10,
 25 teniendo el dispositivo una porción del depósito de fármacos **12** y una porción del bastidor de retención **14**. En
 realizaciones en las que el dispositivo se diseña para su implante en la vejiga, la porción del bastidor de retención
 puede impedir el evacuación accidental del dispositivo, y de esta manera de la porción del depósito de fármacos,
 desde la vejiga.

30 De forma más específica, el dispositivo de administración de fármacos se puede deformar de manear elástica entre
 una forma relativamente expandida y una forma de perfil relativamente bajo. El perfil relativamente bajo es adecuado
 para insertar el dispositivo de administración de fármacos en el cuerpo. Un perfil relativamente bajo puede ser
 adecuado para que el dispositivo de administración de fármacos pueda administrarse mediante un catéter en el
 interior de una cavidad del cuerpo, tal como a través de un catéter uretral en el interior de la vejiga. La **FIG. 2**
 35 muestra un ejemplo que ilustra el dispositivo **10** de la **FIG. 1** en un canal **20**, tal como en un canal de trabajo de un
 citoscopio u otro catéter. En dichas realizaciones, la forma del perfil relativamente bajo puede ser una forma
 relativamente tubular, alargada, o lineal, tal como la forma que se muestra en la **FIG. 2**, de tal manera que el
 dispositivo puede pasar a través del catéter. Tras el paso al interior del cuerpo, el dispositivo toma una forma
 relativamente expandida, tal como la forma que se muestra en la **FIG. 1**, que facilita la retención del dispositivo de
 administración de fármacos en la cavidad corporal.

40 El dispositivo de administración de fármacos asume naturalmente la forma relativamente expandida. El dispositivo se
 deforma elásticamente en la forma de perfil relativamente bajo para su inserción en el cuerpo, y el dispositivo vuelve
 de forma espontánea o natural a la forma inicial relativamente expandida una vez implantado para su retención en el
 interior del cuerpo.

45 El bastidor de retención tiene un límite y modulo elásticos determinados que permiten que el dispositivo se
 introduzca en el cuerpo en una forma de perfil relativamente bajo pero que permite a continuación al dispositivo
 volver a la forma relativamente expandida una vez en el interior del cuerpo. El dispositivo puede tener también un
 módulo elástico suficiente para impedir que el dispositivo asuma la forma de perfil relativamente bajo una vez
 50 implantado, para limitar o evitar la expulsión accidental del dispositivo desde el cuerpo bajo las fuerzas esperadas.
 Por ejemplo, se pueden seleccionar las características del bastidor de retención para facilitar la retención del
 dispositivo en la forma relativamente expandida a pesar de las fuerzas de actuación en la vejiga, tales como las
 fuerzas hidrodinámicas asociadas con la micción o la contracción del músculo delator. De esta manera, se impide o
 evita la expulsión desde la vejiga.

55 En realizaciones en las que se diseña el dispositivo de administración de fármacos para implantarse en la vejiga, el
 dispositivo de administración de fármacos se puede diseñar para insertarse en y retirarse de la vejiga
 citoscópicamente a través de la uretra. De esta manera, el dispositivo puede dimensionarse y conformarse para
 ajustarse a través de una ruta tubular estrecha de un citoscopio. Normalmente, un citoscopio para un adulto humano
 60 tiene un diámetro externo de aproximadamente 5 mm y un canal de trabajo que tiene un diámetro de
 aproximadamente 2,4 mm. De esta manera, el dispositivo puede tener un tamaño relativamente pequeño. Por
 ejemplo, cuando el dispositivo está deformado elásticamente en su forma de perfil relativamente bajo, el dispositivo
 puede tener un diámetro externo total que es menor de aproximadamente 2,4 mm, tal como entre aproximadamente
 2,0 mm y aproximadamente 2,3 mm.

65

Además de permitir la inserción, el tamaño relativamente pequeño del paciente puede reducir también las molestias y el trauma del paciente en la vejiga. Por ejemplo, el tamaño relativamente pequeño del dispositivo puede reducir la irritación del trigono de la vejiga que es responsable de crear la sensación de urgencia. El dispositivo puede tener también una densidad que es menor que la densidad de la orina o el agua, de tal manera que el dispositivo puede flotar en el interior de la vejiga. Dicha flotación, aunque no se requiere, puede evitar que el dispositivo toque la región sensible del trigono de la vejiga próxima al cuello de la vejiga. Por ejemplo, el dispositivo puede conformarse a partir de materiales de construcción de relativamente baja densidad, o puede atraparse aire u otro gas en el dispositivo. La superficie externa del dispositivo, además, la superficie externa del dispositivo puede ser suave y lisa sin bordes agudos o salientes.

Se puede seleccionar la configuración y forma exactas del dispositivo de administración de fármacos dependiendo de varios factores que incluyen el sitio específico del implante, la ruta del implante, el fármaco, el régimen de dosificación, y la aplicación terapéutica del dispositivo. Preferentemente, el diseño del dispositivo minimizará el dolor y las molestias del paciente, administrando a la vez una dosis terapéutica del fármaco localmente al paciente.

El dispositivo intravesical de fármaco se puede fabricar para que sea total o parcialmente resorbible de tal manera que no se requiere explantación del dispositivo tras la liberación de la formulación del fármaco. Tal como se usa en el presente documento, el término "resorbible" significa que el dispositivo, o parte del mismo, se degrada *in vivo* mediante disolución, hidrólisis enzimática, erosión, o una de sus combinaciones. Esta degradación se produce en un momento que no interfiere con la cinética de liberación prevista del fármaco a partir del dispositivo. Por ejemplo, es posible que no se produzca una resorción sustancial del dispositivo hasta después de que la formulación del fármaco se haya liberado de forma sustancial o completa. De forma alternativa, el dispositivo intravesical de administración de fármacos puede ser al menos parcialmente no resorbible, de tal manera que el dispositivo puede retirarse tras la liberación de la formulación del fármaco. En dichas realizaciones, el dispositivo puede no ser completamente resorbible, por ejemplo, el dispositivo puede ser parcialmente resorbible, de tal manera que el dispositivo, tras la resorción parcial, se rompe en dos piezas no resorbibles suficientemente pequeñas para excretarse desde la vejiga. Se conocen en la materia materiales de construcción biocompatibles resorbibles y no resorbibles. En las realizaciones, el dispositivo puede estar formado de materiales adecuados para las aplicaciones urológicas, tales como silicona de calidad médica, látex natural, PTFE, ePTFE, acero inoxidable, nitinol, elgiloy (aleación metálica sin hierro magnético), polipropileno, polietileno, policarbonato, poliéster, nilón, o combinaciones de los mismos.

La porción del depósito de fármacos

La porción del depósito de fármacos del dispositivo incluye un tubo alargado. El tubo tiene un primer extremo y un segundo extremo opuesto. En el interior del tubo se define un depósito, y un núcleo de formulación del fármaco se aloja en el depósito. La formulación del fármaco puede estar en forma sustancialmente sólida, tal como una barra de fármaco, aunque son posibles otras configuraciones. El tubo puede tener una o más aberturas para dispensar el fármaco, tales como mediante ósmosis, difusión, o una de sus combinaciones, entre otras. En las realizaciones, la velocidad de liberación del fármaco procedente de la porción del depósito de fármacos puede controlarse. Por ejemplo, puede disponerse una membrana degradable sobre o en una o más de las aberturas para controlar el inicio de la liberación de la formulación del fármaco desde el depósito. En otro ejemplo, se puede situar una vaina sobre una porción del tubo para reducir la velocidad de liberación, tal como reduciendo el área superficial osmótica del tubo reduciendo la difusión a través de la pared del tubo. También, la porción del depósito de fármacos puede formarse a partir de un material compuesto de polímero de fármaco diseñado para liberarse a cualquier velocidad conocida.

Un ejemplo de dicha porción de depósito de fármacos se muestra en las **FIGS 3A-3C**. Como se muestra, la porción del depósito de fármacos incluye en general un cuerpo formado a partir de un tubo elastomérico **30**. El tubo **30** define un depósito **32** que contiene una barra de fármaco **34**. Los extremos del tubo **30** pueden estar cerrados herméticamente con estructuras **35**, descritas adicionalmente a continuación. Una matriz de aberturas puede disponerse en el tubo **30** cerrado por membranas degradables con el tiempo **38**.

En una realización preferida, la porción del depósito de fármacos funciona como una bomba osmótica. En dichas realizaciones, el tubo puede estar formado de material permeable al agua, tal como silicona. Tras el implante, el agua o la orina permean a través de la pared del tubo, penetran en el depósito a través de una o más aberturas, impulsados por la presión osmótica del depósito. La velocidad de administración se ve afectada por el área superficial del tubo, el grosor de la pared del tubo, la permeabilidad al líquido del material usado para formar el tubo, y la forma, el tamaño y la colocación de las aberturas, entre otros. Se puede prever la velocidad de administración a partir de los parámetros fisicoquímicos que definen el sistema concreto de administración de fármacos, de acuerdo con principios bien conocidos, que se describen por ejemplo en Theeuwes, J. Pharm. Sci., 64(12): 1987-91 (1975). Los diseños de bombas osmóticas de ejemplo, y las ecuaciones para la selección de dichos diseños, se describen a continuación con referencia a los **Ejemplos 1-3**.

En una realización alternativa, el dispositivo puede funcionar esencialmente mediante difusión del fármaco desde el tubo a través, por ejemplo, de una o más de las aberturas, la pared del tubo, o una combinación de las mismas. En

otras realizaciones más, el dispositivo puede funcionar mediante una combinación de ósmosis y difusión.

La porción del depósito de fármacos se forma a partir de un material elastomérico, que permite deformar elásticamente el dispositivo para su inserción. Por ejemplo, el tubo puede deformarse elásticamente a lo largo del bastidor de retención de la vesícula para el implante intravesical, tal como se describe adicionalmente con detalle a continuación.

En realizaciones, la porción del depósito de fármacos puede prepararse de un material biocompatible permeable al agua conocido en la materia, que permite liberar el fármaco del depósito por ósmosis. La parte de depósito de fármaco puede ser, de manera alternativa, prácticamente impermeable al agua.

En realizaciones, la porción del depósito de fármacos puede prepararse de un material que sea al mismo tiempo elastomérico y permeable al agua conocido en la materia. Un material de ejemplo es silicona, que es elastomérica y permeable al agua, aunque se pueden usar otros materiales biocompatibles.

Se pueden seleccionar la longitud, diámetro, y grosor del tubo basándose en el volumen de la formulación de fármaco que se va a contener, la velocidad necesaria de liberación del fármaco desde el tubo, el sitio previsto de implante del dispositivo en el cuerpo, la integridad mecánica deseada para el dispositivo, la velocidad de liberación deseada o la permeabilidad al agua y a la orina, y el método deseado o la ruta de inserción en el cuerpo, entre otros.

En realizaciones, la porción del depósito de fármacos tiene una longitud en el intervalo de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 10 cm, un diámetro interno en el intervalo de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 2 mm, y un diámetro externo en el intervalo de aproximadamente 0,6 mm y aproximadamente 3 mm.

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

En otra realización, el cuerpo del dispositivo es resorbible. En una realización de un dispositivo resorbible, el tubo del cuerpo está formado por un polímero biodegradable o bioerosionable. Los ejemplos de materiales resorbibles adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados entre poli(amidas), poli(ésteres) poli(amidas de éster), poli(anhídridos), poli(ortoésteres) polifosfacenos, pseudo poli(aminoácidos), poli(glicerol-sebacato), copolímeros de los mismos, y sus mezclas. En una realización preferida, los polímeros sintéticos resorbibles se seleccionan entre poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos láctico-co-glicólicos), poli(caprolactonas), y las mezclas de los mismos. Otros elastómeros bioresorbibles endurecibles incluyen derivados de poli(caprolactona) (PC), poli(amidas de ésteres) basadas en aminoalcoholes (PEA) y poli (octano-diol citrato) (POC). Los polímeros basados en PC pueden requerir agentes de reticulación adicionales tales como diisocianato de lisina o 2.2-bis(-caprolacton-4-il)propano para obtener propiedades elastoméricas.

La porción del depósito de fármacos puede prepararse tal como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 2007/0202151 de Lee y col.

Tal como se menciona, el tubo es hueco, de tal manera que el depósito de fármacos queda definido en su interior. Por ejemplo, el tubo puede ser sustancialmente lineal, tal como de forma sustancialmente cilíndrica. De esta manera, el tubo puede tener una sección transversal circular, sin embargo, está previstas otras formas de secciones transversales del tubo, tales como cuadradas, triangulares, hexagonales, y otros polígonos, entre otras. Los extremos del tubo pueden cerrarse herméticamente para limitar el escape del fármaco. Por ejemplo, cada extremo del tubo puede estar cerrado mediante el uso de una estructura hermética, un adhesivo de silicona de calidad médica, otros medios de cierres herméticos conocidos en la materia, o las combinaciones de los mismos. En realizaciones en las que el tubo está cerrado herméticamente con una estructura sellante, la estructura sellante puede ser una bola, un disco, o cualquier otra forma adecuada para taponar, cerrar, el extremo del tubo. Una realización de una estructura sellante con forma de bola **35** se muestra en la **FIG. 3B**. Dicha estructura sellante puede formarse a partir de un material metálico biocompatible tal como acero inoxidable o un material polimérico biocompatible, tal como un polímero biodegradable o bioerosionable, aunque se pueden usar otros materiales. La estructura sellante puede tener un diámetro relativamente más grande que el diámetro interno del tubo, de tal manera que el tubo se estira para ajustar aproximadamente con exactitud la estructura sellante.

En una realización, el tubo tiene múltiples depósitos. Las múltiples aberturas pueden compartir tanto un depósito de fármacos común como tener depósitos separados. Dicho dispositivo multidepósito es útil en al menos dos tipos particulares de realizaciones de dispositivos: (1) cuando dos o más formulaciones de fármacos separadas se van a administrar desde un único depósito, o (2) cuando se va a administrar un único fármaco a dos velocidades diferentes o en diferentes momentos tras el implante, tales como cuando se preprograma un único fármaco para liberar en un primer momento cualquiera de una segunda dosis preprogramada para la liberación en un segundo momento posterior. Esta preprogramación diferente se puede conseguir usando diferentes membranas de temporización para los diferentes depósitos, por ejemplo, con dos o más depósitos, se definen los depósitos mediante la superficie

interna del tubo y al menos una partición. La estructura de partición en el tubo puede tener la forma de un objeto esférico, tal como una perla cerámica u otra microesfera. La estructura de partición también puede tener la forma de un disco o cilindro. Son posibles también otras configuraciones. La partición puede ser no resorbible o resorbible. En una realización, la estructura de la partición se puede preparar de un material polimérico biocompatible, tal como un polímero biodegradable o bioerosionable.

En la **FIG. 4**, se muestra una realización de dicha porción de depósito de fármacos. La porción de depósito de fármacos tiene un cuerpo que incluye un tubo lineal **40**. El espacio hueco del tubo **40** se reparte en tres depósitos **42A, 42b, 42c**, cada uno de los cuales tiene una única abertura **44a, 44b, 44c** correspondiente. Los depósitos **42** se definen por la superficie interna del tubo **40**, lo que significa la porción lateral del tubo, y por estructuras de partición internas **46a, 46b, 46c** y **46d** separadas en el interior del espacio interior del tubo. Como se puede ver, las estructuras de partición se aseguran en su lugar, lo que da lugar a que el tubo se estire y ajuste exactamente alrededor de las estructuras de partición, asentando cada depósito.

En realizaciones, los depósitos repartidos pueden evitar una abertura con una membrana biodegradable más rápida para monopolizar la liberación potencial del material de fármaco cargado que deja poco o ningún material para la liberación de las aberturas degradando posteriormente las membranas. Proporcionar un depósito separado para cada abertura de liberación puede aumentar el efecto de múltiples membranas de temporización biodegradables.

En una realización preferida, el volumen total del depósito (o de los depósitos combinados) es suficiente para contener todo el fármaco necesario para la administración local durante el curso de un único tratamiento. Esto es, la porción de depósito de fármacos contiene de forma deseable una de las dosis de fármaco previstas, de tal manera que no se necesitan múltiples procedimientos citostópicos, o se reducen en número/frecuencia hasta completar el tratamiento prescrito para una enfermedad o dolencia dada.

Aberturas

En una realización, el cuerpo del dispositivo incluye una o más aberturas u orificios a través de la pared lateral o el extremo del tubo. La una o más aberturas proporcionan una vía de paso para liberar la formulación del fármaco desde el dispositivo de administración de fármacos. En una realización, el dispositivo incluye una matriz de dos o más aberturas discretas en posiciones separadas en el tubo. Las dos o más aberturas pueden estar en comunicación de fluidos con un único depósito o con una pluralidad de depósitos. Se puede evitar la colocación de aberturas próximas a la porción del tubo que se plegará durante la inserción citoscópica a fin de evitar el posible desgarro de las membranas poliméricas biodegradables en las aberturas. Las realizaciones de las aberturas **36** se muestran en el tubo **30** de la porción del depósito de fármacos que se muestra en la **FIG. 3A**.

Se puede seleccionar el tamaño de la abertura para proporcionar una velocidad de liberación del fármaco controlada. En realizaciones en las que se pretende que el dispositivo funcione principalmente como una bomba osmótica, se puede seleccionar el tamaño de la abertura de tal manera que la abertura sea lo suficientemente pequeña para minimizar o reducir de otra manera la difusión del fármaco a través de la abertura. Las aberturas pueden configurarse también para evitar el desarrollo excesivo de la presión hidrostática en el tubo, que puede aumentar el volumen de fluido en el depósito, dando como resultado la hinchazón del tubo. Por ejemplo, se puede evitar un aumento en la presión hidrostática en el interior del depósito asegurando que el tamaño de la abertura sea suficientemente grande y/o separando el número de aberturas a lo largo de la longitud del tubo. Comprendidas en estas restricciones sobre el tamaño y el número de aberturas, puede variarse a continuación el tamaño y el número de dichas aberturas empleadas en un único dispositivo (o en un único depósito) a fin de proporcionar una velocidad total necesaria de fármaco liberado. En las realizaciones ilustrativas, el diámetro de la abertura está entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 300 μm (por ejemplo, 20 a 100 μm , 25 a 75 μm , etc.) En un ejemplo, la abertura es circular y tiene un diámetro entre aproximadamente 25 μm y aproximadamente 500 μm . En otro ejemplo, la abertura es circular y tiene un diámetro entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 75 μm . En un ejemplo concreto, la abertura tiene un diámetro de aproximadamente 50 μm . En realizaciones donde el dispositivo funciona principalmente mediante difusión, las aberturas pueden estar en este intervalo o ser más grandes.

Un dispositivo único puede tener aberturas de dos o más tamaños diferentes. La abertura tiene una forma normalmente circular aunque son posibles y están previstas otras formas y dependerán normalmente de consideraciones de fabricación.

En una realización, las aberturas se perforan mediante ablación por láser a través de la pared del tubo, tal como el tubo de silicona. Por ejemplo, se puede generar la abertura usando un sistema de micromaquinado mediante láser excimer ultravioleta. En dichas realizaciones, la abertura puede ahusarse ligeramente desde el exterior del tubo al interior del tubo. Por ejemplo, la abertura puede tener un diámetro de aproximadamente 55 μm a lo largo de la superficie externa de la pared del tubo, y la abertura puede tener un diámetro de aproximadamente 45 μm a lo largo de la superficie interna de la pared del tubo, aunque es posible cualquier otra configuración. Las aberturas pueden a continuación cubrirse con membranas de temporización biodegradables. Una persona experta puede ser capaz de usar la ablación por láser para perforar en un polímero de calidad médica, tanto mediante perforación del agujero a su través como con una perforación a profundidad controlada, para crear un orificio bien definido con un diámetro

tan pequeño como de 0,050 m. Por tanto, se pueden crear las aberturas antes o después de que se cargue el fármaco en el tubo.

En otra realización, se pueden formar una o más aberturas en una estructura de orificio dispuestas en un extremo del tubo. En la **FIG. 5** se muestra dicha realización. La porción del depósito de fármacos puede tener un cuerpo tubular de silicón **50** con una estructura de orificio de precisión **52** que taponan un extremo de la perforación central del cuerpo. La estructura de orificio **52** puede incluir una abertura **54**. Una estructura sellante, tal como una microperla **56**, puede taponar el extremo opuesto del tubo, y la formulación del fármaco **58** puede disponerse en el depósito definido entre la estructura de orificio **52**, y la microperla **56**. La estructura de orificio puede tener un orificio de precisión conocido en la materia (disponible por ejemplo a partir de los Orificios de Precisión Bird, Swiss Jewel Company). El orificio puede insertarse en y/o unirse a la tubería de silicón con adhesivos de silicón. En un ejemplo, el dispositivo puede incluir una tubería de silicón que tenga un diámetro interno de 305 µm y un diámetro externo de 635 µm, con una precisión de la estructura del orificio fabricado con rubí o zafiro y que tenga un diámetro externo de aproximadamente 1,5 mm o más pequeños.

Membranas degradables

En una realización, cada una de las una o más aberturas tiene una membrana degradable dispuesta sobre o en cada una de las aberturas (por ejemplo, en registro con la abertura), para controlar el tiempo donde comienza la administración de la formulación del fármaco. En una realización, la membrana degradable está en forma de un revestimiento uniforme que cubre la superficie externa del tubo del cuerpo del dispositivo. Se pueden usar combinaciones de dos o más membranas degradables para controlar la administración desde una abertura.

El espesor de la membrana degradable en un sistema concreto dependerá por ejemplo de las propiedades químicas y mecánicas del material de construcción seleccionado para la membrana degradable (que gobierna principalmente la velocidad de degradación) así como del tiempo deseado de retraso de la liberación del fármaco para el dispositivo de administración de fármacos concreto. Véase, por ejemplo, Richards Grayson, y col., "Molecular release from a polymeric microreservoir device: Influence of chemistry, polymer swelling, and loading on device performance" wiley Interscience (6 de abril de 2004); Gray son, y col., "Multi-pulse drug delivery form a resorbable polymeric microchip device" Nature Materials, Advance Online Publication (19 de octubre de 2003); Patente de los Estados Unidos N° 6.808.522.

Las membranas pueden estar formadas por un material biocompatible. En una realización, las membranas están formadas por un material biológico resorbible tal como colesterol, otros lípidos y grasas.

Para las realizaciones de estos dispositivos en las que se desee liberar fármaco durante un corto periodo de tiempo, la membrana biodegradable puede fabricarse de materiales que se desintegran rápidamente incluyendo, por ejemplo, copolímeros de poli(láctido-co-glicólido) que contienen un elevado contenido en glicótidos, copolímeros de poli(lactonas) con tiempos de degradación postreros, determinados poli(anhídridos), hidrogeles, oligosacáridos, y polisacáridos. Para aplicaciones en las que es deseable una liberación más larga o retrasada, la membrana degradable puede fabricarse de materiales que tardan más tiempo en desintegrarse, por ejemplo, materiales biológicos resorbibles tales como colesterol, otros lípidos y grasas, y bicapas lipídicas, polímeros tales como poli(caprolactona) o determinados poli(anhídridos), y copolímeros de PLGA con alto contenido en ácido láctico.

En determinadas realizaciones, las membranas degradables permiten conseguir perfiles de liberación complejos a partir de un único dispositivo de administración de fármacos. En una realización se puede llevar a cabo esto teniendo diferentes membranas sobre diferentes aberturas, tanto en el mismo depósito como en depósitos diferentes. En un caso, una de las membranas está formada por un primer material y otra de las membranas está formada por un segundo material, donde el primer material tiene una diferente velocidad de degradación *in vivo* en comparación con el segundo material. En otro caso, una de las membranas tiene un primer espesor y otra de las membranas tiene un segundo espesor, mayor. Estas soluciones pueden mezclarse y emparejarse para diseñar un perfil de liberación concreto, solo o en combinación con soluciones que alteran la cinética basándose en la formulación del fármaco con un material excipiente para controlar la liberación, o cubrir una porción de la porción del depósito de fármacos con una vaina que altera la liberación, como se describe a continuación.

La formulación del fármaco

La formulación del fármaco puede incluir esencialmente cualquier agente terapéutico, profiláctico, o diagnóstico que sea útil para administrar localmente a una cavidad corporal. La formulación del fármaco puede consistir solo en el fármaco, o puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, la formulación del fármaco está en forma sólida o semisólida para reducir el volumen global de la formulación del fármaco y reducir de este modo el tamaño del dispositivo para promover la facilidad del implante. La forma semisólida puede ser, por ejemplo, una emulsión o suspensión, un gel o una pasta. En un ejemplo, la formulación del fármaco está en la forma de una barrita sólida de fármaco. Las realizaciones de barritas de fármaco, y los métodos para preparar dichas barritas de fármaco, se describen en la Solicitud de Patente de los

- Estados Unidos n° 11/463,956. Las barritas de fármaco pueden formarse adaptando otras técnicas de extrusión o colada conocidas en la materia. Por ejemplo, una barrita de fármaco que comprende 6-sulfato de condroitina o sulfato de condroitina C se pueden formar mediante la carga de un tubo con una solución acuosa de CSC y dejando a continuación que se evapore la solución. En otro ejemplo, se puede formar una barrita del fármaco lidocaína cargando un tubo con una solución acuosa que comprende lidocaína, dejando que la solución se evapore, y a continuación cristalizando el gel resultante. En muchas realizaciones, la formulación del fármaco incluye deseablemente ninguna o un mínimo de cantidad de excipiente por los mismos motivos de minimización de volumen/tamaño.
- En otras realizaciones, la formulación del fármaco puede estar en de líquido, solución, suspensión, emulsión, emulsiones, suspensiones coloidales, lechadas, mezclas de gel tales como hidrogeles, o las combinaciones de las mismas. La formulación del fármaco puede estar en forma de un polvo o micropartícula, por ejemplo, como un sólido hidratable o soluble en agua.
- Se conocen en la materia excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden incluir modificadores de la viscosidad, agentes de volumen, agentes tensioactivos, dispersantes, agentes osmóticos, diluyentes, y otros ingredientes no activos de la formulación previstos para facilitar la manipulación, estabilidad, dispersabilidad, humectabilidad, y/o la cinética de liberación del fármaco (es decir, el ingrediente o agente de diagnóstico farmacéuticamente activo).
- En otros ejemplos, el dispositivo intravesical de administración de fármacos se usa para proporcionar un alivio del dolor al paciente. Se pueden usar varios agentes anestésicos y de agentes analgésicos, y las combinaciones de los mismos: los ejemplos representativos de dichos agentes adecuados incluyen clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procaína, alcohol salicílico, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de fenazopiridina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina, naproxeno, codeína, oxicodona, y citrato de fentanilo. En ejemplos preferidos, el dispositivo se usa para administrar uno o más agentes anestésicos locales. El agente anestésico local puede ser un análogo de cocaína. En ejemplos concretos del dispositivo, el agente anestésico local es una aminoamida, un aminoéster, o una de sus combinaciones. Están comprendidas las combinaciones de diferentes aminoamidas, o las combinaciones de diferentes aminoésteres. Los ejemplos representativos de posibles aminoamidas incluyen lidocaína, prilocaína, mepivacaína, y tetracaína. Estos anestésicos locales son normalmente bases débiles y se formulan normalmente como una sal, tal como la sal de clorhidrato, para volverlas solubles en agua.
- En ejemplos preferidos, el presente dispositivo intravesical de administración de fármacos se usa para tratar dolencias inflamatorias tales como cistitis intersticial, cistitis por radiación, síndrome de vejiga dolorosa, prostatitis, y uretritis. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos para estas dolencias incluyen clorhidrato de lidocaína, glicosaminoglicanos (por ejemplo, sulfato de condroitina, sulodóxido), pentosan polisulfato de sodio (PPS), dimetil sulfóxido (DMSO), oxibutinina, mitomicina C, heparina, flavoxato o una combinación de los mismos.
- El presente dispositivo intravesical de administración de fármacos se puede usar para tratar la incontinencia urinaria, que incluye la incontinencia imperiosa y la incontinencia neurogénica. Los fármacos que se pueden usar incluyen agentes anticolinérgicos, agentes antiespasmódicos, y agentes anti-muscarínicos, agonistas β -2, inhibidores de la captación de la norepinefrina, inhibidores de la captación de la serotonina, bloqueantes del canal de calcio, aperturizantes del canal de potasio, y relajantes musculares. Los ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento de la incontinencia incluyen oxibutinina, S-oxibutinina, emepronio, verapamilo, imipramina, flavoxato, atropina, propantelina toherodina, rociverina, clenbuterol, danfenacina, terodilina, trospio, hiosciamina, propiverina, desmopresina, vamicamida, YM-46303 (Yamanouchi Co., Japón), lanperisona (Nippon Kayaku Co., Japón), inaperisona, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japón/Italia), NC-1 800 (Nippon Chemiphar Co., Japón), ZD-6169 (Zeneca Co., Reino Unido), y yoduro de estilonio.
- En otro ejemplo, el presente dispositivo intravesical de administración de fármacos se usa para tratar cáncer del tracto urinario, tal como cáncer de vejiga y cáncer de próstata. Los fármacos que se pueden usar incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, o una combinación de los mismos. Los ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento del cáncer del tracto urinario incluyen la vacuna del Bacilo de Calmett Guerin (BCG), cisplatino, doxorubicina, metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina, fluorouracilo, leuprólido, flutamida, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida, y ciclofosfamida.
- En otro ejemplo más, el presente dispositivo intravesical de administración de fármacos se usa para tratar infecciones que implican la vejiga, la próstata, y la uretra. Se pueden administrar antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antivíricos y otros agentes antiinfecciosos para el tratamiento de dichas infecciones. Los ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento de infecciones incluyen mitomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, metanamina, nitrofurantoína, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprim, sulfa, trimetoprim sulfametoxazol, eritromicina, dioxiciolina, metronidazol, tetraciclina, kanamicina, penicilinas, cefalosporinas, y aminoglicósidos.
- Se pueden usar otros fármacos y excipientes para otros tratamientos y otros sitios de cavidades corporales no de la

vejiga. Quedan abarcadas las combinaciones de dos o más fármacos, almacenados en (y liberados desde) el mismo depósito o depósitos separados en el dispositivo.

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

La formulación del fármaco puede proporcionar un perfil de liberación modulado temporalmente o un perfil de liberación más continuo o consistente. Se puede conseguir la liberación por medio de pulsos a partir de una pluralidad de depósitos. Se pueden usar, por ejemplo, diferentes membranas degradables para escalonar la liberación de cada uno de varios depósitos.

El bastidor de retención de la vesícula

Tal como se ha mencionado anteriormente, el dispositivo de administración de fármacos incluye una porción de bastidor de retención de la vesícula. La porción del bastidor de retención está asociada con la porción del depósito del fármaco y permite retener la porción del depósito del fármaco en el cuerpo, tal como en la vejiga. El bastidor de retención se puede deformar de manera elástica entre una forma relativamente expandida y una forma de un perfil relativamente bajo. Por ejemplo, el bastidor de retención asume naturalmente la forma relativamente expandida, puede manipularse en la forma de perfil relativamente bajo para su inserción en el cuerpo, y vuelve de forma espontánea a la forma relativamente expandida tras la inserción en el cuerpo.

El bastidor de retención en la forma relativamente expandida está conformado para retención en una cavidad corporal, y el bastidor de retención en la forma del perfil relativamente bajo puede conformarse para su inserción en el cuerpo a través de la luz de un catéter. Por ejemplo, el bastidor de retención se puede deformar elásticamente entre una forma adecuada para el interior del cuerpo a través del canal de trabajo del citoscopio, y una forma adecuada para la retención en la vejiga incluso cuando se expone a la fuerzas asociadas como la micción o la contracción del músculo detrusor. En las **FIGS. 1-2** se muestra un ejemplo de dicha realización, donde el bastidor de retención asume una forma pretzel cuando está en la forma expandida, y el bastidor de retención asume una forma lineal, relativamente alargada, cuando está en la posición de perfil bajo.

Para conseguir dicho resultado, el bastidor de retención puede tener un límite, módulo, y/o constante de resorte elásticos seleccionados para impedir que el dispositivo asuma la forma de perfil relativamente bajo una vez implantado. Dicha configuración puede limitar o evitar la expulsión accidental del dispositivo desde el cuerpo bajo las fuerzas esperadas. Por ejemplo, el dispositivo puede estar retenido en la vejiga durante la micción o contracción del músculo detrusor.

El bastidor de retención incluye un alambre elástico. En una realización, el alambre elástico puede comprender una aleación superelástica u otro material con memoria de forma, conocido en la materia. Por ejemplo, la aleación superelástica puede comprender una aleación de níquel-titanio biocompatible (por ejemplo, Nitinol) o una aleación de titanio-molibdeno (por ejemplo, Flexium). Se describen polímeros con memoria de forma biodegradables, biocompatibles en la Patente de los Estados Unidos N° 6.160.084 de Langer y col. En otra realización, el alambre elástico es o incluye un elastómero de módulo relativamente bajo. Los elastómeros de módulo bajo tienen menor probabilidad de producir irritación en la vejiga o de producir una úlcera una vez implantados. Además, algunos elastómeros de módulo bajo pueden ser completamente biodegradables, lo que permite crear un dispositivo que no necesita retirarse tras el implante y la administración del fármaco. Los ejemplos de elastómeros de módulo bajo incluyen poliuretano, silicona, elastómero termoplástico estirénico, y poli(glicerol-sebacato) (PGS). El alambre elástico puede estar revestido con un polímero biocompatible, tal como un revestimiento formado a partir de uno o más de silicona, poliuretano, elastómero termoplástico estirénico, Silitek, Tecoflex, C-flex, y Percuflex.

En las **FIGS. 1-2**, el bastidor de retención inventivo **14** incluye un alambre elástico **16 formado** a partir de una aleación superelástica y cubierto por un revestimiento polimérico **18**. El alambre elástico **16** puede ser, por ejemplo, un alambre de nitinol. El revestimiento polimérico **18** puede ser, por ejemplo, una vaina de silicona. En la forma relativamente expandida o pretzel que se muestra en la **FIG. 1**, el dispositivo **10** ocupa un área que tiene dimensiones adecuadas para la expulsión impedida desde la vejiga. En la forma de perfil relativamente bajo, que se muestra en la **FIG. 2**, el dispositivo **10** ocupa un área adecuada para su inserción en el cuerpo. De esta manera, el dispositivo **10** puede ajustarse a un catéter **20** en su forma de perfil relativamente bajo, tal como el canal de trabajo de un citoscopio. Debido a las propiedades del alambre elástico, el dispositivo puede funcionar como un resorte. De esta manera, el dispositivo se deforma en la respuesta a una carga de compresión pero vuelve de forma espontánea a su forma inicial una vez que se elimina la carga. El revestimiento polimérico puede convertir la superficie externa del dispositivo en relativamente suave y blanda, de tal manera que se evita la irritación de la vejiga.

En realizaciones, el bastidor de retención puede incluir también un material radiopaco, que puede mejorar la

visibilidad del dispositivo para los rayos x u otras técnicas de formación de imágenes. En la realización que se muestra en las **FIGS. 1-2**, por ejemplo, el material radiopaco es un alambre de platino **20** enrollado alrededor de los extremos del alambre elástico **16**, aunque el alambre de platino **20** puede estar enrollado alrededor de otras porciones del alambre elástico **16**. Puede aplicarse también un material suavizante a los extremos del alambre elástico para reducir el enromamiento de los extremos. En la realización que se muestra en las **FIGS 1-2**, por ejemplo, el material suavizante **22** es un epoxi endurecible por ultravioleta aplicada a los extremos. El epoxi ultravioleta también puede ayudar a retener el alambre de platino **20** en su lugar.

En las realizaciones en las que el bastidor de retención asume una forma pretzel, el bastidor de retención puede ser relativamente resistente a las fuerzas de compresión. Una forma pretzel comprende esencialmente dos subcírculos, teniendo cada subcírculo su propio arco más pequeño y compartiendo los subcírculos un arco más grande común. Cuando los dos subcírculos se comprimen en primer lugar entre sí, el arco más grande absorbe la mayoría de la fuerza de compresión y comienza a deformarse. Con la aplicación continuada de la fuerza de compresión, los arcos más pequeños de los dos subcírculos se solapan. Posteriormente, los tres arcos resisten la fuerza de compresión. La resistencia a la compresión del dispositivo aumenta en su conjunto una vez que los dos subcírculos se solapan. Dicha configuración puede evitar el colapso del dispositivo a medida que la vejiga se contrae durante la micción, para impedir la evacuación accidental desde la vejiga. El **Ejemplo 4** explica este resultado con mayor detalle.

En realizaciones en las que el bastidor de retención comprende un material con memoria de forma, el material usado para formar el bastidor puede "memorizar" la forma relativamente expandida y puede asumir de forma espontánea la forma relativamente expandida tras la aplicación de calor al dispositivo. Por ejemplo, el bastidor de retención puede diseñarse para volver a la forma relativamente expandida cuando se expone a las temperaturas corporales, de tal manera que el dispositivo puede expandirse tras penetrar en la vejiga.

El bastidor de retención puede estar en una forma que tenga una constante de resorte suficientemente alta para retener el dispositivo en una cavidad corporal, tal como la vejiga. Esto se puede llevar a cabo formando el bastidor de retención a partir de un material de módulo alto o un material de módulo bajo. Particularmente, en las realizaciones en las que el bastidor de retención se forma a partir de un material de módulo relativamente bajo, el bastidor de retención puede formarse en una configuración que tiene un diámetro y/o una forma que proporciona una constante de resorte adecuada. En un caso, el alambre elástico puede comprender un elastómero de módulo bajo en una forma que tiene una constante de resorte sin que el alambre elástico pudiera experimentar de otra forma una deformación significativa cuando el sujeto asocia la fuerza con la micción. El alambre elástico del bastidor de retención incluye uno o más entre devanado, rizos, espirales o combinaciones de los mismos, que pueden reducir la tendencia del alambre elástico a deformarse durante la micción. En otras palabras, el alambre elástico puede actuar como un resorte debido al devanado, los rizos, y/o las espirales, incluso en los casos en los que el alambre elástico se forma a partir de un elastómero de módulo bajo.

Los devanados, rizos, o espirales se pueden diseñar específicamente para conseguir una constante de resorte deseable. En diversas realizaciones, la constante de resorte puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 N/m. Por ejemplo, la constante de resorte puede estar en el intervalo de aproximadamente 3,6 N/m a aproximadamente 3,8 N/m. Dicha constante de resorte puede conseguirse mediante una o más de las siguientes técnicas, aumentando el diámetro del alambre elástico usado para formar el bastidor, aumentando la curvatura de uno o más del alambre elástico, y añadiendo devanados adicionales al alambre elástico. En el **Ejemplo 5**, a continuación, se proporcionan las constantes de resorte de ejemplo para determina alambres de modulo bajo.

Los devanados, rizos, o espirales del bastidor pueden tener numerosas configuraciones. Por ejemplo, el bastidor puede estar en una configuración en espiral, tal como una configuración que comprende uno o más bucles, rizos o subcírculos. La **FIG. 6** ilustra formas de ejemplo para el bastidor que incluyen uno o más bucles, rizos, o subcírculos. Los rizos pueden conectarse de forma íntegra de una manera lineal, tal como se muestra en los Ejemplos B, C, D, y E, o de una manera radial, tal como se muestra en los Ejemplos F y G. Los rizos pueden volver en la misma dirección, tal como se muestra en los Ejemplos A, y E, o en direcciones alternas, tal como se muestra en los Ejemplos C y D. los rizos pueden también solaparse, tal como se muestra en los Ejemplos A, B, y E. Los extremos opuestos del alambre elástico pueden adaptarse para evitar la irritación y la cicatrización del tejido. Por ejemplo, los extremos pueden ser blandos, enromados, dirigidos hacia dentro, unidos juntos, o una combinación de los mismos. El bastidor puede incluir también uno o más círculos u óvalos dispuestos en configuración bidimensional o tridimensional. La **FIG. 7** ilustra formas de ejemplo para el bastidor que incluyen uno o más círculos u óvalos dispuestos en configuración bidimensional o tridimensional. El bastidor puede incluir numerosos círculos concéntricos, tal como se muestra en el Ejemplo A, o numerosos óvalos concéntricos, tal como se muestra en los Ejemplos B y C. cada uno de los círculos u óvalos pueden estar cerrados, y los círculos u óvalos pueden unirse en un punto de conexión común. Alternativamente, uno o más de los círculos y óvalos pueden estar abiertos. Los círculos y óvalos pueden también conectarse a numerosos puntos de conexión. El bastidor puede incluir también numerosos círculos u óvalos solapantes. Cada uno de los círculos u óvalos solapantes pueden ser sustancialmente del mismo tamaño. Los círculos y óvalos pueden conectarse también a numerosos puntos de conexión. El bastidor puede incluir también numerosos círculos u óvalos solapantes. Cada uno de los círculos u óvalos solapantes pueden ser sustancialmente del mismo tamaño, tal como se muestra en el Ejemplo D, o los círculos u óvalos pueden variar de tamaño, tal como se muestra en los Ejemplos E y F. Los círculos pueden combinarse también con óvalos,

dependiendo de la realización. Además, el bastidor puede ser una espiral terminada en una abertura, tal como se muestra en el Ejemplo G, o el bastidor puede ser una espiral que tiene extremos cerrados.

Combinación de los componentes

5 El bastidor de retención de la vesícula está asociado con la porción del depósito del fármaco para formar el dispositivo de administración de fármacos, están abarcadas varias asociaciones diferentes. La porción del depósito del fármaco está unida a una región intermedia del bastidor de retención de la vesícula. De forma más específica, el bastidor de retención de la vesícula tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto, y una región intermedia
10 entre ellos, y la porción de depósito del fármaco puede tener porciones en el primer y segundo extremos que se unen a la región intermedia del bastidor de retención de la vesícula. Las porciones de los extremos del depósito del fármaco pueden terminar en el bastidor de retención de la vesícula, las porciones de los extremos pueden solaparse con el bastidor de retención de la vesícula, o una de sus combinaciones. La porción del depósito de fármacos puede orientarse con referencia al bastidor de retención de tal manera que la porción del depósito de fármacos descansa
15 en el perímetro del bastidor de retención, más allá del perímetro del bastidor de retención, o una combinación de los mismos. Adicionalmente, numerosas porciones del depósito de fármacos pueden estar asociadas a un único bastidor de retención, dependiendo de la configuración del dispositivo.

20 La **FIG 8** ilustra realizaciones de ejemplo de un bastidor de retención pretzel **80** que tiene uno o más depósitos de fármacos **82** unidos a una región intermedia del bastidor de retención **80**. De forma específica, el Ejemplo A ilustra una realización que tiene un depósito de fármacos, donde el depósito de fármacos descansa dentro del perímetro del bastidor de retención. El Ejemplo B ilustra una realización que tiene un depósito de fármacos, donde el depósito de fármacos descansa fuera del perímetro del bastidor de retención y tiene las porciones de los extremos unidas a la región intermedia del bastidor de retención solapando ligeramente el bastidor de retención. El Ejemplo C ilustra una
25 realización que tiene numerosas porciones del depósito de fármacos, cada porción del depósito de fármacos descansa en el interior del perímetro del bastidor de retención, y el Ejemplo **D** ilustra una realización que tiene numerosas porciones del depósito de fármacos, alguna de las porciones del depósito de fármacos descansa en el interior del perímetro del bastidor de retención y alguna de las porciones del depósito de fármacos descansa en el exterior del perímetro del bastidor de retención.

30 En una realización, múltiples porciones del depósito de fármacos están asociadas con un único bastidor de retención. Por ejemplo, la **FIG. 9** muestra una realización de un bastidor de retención **90** que tiene numerosas porciones del depósito de fármacos **92** unidas a una región intermedia del bastidor de retención **90**, mostrando el dispositivo una forma relativamente expandida en la **FIG. 9A** y el dispositivo muestra una forma de perfil relativamente bajo en el interior de un catéter en la **FIG. 9B**. Incluir múltiples porciones discretas del depósito de fármacos puede facilitar la administración múltiple de diferentes fármacos en el cuerpo, la administración de diferentes formas de fármacos en el cuerpo, la administración de fármacos a velocidades variables en el cuerpo, o una combinación de los mismos.

40 En otras realizaciones, la porción del depósito de fármacos y la porción del bastidor de retención de la vesícula pueden estar al menos parcialmente alineadas. En otras palabras, la porción del depósito de fármacos puede extenderse a lo largo de al menos una porción de la longitud de la porción del bastidor de retención, sustancialmente paralela o coincidente con la porción del bastidor de retención. Por ejemplo, la porción del depósito de fármacos puede extenderse a lo largo de la longitud completa de la porción del bastidor de retención. En la **FIG. 10** se muestran ejemplos de dichas realizaciones, que ilustran algunas realizaciones alternativas en sección transversal. Aunque solo se muestra una sección transversal, el dispositivo puede tener la misma sección transversal, o una configuración de sección transversal similar, a lo largo sustancialmente de la longitud completa del dispositivo. El bastidor de retención comprende un alambre elástico **102** asociado con el tubo **100** de la porción del depósito de fármacos, tal como se muestra en los Ejemplos A, B, C, y D. El alambre elástico **102** puede extenderse a lo largo de la superficie exterior del tubo **100** tal como se muestra en el Ejemplo A. El alambre elástico **102** puede también extenderse solo en la superficie interior del tubo **100**, como se muestra en el Ejemplo C. El alambre elástico **102** puede reforzarse próximo al alambre elástico **102** con una zona de refuerzo **104**, que puede reducir el riesgo de desgarro del alambre elástico **102** a su través o llegar a desunirse del tubo **100**. Por ejemplo, la zona de refuerzo **104** puede ser una zona de silicona adicional. El alambre elástico **102** puede también situarse en el interior del tubo
55 **100** soportado por una banda **106**, tal como se muestra en los Ejemplos E, F, y G. Además, para apoyar el alambre elástico **102**, la banda **106** puede hacer una partición del tubo **100** en múltiples compartimentos. Por ejemplo las particiones de la banda **106** del tubo **100** en dos compartimentos en el Ejemplo E, tres compartimentos en el Ejemplo F, y cuatro compartimentos en el Ejemplo G, aunque son posibles otras configuraciones. La banda **106** puede estar perforada o ser no continua de otra manera de tal manera que los componentes se segregan entre sí.
60 En dichas realizaciones, los compartimentos discretos pueden formar diferentes depósitos que pueden ser adecuados para mantener diferentes formulaciones de fármacos. La banda **106** puede estar formada del mismo material que el tubo, o de un material que tiene diferente permeabilidad al agua o a la orina, dependiendo de la realización.

65 En otras realizaciones más, el alambre elástico puede estar asociado con múltiples tubos, que se extiende a lo largo o entre los tubos. En la **FIG. 11** se muestran ejemplos de dichas realizaciones, que ilustran algunas realizaciones

alternativas en la sección transversal. En dichas realizaciones, se pueden unir múltiples tubos discretos **110** juntos por una zona de refuerzo **114**, incluyéndose el alambre elástico **112** en la zona de refuerzo **114** que se muestra en los ejemplos A, B, y C. El número de tubos **110** puede variar. Por ejemplo, se muestran dos tubos **110** en el Ejemplo A, se muestran tres tubos **110** en el Ejemplo B, y se muestran cuatro tubos **110** en el Ejemplo C, aunque se pueden proporcionar tubos adicionales en realizaciones que no se muestran. En dichas realizaciones se pueden cargar las mismas o diferentes formulaciones de fármacos en los tubos discretos **110**. Los tubos discretos **110** pueden también formarse a partir del mismo o diferentes materiales de construcción, tales como materiales que difieren en la permeabilidad a la orina u otros fluidos acuosos o corporales.

Las realizaciones descritas anteriormente se pueden combinar y variar para producir otros dispositivos de administración de fármacos que estarán comprendidos en el alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, la porción del depósito de fármacos puede estar unida a cualquier porción del bastidor de retención de cualquier manera, que en la de la región intermedia. También, la porción del depósito de fármacos puede envolverse alrededor del alambre elástico del bastidor de retención, una o cualquiera de numerosas veces. Debe señalarse que el bastidor de retención se describe en general como un alambre elástico por motivos de simplicidad, y que el alambre elástico puede estar revestido con una tubería de polímero en cualquiera de estas realizaciones, tal como se ha descrito anteriormente con referencia a la **FIG. 1**. También, el término “porción del depósito de fármacos” se refiere en general al tubo discreto que está asociado con el bastidor de retención, aunque este tubo puede estar separado o repartido de otra manera en cualquiera de numerosos depósitos discretos de fármacos, tal como se describe anteriormente con referencia a la **FIG. 4** y la **FIG. 11**. Proporcionar múltiples porciones de depósitos de fármacos, repartiendo una única porción del depósito de fármacos en múltiples depósitos de fármacos, o una de sus combinaciones, puede facilitar administrar múltiples fármacos diferentes en el cuerpo, la administración de formas de administración diferentes en el cuerpo, la administración de fármacos a velocidades variables en el cuerpo, o una combinación de las mismas. Por ejemplo, el dispositivo puede mantener un fármaco en forma líquida para una liberación más fácil tras el implante y en forma sólida o semisólida para la posterior liberación después que se ha solubilizado el fármaco.

El componente del depósito de fármacos se puede unir al bastidor de retención de la vesícula usando esencialmente cualquier material o estructura biocompatible. Por ejemplo, la porción del depósito de fármacos puede estar unida al bastidor de retención usando un adhesivo de silicona de calidad médica.

En realizaciones, el componente del depósito de fármacos puede estar unido al bastidor de retención de la vesícula por al menos un alambre elástico incluido parcialmente en el bastidor de retención en el tubo elastomérico de la porción del depósito de fármacos. En la realización ilustrada en la **FIG. 12**, una porción de alambre elástico con forma de pretzel **120** se extiende a través de un primer y un segundo extremos de una porción del depósito de fármacos **122**, aunque son posibles otras configuraciones. En dichas realizaciones, la tubería de la porción del depósito de fármacos puede estar formada con el alambre en este, o el tubo puede estar penetrado por el alambre después que se formen ambas partes.

En otras realizaciones, la porción del depósito de fármacos puede estar formada íntegramente con el bastidor de retención. Por ejemplo, se puede usar un método de colada, que puede incluir el vertido de una silicona endurecible en un molde y permitir que la silicona endurezca. En algunas de dichas realizaciones, el alambre elástico se puede situar en el molde junto con la silicona.

Además, la porción del depósito de fármacos y la porción del bastidor de retención puede ser el mismo componente el algún ejemplo. En dichos casos, el dispositivo comprende una tubería de silicona formada en una configuración que tiene una constante de resorte suficiente para retener el dispositivo en el cuerpo, tal como se ha descrito anteriormente. En dichos casos, la unión puede no ser necesaria.

Otras características del dispositivo

La velocidad y la cantidad total del fármaco administrado procedente de un único dispositivo puede depender de, por ejemplo, el área superficial de la porción del depósito de fármacos, el tipo y la permeabilidad de los materiales de construcción de la porción del depósito de fármacos, el número de aberturas formadas a través de la porción del depósito de fármacos, y la masa total de la carga de fármaco, entre otros. Las dosificaciones terapéuticas diana particulares y las dimensiones aceptables del implante de una cavidad corporal concreta y la ruta del implante pueden seleccionarse para diferentes fármacos y tratamientos.

En realizaciones, la porción del depósito de fármacos puede estar parcial o completamente revestida con un revestimiento o una vaina, que puede facilitar el control de la velocidad de liberación. El revestimiento o la vaina pueden ser relativamente menos permeables al agua que la porción del depósito de fármacos. De esta manera, el revestimiento o la vaina pueden modular o reducir la permeabilidad del agua de la porción del depósito de fármacos para controlar o retrasar la velocidad de liberación del fármaco a partir del dispositivo. En algunos casos, el revestimiento o la vaina pueden ser parcialmente permeables al agua, en cuyo caso, el revestimiento o la vaina puede cubrir toda o una porción de la porción del depósito de fármacos. Por ejemplo, el revestimiento o la vaina puede ser sustancialmente impermeable al agua, en cuyo caso, el revestimiento o la vaina puede cubrir toda o una

porción de la porción del depósito de fármacos. Por ejemplo, el revestimiento o la vaina pueden comprender una malla que cubre sustancialmente el dispositivo completo. En otros casos, el revestimiento o la vaina pueden ser sustancialmente impermeables al agua, en cuyo caso, el revestimiento o la vaina puede cubrir solo una porción del cuerpo del dispositivo. Sin tener esto en cuenta, el revestimiento o la vaina pueden reducir o alterar el área de la superficie osmótica del cuerpo del dispositivo. Debido al área de la superficie osmótica reducida o alterada, la velocidad de liberación del fármaco desde la porción del depósito de fármacos puede verse reducida o alterada.

Como el revestimiento o la vaina pueden permitir controlar la velocidad de liberación, la porción del depósito de fármacos puede dimensionarse, conformarse, y construirse para alojar un determinado volumen de carga útil del fármaco, para conseguir una determinada flexibilidad o constante de resorte o para asumir una determinada forma durante el implante o una vez implantado, entre otros. Estas características de la porción del depósito de fármacos se pueden seleccionar sin tener en cuenta como dichas características afectan la velocidad de liberación, que la de controlarse de forma independiente controlando el área de la superficie osmótica con el revestimiento o la vaina. De esta manera, la velocidad de liberación puede alterarse sin cambiar el tamaño global del cuerpo del dispositivo, la forma del cuerpo del dispositivo, o los materiales usados para formar el cuerpo del dispositivo.

En los casos en los que la porción del depósito de fármacos se forma a partir de tubería de silicona, el revestimiento o la vaina pueden formarse a partir de un material que sea relativamente menos permeable al agua o a la orina que la silicona. Por ejemplo, el revestimiento o la vaina pueden estar formados a partir de un polímero, parileno, una silicona endurecible, u otro revestimiento o material de vaina biocompatible conocido en la materia. En una realización. En una realización, el cuerpo del dispositivo puede formarse a partir de tubería de silicio, mientras que la vaina puede formarse a partir de poliuretano

El revestimiento o la vaina pueden ser relativamente uniformes a lo largo del cuerpo del dispositivo para facilitar una liberación relativamente uniforme del fármaco desde el depósito. De forma alternativa, el revestimiento o la vaina puede variar a lo largo del cuerpo del dispositivo, de tal manera que determinadas partes del cuerpo del dispositivo tienen una mayor o menor permeabilidad con respecto a otras partes del cuerpo del dispositivo. Por ejemplo, una o más características del revestimiento o la vaina pueden variar sobre el cuerpo del dispositivo para conseguir la velocidad de liberación deseada. Las características de ejemplo del revestimiento o la vaina que pueden variar incluyen el grosor, el tamaño, o la forma del revestimiento o la vaina; la posición, localización, u orientación del revestimiento o la vaina del cuerpo del dispositivo; y el material usado para formar el revestimiento o la vaina, entre otros.

Además, se pueden proporcionar múltiples revestimientos o vainas a lo largo de diferentes porciones del cuerpo del dispositivo. En algunos casos, los múltiples revestimientos o vainas pueden corresponder a múltiples depósitos formados en el cuerpo del dispositivo, conteniendo cada uno de los múltiples depósitos un fármaco diferente. En dichos casos, los múltiples revestimientos o vainas pueden tener las mismas características para permitir liberar de forma relativamente uniforme los diferentes fármacos procedentes de los diferentes depósitos. Alternativamente, los múltiples revestimientos o vainas pueden tener diferentes características para permitir diferir las velocidades de liberación de los diferentes fármacos procedente de los diferentes depósitos. Las características del revestimiento o vaina de ejemplo que pueden diferir para variar la velocidad de liberación incluyen el grosor, tamaño, forma, posición, y material, entre otros, tal como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el tubo alrededor de un primer depósito puede estar revestido con un primer revestimiento de un primer material y un primer grosor, mientras que el tubo alrededor de un segundo depósito puede estar sin revestir, revestido con un segundo material de revestimiento (diferente), o revestido con el primer material de revestimiento pero en un segundo grosor (diferente). De esta manera, la velocidad de liberación del primer depósito puede diferir de la velocidad de liberación del segundo depósito.

En las realizaciones, la colocación del revestimiento o la vaina alrededor del dispositivo se puede seleccionar para aumentar o controlar de otra forma la solución de las formas sólidas o semisólidas del fármaco. Se muestra un ejemplo en la **FIG 13**. Tal como se muestra, el cuerpo del dispositivo **130** puede formarse a partir de un tubo **132** tal como un tubo de silicona. El tubo **132** puede tener dos extremos opuestos **133**. Una microesfera **134** puede encerrar cada uno de los extremos **133**, y se puede formar un depósito **135** entre los extremos **133**. Un orificio **136** formado a través del tubo **132** puede permitir liberar un fármaco desde el depósito **135**. Para controlar la liberación del fármaco desde el orificio **136**, al menos una vaina **138** puede situarse aproximadamente en el tubo **132**. Por ejemplo, una vaina **138** puede situarse en cada lado del tubo **132** entre el orificio **136** y el extremo **133**. De forma que el fármaco no llega a estancarse por debajo de la vaina **138**, la vaina **138** puede separarse hacia dentro desde el extremo **133**. Tal como se muestra, la vaina **138** puede estar relativamente más cerca del orificio **136** que del extremo **133**, tal como directamente adyacente al orificio **136**, aunque son posibles otras configuraciones. Dicha colocación de la vaina **138** puede facilitar la liberación del fármaco desde el orificio **136**, ya que la colocación puede permitir al agua permear el tubo **132** adyacente al extremo **133**. A medida que el agua permea a través del tubo **132** adyacente al extremo **133**, el fármaco puede impulsarse a través de la porción del tubo **132** cubierta por la vaina **138** y fuera del orificio **136**. De esta manera, se puede evitar el aislamiento o el estancamiento del fármaco situado bajo la vaina **138**. Los Ejemplos **11** y **12**, a continuación, proporcionan datos de la velocidad de liberación para un dispositivo de administración de fármacos que tiene una vaina, y proporciona también ecuaciones de ejemplo para seleccionar la longitud de la vaina para conseguir una velocidad de liberación deseada.

5 En una realización preferida, el tubo incluye preferentemente al menos una porción o estructura radiopaca para facilitar la detección o la revisión del dispositivo como parte del procedimiento de implante o explante. En una realización, el tubo se construye de un material que incluye un material de carga radiopaco, tal como sulfato de bario u otro material radiopaco conocido en la materia.

10 La tubería de silicona puede ser radiopaca (para el diagnóstico por imágenes de rayos X o la fluoroscopia) mezclando cargas radiopacas, tales como sulfato de bario u otros materiales adecuados, durante el procesamiento de la tubería. El diagnóstico por imágenes de ultrasonidos puede detectar también silicona *in vivo*, pero puede adolecer de carencia de resolución para ser capaz de diagnosticar por imágenes de forma correcta el dispositivo si el último se mantiene pequeños: Se puede preferir el método de fluoroscopia durante el despliegue/retirada del dispositivo no resorbible proporcionando un diagnóstico por imágenes en tiempo real preciso de la posición y la orientación del dispositivo al especialista que lleva a cabo el procedimiento.

15 En una realización, el cuerpo del dispositivo intravesical de administración de fármacos incluye además al menos una característica de retirada. La característica de retirada puede ser una estructura que facilita la retirada del dispositivo de la cavidad corporal, por ejemplo, para la eliminación de un dispositivo no resorbible tras la liberación de la formulación del fármaco. Las realizaciones de las características de retirada se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 11/463.956. En estas y otras realizaciones, el dispositivo puede retirarse usando
20 instrumentos de sujeción endoscópica convencionales, tales como pinzas de cocodrilo, sujetadores ópticos de tres o cuatro componentes. Por ejemplo, si el dispositivo tiene una porción con forma de O o devanada, se puede facilitar la retirada del dispositivo mediante los instrumentos de sujeción.

25 En el ejemplo, el dispositivo puede diseñarse para administrar fármacos para conseguir un efecto inmediato durante una fase aguda y para conseguir un efecto prolongado durante la fase de mantenimiento. Por ejemplo, el dispositivo puede tener dos depósitos de fármacos o porciones de depósitos de fármacos, una de las cuales se configura para liberar un fármaco de forma relativamente rápida tras el implante y uno de los cuales experimenta un tiempo de inducción antes de comenzar la liberación. Para llevar a cabo dicho resultado los dos depósitos de fármacos o porciones de depósitos de fármacos pueden tener diferentes configuraciones, tales como diferentes
30 permeabilidades, o los dos depósitos de fármacos o porciones de depósitos de fármacos pueden almacenar diferentes formas del fármaco, tales como una forma líquida para la liberación inmediata y una forma sólida para solubilizarse antes de la liberación.

35 II. Método de preparar el dispositivo

En otro ejemplo se proporciona un método de preparación de un dispositivo implantable de administración de fármacos. La **FIG. 14** es un diagrama de bloques que ilustra un ejemplo de dicho método **140**. En el bloque **142**, se forma una porción del depósito de fármacos. En el bloque **144**, se forma una porción del bastidor de retención de la vesícula. En el bloque **146**, la porción del depósito de fármacos está asociada con la porción del bastidor de
40 retención de la vesícula.

En los ejemplos, la formación de la porción del depósito de fármacos en el bloque **142** puede incluir una o más de las siguientes sub-etapas; formar el tubo del depósito de fármacos, formar una barra de fármacos relativamente sólida, cargar de la barra del fármaco en el tubo, insertar un material sellante en el tubo entre un extremo de la barra del fármaco y un extremo del tubo, y formar una o más aberturas en el tubo.
45

El tubo del depósito de fármacos puede formarse usando métodos convencionales tales como el moldeo por inyección, moldeo por compresión, moldeo por extrusión, moldeo por transferencia, moldeo por inserción, termoformación, colada o una combinación de los mismos. El tubo hueco puede formarse a partir de un material que sea biocompatible, permeable al agua, elástico, o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el tubo puede comprender silicona.
50

La barra de fármaco puede formarse cargando un molde con una solución acuosa que comprende el molde y que permite a un disolvente evaporarse a partir de la solución. Por ejemplo, puede formarse una barra de fármaco de lidocaína cargando un molde con una solución acuosa de lidocaína, permitiendo a al menos una porción del disolvente evaporarse para formar una solución saturada o super saturada del fármaco, y a continuación cristalizar el gel resultante para formar una barra de fármaco de lidocaína. Se puede introducir una cristal sembrado en la solución saturada o supersaturada para iniciar el crecimiento del cristal y de esta manera la precipitación del fármaco. En dichos casos, las etapas de evaporación y cristalización se puede llevar a cabo a una o más
55 temperaturas controladas. En otro ejemplo, se puede combinar el clorhidrato de lidocaína, por ejemplo en una relación de mezcla 70:30, con sulfato de condroitina C, para producir una barra de fármaco con alguna rigidez para potenciar la manipulación del dispositivo, aunque dicho procedimiento sacrifica algo de la carga útil de clorhidrato de lidocaína. Si este sacrificio es aceptable depende del diseño concreto del dispositivo y de su aplicación/uso.

60 En los ejemplos en que se forma una barra de fármaco, el tubo de la porción del depósito de fármacos puede servir o no como molde. En los ejemplos en los que el tubo no sirve como molde, la barra de fármaco completada se

puede cargar en el tubo manipulando la barrita del fármaco en la utilización del tubo, por ejemplo, un alambre guía y/o pinzas.

5 En los ejemplos en los que la formulación del fármaco está en forma líquida, la formulación del fármaco puede cargarse en la porción del depósito de fármacos a través de las aberturas o a través de otra abertura que se sella posteriormente. Sin embargo, puede ser relativamente más fácil cargar la forma sólida o semisólida del fármaco, y dichas formas pueden reducir adicionalmente el tamaño del dispositivo, lo que puede facilitar reducir la irritación al tejido que la rodea.

10 La una o más aberturas pueden formarse en uno o más de los siguientes: la pared lateral del tubo, y el extremo del tubo, o una combinación de los mismos. La una o más aberturas pueden formarse perforando mediante láser uno o más orificios en el tubo. La perforación mediante láser puede producirse antes o después de que cargar la barrita del fármaco en el tubo. Alternativamente, las aberturas pueden formarse simultáneamente con el cuerpo del dispositivo, tal como mediante moldeo con un penetrador tal como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6.808.522
15 de Richards y col.

En los ejemplos, formar la porción del depósito de fármacos en bloque **142** puede comprender formar múltiples depósitos de fármacos diferentes en una única porción del depósito de fármacos. En dichos ejemplos, una o más estructuras de partición pueden insertarse en y colocarse en el interior del tubo, usando por ejemplo un alambre guía. En los casos en los que se usan múltiples depósitos y particiones, se puede alternar la instalación de las estructuras de partición con la carga de la formulación del fármaco. La posición de la estructura de partición puede asegurarse usando adhesivo o mediante un engrane por rozamiento con el tubo, tal como en los casos en los que la partición tiene un diámetro externo ligeramente más grande que el diámetro interno del tubo.

25 En los ejemplos, la formación de la porción del depósito de fármacos en bloque **142** puede incluir adicionalmente asociar una o más estructuras de control de la liberación con la porción del depósito de fármacos. Por ejemplo, se puede colocar una vaina o revestimiento sobre al menos una porción de la superficie del tubo para controlar la velocidad de liberación del fármaco. Adicionalmente, puede colocarse una membrana degradable sobre o en una o más de las aberturas para controlar el tiempo inicial de liberación del fármaco a su través. Las membranas degradables pueden formarse mediante microinyección o impresión mediante chorro de tinta de un fluido para formar una membrana en un extremo de la abertura, por ejemplo, en/sobre la abertura de la superficie externa en el tubo. Para el fluido puede ser una solución que comprende un material resorbible disuelto en un disolvente, una suspensión que comprende un material resorbible en un no disolvente, o un material resorbible licuificado. También puede formarse la porción del depósito de fármacos a partir de un material compuesto de polímero de fármacos
35 diseñado para liberar a una velocidad conocida.

En los ejemplos, la etapa de formación de una porción de bastidor de retención de la vesícula puede variar dependiendo del material usado para formar el bastidor. En los ejemplos en los que el bastidor de retención comprende un alambre elástico formado a partir de una aleación superelástica o material con memoria de forma, por ejemplo, la etapa de formación del bastidor de retención de la vesícula puede comprender formar el alambre elástico en la forma relativamente expandida y "programar" la forma en el alambre elástico mediante tratamiento térmico. Por ejemplo, el bastidor de retención **14** que se muestra en la **FIG. 1** puede formarse formando el alambre elástico **16** en una forma de pretzel y tratando térmicamente el alambre elástico **16** a una temperatura sobre 500 °C durante un periodo de dos minutos. También, en dichos ejemplos, la formación de la porción del bastidor de retención de la vesícula, puede incluir uno o más de los siguientes: formar un revestimiento o vaina polimérica sobre el alambre elástico, suavizar los extremos del alambre elástico, y aplicar un material radiopaco, y el material suavizante puede aplicarse al alambre elástico en cualquier orden. Por ejemplo, los extremos del alambre elástico pueden estar rodeados por un alambre de platino para mejorar la radiopacidad del dispositivo a los rayos x, los extremos del alambre elástico pueden suavizarse con un epoxi endurecible mediante ultravioleta, y la vaina o revestimiento polimérico puede colocarse sobre el alambre elástico.

En los ejemplos en los que el bastidor de retención comprende un elastómero de módulo bajo, la etapa de formación del bastidor de retención de la vesícula puede comprender formar uno o más devanados, rizados, bucles o espirales en el bastidor de tal manera que el bastidor funciona como un resorte. Por ejemplo, el bastidor de retención puede formarse mediante extrusión, moldeo por inyección de líquidos, moldeo por transferencia, o moldeo por inserción, entre otros.

En los ejemplos, la etapa de asociar la porción del depósito de fármacos con la porción del bastidor de retención de la vesícula puede comprender orientar la porción del depósito de fármacos con referencia a la porción del bastidor de retención y aplicar un adhesivo entre ellas, la porción del depósito de fármacos puede orientarse en varias orientaciones tal como se ha descrito anteriormente. En otros ejemplos, la etapa de asociación de la porción del depósito de fármacos con la porción del bastidor de retención de la vesícula puede comprender insertar un alambre elástico de la porción del bastidor de retención al menos parcialmente a través de la porción del depósito de fármacos. En otros ejemplo más, la etapa de asociar la porción del depósito de fármacos con la porción del bastidor de retención de la vesícula puede comprender formar de manera íntegra las dos porciones juntas.

III. Uso y aplicaciones del dispositivo

El dispositivo intravesical de administración de fármacos se puede usar para administrar el fármaco localmente a esencialmente cualquier sitio de la cavidad corporal. En un ejemplo preferido, la cavidad corporal puede ser la vejiga de un paciente humano masculino o femenino que necesita el tratamiento. Por ejemplo, el dispositivo intravesical de administración de fármacos se puede usar en el tratamiento de la cistitis intersticial, cistitis por radiación, síndrome de vejiga hiperactiva, o cáncer de vejiga, aunque el dispositivo puede también administrar fármaco a la vejiga para el tratamiento de otras dolencias. En otros ejemplos, los presentes dispositivos intravesicales se pueden usar en otras cavidades corporales de un paciente. Por ejemplo, se pueden implantar pequeños dispositivos en un espacio en la vagina, una cavidad gástrica, la cavidad del peritoneo, o una cavidad ocular.

En un ejemplo, el dispositivo intravesical de administración de fármacos se implanta en la vejiga de un paciente para administrar localmente un agente anestésico local para la gestión del dolor asociado debido a cualquier motivo. Por ejemplo, puede existir dolor procedente de cualquier enfermedad o trastorno en los tejidos genitourinarios, dolor que procede del propio procedimiento de cateterización de la vejiga, por ejemplo, cateterización posterior a la cirugía.

El dispositivo puede implantarse en la vejiga del paciente mediante cualquier dispositivo en la luz adecuado, denominado en general en el presente documento catéter, catéter uretral, o citoscopio, como se conoce en la técnica. Estos términos se usan de forma indistinta en el presente documento a no ser que se indique expresamente de otra forma. El catéter puede ser un dispositivo comercialmente disponible o un adaptador para acomodar una realización de los presentes dispositivos de administración de fármacos.

En un ejemplo, un método para implantar un dispositivo de administración de fármacos en una cavidad corporal comprende pasar el dispositivo intravesical de administración de fármacos a través de un catéter en una forma de perfil relativamente bajo, y liberar el dispositivo del catéter en la cavidad corporal, asumiendo el dispositivo una forma relativamente expandida una vez que el dispositivo emerge del catéter para la retención en la cavidad corporal. En los ejemplos, la forma de perfil relativamente bajo puede ser una forma relativamente lineal, plegada, expandida o comprimida. El catéter puede insertarse en la uretra para permitir el acceso a la vejiga. La **FIG. 15** ilustra un ejemplo de etapa de liberación del método. Tal como se muestra en la **FIG. 15**, el dispositivo **152** puede empujarse a través de un catéter **150** utilizando un estilete **154**. Tal como se muestra, el dispositivo **152** cambia la forma de como emerge desde el catéter **150**, volviendo a la forma relativamente expandida para la retención en la vejiga. La Patente de los Estados Unidos N° 6139.535 describe también un método y un equipo para la colocación de un dispositivo médico en la vejiga a través de la uretra.

En las realizaciones, el dispositivo intravesical de administración de fármacos comprende un fármaco en una forma relativamente sólida, tal como una barrita de fármaco o una forma de polvo. La elución del fármaco desde el dispositivo se produce tras la disolución de la barrita del fármaco. Esto es, como el fármaco entra en contacto y llega a solubilizarse en el fluido corporal que penetra en el dispositivo, el fármaco disuelto se difunde o fluye bajo presión osmótica a partir del dispositivo implantado. Por ejemplo, el dispositivo puede liberarse en la vejiga, en cuyo caso el fármaco se puede solubilizar tras entrar en contacto con la orina en la vejiga.

En una realización, el dispositivo intravesical de administración de fármacos es no resorbible o necesita de otra manera retirarse tras el implante. En uno de dichos casos, el método descrito en el párrafo anterior incluye además retirar el dispositivo intravesical de administración de fármacos de la cavidad corporal tras la liberación del fármaco. Se conocen en la materia dispositivos de retirada especializados o se pueden producir fácilmente, para este fin. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos 5.499.997 describe un método y un equipo de sujeción endoscópica.

El dispositivo se puede usar para administrar fármacos localmente a la vejiga como una alternativa a la administración sistémica, que puede ser deseable en los casos en los que la administración sistémica puede producir efectos secundarios indeseables o dar como resultado una biodisponibilidad insuficiente del fármaco.

El método de tratamiento con el presente dispositivo intravesical para administración de fármacos proporciona una liberación extendida, continua, intermitente, o periódica de una cantidad deseada de fármaco durante un periodo de tiempo deseado (predeterminado). En un ejemplo, el dispositivo puede liberar la dosis deseada de fármaco durante un periodo extendido de tiempo, por ejemplo, 24 horas, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, o 20, 25, 30, 45, 60 o 90 días o más. Se puede seleccionar la velocidad de liberación y dosificación del fármaco dependiendo del fármaco que se está liberando y de la enfermedad/dolencia que se está tratando. El uso de diferentes velocidades de degradación y/o materiales excipientes, junto con el número y tamaño variable de aberturas en el dispositivo, se puede usar para configurar a medida el dispositivo para tener una cinética de liberación diferente.

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

Por ejemplo, el dispositivo se puede usar para administrar lidocaína localmente a la vejiga durante un periodo extendido de tiempo, tal como un periodo de más de un día. De forma ventajosa, el dispositivo permite la administración de lidocaína, por ejemplo, a la vejiga para proporcionar un aumento de la concentración local de lidocaína en el tejido de la vejiga sin producir elevados niveles sistémicos.

5 La **FIG. 16** es un diagrama de bloques que ilustra un método **160** de liberación de lidocaína a la vejiga. En el bloque **162**, un dispositivo que tiene una carga útil de lidocaína se administra a la vejiga. En el bloque **164**, la lidocaína se libera de forma continua desde el dispositivo durante un periodo de tiempo extendido.

10 En realizaciones, la carga útil de lidocaína puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. El periodo de tiempo extendido puede estar en el intervalo de aproximadamente un día a aproximadamente cuarenta días, por ejemplo. Dicho método puede conseguir un nivel sostenido de lidocaína en el urotelio de la vejiga.

15 De forma ventajosa, el nivel sostenido de lidocaína en el urotelio que se puede conseguir con los presentes dispositivos y métodos puede exceder el nivel que se considera en general para ser tolerable sistémicamente. Se proporcionan elevadas concentraciones locales del fármaco sin concentraciones sistémicas significativas. Esto permite el uso eficaz de una carga útil relativamente pequeñas de lidocaína para crear una concentración terapéuticamente eficaz de lidocaína en el urotelio. La concentración de lidocaína en el urotelio puede exceder también la concentración que se podría obtener mediante instilación, y además, se puede evitar la elevada concentración punta inicial asociada con la instilación. La pequeña carga útil puede facilitar la seguridad del dispositivo, ya que la carga útil puede ser suficientemente pequeña para evitar efectos secundarios indeseables incluso en el caso de un fallo del dispositivo. Además, la carga útil pequeña puede crear una concentración eficaz de lidocaína en el urotelio debido a la naturaleza local de la administración. Véase el **Ejemplo 8** a continuación.

25 En los ejemplos, el método puede administrar la lidocaína sin tener en cuenta el pH de la orina. Por ejemplo, la lidocaína no necesita administrarse con un agente tamponante, tal como bicarbonato de sodio. Véase el **Ejemplo 9** a continuación.

30 En los ejemplos, el método puede administrar la lidocaína en una forma relativamente sólida, que puede permitir reducir el tamaño del dispositivo para evitar la irritación de la vejiga y las molestias del paciente.

En los ejemplo (1) la administración de un dispositivo que tiene una carga útil de lidocaína en la vejiga puede comprender administrar un dispositivo a la vejiga que tiene una primera y segunda carga útiles de lidocaína; y (2) liberar de forma continua la lidocaína a partir del dispositivo durante un periodo extendido de tiempo puede comprender iniciar la liberación de la primera carga útil de lidocaína y posteriormente iniciar la liberación de la segunda carga útil de lidocaína. Por ejemplo, la primera carga útil se puede adaptar para una liberación relativamente rápida mientras que la segunda carga útil se puede adaptar para una liberación más continua. Por ejemplo, la primera carga útil puede estar en forma líquida mientras que la segunda carga útil puede estar en forma sólida. En otro ejemplo, la primera carga útil puede alojarse en una bomba osmótica de acción relativamente rápida, tal como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente más delgada, mientras que la segunda carga útil puede alojarse en una bomba osmótica que experimenta un retraso inicial o tiempo de inducción antes de la liberación, tal como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente gruesa. De esta manera, el método puede liberar de forma continua lidocaína en la vejiga durante una fase aguda inicial y durante una fase de mantenimiento. Dicho método puede compensar dicho método puede compensar los desgarros durante un tiempo de inducción inicial del dispositivo, tal como se describe a continuación con referencia al **Ejemplo 8**.

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

50 **Ejemplo 1: Diseño de una bomba osmótica tubular**

Se describe a continuación el diseño de una bomba osmótica tubular fabricada de silicona. Se pueden usar otros tubos de polímeros biocompatibles tales como poliuretano dependiendo de la permeabilidad al agua (y al fármaco) y las propiedades mecánicas. Las ecuaciones de diseño de la bomba osmótica tubular permiten obtener la carga útil de fármaco deseada y la velocidad de liberación. El grosor del tubo está relacionado con la integridad mecánica y la permeabilidad al agua. El diámetro del tubo interno y el grosor de la pared del tubo determinan la carga útil del fármaco y el diámetro externo del tubo. La longitud del tubo afecta a la carga útil del fármaco así como al microtamaño o al diámetro del bucle de la bomba osmótica tubular. El área de la superficie osmótica sobre la cual el agua o la orina pueden permear a través del tubo está afectada por el diámetro externo del tubo y la longitud del tubo. Estos parámetros afectan el comportamiento global de la bomba osmótica.

La bomba osmótica tubular mantiene un fármaco en un depósito interior, y puede transferir el fármaco a un medio externo. Los parámetros de la bomba osmótica tubular se definen a continuación.

65 C: concentración instantánea de fármaco en el depósito del dispositivo
p: densidad del fármaco

S: solubilidad del fármaco
 d: diámetro interno del tubo
 h: grosor de la pared del tubo
 D: diámetro del bucle macro del tubo
 L: Longitud total del tubo, $L=\pi D$
 L_n : longitud del tubo sin vaina de bloqueo de la permeación
 L_s : longitud del tubo con vaina de bloqueo de la permeación, $L_s=L-L_n$

V: volumen del depósito de fármacos, $V = \frac{\pi d^2 L}{4}$

m: cantidad instantánea del fármaco que permanece en el depósito del dispositivo, $m = CV = C \frac{\pi d^2}{4} L$

m_p : carga útil total de fármaco, $m_p = \rho V = \rho \frac{\pi d^2}{4} L$

$\Delta\Pi$: diferencia de presión osmótica entre el interior y el exterior del tubo
 $\Delta\Pi_s$: diferencia de presión osmótica a la saturación entre el interior y el exterior del tubo
 k: coeficiente de permeabilidad para el transporte del disolvente
 A: area de la superficie osmótica para la permeación de agua, $A=\pi(d-h)L_n$
 t_z : duración de la liberación de orden cero

$\frac{dm}{dt}$ la velocidad del cambio de masa en el depósito, $\frac{dm}{dt} = -kA \frac{\Delta\Pi}{h} C$

m_z : velocidad de liberación de orden cero, $m_z = -\frac{dm}{dt} \Big|_{cero} = kA \frac{\Delta\Pi_s}{h} S$

m_z : cantidad liberada durante la liberación de orden cero, $m_z = m_z \cdot t_z$

El parámetro 'dm/dt' se define como la velocidad de pérdida de masa de fármaco en el depósito del dispositivo debido a que 'm' indica la cantidad instantánea de fármaco que permanece en el depósito del dispositivo. El signo menos en la expresión 'dm/dt' refleja la moda de que el dispositivo perderá su fármaco mediante liberación osmótica una vez que el dispositivo está inmerso en agua u orina. Cuando la presión osmótica del medio que lo rodea es suficientemente pequeña en comparación con la presión osmótica de la formulación en el interior del depósito del fármaco, se puede usar la ley de van Hoff para obtener:

$$\frac{\Delta\Pi_c}{\Delta\Pi_s} = \frac{C}{S} \tag{1.1}$$

Donde se usa la relación proporcional entre la presión osmótica y la concentración.

La velocidad de liberación del fármaco procedente del dispositivo sigue siendo constante en el periodo inicial de tiempo cuando la concentración en el interior del depósito del fármaco es la solubilidad del fármaco cargado. La cantidad de fármaco liberado durante este 'periodo de liberación de orden cero' se puede expresar como

$$m_z = \left(1 - \frac{S}{\rho}\right) m_p \tag{1.2}$$

La velocidad de liberación del fármaco disminuye después que el periodo de liberación de orden cero que tiene la concentración del fármaco en el interior del depósito llega a reducirse. La velocidad de cambio de masa del fármaco (dm/dt) en el depósito puede expresarse además en términos de la velocidad de orden cero (m_z):

$$\frac{dm}{dt} = -kA \frac{\Delta\Pi}{h} C = \left(-kA \frac{\Delta\Pi_s}{h} S\right) \frac{C}{S} \frac{\Delta\Pi}{\Delta\Pi_s} = -\dot{m}_z \frac{C^2}{S^2} \tag{1.3}$$

Las expresiones para la cantidad de fármaco que permanece en el depósito (m) y la velocidad de cambio de masa del fármaco (dm/dt) son diferentes para dos periodos de tiempo, el periodo de liberación de orden cero y el periodo de liberación de orden no cero. Las expresiones para el periodo de liberación de orden cero ($0 \leq t \leq t_z$) son:

$$m = m_p - \dot{m}_z t \quad (1.4)$$

$$\frac{dm}{dt} = -\dot{m}_z \quad (1.5)$$

La Ec. (1.3) se puede encontrar para encontrar las expresiones para el periodo de liberación de orden no cero ($t \geq t_z$). La concentración del fármaco (c) y la masa de fármaco (m) son variables dependientes del tiempo y se relacionan por

$$m = CV \quad (1.6)$$

Tras combinar la Ec. (1.6) con la Ec. (1.3), la Ec. (1.3) se puede integrar desde t_z a t para obtener

$$\int_{SV}^m m^{-2} dm = \int_{t_z}^t -\frac{\dot{m}_z}{(SV)^2} dt \quad (1.7)$$

La masa de fármaco que permanece en el interior del depósito en el tiempo t ($\geq t_z$) se puede expresar como

$$m = \frac{S}{\rho} m_p \left[1 + \frac{\rho \dot{m}_z}{S m_p} (t - t_z) \right]^{-1} \quad (1.8)$$

y

$$\frac{dm}{dt} = -\dot{m}_z \left[1 + \frac{\rho \dot{m}_z}{S m_p} (t - t_z) \right]^{-2} \quad (1.9)$$

donde

$$t_z = \left(1 - \frac{S}{\rho} \right) \frac{m_p}{\dot{m}_z} \quad (1.10)$$

La masa del fármaco en el depósito del dispositivo más allá de t_z que se puede expresar tiene

$$m = \alpha m_p \quad (\alpha \leq 1) \quad (1.11)$$

donde α es el parámetro de la relación que indica la masa de fármaco restante en comparación con la carga inicial (por ejemplo, si α es 0,05, entonces el 5 % de la carga útil total permanece en el dispositivo o el 95 % de la carga total se libera fuera). Sustituyendo la Ec. (1.11) en la Ec (1.8) proporciona el tiempo t como

$$t = t_z + \frac{m_p}{\dot{m}_z} \left(-\frac{S}{\rho} + \frac{1}{\alpha} \frac{S^2}{\rho^2} \right) = \frac{m_p}{\dot{m}_z} \left(1 - 2 \frac{S}{\rho} + \frac{1}{\alpha} \frac{S^2}{\rho^2} \right) \quad (1.12)$$

donde t_z se sustituye por la Ec (1.10). la Ec (1.12) revela que $\frac{m_p}{\dot{m}_z}$ es el factor determinante de la escala temporal de administración. Este resultado implica que la carga útil total y la velocidad de liberación de orden cero inicial decide el comportamiento global del perfil de liberación del fármaco en el tiempo.

Ejemplo 2: Comparación de perfiles de liberación para diferentes dispositivos

Se presentan aquí ejemplos de la aplicación de la Ec (1.12). La **FIG. 17** ilustra tres diferentes dispositivos A, B, y C, y la **FIG 18** es una gráfica que ilustra los perfiles de liberación del fármaco in vitro para los tres diferentes dispositivos A, B y C. Cada dispositivo tenía un tubo que funcionaba como una bomba osmótica. Los tubos se

formaron a partir de cada tubo definido en el depósito interior, y se cargó un volumen de lidocaína en el depósito. Cada tubo definió también un área de superficie osmótica exterior, y se formó un orificio en el área de la superficie osmótica. El orificio permitió liberar la lidocaína desde el depósito bajo presión osmótica.

5 De forma más específica, el Dispositivo A era un tubo de silicona que tenía un área de superficie osmótica de aproximadamente 2 cm y un volumen de depósito de aproximadamente 2 mg. El Dispositivo B era un tubo de silicona que tenía un área de superficie osmótica de aproximadamente 1 cm y un volumen de depósito de aproximadamente 1 mg. El Dispositivo C era un tubo de silicona que tenía un área de superficie osmótica de aproximadamente 3 cm, la mitad de la cual se cubrió con dos vainas de poliuretano próximas al orificio de liberación, y un volumen de depósito de aproximadamente 2 mg. Debido a las vainas, el área eficaz de la superficie osmótica del dispositivo C era aproximadamente el mismo volumen que el volumen del depósito del Dispositivo B, y además el volumen del depósito del Dispositivo C era aproximadamente el mismo volumen que el volumen del depósito del Dispositivo A. Para cada dispositivo, se sellaron los extremos del tubo de silicona con microesferas, y se cargó el depósito con lidocaína. En el caso del Dispositivo C, se colocaron las vainas relativamente próximas al orificio para limitar el aislamiento de la lidocaína durante la liberación.

A continuación se ensayaron los dispositivos *in vitro* en agua a 37 °C, y se representaron gráficamente los perfiles de liberación resultantes en la FIG. 18. La carga útil del fármaco (m_p), la velocidad de liberación del fármaco de orden cero (m_z), y la escala temporal de administración (m_p/m_z) para cada dispositivo que se muestran en la Tabla 1, eran valores relativos con respecto a los valores para el Dispositivo A. Debido a que el Dispositivo B tenía una longitud que era aproximadamente la mitad de la longitud de Dispositivo A, la carga útil del fármaco y la velocidad de liberación de orden cero para el dispositivo B fueron aproximadamente la mitad de los valores del Dispositivo A, lo que da como resultado la misma escala temporal de administración para el Dispositivo A y el Dispositivo B. La FIG. 18 muestra que los perfiles de liberación globales *in vitro* con respecto al tiempo fueron similares para el Dispositivo A y el Dispositivo C. El Dispositivo C tenía una longitud que era aproximadamente la misma que la longitud del Dispositivo A, pero aproximadamente la mitad de la longitud del Dispositivo C se cubrió con vainas de poliuretano para reducir o minimizar la permeación del agua. De esta manera, la velocidad de liberación de orden cero para el Dispositivo C era aproximadamente la mitad de la velocidad de liberación de orden cero para el Dispositivo A. Por tanto, la escala temporal de administración del Dispositivo C era aproximadamente dos veces la del Dispositivo A. La FIG 18 muestra que la liberación del fármaco para el Dispositivo C es dos veces tan lenta como para el Dispositivo A.

Dispositivo \ Variable	Carga útil de fármaco (m_p)	Velocidad de liberación de orden cero (m_z)	Escala temporal de administración (m_p / m_z)
A	1	1	1
B	1/2	1/2	1
C	1	1/2	2

Tabla 1: En la FIG. 17 se muestra la comparación para tres dispositivos marcados como A, B, y C

35 **Ejemplo 3: Elección de las características del dispositivo para conseguir una velocidad de liberación deseada**

Se relacionan a continuación las ecuaciones que permiten seleccionar las características del dispositivo para conseguir una velocidad de liberación deseada. La mayoría de las ecuaciones puede permitir determinar cuánto debe cubrirse del dispositivo con un revestimiento o vaina para conseguir una determinada velocidad de liberación para una determinada carga útil. Las características del dispositivo pueden determinarse con referencia a un dispositivo de control de las dimensiones de control que libera una carga útil de fármaco control de acuerdo con un perfil de liberación control durante el ensayo *in vitro*. Una vez que se conocen estos parámetros de control, las ecuaciones pueden determinar las características de un dispositivo diana que presenta una velocidad de liberación diana en comparación con el dispositivo de control.

Para los fines del ejemplo, el Dispositivo A de la FIG. 17 era el dispositivo de control. El Dispositivo A tenía los siguientes parámetros de diseño:

- 50 Diámetro interno del tubo: $d_o = 0,3048$ mm
- "Grosor de la pared del tubo: $h_o = 0,1651$ mm
- Longitud del tubo: $L_o = 2$ cm
- Carga útil: $m_{p,o} = 2$ mg
- 55 Duración del tratamiento: aproximadamente 3 días

Una velocidad control m_{z_0} para el Dispositivo A se representa gráficamente en la **FIG. 18**. Comenzando con dichos parámetros en el dispositivo de control, las siguientes ecuaciones permiten obtener las características del dispositivo para un dispositivo diana que presentará una velocidad de administración deseada para una carga útil deseada en comparación con el dispositivo del control. De forma más específica, se definen dos:

5 a = factor de multiplicación de la velocidad de administración de orden cero diana
 b = factores de multiplicación de la carga útil diana, respectivamente. Las definiciones dan como resultado la condición diana deseada como sigue:

10 Velocidad de administración de orden cero (m_s): a veces aumenta en comparación con la condición base
 Carga útil del fármaco (m_p): b veces aumenta en comparación con la condición base

15 Se supone aquí que el fármaco que el fármaco y el material del tubo siguen siendo los mismos para la condición base y la condición diana. Los parámetros para la condición diana no se han detallado aquí. La condición de la velocidad de administración de orden cero proporciona

$$\frac{d+h}{h} L_n = \left(\frac{d_0+h_0}{h_0} L_n \right) a \quad (1.13)$$

y la condición de carga útil del fármaco proporciona

$$d^2 L = (d_0^2 L_0) b \quad (1.14)$$

20 El grosor de la pared del tubo puede variar, pero aquí se fijó para simplicidad:

$$h = h_0 \quad (1.15)$$

25 Se señala que la pared del tubo que es demasiado delgada no tiene suficiente integridad mecánica mientras que la pared del tubo que es demasiado gruesa puede experimentar un tiempo de inducción indeseablemente largo para la liberación inicial del fármaco desde el dispositivo. De esta manera, se puede determinar un intervalo razonable de grosor de la pared del tubo basándose en las propiedades mecánicas y la permeabilidad del agua del material usado para formar el tubo de polímero.

30 Un tubo de silicona con una pared adecuadamente delgada puede actuar como una membrana permeable al agua cuando se cargó un fármaco en el interior del tubo. Las ecuaciones siguientes consideran en primer lugar el caso en el que el tubo permeable al agua no está cubierto con una vaina de polímero. El Dispositivo A y el Dispositivo B en la **FIG. 18** muestra dicho caso. El agua puede permear en el depósito del fármaco a través de la longitud completa del tubo, y de esta manera

$$L = L_n \quad (1.16)$$

Se puede obtener la ecuación cuadrática para el diámetro interno a partir de la Ec. (1.13) y la Ec. (1.14), como

$$d^2 \frac{(b/a)d_0^2}{d_0+h_0} d - \frac{(b/a)d_0^2}{d_0+h_0} h_0 = 0 \quad (1.17)$$

40 Donde una solución es positiva y la otra es negativa. La solución positiva se designa como d_1 , y de esta manera la solución para longitud del tubo es

$$L_s = \frac{d_0^2 L_0 b}{d_1^2} = \frac{d_0+h_0}{d_1+h_0} L_n a \quad (1.18)$$

45 De esta manera, el diámetro interno del tubo y la longitud del tubo se pueden calcular una vez que se seleccionan los factores de multiplicación para la velocidad de administración y la carga útil del fármaco. Se muestran dos ejemplos a continuación en la Tabla 2. Para los tubos formados a partir de diferentes polímeros o para mantener otros fármacos, se pueden llevar a cabo estudios de liberación in vitro adicionales para obtener las condiciones base para esta combinación específica de tubo de polímero y fármaco.

Parámetro de diseño	Factor de multiplicación	Para velocidad de administración (a): 10 Para carga útil (b): 50	Para velocidad de administración (a): 20 Para carga útil (b): 200
Diámetro interno del tubo (d_i)		1,1326 mm	2,1303 mm
Longitud del tubo (L_s)		7,2418 cm	8,1885 cm
Diámetro del bucle macro (D_l)		2,3051 cm	2,6065 cm
Carga útil del fármaco (m_p)		100 mg	400 mg
Periodo de tratamiento		15 días	30 días

Tabla 2 Especificaciones para dos ejemplos de dispositivos para aplicación humana

5 Tal como se ha mencionado anteriormente, la longitud cubierta con la vaina se denota como L_s . La sección previa
 10 corresponde al caso donde $L_s = 0$, que es a menudo el caso que es usualmente deseable para reducir el diámetro
 15 del dispositivo. Por ejemplo, omitir la vaina puede facilitar la inserción del dispositivo a través del canal de trabajo de
 un citoscopio, que puede tener un diámetro de aproximadamente 2,4 mm de menos. En ningún caso las ecuaciones
 siguientes consideran el caso en el que el tubo permeable al agua está al menos parcialmente cubierto con un
 material que reduce la permeabilidad al agua del tubo, los que significa que $L_s > 0$. El dispositivo C en la **FIG. 18**
 muestra dicho caso. El Dispositivo C puede estar al menos parcialmente revestido con una vaina o revestimiento
 fabricado de un polímero que tiene una permeabilidad relativamente baja al agua, tal como un poliuretano, que
 puede reducir o minimizar la permeación al agua en el tubo. Un revestimiento especial tal como parileno se puede
 usar también para reducir la permeación al agua. Ec (1.13) y Ec (1.14) muestra que la longitud del tubo (L) aumenta
 más rápidamente que la longitud cubierta de la vaina (L_n) a medida que el diámetro interno del tubo (d) disminuye (L
 $\propto 1/d^2$ and $L_x \propto 1/(d + h)$). La longitud de la porción cubierta con la vaina es

$$L_s = L - L_n \tag{1.19}$$

20 Usando la Ec (1.13), (1.14) y (1.19), la longitud cubierta con la vaina se expresa como

$$L_s = \pi D - \frac{(d_o + h_o)L_o a}{d_o \sqrt{(L_o b) / (\pi D) + h_o}} \tag{1.20}$$

o usando la Ec (1.18) se obtiene lo siguiente

$$\frac{L_s}{L_1} = \frac{D}{D_1} \frac{d_1 + h_o}{d + h_o} \tag{1.21}$$

25 Donde el subíndice 1 indica el caso donde no se usa la vaina. La porción de la longitud del tubo cubierta con la vaina
 puede expresarse en términos del diámetro interno del tubo (d) como

$$\frac{L_s}{L} = 1 - \frac{a(d_o + h_o)}{bd_o^2} \left(\frac{d^2}{d + h_o} \right) \tag{1.22}$$

30 O en los términos del diámetro del bucle (D) como

$$\frac{L_s}{L} = 1 - \frac{(d_o + h_o)L_o a}{d_o \sqrt{\pi b L_o D + \pi h_o D}} \tag{1.23}$$

Ejemplo 4: Selección de las características de un alambre elástico

35 Se llevó a cabo un ensayo de compresión en un bastidor de retención con forma de pretzel, que se muestra en la
FIG. 19, para demostrar como diversos factores de diseño afectan a la constante de resorte de un bastidor de
 retención. El alambre elástico con forma de pretzel se preparó de alambre de nitinol no elástico que tenía un
 diámetro de 0,009 pulgadas, o 0,2286 mm. A medida que se llevó a cabo el ensayo de compresión, se recogieron
 los datos con respecto a la fuerza y al desplazamiento. Estos datos se representaron gráficamente en la gráfica que
 se muestra en la **FIG. 20**.

A medida que se aplicó una carga de compresión al bastidor de retención, el bastidor se deformó desde la forma que se muestra en A a la forma que se muestra en B, y finalmente, a la forma que se muestra en C. De forma específica, las tres formas del dispositivo A, B, y C que se muestran en la **FIG. 19** corresponden a los tres puntos de datos A, B, y C en la gráfica en la **FIG. 20**.

Tal como se muestra en la **FIG 19**, la fuerza de compresión se absorbió en general mediante un arco común más grande del alambre elástico con forma de pretzel a medida que el bastidor se deformó desde la forma A y la forma B. Una vez que el bastidor asumió la forma B, los dos semicírculos hicieron que el alambre elástico se solapara. La representación gráfica de la fuerza/desplazamiento demuestra un aumento de la pendiente (aproximadamente 15 veces), que se sostuvo como el bastidor deformado desde la forma B a la forma C.

El ensayo y el posterior análisis revelaron que un pequeño módulo de Young E para los elastómeros de modulo bajo pueden compensarse por uno o más de los siguientes: disminuyendo el radio del arco, aumentando el diámetro del alambre y teniendo múltiples y/o solapados círculos o devanados. Por ejemplo, disminuyendo el radio de un arco formado por el arco en un factor de dos (2) y aumentando el diámetro del alambre usado para formar el bastidor en un factor de dos (2) puede aumentar significativamente la constante de resorte en un factor de 2^7 o 128.

Ejemplo 5: Constantes de resorte de la muestra para alambres de módulo bajo

Un alambre de nitinol tiene un módulo de Young de aproximadamente 30 GPa, un diámetro de aproximadamente 0,2286 mm, un radio de aproximadamente 1,5 cm, y un rizo que puede tener una constante de resorte de aproximadamente 3,7 N/m. Un alambre de poliuretano tiene un módulo de Young de aproximadamente 25 MPa, un diámetro de aproximadamente 1 mm, radio de aproximadamente 1 cm, y un rizo puede tener una constante de resorte de aproximadamente 3,8 N/m. Un alambre de silicona que tiene un módulo de Young de aproximadamente 2,41 MPa, un diámetro de aproximadamente 1,2 mm, un radio de arco de aproximadamente 0,75 cm, y dos rizos pueden tener una constante de resorte de aproximadamente 3,6 N/m. Un alambre de poli(glicerol-sebacato) (PGS) que tiene un módulo de Young de aproximadamente 1,7 MPa, un diámetro de aproximadamente 1,2 mm, un radio de aproximadamente 0,76 cm, y tres rizos puede tener una constante de resorte de aproximadamente de 3,7 N/m.

Ejemplo 6: Administración de lidocaína *in vitro* a partir de diversos dispositivos

Se llevó a cabo un estudio de liberación de lidocaína *in vitro* con cinco dispositivos diferentes. Cada dispositivo era un tubo de silicona cargado con piezas de lidocaína cristalizada. Se usaron dos tamaños diferentes de tubos de silicona. En la **Tabla 3** se muestran las especificaciones para los dispositivos. Se selló cada tubo con microbolas de acero inoxidable insertadas en los extremos. Excepto para el dispositivo del control, se perforó un orificio en cada tubo entre las microbolas, cada orificio tenía un diámetro de aproximadamente 50 μ . Se seleccionó el diámetro para obtener un perfil de liberación de primer orden, basándose en los resultados procedentes de los experimentos de liberación *in vitro* llevados a cabo con CSC. El dispositivo designado de tipo III en la tabla tiene una vaina de poliuretano, similar a la que se muestra en la **FIG. 13**, para reducir la permeación al agua en el dispositivo. El dispositivo designado Control en la tabla no tiene un orificio. Durante el experimento, las microbolas se empujaron hacia afuera debido a la acumulación interna de presión hidrostática en el interior del tubo. En la **FIG. 21** se muestran las curvas de liberación de lidocaína *in vitro* para los dispositivos.

Tabla 3. Especificaciones para los dispositivos usados para el estudio de liberación de lidocaína *in vitro*

Tipo	Carga útil	DI x DO (pulgadas)	DI x DO (cm)	Grosor de la pared del tubo (pulgadas)	Grosor de la pared del tubo (cm)	Longitud total del tubo (cm)
I	2 mg	0,012 x 0,025	0,031x0,064	0,0065	0,017	2
II	1 mg	0,012 x 0,025	0,031x0,064	0,0065	0,017	1
III	2 mg	0,012 x 0,025	0,031x0,064	0,0065	0,017	2 (la mitad cubierto con vaina)
IV	4 mg	0,020 x 0,037	0,051x0,094	0,0085	0,22	2
Control	4 mg	0,020 x 0,037	0,051x0,094	0,0085	0,22	2 (sin orificio)

Ejemplo 7: Administración *in vivo* y retención del dispositivo en vejiga de conejo

Se preparó un bastidor de retención de la vesícula con un alambre de Nitinol (diámetro 0,23 mm (0,009 pulgadas) cubierto con una tubería de silicona. Se rizó alambre de platino en el extremo de la punta de Nitinol, y se aplicó un epoxi UV biocompatible y se endureció para fabricar una punta enromada sobre el alambre de Nitinol. Las puntas se enromaron y se ablandaron para evitar posibles irritaciones y la cicatrización de la superficie del tejido de la vesícula, por ejemplo, la vejiga. El dispositivo de alambre revestido era en la forma de dos bucles solapantes con los extremos colocados en el interior del perímetro externo de tipo círculo definido por los bucles. El bastidor de retención de la vesícula era sustancialmente con forma de pretzel.

El dispositivo de retención se implantó en una vejiga de conejo mediante un catéter urinario de 10 Fr. Se seleccionó la forma del dispositivo a medida que aumentaba la compresión tras la compresión de los dos bucles (es decir, subcírculos). Se pretendía que esta característica de tipo resorte evitara el colapso de la estructura de tal manera que esta no pueda penetrar en la uretra. El dispositivo volvió inmediatamente a su forma original una vez que se eliminó la compresión, debido a la propiedad superelástica del Nitinol, en vez de comprimir el dispositivo en un núcleo de catéter, el dispositivo se desrizó y se empujó a través de la luz del catéter usando un estilete. El dispositivo se volvió a rizar en su forma original tras emerger del extremo distal del catéter. El dispositivo no se excretó desde la vejiga.

10 Ejemplo 8: Administración *in vivo* de lidocaína en vejiga de conejo

Se llevaron a cabo estudios de exposición a fármacos *in vivo* en conejo para investigar la absorción de la lidocaína por la vejiga. Se llevó a cabo el estudio con conejos macho New Zealand White. Se administró lidocaína a alguno de los conejos mediante dispositivos de administración de fármacos implantados de manera intravesical, a la vez que se llevaban a cabo instilaciones en los otros conejos a fines comparativos

Para los conejos tratados mediante instilación, se instilaron 10 ml de solución acuosa de lidocaína en la vejiga. Basándose en los estudios clínicos anteriores, la dosis de lidocaína fue tanto de 2 mg como de 5 mg por kg de peso corporal. La solución se instiló usando un catéter Foley pediátrico de 10-Fr insertado a través de la uretra, y la solución se retuvo en la vejiga durante una o dos horas. Las muestras de sangre se recogieron en múltiples puntos temporales antes y después de la instilación. Se extrajeron las vejigas procedentes de los conejos un día después de la instilación, y se recogieron también las muestras de orina en este momento.

Conejos tratados mediante implante intravesical recibieron tanto un dispositivo para “tres días” como un dispositivo para “seis días”. Ambos dispositivos eran comparables en forma al dispositivo que se muestra en la **FIG. 1**, teniendo cada uno un bastidor de retención con forma de pretzel asociado con un componente de silicona de un dispositivo de fármacos. El componente del dispositivo de fármacos del dispositivo para tres días tenía una longitud de aproximadamente 0,165 mm (0,0065 pulgadas), un diámetro interno de aproximadamente 0,3 mm (0,012 pulgadas), un diámetro externo de aproximadamente 0,635 mm (0,25 pulgadas), y una carga de fármaco de aproximadamente 2 mg de lidocaína, mientras que el componente del depósito de fármaco del dispositivo para seis días tenía una longitud de aproximadamente 0,0085 pulgadas, un diámetro de aproximadamente 0,51 mm (0,020 pulgadas), un diámetro externo de aproximadamente 0,94 mm (0,037 pulgadas), y una carga de fármaco de aproximadamente 2 mg de lidocaína. Los términos “dispositivo para tres días” y “dispositivo para seis días” se refieren a la configuración del dispositivo y no a la longitud del implante. Para cada conejo, se insertó el dispositivo mediante un catéter uretral de 10 Fr modificado utilizando el procedimiento descrito anteriormente con referencia a la **FIG. 16**. El catéter se retiró después de implantarse el dispositivo. Ambas muestras se recogieron en múltiples puntos antes y después del implante del dispositivo. Adicionalmente, se tomaron imágenes de rayos x de un conejo inmediatamente después del implante, dos días después del implante, y nueve días después del implante en la posición recostada lateral derecha y en la posición supina. Múltiples imágenes de rayos x tomadas en diferentes momentos revelaron que el dispositivo se movió libremente en el interior de la vejiga más bien que en una posición. El dispositivo fue bien tolerado por los conejos durante el curso del estudio *in vivo* sin ningún problema para la salud. Se extrajeron las vejigas de los conejos en múltiples puntos temporales tras el implante, incluyendo un día, dos días, tres días, y seis días. Se relacionaron también las muestras de orina en el momento en el que se extrajeron las vejigas.

Las muestras de sangre, vejiga y orina se analizaron para determinar la concentración de lidocaína en plasma, el tejido de la vejiga, y la orina. La **FIG. 22** es una gráfica que ilustra la concentración de lidocaína en plasma con el tiempo para los diversos tratamientos, y la **FIG. 23** es la misma gráfica con el eje x modificado. En estas gráficas, se muestran los tratamientos de instilación con líneas punteadas y los tratamientos de dispositivos con líneas sólidas. La clave indica el peso de cada conejo junto con el tipo de tratamiento. La presentación de datos en la **FIG. 22** permite en general comparar los diversos tratamientos de instilación para los diversos tratamientos de implantes intravesicales, mientras que la presentación de datos en la **FIG. 23** permite comparar los diversos tratamientos de implantes intravesicales entre sí.

Tal como se muestra en la **FIG. 22**, la instilación de la solución de lidocaína dio como resultado un golpe inicial de concentración de lidocaína en plasma, pero la lidocaína no se detectó más tiempo en plasma después de un día. De esta manera, el tratamiento de instilación permite un súbito aumento en la concentración de lidocaína en plasma, pero este aumento se ve rápidamente seguido por un rápido declive. En el caso del conejo tratado mediante instilación de una solución de 55 mg/kg de lidocaína durante dos horas, la concentración punta en plasma excedió de 100 ng/ml, que está comprendida en el límite de tonicidad conocido en un factor de diez. Sin embargo, dichas concentraciones punta elevadas iniciales pueden ser necesarias para proporcionar un alivio entre instilaciones repetidas, incluso aunque sistémicamente sean indeseables.

La **FIG. 22** muestra que la concentración de lidocaína en plasma fue relativamente elevada en conejos tratados con el dispositivo implantado que en conejos tratados mediante instilación. Sin embargo, los conejos tratados mediante el dispositivo implantado mantuvieron una concentración de lidocaína en plasma relativamente mayor con el paso del tiempo.

La **FIG. 23** muestra que el dispositivo para tres días se ralentizó después de doce horas, lo que es consistente con los resultados obtenidos en el estudio de liberación *in vitro* del **Ejemplo 6**. El dispositivo para seis días, que tenía dos veces la carga útil del dispositivo para tres días, demostraron un perfil de liberación más extendido. Sin embargo, el dispositivo para seis días demostró un tiempo de inducción inicial, lo que es consistente con los resultados obtenidos en el estudio de liberación *in vitro* del **Ejemplo 6**. El tiempo de inducción es atribuible al tubo más grueso usado para el dispositivo para seis días, que se hidrató durante el tiempo de inducción para iniciar la liberación de lidocaína desde el dispositivo. Con todo, los resultados muestran que el depósito de lidocaína mediante un dispositivo implantado, cuando se compara para la administración mediante instilación, puede permitir concentraciones de lidocaína en plasma relativamente mayores con el paso del tiempo evitando concentraciones muy elevadas de lidocaína en plasma.

Debido a que el sitio diana para el tratamiento intravesical es el tejido de la vejiga, la concentración de lidocaína en el tejido de la vejiga es un índice más directo de la eficacia del tratamiento mediante un implante intravesical que la concentración en plasma. La **FIG. 24** muestra la concentración de lidocaína en el tejido de la vejiga en el tiempo para diversos tratamientos mediante implante intravesical. Se muestran las concentraciones de lidocaína en el tejido para un dispositivo para tres días en múltiples puntos temporales después del implante, incluyendo un día después del implante, dos días después del implante, y tres días después del implante. En otras palabras, el dispositivo no se retuvo necesariamente en la vejiga durante tres días. Se muestran también las concentraciones de lidocaína en el tejido para un dispositivo para seis días en el punto temporal de seis días después del implante. Como se muestra, el dispositivo para tres días presentó una concentración decreciente de lidocaína en el tejido en el curso de los tres días, mientras que el dispositivo para seis días presentó concentraciones de lidocaína en el tejido después de seis días que se compararon con las concentraciones de lidocaína en el tejido presentadas por el dispositivo para tres días después de un día. Las concentraciones de lidocaína en el tejido se midieron también un día después de la instilación intravesical, pero la concentración en el tejido estuvo por debajo del nivel de detección. Debe señalarse también que la concentración de lidocaína en el tejido está en el orden de microgramos por gramo de tejido.

La **FIG. 25** muestra la correlación entre la concentración de lidocaína en plasma y la concentración de lidocaína en tejido en implantes intravesicales. Se muestran también las correlaciones para los tratamientos de instilación un día después de la instilación, pero estas concentraciones son despreciables en comparación con los tratamientos de los tres dispositivos. Como se muestra, concentraciones mayores de lidocaína en plasma se asocian en general con concentraciones mayores de lidocaína en el tejido. Sin embargo, las concentraciones de lidocaína en el tejido son aproximadamente mil veces mayores que la de lidocaína en plasma, por tanto, la administración de un depósito de lidocaína mediante un dispositivo implantado puede proporcionar una exposición mayor al fármaco al tejido de la vejiga evitando a la vez una concentración muy elevada en plasma.

Se midió también la concentración de lidocaína en orina para dos animales que se trataron con el dispositivo para tres días y el dispositivo para seis días, respectivamente. En la **FIG. 26** se muestran los resultados. El tejido de la vejiga y las muestras de orina se recogieron tres días después del implante para el conejo que recibió el dispositivo para tres días y el implante después de seis días para el conejo que recibió el dispositivo para seis días. Como se muestra, el orden de magnitud de la concentración de lidocaína en orina fue comparable a la concentración de lidocaína en el tejido, que se comportan con los estudios *in vitro* descritos a continuación con referencia al **Ejemplo 9** y a la **FIG. 27** siguientes.

Ejemplo 9: Absorción *in vitro* de lidocaína en vejiga de rata

Se llevó a cabo un estudio en vejigas de rata para investigar el efecto del pH y el tiempo de absorción de la lidocaína en el urotelio de la vejiga. Se prepararon numerosas soluciones de lidocaína diferentes a partir de lidocaína en orina artificial y radiomarcada. Cada solución de lidocaína tenía una concentración de lidocaína tanto de 10^{-5} % (10^{-4} mg/ml) como de 1 % (10 mg/ml), y un pH que variaba de 4,0 a 8,5.

Se invirtieron las vejigas de rata para exponer el urotelio o el revestimiento interno de la vejiga. Las vejigas invertidas se colocaron en las soluciones de lidocaína, teniendo cada solución de lidocaína una concentración y pH diferentes. Se incubaron las vejigas en las soluciones de lidocaína durante una de las siguientes cantidades de tiempo: diez minutos, una hora, un día, tres días o cinco días. Después que expiró el tiempo de incubación designado, se retiró de cada vejiga la solución de lidocaína y se determinó la concentración de lidocaína en el tejido.

La **FIG. 27** es una gráfica que ilustra el efecto del pH sobre la absorción de la solución de lidocaína *in vitro* en el tejido de la vejiga de rata, durante periodos de tiempo de una hora y para un día. La gráfica pertenece a la solución de lidocaína que tiene solo un 1 % de concentración de lidocaína. Como se muestra, el pH de la solución de lidocaína afectó ligeramente la absorción de la lidocaína en el tejido de la vejiga después de una hora, pero el pH no afecta significativamente la absorción de lidocaína en el tejido de la vejiga después de una hora. Para cada vejiga, la meseta de concentración de tejido (o masa de lidocaína absorbida por masa de tejido de vejiga) fue aproximadamente de 10000 mg/kg o de un 1 %, que fue la concentración de lidocaína de la solución de lidocaína en la que se sumergió el tejido. Este resultado implica que la absorción tópica de lidocaína en la vejiga durante un periodo extendido de tiempo puede ser independiente del pH de la solución de lidocaína. Este resultado indica también que el tamponamiento de la solución de lidocaína puede no ser necesario para la absorción tópica de

lidocaína por el urotelio en una exposición a largo plazo en la vejiga.

5 La FIG. 28 es una gráfica que ilustra la concentración de lidocaína en el tejido en el tiempo, presentada durante los estudios llevados a cabo *in vitro* en vejiga de rata con soluciones de lidocaína a 10^{-5} % y al 1 % de pH variable. La gráfica muestra el efecto de la concentración de lidocaína y el pH sobre la absorción de la lidocaína en el tejido de vejiga de rata que tiene una concentración del 1 %. Como se muestra, la concentración de lidocaína en el tejido aumenta rápidamente (en aproximadamente diez minutos) y alcanza una meseta para las soluciones de lidocaína a 10^{-5} % y lidocaína al 1 %. Como se muestra, la concentración meseta de lidocaína en el tejido para la solución de lidocaína a 10^{-5} % está en el orden de 0,1 mg/kg) o 10^{-5} %, mientras que la concentración meseta de lidocaína en el tejido para la solución de lidocaína al 1 % está en el orden de 10000 mg/kg o 1 %. Este resultado muestra que el coeficiente de reparto par la solución de lidocaína en tejido a la solución de lidocaína es de aproximadamente la unidad para la absorción *in vitro* de la lidocaína en el urotelio. Una concentración mayor de lidocaína muestra una absorción mayor de lidocaína en el urotelio. Serán obvias modificaciones y variaciones de los métodos y dispositivos descritos en el presente documento para los expertos en la materia a partir de la anterior descripción detallada. Se pretende que dichas modificaciones y variaciones queden comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable para la administración controlada de un fármaco, que comprende
- 5 al menos un componente de depósito de fármacos (12, 82, 92, 122) que comprende un tubo elastomérico (30, 100, 110) y una formulación de fármaco situada en el interior del tubo, comprendiendo la formulación de fármaco un fármaco; y
- 10 un bastidor de retención de la vesícula (14, 80, 90) que comprende un alambre elastomérico (16, 102, 112, 120) que tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto y una región intermedia entre ellos, **caracterizado por que**
- 15 el componente del depósito de fármacos está unido a la región intermedia del bastidor de retención de la vesícula y donde el componente del depósito de fármacos y el bastidor de retención de la vesícula se pueden deformar juntos elásticamente entre una forma linealizada adecuada para su inserción en el cuerpo de un paciente y una forma en espiral adecuada para retener el dispositivo en el interior de una cavidad corporal del paciente.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el alambre elástico da lugar a que el dispositivo funcione como un resorte de tal manera que el dispositivo puede deformarse elásticamente en respuesta a una carga de compresión pero volverá de forma espontánea a la forma en espiral una vez que se elimina la carga.
- 20 3. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el componente del depósito de fármacos (12, 82, 92, 122) se extiende a lo largo de la longitud del bastidor de retención de la vesícula (14, 80, 90) sustancialmente paralelo al bastidor de retención de la vesícula, siendo deformables el componente del depósito de fármaco y el bastidor de retención de la vesícula entre un perfil relativamente bajo para el despliegue a través de la luz de un catéter o un citoscopio y un
- 25 perfil relativamente expandido para la retención intravesical, donde el alambre elástico tiene un módulo elástico suficiente para impedir que el dispositivo asuma la forma de perfil relativamente bajo una vez insertado en la vejiga de un paciente.
4. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el alambre elástico (16, 102, 112, 120) comprende un elastómero de módulo bajo.
- 30 5. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el alambre elástico (16, 102, 112, 120) comprende una aleación de níquel-titanio biocompatible, una aleación de titanio-molibdeno, u otra aleación superelástica o material con memoria de forma.
- 35 6. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el alambre elástico (16, 102, 112, 120) tiene un estado no comprimido que está enrollado en forma de dos o más bucles.
7. El dispositivo de la reivindicación 6, donde el primer y el segundo extremos del alambre elástico se unen en el interior de dichos dos o más bucles.
- 40 8. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el componente del depósito de fármacos (12, 82, 92, 122) es operable *in vivo* para dispensar el fármaco a una velocidad controlada.
- 45 9. El dispositivo de la reivindicación 8, donde el tubo elastomérico (30, 100, 110) está formado por una silicona permeable al agua u otro material permeable al agua.
10. El dispositivo de la reivindicación 8, donde el tubo elastomérico controla (30, 100, 110) la liberación del fármaco mediante ósmosis, difusión, o una de sus combinaciones.
- 50 11. El dispositivo de la reivindicación 8, donde el tubo elastomérico controla (30, 100, 110) la liberación del fármaco mediante ósmosis, y el tubo elastomérico comprende una o más aberturas (36) para dispensar el fármaco a una velocidad controlada.
- 55 12. El dispositivo de la reivindicación 8, donde el tubo elastomérico (30, 100, 110) es cilíndrico, con un diámetro interno entre aproximadamente 0,3 mm y aproximadamente 2 mm y un diámetro externo entre aproximadamente 0,6 mm y aproximadamente 3 mm.
- 60 13. El dispositivo de la reivindicación 8, donde el fármaco está en un núcleo de formulación de fármaco dispuesto en el interior de un canal central (32) del tubo elastomérico.
14. El dispositivo de la reivindicación 1, donde la formulación de fármaco está en forma sólida o semisólida.
- 65 15. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el fármaco comprende lidocaína, prilocaína, mepivacaína, ropivacaína, benzocaína, procaína, proparacaína, tetracaína, bupivacaína, o una combinación de las mismas

16. El dispositivo de la reivindicación 1, que es resorbible *in vivo*.
17. El dispositivo de la reivindicación 1, donde la porción del depósito de fármacos está sustancialmente alineada con el bastidor de retención de la vesícula a lo largo al menos de la región intermedia.
- 5 18. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, donde:
- el tubo elastomérico (30, 100, 110) es un tubo de silicona alargado, permeable al agua, que tiene un primer extremo y un segundo extremo opuesto,
- 10 la formulación del fármaco es un núcleo de formulación de fármaco sólido o semisólido en el interior del tubo, y el alambre elástico (16, 102, 112, 120) comprende un elastómero de módulo bajo o una aleación superelástica.
19. El dispositivo de la reivindicación 18, que tiene una forma de perfil alto en la que el alambre elástico se enrolla en dos o más bucles incapaces de pasar a través de la luz de un catéter o de un citoscopio y una forma de perfil bajo en la que el dispositivo es capaz de pasar a través de dicha luz del catéter o del citoscopio.
- 15 20. El dispositivo de las reivindicaciones 1 o 18, donde el alambre elástico tiene una constante de resorte entre 3 N/m y 60 N/m.
- 20 21. El dispositivo de las reivindicaciones 1 o 18, donde el fármaco comprende un agente anestésico local, heparina, hialuronato de sodio, glicosaminoglicanos, dimetilsulfóxido, oxibutina, mitomicina C, flavoxato, pentosán polisulfato de sodio, o una combinación de los mismos.
- 25 22. El dispositivo de las reivindicaciones 4 o 18, donde el elastómero de módulo bajo comprende silicona, poliuretano, un elastómero termoplástico estirénico, o un poli(glicerol-sebacato).

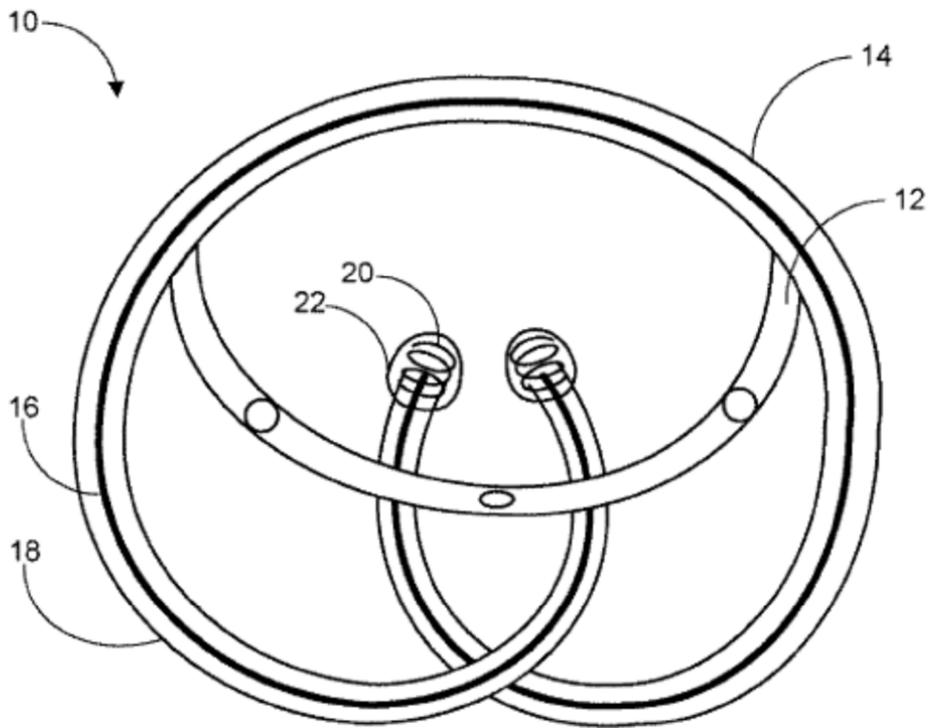


FIG. 1

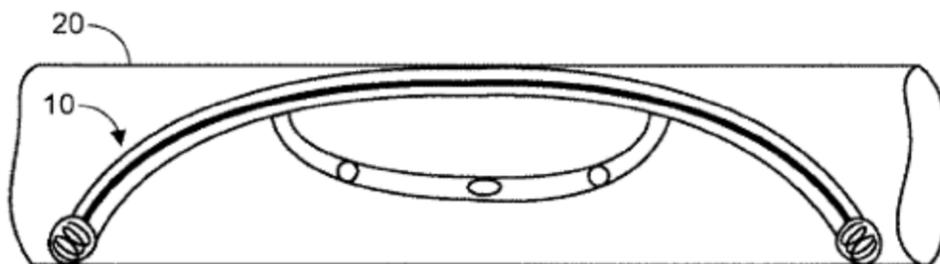


FIG. 2

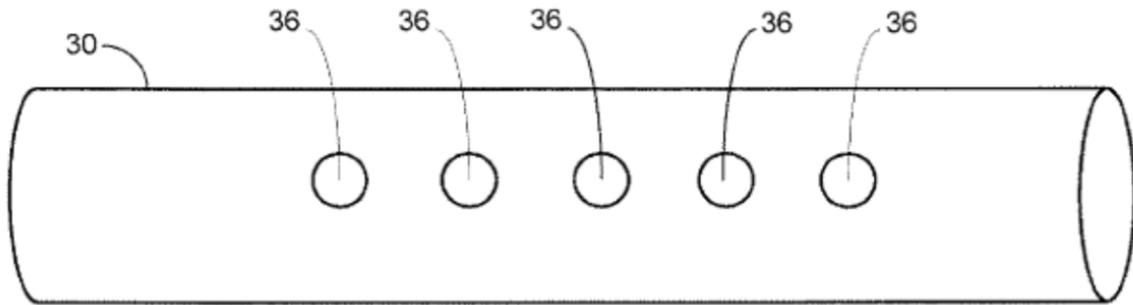


FIG. 3A

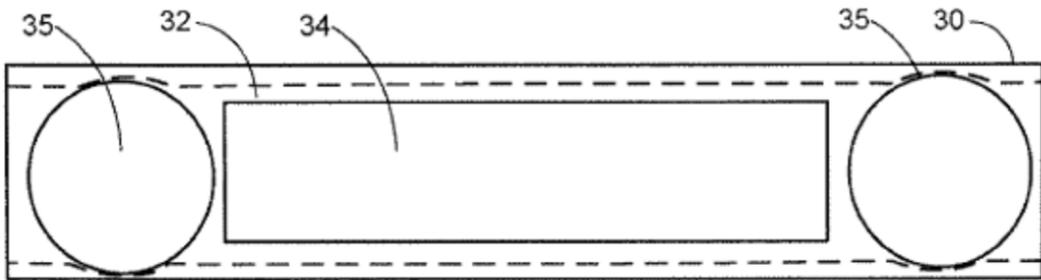


FIG. 3B

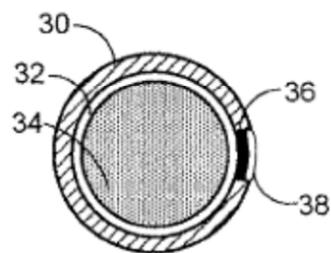


FIG. 3C

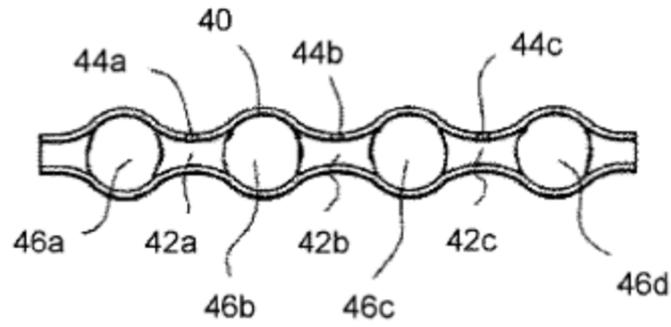


FIG. 4

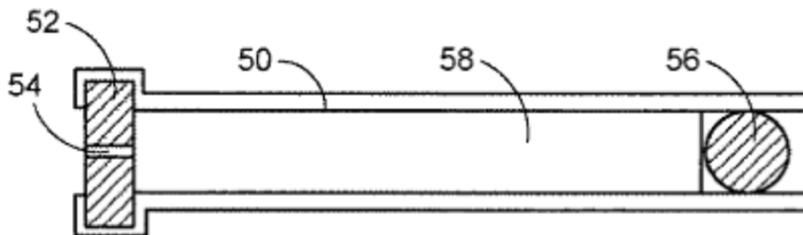


FIG. 5

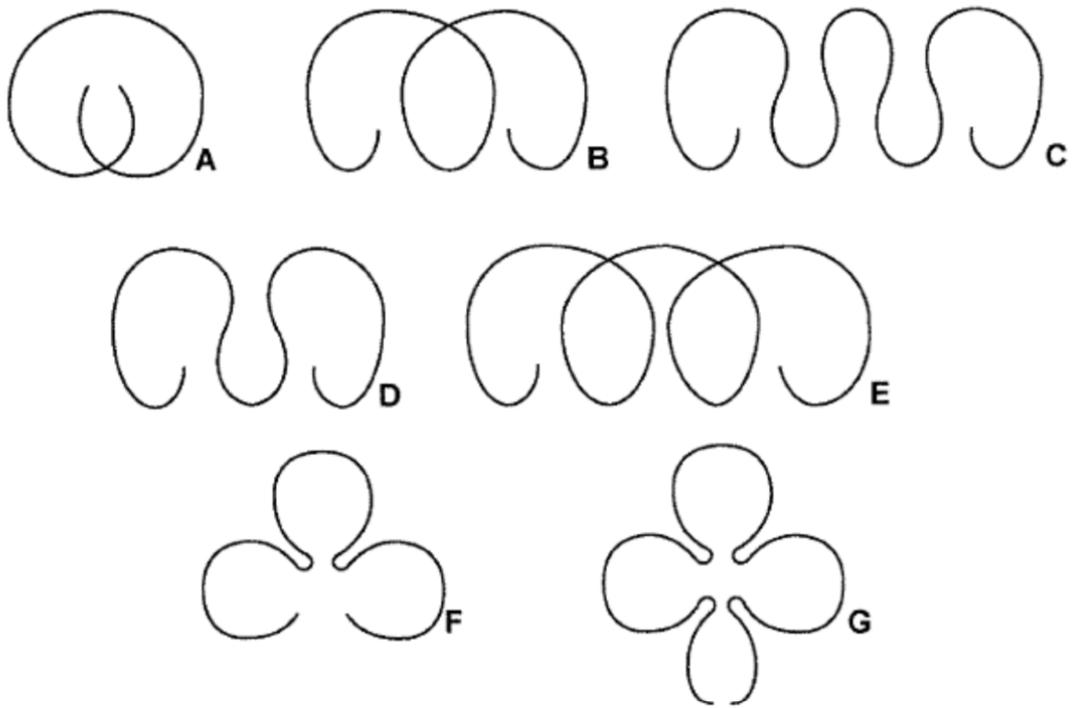


FIG. 6

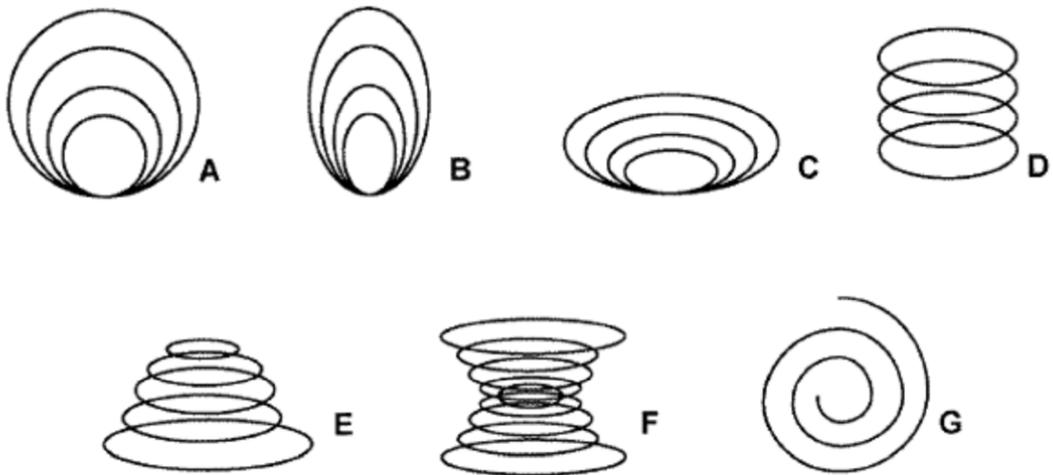


FIG. 7

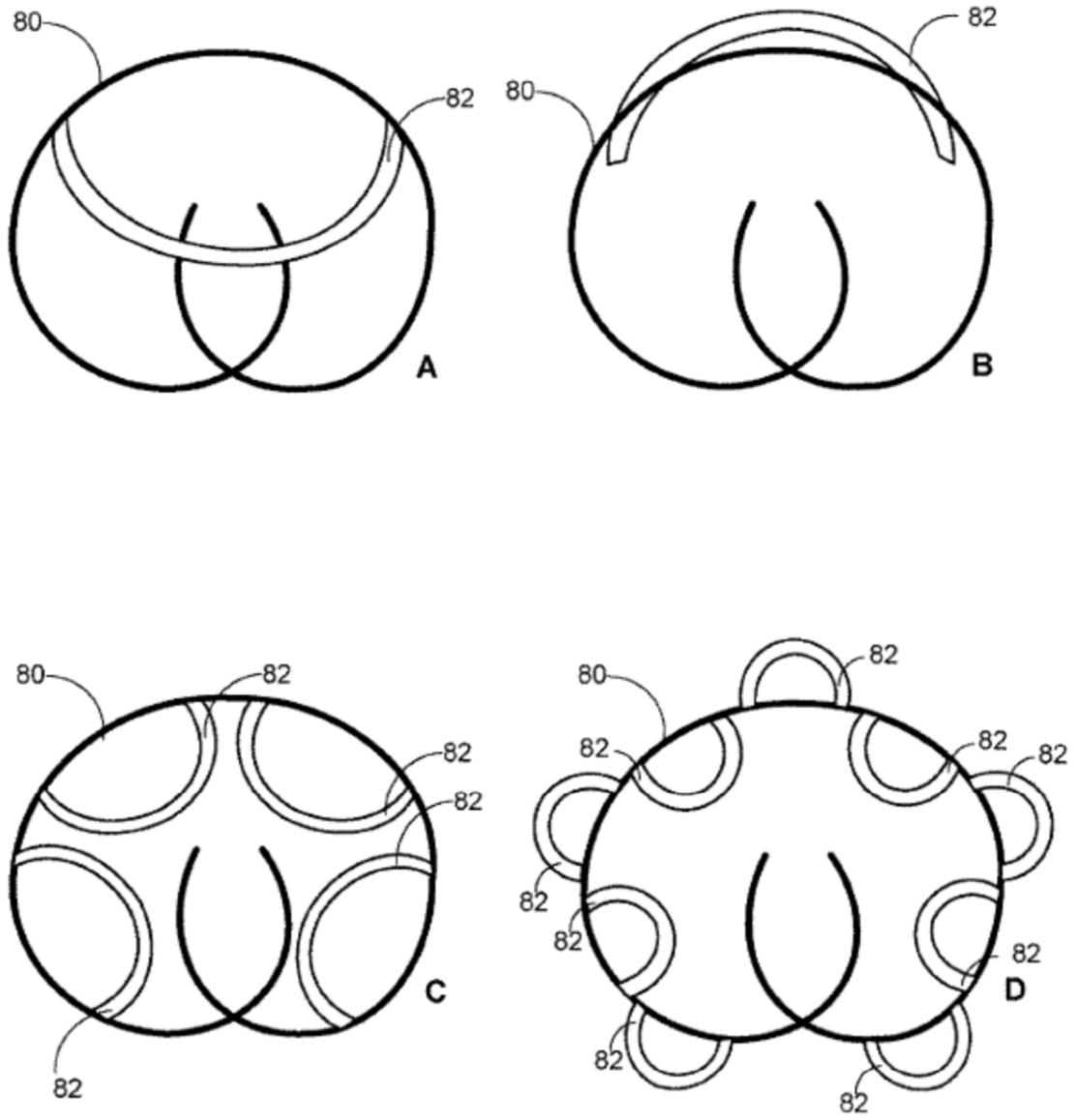


FIG. 8

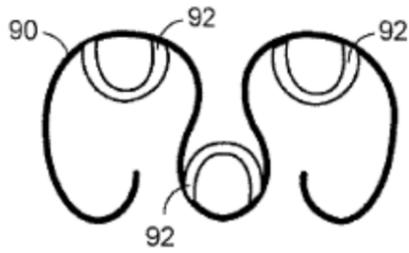


FIG. 9A

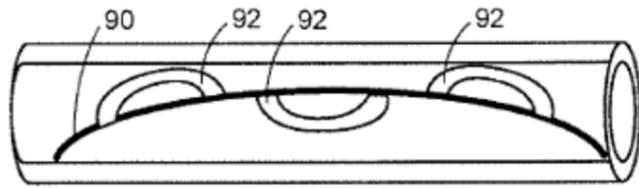


FIG. 9B

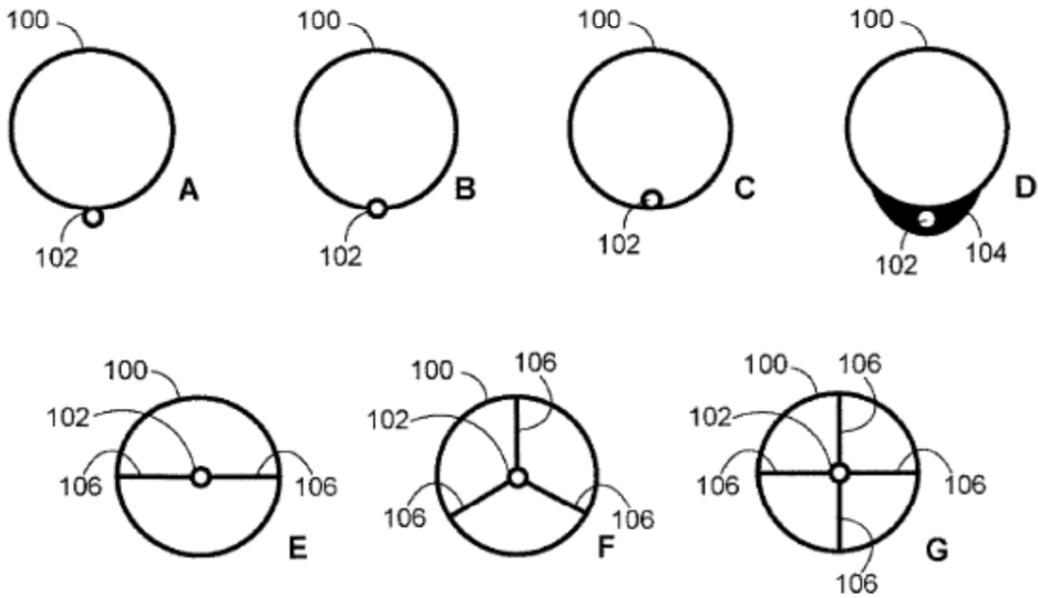


FIG. 10

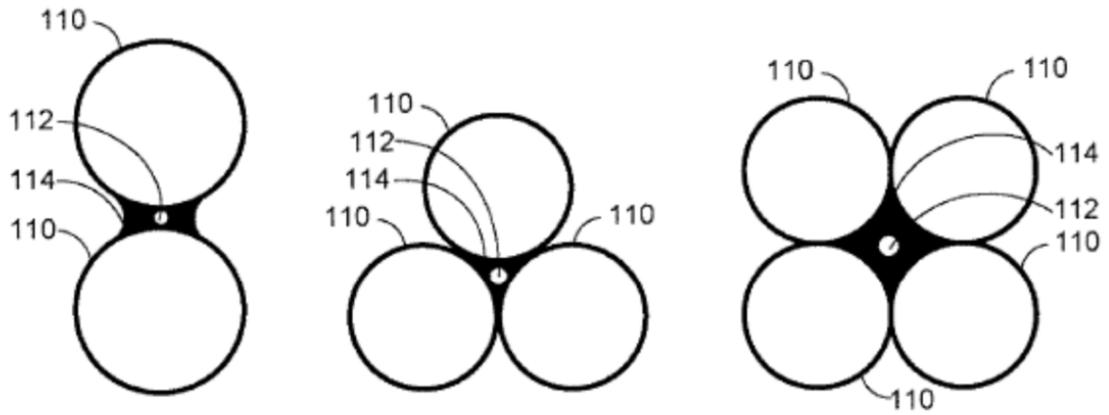


FIG. 11

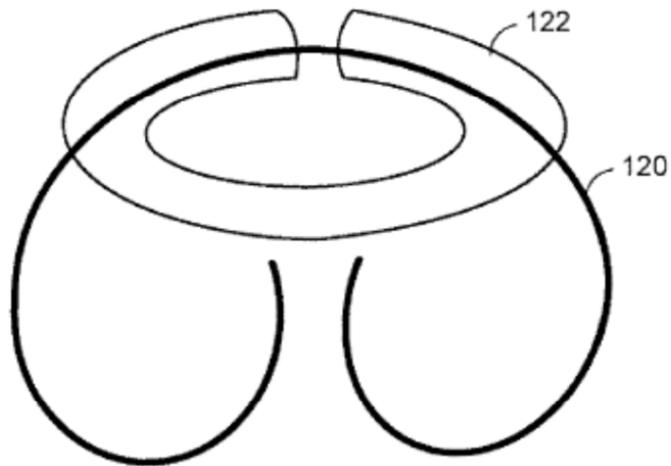


FIG. 12

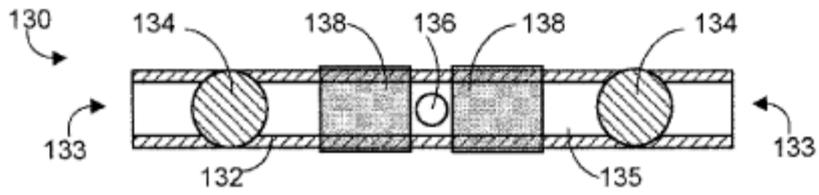


FIG. 13

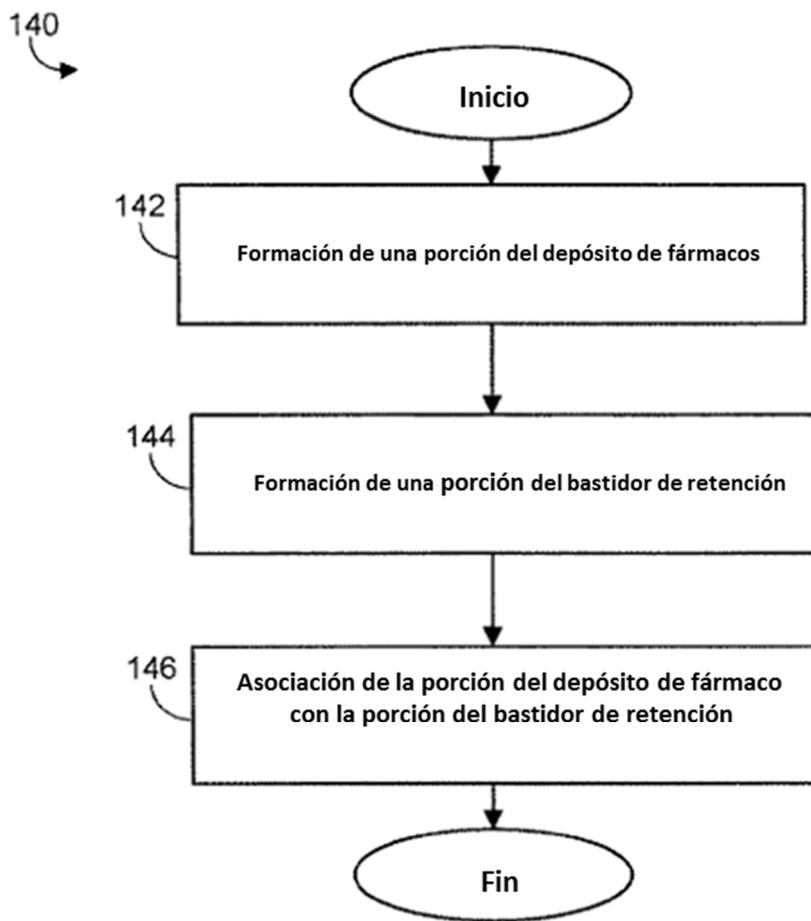


FIG. 14

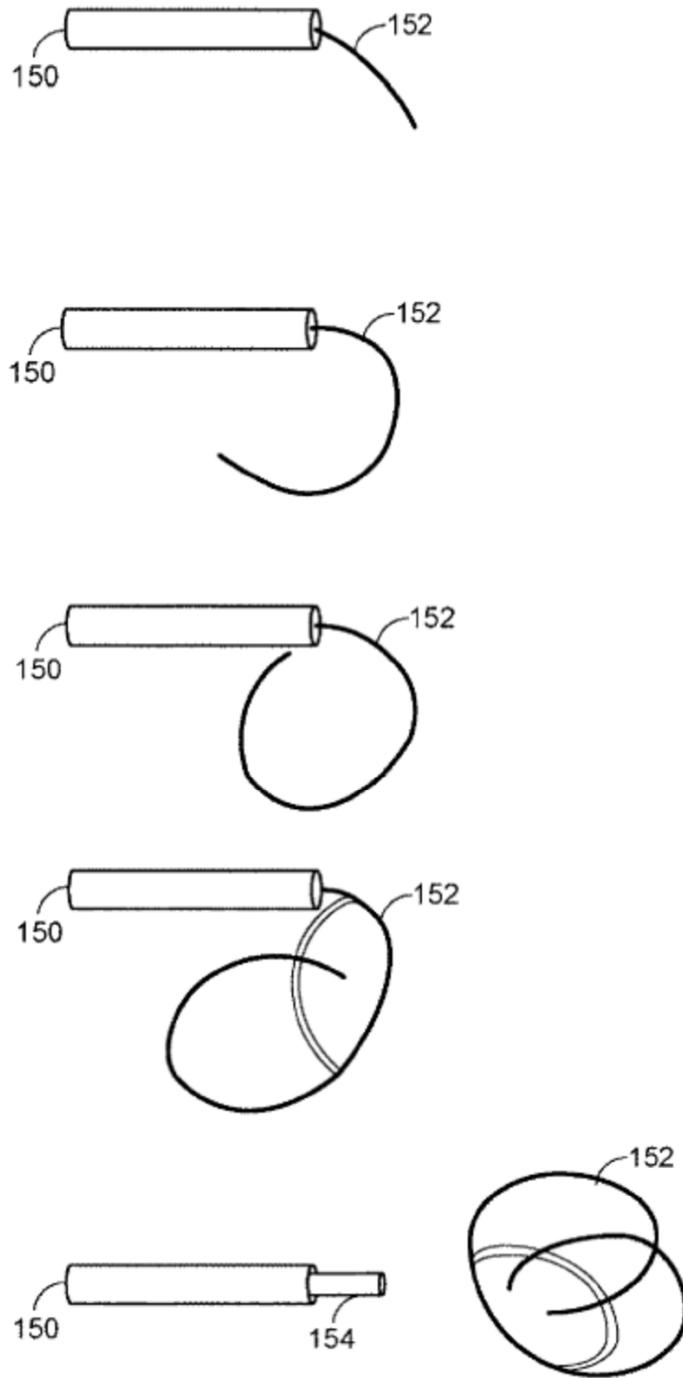


FIG. 15

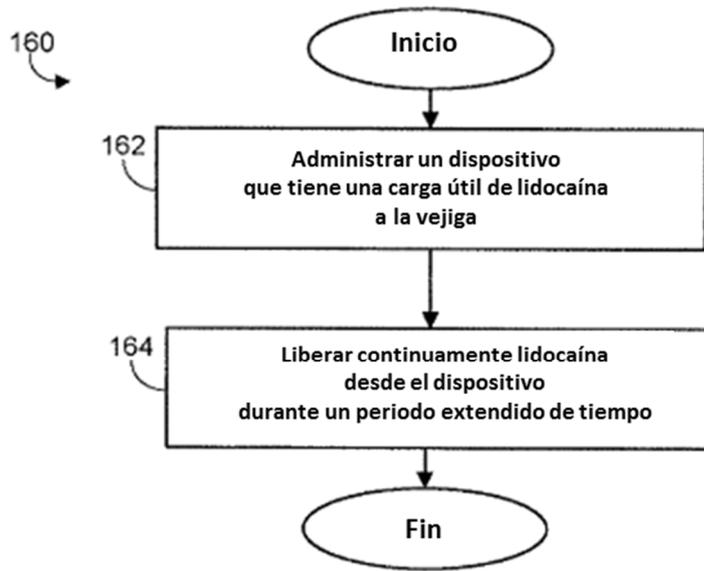


FIG. 16

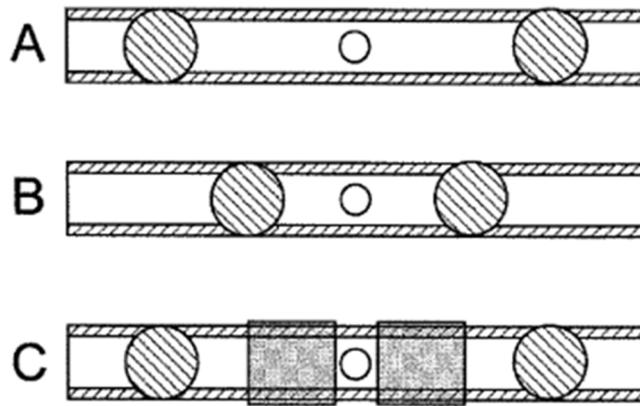


FIG. 17

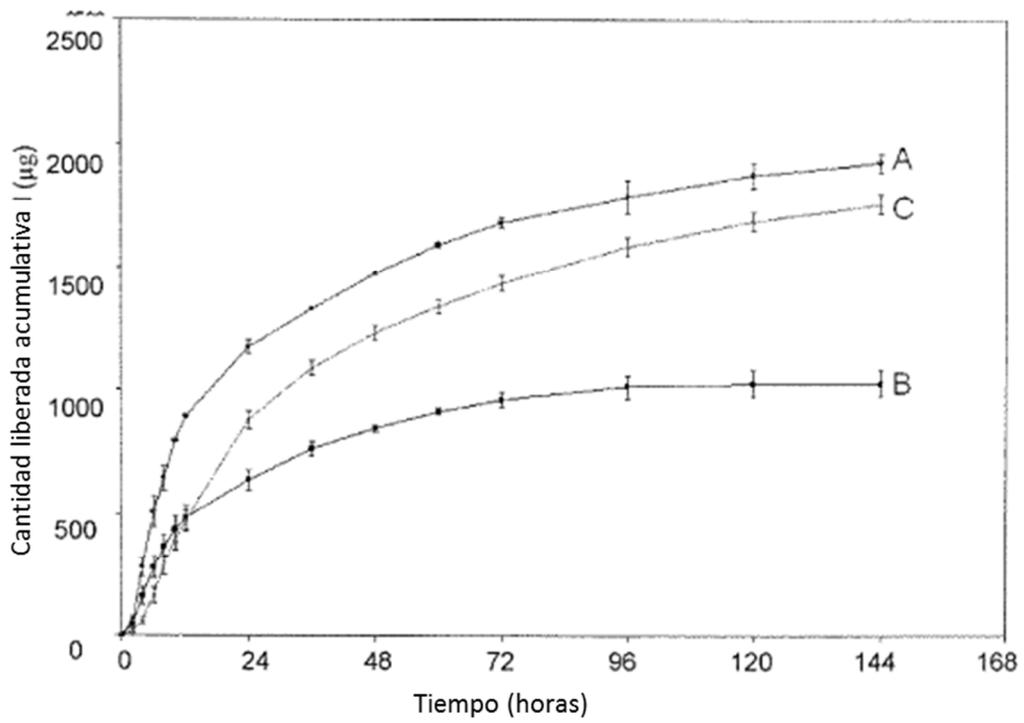


FIG. 18

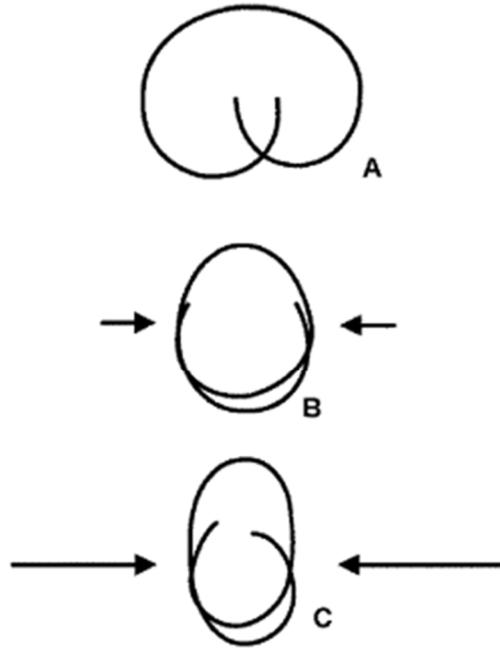


FIG. 19

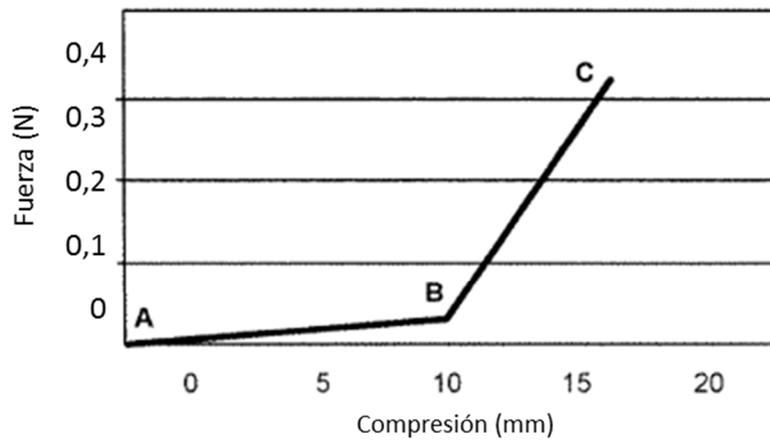


FIG. 20

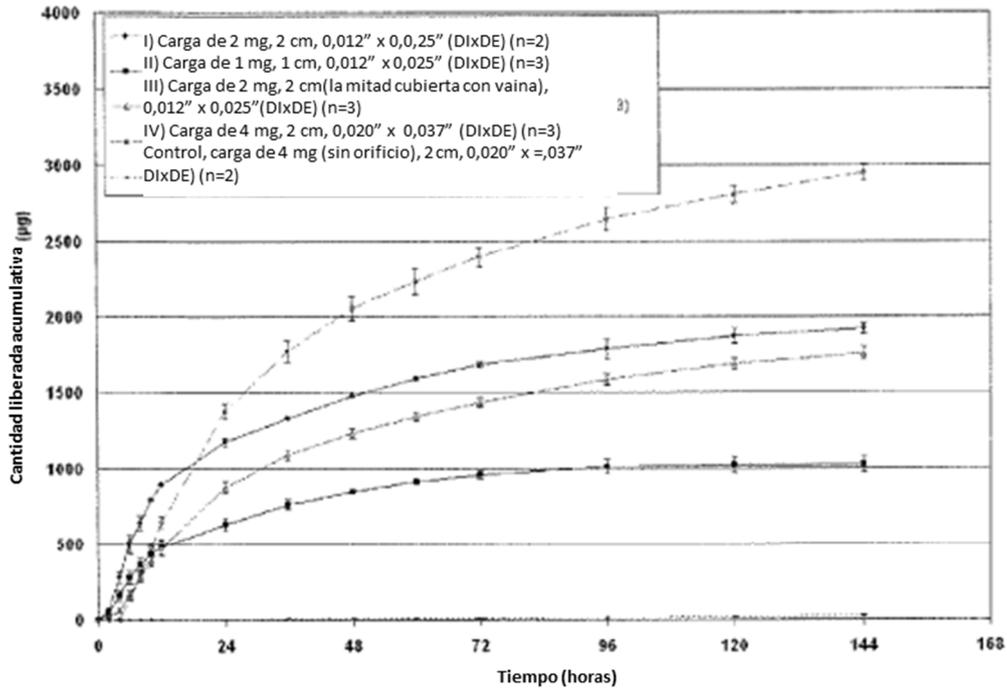


FIG. 21

1" = 2,54 cm

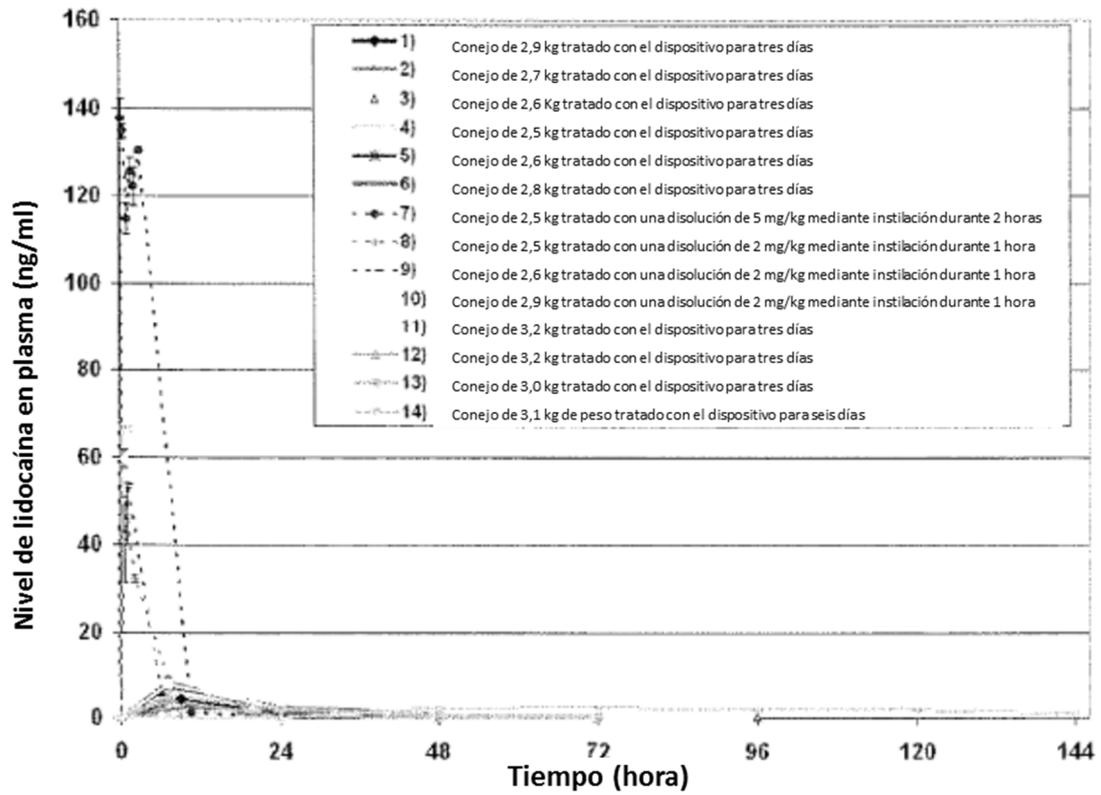


FIG. 22

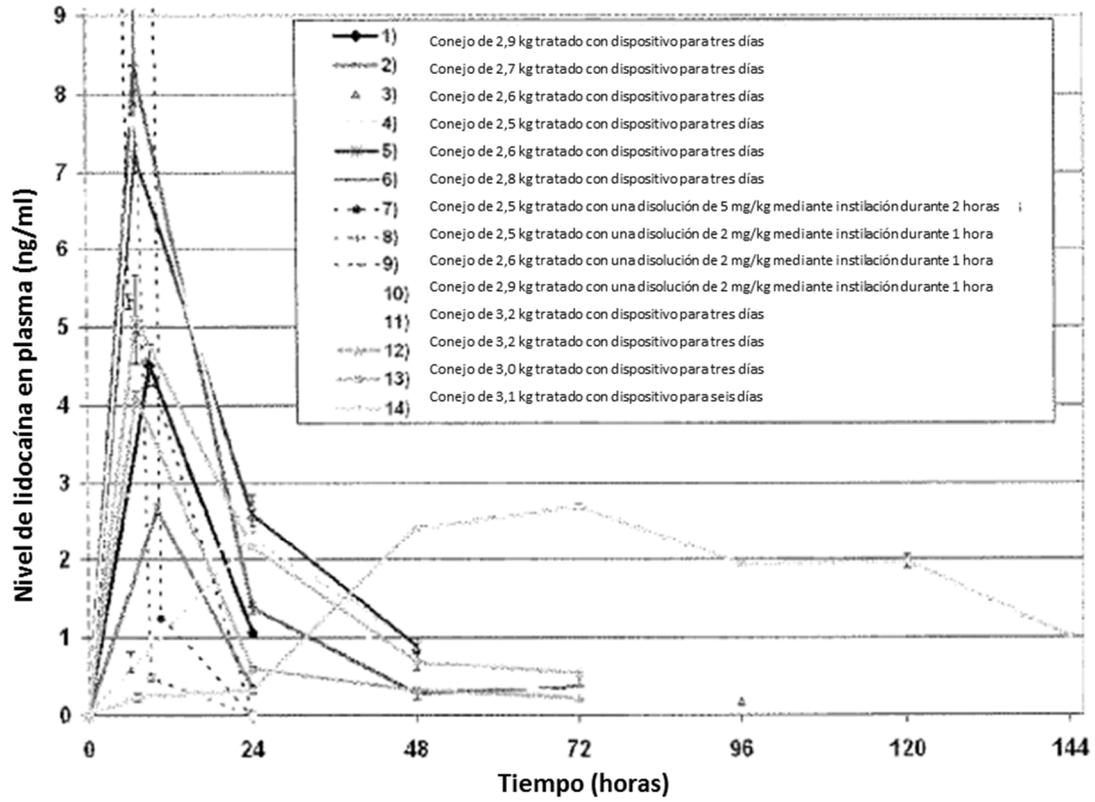
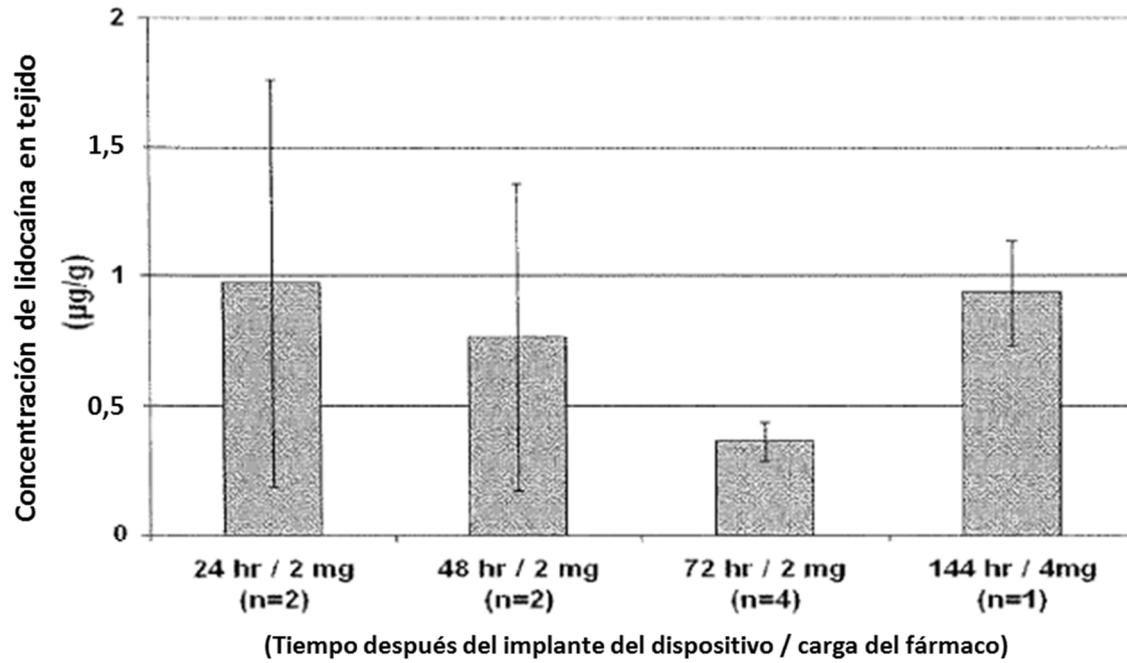


FIG. 23

**FIG. 24**

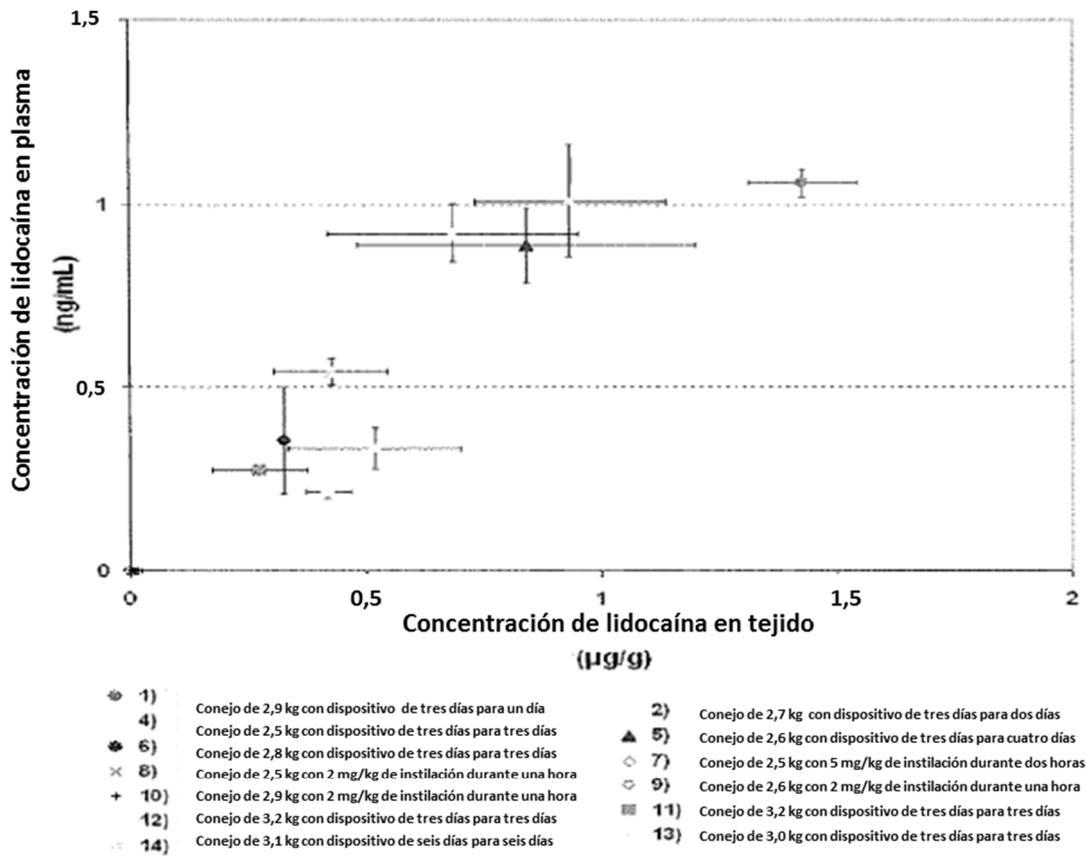


FIG. 25

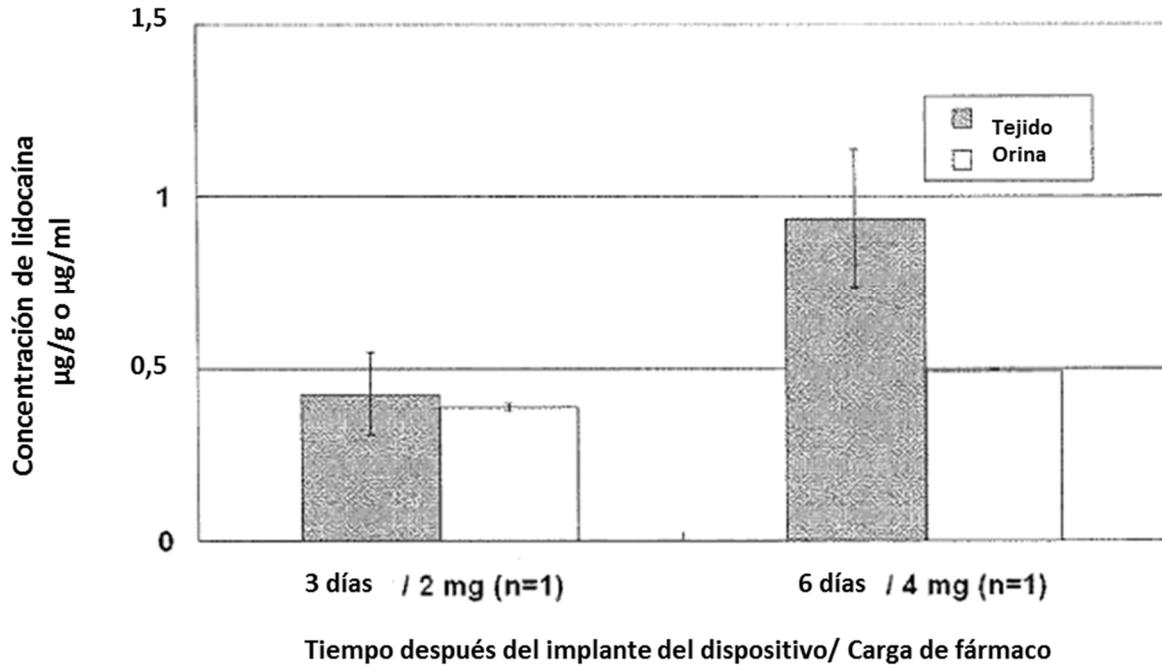


FIG. 26

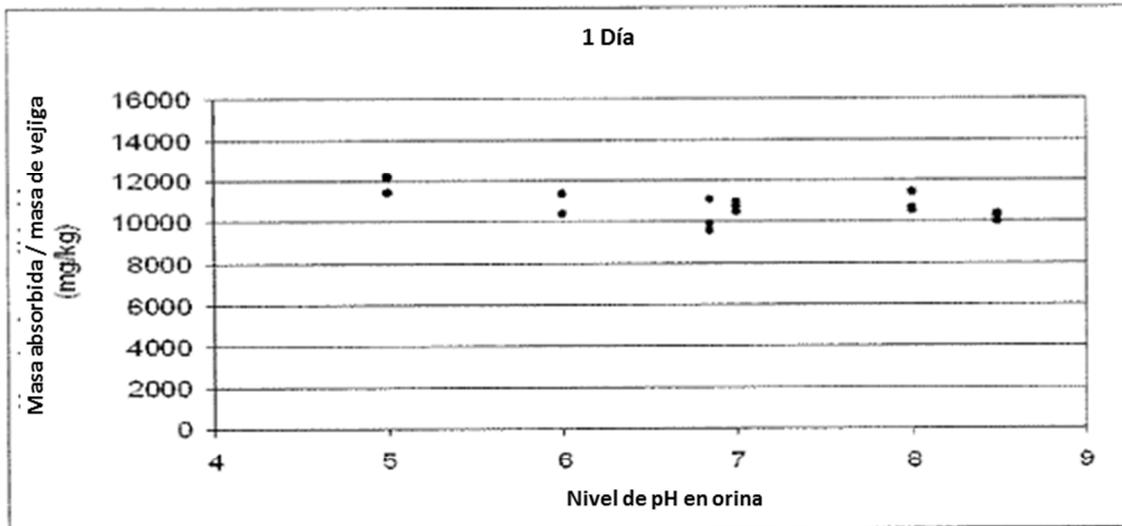
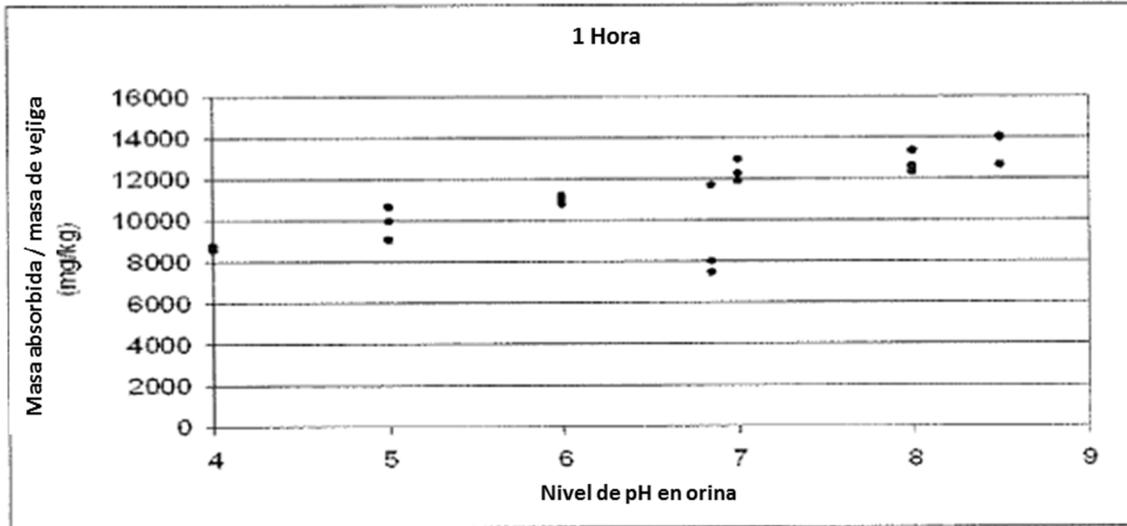


FIG. 27

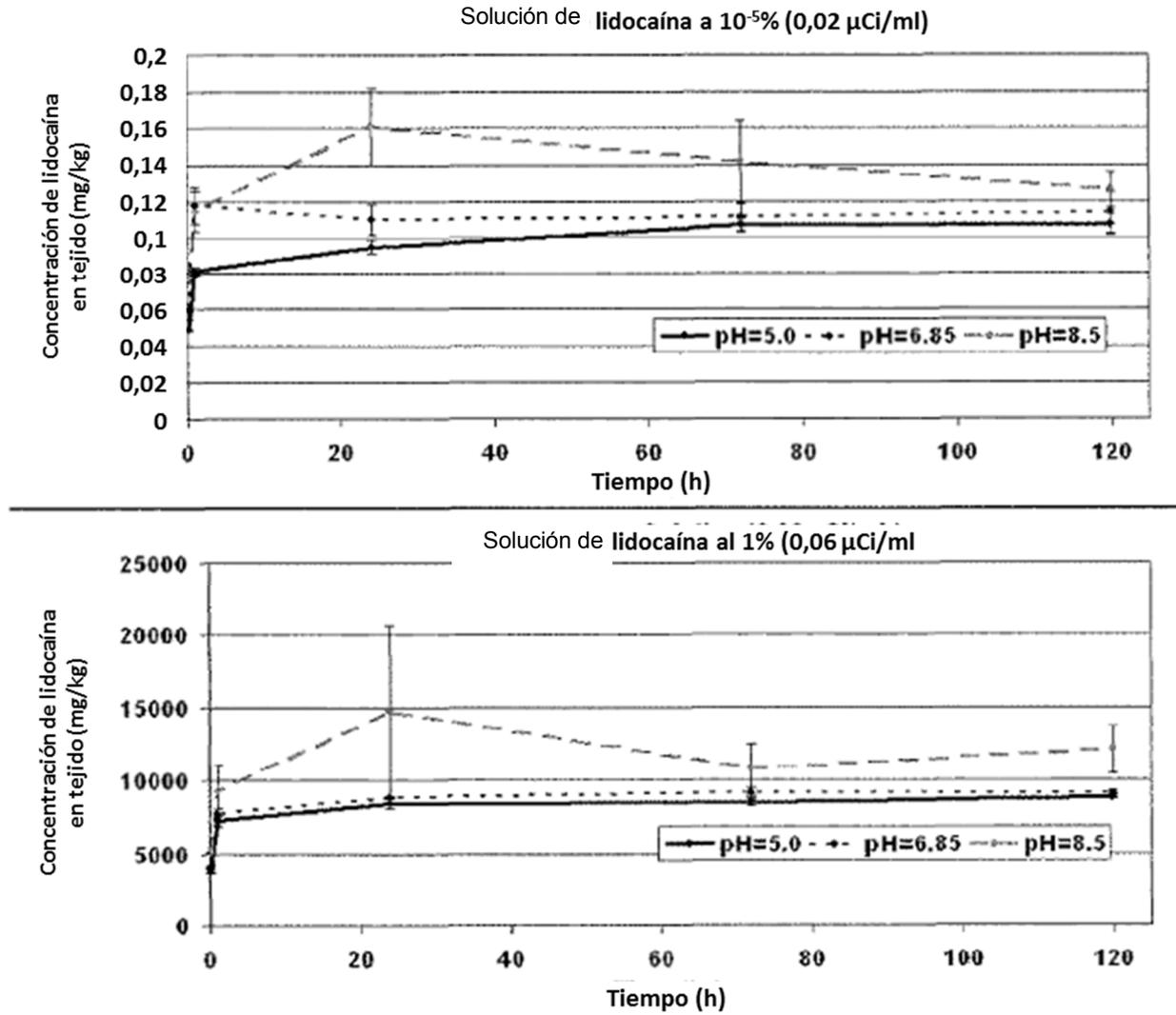


FIG. 28