

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 465**

51 Int. Cl.:

**D01D 5/00** (2006.01)

**D01D 5/34** (2006.01)

**D01F 1/10** (2006.01)

**A61M 5/142** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2009 E 09712148 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2250302**

54 Título: **Uso de microtubos de electro-hilado para suministrar un fármaco**

30 Prioridad:

**21.02.2008 US 64204**

**21.02.2008 US 64210**

**21.02.2008 US 64206**

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

**06.08.2014**

73 Titular/es:

**TECHNION RESEARCH AND DEVELOPMENT  
FOUNDATION, LTD. (100.0%)  
Senate House Technion City  
32000 Haifa, IL**

72 Inventor/es:

**ZUSSMAN, EYAL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 483 465 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**

Uso de microtubos de electro-hilado para suministrar un fármaco

**Solicitudes relacionadas**

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes Provisionales de EE.UU. núms. 61/064.210, 61/064.206 y 61/064.204 presentado el 21 de Febrero de 2008.

**Campo y fundamento de la invención**

La presente invención se refiere a un equipo para suministrar un medicamento (por ejemplo, un fármaco) o un agente diagnóstico a un sujeto y, más particularmente, aunque no exclusivamente, a un dispositivo de suministro de fármaco implantable.

- 10 Los fármacos se diseñan para proporcionar un efecto terapéutico en tipo(s) de célula(s) o tejido(s) enfermo(s) o dañado(s). Sin embargo, ocasionalmente, debido a la falta de especificidad celular, solubilidad limitada y/o pobre distribución del fármaco, se necesitan altas dosis de moléculas de fármaco para alcanzar un efecto terapéutico en células de un tejido de interés. A pesar de ser caro, la administración de altas concentraciones de fármaco puede ser nociva para las células/tejidos que no son diana. Por ejemplo, el tratamiento de cáncer de pulmón de célula pequeña con administración sistémica de fármacos de quimioterapia (por ejemplo, cisplatina y etopósido) se asocia con efectos secundarios tales como pérdida de pelo, malestar (nausea), fatiga, diarrea, úlceras en la boca y anemia. Además, la mayoría de fármacos y vehículos (por ejemplo, polímeros, liposomas, emulsiones, micro y nanopartículas) han limitado la capacidad de penetración de la barrera sangre-cerebro.

- 20 La formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), formación de imágenes por rayos X que incluye tomografía computarizada (CT) además de radiografía y fluoroscopia, son las modalidades más ampliamente usadas en la formación de imágenes de la medicina moderna. Los agentes de contraste usados para CT y MRI incluyen medios de contraste molecular pequeño (por ejemplo, menos que 1 kDa) (SMCM) tal como Gd-DTPA [un complejo de gadolinio con un agente quelante (ácido dietilentriamina-penta-acético; DTPA)], Gd-DTPA-BMA, Gd-DOTA, diatrizoato, lohexol, lopamidol, lodixano o medios de contraste de macromoléculas grandes (MMCM) con una piscina de sangre, distribución intravascular (véase por ejemplo, la Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 20070248547). Para la gammagrafía ósea, se usan trazadores radioactivos tales como tecnecio y yodo radiactivo ( $I^{123}$ ). Sin embargo, la exposición de todo el cuerpo (por ejemplo, por medio de administración intravenosa) a dichos agentes puede asociarse con efectos secundarios indeseados (por ejemplo, nausea, mareo) y puede además dar por resultado daño a largo plazo a las células sanas (por ejemplo, aumenta el riesgo de cáncer).

- 30 Varios medios para el suministro de un fármaco a un tejido de interés están disponibles. Por ejemplo, los fármacos pueden administrarse por medio de una línea central (es decir, un tubo que se inserta bajo la piel en una vena por encima del corazón), un catéter (por ejemplo, por inyección abdominal de quimioterapia en cáncer de ovario), una aguja o un depósito de fármaco implantado con medios de inyección (por ejemplo, un catéter con una bomba de infusión o mecánica). Además, el sistema de perfusión hepática percutánea (PHP) (Delcath system, NY, USA), compuesto de catéteres y filtros, se desarrolló para la administración de quimioterapia al hígado. Infunde el fármaco directamente al hígado por medio de la arteria hepática, filtra el efluente venoso del hígado fuera del cuerpo y devuelve la sangre filtrada a la vena yugular.

La fabricación de estructuras huecas nanoscópicas y microscópicas tales como tubos de polímero recibe creciente atención debido a la potencial aplicación de tubos en la liberación de fármacos.

- 40 La Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 20060142466 describe un material de nanotubo de carbono polimérico para suministro de fármacos.

El procedimiento de electrohilado es bien conocido por producir nanofibras y nanofibras poliméricas en particular (Reneker DH., et al., 2006; Ramakrishna S., et al., 2005; Li D., et al., 2004; documento PCT WO 2006/106506 al presente inventor).

- 45 Los métodos de fabricación de tubos por electrohilado incluyen el procedimiento TUFT (Bognitzki et al. 2000) que usa las nanofibras de electrohilado como plantillas; la modificación del procedimiento TUFT que usa el procedimiento sol-gel (Caruso et al., 2001); por co-electrohilado de dos diferentes disoluciones para producir nanofibras de núcleo-carcasa (Sun Z., et al., 2003; Yu JH., et al., 2004; Huang ZM., et al., 2006; Jiang H., et al., 2005; Zhang YZ., et al., 2006) seguido por la eliminación selectiva del núcleo (Li D., et al., 2004; Li D., et al., 2005; Zussman E., et al., 2006); y producción de fibras huecas introduciendo un líquido que contiene un polímero a un material de plantilla poroso, y eliminación de la plantilla seguido por solidificación de polímero (solicitud de patente de EE.UU. núm. 20060119015 a Wehrspohn R., et al.).

- 55 Los estudios muestran que el co-electrohilado de dos disoluciones poliméricas que son suficientemente viscosas, hilables e inmiscibles puede dar por resultado fibras sólidas de núcleo-carcasa (es decir, fibras rellenas y fibras no huecas) (Li D., et al., 2006; Loscertales IG., et al., 2002; Loscertales IG., et al., 2004). Sun Z et al. (2003) mostró que

aunque pueden alcanzarse nanofibras de núcleo-carcasa hechas de disoluciones miscibles este procedimiento es menos controlable ya que la difusión mutua puede tener lugar en el cono de Taylor y durante el estiramiento por chorro.

- 5 El documento PCT/IB2007/054001 al presente inventor describe métodos para producir microtubos de electrohilado (es decir, fibras huecas) que pueden rellenarse adicionalmente con líquidos y usarse como sistemas de microfluído.

### Compendio de la invención

- 10 Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención se proporciona un equipo para el suministro de un medicamento o un agente diagnóstico, que comprende: (i) un elemento de acoplamiento, y (ii) un microtubo de infusión que comprende una carcasa de electrohilado y una cobertura de electrohilado sobre una superficie interna de la carcasa.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención se proporciona un equipo para el suministro de un medicamento o un agente diagnóstico, que comprende: (i) un depósito que comprende el medicamento, y (ii) un microtubo de infusión que comprende una carcasa de electrohilado y una cobertura de electrohilado sobre una superficie interna de la carcasa.

- 15 También se describe un método de suministro de un medicamento o un agente diagnóstico a un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) introducir un microtubo configurado para suministrar el medicamento o el agente diagnóstico en el sujeto, el microtubo comprende una carcasa de electrohilado y una cobertura de electrohilado sobre una superficie interna de la carcasa; y (b) administrar el medicamento o el agente diagnóstico a través del microtubo, suministrando así el medicamento o el agente diagnóstico al sujeto.

- 20 Según algunas realizaciones de la invención, el microtubo está unido a un elemento de acoplamiento.

Según algunas realizaciones de la invención, el microtubo está conectado a un depósito que comprende el medicamento o el agente diagnóstico.

Según algunas realizaciones de la invención, el depósito está conectado a una bomba.

Según algunas realizaciones de la invención, el depósito está conectado a o comprende un filtro.

- 25 Según algunas realizaciones de la invención, el elemento de acoplamiento está unido al microtubo de infusión.

Según algunas realizaciones de la invención, el equipo además comprende un depósito que comprende el medicamento o el agente diagnóstico.

Según algunas realizaciones de la invención, el depósito está conectado al elemento de acoplamiento.

Según algunas realizaciones de la invención, el equipo además comprende una bomba.

- 30 Según algunas realizaciones de la invención, el equipo además comprende un filtro.

Según algunas realizaciones de la invención, el equipo además comprende un elemento de acoplamiento unido al microtubo de infusión.

Según algunas realizaciones de la invención, el elemento de acoplamiento está conectado al depósito.

- 35 Según algunas realizaciones de la invención, el microtubo se produce por co-electrohilado de dos disoluciones poliméricas a través de capilares co-axiales, en donde una primera disolución polimérica de las dos disoluciones poliméricas es para formar una carcasa del microtubo y una segunda disolución polimérica de las dos disoluciones poliméricas es para formar una cubierta sobre una superficie interna de la carcasa, la primera disolución polimérica se selecciona solidificando más rápido que la segunda disolución polimérica y un disolvente de la segunda disolución polimérica se selecciona incapaz de disolver la primera disolución polimérica.

- 40 Según algunas realizaciones la etapa (b) del método se efectúa antes de la etapa (a).

Según algunas realizaciones, la etapa (b) del método se efectúa después de la etapa (a).

Según algunas realizaciones, la introducción se efectúa implantando el microtubo en un sujeto que lo necesita.

Según algunas realizaciones, la implantación se efectúa a o en la proximidad a un tejido de interés.

Según algunas realizaciones, la administración se efectúa por medio de una abertura del microtubo.

- 45 Según algunas realizaciones de la invención, el depósito es un depósito implantable.

Según algunas realizaciones de la invención, el depósito está unido en una piel del sujeto que lo necesita.

Según algunas realizaciones de la invención, el medicamento comprende un fármaco.

Según algunas realizaciones de la invención, el fármaco es soluble en una disolución acuosa.

Según algunas realizaciones de la invención, la carcasa de electrohilado está formada de una primera disolución polimérica y la cubierta de electrohilado está formada de una segunda disolución polimérica.

- 5 Según algunas realizaciones de la invención, la primera disolución polimérica solidifica más rápido que la segunda disolución polimérica.

Según algunas realizaciones de la invención, un disolvente de la segunda disolución polimérica es incapaz de disolver la primera disolución polimérica.

- 10 Según las mismas realizaciones de la invención, la carcasa de electrohilado comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(e-caprolactona) (PCL), poli(etilenglicol), poliláctido, poliglicólido, poli(láctido-coglicólido), poli(óxido de etileno), poli(caprolactona), colágeno, albúmina, alginato, quitosano, almidón, ácido hialurónico, y mientras la cubierta de electrohilado comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poliláctido poliglicólido, poli(láctido-coglicólido), poli(óxido de etileno), alginato, almidón, ácido hialurónico.

- 15 Según algunas realizaciones de la invención, un disolvente de la primera disolución polimérica evapora más rápido que un disolvente de la segunda disolución polimérica.

Según algunas realizaciones de la invención, el electrohilado se efectúa usando un colector rotatorio.

Según algunas realizaciones de la invención, un disolvente de la segunda disolución polimérica es capaz de evaporar a través de la superficie interna de la carcasa.

- 20 Según algunas realizaciones de la invención, la segunda disolución polimérica es capaz de humedecer la superficie interna de la carcasa.

Según algunas realizaciones de la invención, un espesor de la carcasa es de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 20 micrómetros.

- 25 Según algunas realizaciones de la invención, un diámetro interno del microtubo es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 20 micrómetros.

- 30 Según algunas realizaciones de la invención, las disoluciones poliméricas primera y segunda se seleccionan del grupo que consiste en: 10% de poli(e-caprolactona) (PCL) en cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) y dimetilformamida (DMF) (80:20 en peso) como la primera disolución polimérica y 4% de poli(óxido de etileno) (PEO) en agua (H<sub>2</sub>O) y etanol (60:40 en peso) como la segunda disolución polimérica, 10% de PCL en CHCl<sub>3</sub> y DMF (80:20 en peso) como la primera disolución polimérica y 6% de PEO en H<sub>2</sub>O y etanol (60:40 en peso) como la segunda disolución polimérica, 9% de PCL en CHCl<sub>3</sub> y DMF (90:10 en peso) como la primera disolución polimérica y 7% de PEO en H<sub>2</sub>O como la segunda disolución polimérica y 9% de poli(alcohol de vinilo) (PVA) en agua y etanol (50:50 en peso) como la segunda disolución polimérica.

Según algunas realizaciones de la invención, la primera disolución polimérica comprende polietilenglicol (PEG).

- 35 Según algunas realizaciones de la invención, la carcasa comprende poros.

Según algunas realizaciones de la invención, las disoluciones poliméricas primera y segunda son biocompatibles.

Según algunas realizaciones de la invención, el microtubo comprende una longitud de aproximadamente 5-20 centímetros (cm).

Según algunas realizaciones de la invención, el microtubo comprende una pluralidad de microtubos.

- 40 Según algunas realizaciones de la invención, la pluralidad de microtubos está unida a un elemento de acoplamiento.

Según algunas realizaciones de la invención, la pluralidad de microtubos está conectada a un depósito que comprende el medicamento o el agente diagnóstico.

Según algunas realizaciones de la invención, la pluralidad de microtubos está conectada a una pluralidad de depósitos.

- 45 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y/o científicos usados en esta memoria tienen el mismo significado como se entiende normalmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta memoria pueden usarse en la práctica o ensayo de realizaciones de la invención, métodos ejemplares y/o materiales se describen

posteriormente. En caso de conflicto, la memoria de patente, incluyendo definiciones, controlará. Además, los materiales, métodos y ejemplos son ilustrativos solo y no se pretende que sean necesariamente limitantes.

5 La implementación del método y/o sistema de realizaciones de la invención puede implicar la realización o complejión de tareas seleccionadas manualmente, automáticamente o una combinación de los mismos. Además, según la instrumentación y equipo real de realizaciones del método y/o sistema de la invención, varias tareas seleccionadas podrían implementarse por hardware, por software o por firmware o por una combinación de los mismos usando un sistema operativo.

10 Por ejemplo, el hardware para realizar tareas seleccionadas según realizaciones de la invención podría implementarse como un chip o un circuito. Como software, las tareas seleccionadas según las realizaciones de la invención podrían implementarse como una pluralidad de instrucciones de software que se ejecutan mediante un ordenador usando cualquier sistema operativo adecuado. En una realización ejemplar de la invención, una o más tareas según realizaciones ejemplares del método y/o sistema como se describe en esta memoria se realizan mediante un procesador de datos, tal como una plataforma de computación para ejecutar una pluralidad de instrucciones. Opcionalmente, el procesador de datos incluye una memoria volátil para almacenar instrucciones y/o datos y/o un almacenaje no volátil, por ejemplo, un disco duro magnético y/o medios extraíbles, para almacenar instrucciones y/o datos. Opcionalmente, una conexión de red se proporciona también. Una pantalla y/o un dispositivo de entrada de usuario tal como un teclado o ratón se proporcionan opcionalmente también.

### Breve descripción de los dibujos

20 Algunas realizaciones de la invención se describen en esta memoria, por medio de ejemplo solo, con referencia a los dibujos que la acompañan. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se destaca que los particulares se muestran por medio de ejemplo y con propósitos de exposición ilustrativa de realizaciones de la invención. A este respecto, la descripción tomada con los dibujos hace evidente a los expertos en la técnica como puede practicarse las realizaciones de la invención.

En los dibujos:

25 Las FIG. 1A-B son micrografías de barrido electrónico (SEM) que representan los microtubos comprendidos en el equipo según algunas realizaciones de la invención. Se muestran secciones transversales a través de la red capilar formada por los microtubos de electrohilado. Los microtubos se formaron de disolución de PCL como una primera disolución polimérica (para la carcasa) y disolución de PEO como una segunda disolución polimérica (para la cobertura sobre la superficie interna de la carcasa). FIG. 1A – el aumento es X 5000, tamaño de barra = 5  $\mu\text{m}$ ; FIG. 30 1B – el aumento es X 1000, tamaño de barra = 20  $\mu\text{m}$ .

La FIG. 2 es una imagen con microscopio de fluorescencia que representa el suministro de agente diagnóstico según algunas realizaciones de la invención. Los microtubos (con una carcasa de electrohilado y una cobertura de electrohilado sobre la superficie interna de la carcasa) se rellenaron (usando una capilaridad) con una disolución acuosa que contiene 2% de rodamina. Anotar la presencia de moléculas de rodamina (señal roja) en la red de microtubo. El diámetro interno de los microtubos (capilares) es 5-15 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ). El aumento es X 500. 35

La FIG. 3A representa una realización ejemplar de un dispositivo para suministrar un agente activo según una realización de la invención. El dispositivo 10 incluye el microtubo 14 unido al elemento de acoplamiento 12 por medio de un extremo de abertura del microtubo 14 mientras se permite fluir líquido a través del elemento de acoplamiento 12 en el microtubo 14.

40 La FIG. 3B representa una realización ejemplar de un sistema para el suministro de un agente activo según una realización de la invención. El sistema 100 está compuesto del microtubo 14, mientras el elemento de acoplamiento 12 está conectado al tubo 16 (por ejemplo, un catéter, una cánula, una aguja). El tubo 16 puede contactar con el microtubo 14 o estar cerca del microtubo 14 de manera que el líquido que fluye en el tubo 16 puede entrar en el microtubo 14 por difusión y/o capilaridad.

45 La FIG. 4A representa una realización ejemplar de un sistema para suministrar un agente activo según una realización de la invención. El sistema 200 comprende el depósito 18 que está en comunicación fluida con el microtubo 14. La unión del microtubo 14 al depósito 18 es a través del elemento de acoplamiento 12 cuando la comunicación fluida se mantiene. El depósito 18 puede incluir el precinto 22 formado de un material perforable. La bomba 20 puede incluir una válvula controlada eléctricamente 24 (operada mediante una fuente de energía) que está asociada con la bomba 20 para dispensar medicamento 40 o agente diagnóstico 50 desde el depósito 18. 50

La FIG. 4B representa una realización ejemplar de un sistema para suministrar un agente activo según una realización de la invención. El sistema 300 comprende depósito de fármaco 18 que contiene agente activo 40 o 50. El depósito de fármaco 18 está en comunicación fluida con el tubo 16. El tubo 16 está también en comunicación fluida con el elemento de acoplamiento 12, que está conectado al microtubo 14, mientras se mantiene la comunicación fluida. 55

La FIG. 4C representa una realización ejemplar de un sistema para suministrar un agente activo según una realización de la invención. El sistema 400 que tiene una pluralidad de depósitos 18 que comprenden cada uno agente activo distintivo 40 o 50 mientras estaba en comunicación fluida con microtubo 14 de red de microtubo 26.

#### Descripción de realizaciones específicas de la invención

5 La presente invención se refiere a equipos para el suministro de un medicamento o un agente diagnóstico a un sujeto y, más particularmente, aunque no exclusivamente, al uso de microtubos de electrohilado por infusión de un medicamento en un tejido de interés.

10 Antes de explicar al menos una realización de la invención en detalle, se va a entender que la invención no está necesariamente limitada en su aplicación a los detalles descritos en la descripción siguiente, o ejemplificados por los Ejemplos. La invención es capaz de otras realizaciones o de practicarse o llevarse a cabo de varias formas.

Mientras se reducen algunas realizaciones de la invención a la práctica, el presente inventor ha descubierto que los microtubos de electrohilado pueden usarse en el suministro de un medicamento (por ejemplo, un fármaco) y/o un agente diagnóstico (por ejemplo, un isótopo) a un sujeto.

15 Así, como se muestra en las Figuras 1a-b y 2 y se describe en el Ejemplo 1 de la sección de Ejemplos que sigue, el presente inventor produjo microtubos de electrohilado que forman una red capilar para suministrar una molécula marcada a través de la misma. Las entradas capilares se acoplaron con un tubo de teflón y una gota de una disolución que contiene la molécula marcada (rodamina) entró en la red de microtubos por capilaridad. Como se muestra en la Figura 2, después de 8 minutos las moléculas de rodamina alcanzaron el final del microtubo (por ejemplo, 5 cm). Estos resultados sugieren el uso de microtubos de electrohilado por suministro dirigido de un medicamento o un agente diagnóstico a un sujeto.

20 También se describe un método para suministrar un agente activo (un medicamento o un agente diagnóstico) a un sujeto que los necesita. El método comprende: (a) introducir un microtubo configurado para suministrar el medicamento o el agente diagnóstico en el sujeto, el microtubo comprende una carcasa de electrohilado y una cobertura de electrohilado sobre una superficie interna de la carcasa; y (b) administrar el medicamento o el agente diagnóstico a través del microtubo, suministrando así el medicamento o el agente diagnóstico al sujeto.

25 Como se usa en esta memoria la frase un "sujeto" se refiere a cualquier sujeto animal, por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Como se usa en esta memoria el término "medicamento" se refiere a un agente terapéutico capaz de tratar una patología en un sujeto que lo necesita.

30 Según algunas realizaciones de la invención, el medicamento comprende un fluido fisiológico tal como, una solución salina, sangre o componentes sanguíneos, por ejemplo, plasma, glóbulos rojos, factores de coagulación, glóbulos blancos, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, y similares.

Según algunas realizaciones de la invención el medicamento comprende un fármaco o una combinación de varios fármacos.

35 Según algunas realizaciones de la invención, el fármaco comprende un resto biológico tal como un polipéptido (por ejemplo, un agonista de receptor, un antagonista, una hormona, un factor de crecimiento, un anticuerpo, una inmunotoxina, una enzima), una toxina, una molécula de ADN (por ejemplo, un oligonucleótido antisentido, una ADNzima, un vector de expresión que codifica un gen de interés) una molécula de ARN (por ejemplo, un ribozima, un siARN, una molécula antisentido de ARN) o una combinación o conjugación de los mismos.

40 Según algunas realizaciones de la invención, el fármaco es una molécula pequeña, es decir, que tiene un peso molecular que es menor que 0,15 kDa.

45 Según algunas realizaciones de la invención, el fármaco comprende un resto sintético tal como fármacos anticancerígenos. Después es una lista no limitante de fármacos anticancerígenos que pueden suministrarse por el microtubo de la invención: acivicina; aclarubicina; hidrocloreto de acodazol; acronina; adriamicina; adozelesina; aldesleuquina, altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparraginas; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastato; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinaro sódico; broprimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; hidrocloreto de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol, ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreto de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicon; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreto de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; hidrocloreto de epirubicina; erbulozol; hidrocloreto de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloreto de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina

sódica; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxurea; hidrocloreto de idarubicina; ifosfamida; Ilmofosina; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-la; interferón gamma-lb; iproplatina; hidrocloreto de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreto de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidrocloreto de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreto de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosperina; mitotano; hidrocloreto de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; hidrocloreto de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreto de procarbazona; puromicina; hidrocloreto de puromicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; hidrocloreto de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; hidrocloreto de espirogermanio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenuro; talisomicina; taxol; tecogalano sódico; tegafur; hidrocloreto de teloxantrona; temoporina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; hidrocloreto de topotecano; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucoronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreto de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina, hidrocloreto de zorubicina. Agentes antineoplásicos adicionales incluyen los descritos en el Capítulo 52, Antineoplastic Agents (Paul Calabresi y Bruce A. Chabner), y su introducción, 1202-1263, de Goodman y Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", octava edición, 1990, McGraw-Hill, Inc. (División de Profesiones Médicas).

Según algunas realizaciones de la invención, el medicamento comprende una partícula semilla de radiación para la implantación de semilla o braquiterapia (usando por ejemplo,  $^{129}\text{I}$  o  $\text{Pd}^{103}$ ) [véase por ejemplo, Protocolo de transferencia de hipertexto ([http://red.informática.mundial\(www\).punto.oncra.punto.com](http://red.informática.mundial(www).punto.oncra.punto.com))]. Las partículas de semilla de radiación pueden usarse para un tratamiento localizado de tumores cancerosos (por ejemplo, para cáncer de próstata).

Según algunas realizaciones de la invención, el medicamento comprende una vitamina (por ejemplo, una vitamina extraída de forma natural o una sintética).

Según algunas realizaciones de la invención, el medicamento comprende moléculas de gas (por ejemplo, aire, oxígeno) saturado en una disolución (por ejemplo, una disolución acuosa). Por ejemplo, un medicamento que comprende moléculas de gas puede suministrarse a tejidos isquémicos (por ejemplo, corazón isquémico) para tratar la isquemia.

Como se usa en esta memoria el término "que trata" se refiere a inhibir, evitar o frenar el desarrollo de una patología (enfermedad, trastorno o proceso) y/o provocar la reducción, remisión o regresión de una patología. Aquellos expertos en la técnica entenderán que varias metodologías y ensayos pueden usarse para evaluar el desarrollo de una patología, y de forma similar, varias metodologías y ensayos pueden usarse para evaluar la reducción, remisión o regresión de una patología.

Según algunas realizaciones de la invención, el medicamento comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del agente terapéutico.

Como se usa en esta memoria la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de ingredientes activos (el agente terapéutico, por ejemplo, el fármaco) efectiva para evitar, aliviar o mejorar síntomas de una patología o prolongar la supervivencia del sujeto a tratar.

Como se usa en esta memoria, el término "agente diagnóstico" se refiere a una molécula que puede detectarse directa o indirectamente y se usa para propósitos diagnósticos. Según algunas realizaciones de la invención, la diagnosis se efectúa *in vivo* (es decir, en un sujeto vivo) usando por ejemplo, MRI, CT, radiografía y fluoroscopia. Ejemplos no limitantes de agentes diagnósticos incluyen medios de contraste molecular pequeño (SMCM; por ejemplo, menos que 1 kDa) y medios de contraste de macromoléculas grandes (MMCM) tales como Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, Gd-DOTA, diatrizoato, Iohexol, Iopamidol Iodixano, Urografina (diatrizoato), Omnipaque (Iohexol), Hexabrix (Ioxaglate), Visipaque (Iodixanol), Isovist (Iotrolano), Ultravist (Iopramida), Optiray (Ioversol), radio-isótopos tales como Tecnecio 99m, yodo 123 ( $^{123}\text{I}$ ), yodo 124 ( $^{124}\text{I}$ ), Tl-201, isótopo dual Tl-201 y Tc-99m, talio-201, F-18 FDG, isótopo dual F-18 FDG y Tc-99m, indio-111, isótopo dual talio-201 e indio-111, Galio-67, erbio-171 y samario-153.

El agente terapéutico o diagnóstico puede proporcionarse per se o puede formar parte de una composición farmacéutica donde se mezcla con vehículos o excipientes adecuados.

Como se usa en esta memoria una "composición farmacéutica" se refiere a un preparado de uno o más de los agentes terapéuticos/diagnósticos con otros componentes químicos tales como vehículos y excipientes fisiológicamente adecuados. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

En adelante, las frases “vehículo fisiológicamente aceptable” y “vehículo farmacéuticamente aceptable” que puede usarse de forma intercambiable se refiere a un vehículo o un diluyente que no provoca irritación significativa a un organismo y no deroga la actividad biológica y propiedades del compuesto administrado. Un adyuvante se incluye bajo estas frases.

5 En esta memoria, el término “excipiente” se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un ingrediente activo. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

10 Técnicas para la formulación y administración de fármacos pueden encontrarse en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

15 Cualquiera de los agentes activos descritos anteriormente (es decir, el medicamento o el agente diagnóstico) puede ser o formar parte de una suspensión, disolución, emulsión en vehículos oleoso o acuoso, dispersión, un agente fundido y similares y puede contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Según algunas realizaciones de la invención, la suspensión o la disolución son acuosas. Otras formulaciones tales como aerosoles y similares se contemplan también.

Las formulaciones para administrar en el sujeto pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis con opcionalmente, un conservante añadido.

20 Como se usa en esta memoria el término “microtubo” se refiere a un tubo hueco que tiene un diámetro interno de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 50  $\mu$ m y un diámetro externo de aproximadamente 0,5  $\mu$ m a aproximadamente 100  $\mu$ m.

Según algunas realizaciones de la invención el diámetro interno de la carcasa de microtubo de la invención puede variar de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 20  $\mu$ m, por ejemplo, de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 10  $\mu$ m, por ejemplo, de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 5  $\mu$ m, por ejemplo, de aproximadamente 1  $\mu$ m a aproximadamente 5  $\mu$ m, por ejemplo, aproximadamente 3  $\mu$ m.

25 Según algunas realizaciones de la invención el espesor de la carcasa del microtubo puede variar de unos pocos nanómetros a varios micrómetros, tal como aproximadamente 100 nm a aproximadamente 20  $\mu$ m, por ejemplo, de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 10  $\mu$ m, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 5  $\mu$ m, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 1  $\mu$ m, por ejemplo, aproximadamente 500 nm.

30 Según algunas realizaciones de la invención, el microtubo puede tener una longitud que es de aproximadamente 0,1 milímetros (mm) a aproximadamente 20 centímetros (cm), por ejemplo, de aproximadamente 1-20 cm, por ejemplo, de aproximadamente 5-10 cm.

El microtubo se configura para suministrar el agente activo (es decir, el medicamento y/o el agente diagnóstico) en el sujeto, es decir, permite un flujo y liberación del agente activo en el sujeto (por ejemplo, un microtubo de infusión).

35 El microtubo usado en la invención puede ser un microtubo individual (por ejemplo, sencillo o separado) o puede comprender una pluralidad de microtubos (por ejemplo, una disposición alineada) que puede o bien estar conectados el uno al otro o separados (como microtubos sencillos, no conectados).

Como se usa en esta memoria el término “que introduce” se refiere a implantar el microtubo en el sujeto.

40 Según algunas realizaciones, el microtubo se introduce a un tejido de interés. Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a, tejido cerebral, retina, tejido de la piel, tejido hepático, tejido pancreático, hueso, cartilago, tejido conectivo, tejido sanguíneo, tejido muscular, tejido cardíaco, tejido cerebral, tejido vascular, tejido renal, tejido pulmonar, tejido gonadal y tejido hematopoyético.

45 El microtubo usado en algunas realizaciones de la invención puede implantarse en un sujeto usando métodos que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, el microtubo puede implantarse de forma subcutánea, intradérmica, o en cualquier tejido corporal (por ejemplo, cavidad tal como abdomen). En una realización ejemplar el microtubo se implanta en un tejido afectado, por ejemplo, tumor, como se describirá en detalle posteriormente.

El microtubo usado en algunas realizaciones de la invención puede introducirse usando un catéter (por ejemplo, por laparoscopia).

50 El microtubo usado en algunas realizaciones de la invención puede introducirse por inyección. Por ejemplo, un microtubo puede rellenarse con el medicamento o agente diagnóstico y entonces cortarse en pequeños fragmentos de microtubos (fragmentos de fibras huecas), cada una teniendo una longitud de pocas micras (por ejemplo, 10-2000  $\mu$ m). Las pequeñas piezas del microtubo pueden inyectarse con una jeringa conectada a una aguja larga (por ejemplo, una aguja que tiene una longitud de 5-30 cm) al tejido de interés. Una vez inyectado, el agente activo puede liberarse del microtubo para así alcanzar un efecto terapéutico (por ejemplo, para braquiterapia).



- 5 Según algunas realizaciones, el microtubo se implanta en un sujeto de manera que el extremo del microtubo se implanta en o en mucha proximidad al tejido de interés. En ciertas realizaciones el microtubo se une a un depósito que comprende el agente activo. En este caso, un extremo del microtubo se une al depósito (directa o indirectamente como se describe más adelante), en donde el extremo distal del microtubo está a o en proximidad al tejido.
- Como se usa en esta memoria el término “proximidad” se refiere a estar en una cavidad del tejido, por ejemplo, si el tejido en que el agente activo se libera es un vaso sanguíneo (arteria o vena) la cavidad es un lumen de dicho vaso sanguíneo, o si el tejido en que el agente activo se libera es una cámara cardíaca, entonces la cavidad es un atrio o ventrículo.
- 10 Según algunas realizaciones, un extremo del microtubo se coloca dentro del cuerpo, o de forma subcutánea.
- Según algunas realizaciones, el suministro del agente activo desde el microtubo al sujeto se realiza por medio de los extremos del microtubo.
- 15 Como se usa en esta memoria el término “administrar” se refiere a proporcionar o insertar el agente activo a través del microtubo por inyección, difusión, capilaridad y/o flujo forzado de líquido que comprende el medicamento o el agente diagnóstico.
- Según algunas realizaciones, administrar por inyección se realiza usando una aguja extra-fina capaz de penetrar la carcasa del microtubo y/o entrar el lumen del microtubo. La aguja puede tener un diámetro que es de 5-30  $\mu\text{m}$ . Un ejemplo no limitante de una aguja que tiene un extremo en punta con un diámetro de 20-30 micras se describe en la Patente de EE.UU. 5.100.432 a Matsutani Masaaki.
- 20 Según algunas realizaciones, la administración por difusión o capilaridad se realiza poniendo en contacto un líquido que comprende el agente activo con el extremo del(de los) microtubo(s). El contacto puede ser, por ejemplo, colocando un catéter o una cánula cerca del extremo del(de los) microtubo(s) (véase por ejemplo, la Figura 2 y el Ejemplo 1 de la sección de Ejemplos que sigue). Según algunas realizaciones de la invención, el catéter se coloca en la piel o se implanta subcutáneamente y marcha a través del sitio de implantación donde entra en contacto con el
- 25 microtubo, tal como a través de un elemento de acoplamiento (por ejemplo, adaptador).
- Según algunas realizaciones, administrar por un flujo forzado de un líquido se realiza usando una bomba que fuerza el líquido que contiene el agente activo para fluir en el microtubo.
- Según algunas realizaciones, una vez que el líquido fluye a través del extremo de microtubos, el líquido puede fluir en el microtubo usando una fuerza capilar.
- 30 Según algunas realizaciones, administrar el agente activo a través del microtubo [etapa (b)] se realiza antes de introducir el microtubo en el sujeto [etapa (a)]. Por ejemplo, un microtubo puede rellenarse con un líquido que comprende el agente activo y después implantarse en el sujeto.
- Según algunas realizaciones, introducir el microtubo en el sujeto [etapa (a)] se realiza antes de la administración del agente activo a través del microtubo [etapa (b)].
- 35 Según algunas realizaciones, después de un tiempo pre-determinado el microtubo puede eliminarse del sujeto. Por ejemplo, cuando se trata un tumor canceroso con un microtubo que suministra una toxina o una semilla de radiación (por ejemplo, por braquiterapia), el microtubo puede eliminarse del sujeto después de que se alcanza un efecto terapéutico al tejido de interés (por ejemplo, para evitar un efecto no específico en las células sanas circundantes).
- 40 El(los) microtubo(s) descrito(s) anteriormente puede(n) incluirse en un dispositivo para suministrar un fármaco o agente diagnóstico.
- En una realización de la presente invención, el microtubo está unido directa o indirectamente a un elemento de acoplamiento. La Figura 3a representa una configuración específica de dicho dispositivo. El dispositivo 10 incluye el microtubo 14 unido al elemento de acoplamiento 12 mientras se permite la comunicación fluida.
- 45 El elemento de acoplamiento 12 es un elemento que conecta (mantiene juntos) un elemento físico a otro. El elemento de acoplamiento se usa típicamente para permitir la comunicación fluida directa. Así, el elemento de acoplamiento 12 adapta el(los) microtubo(s) 14 a un(os) microtubo(s) adicional(es), u otros tubos (por ejemplos, un catéter, una aguja, una jeringa), un depósito, un filtro y/o un tejido (por ejemplo, elemento de anastomosis para unir a un tejido, por ejemplo, intestino). El elemento de acoplamiento 12 puede ser de una estructura tubular (por ejemplo, un tubo) con una entrada y una salida que tiene un diámetro similar. Adicional o alternativamente, el elemento de
- 50 acoplamiento 12 puede tener una forma cónica en que la entrada es más estrecha que la salida. Puede ser rígida o flexible (por ejemplo, una cinta de teflón) dependiendo del uso pretendido. El elemento de acoplamiento 12 puede configurarse para controlar la velocidad de flujo.

Un ejemplo no limitante de elemento de acoplamiento 12 es un tubo de teflón (puede comprarse de SCI Scientific Commodities Inc. Lake Havasu City, AZ).

La unión del elemento de acoplamiento 12 al(a los) microtubo(s) 14 puede realizarse usando un adhesivo (un pegamento). Los ejemplos no limitantes de adhesivos que pueden usarse para unir el microtubo 14 al elemento de acoplamiento 12 incluyen, Sulfacrilato (AZoM, Warriewood NSW, Australia), un pegamento de alfa-cianoacrilato que incluye varios ésteres de ácido acrílico y sus derivados y no provoca alergia o estimula la tumorigénesis; un adhesivo tal como el pegamento de resina epoxi Bipax (Tra-Con, Inc., Medford, Mass; véase por ejemplo, Yoneda, M. et al., 2005, Hypertension, 46:58-65) y un pegamento de cianoacrilato (Pattex N27, adhesivos Henkel, Duesseldorf, Alemania).

Adicional o alternativamente, la unión del elemento de acoplamiento 12 a microtubo(s) 14 puede realizarse fundiendo (por ejemplo, por calentamiento en una forma controlable) los bordes del elemento de acoplamiento 12 y el microtubo 14.

En otra realización, el elemento de acoplamiento 12 está unido a un tubo (por ejemplo, una cánula o un catéter) típicamente de diámetro mayor que el del microtubo de la presente invención. Dicha configuración se representa en la Figura 3b por lo que el sistema 100 está compuesto de microtubo 14, mientras el elemento de acoplamiento 12 está conectado al tubo 16 (por ejemplo, un catéter, una cánula, una aguja). El tubo 16 puede poner en contacto el microtubo 14 o puede estar cerca del microtubo 14 de manera que permita la comunicación fluida entre el tubo 16 y el microtubo 14, por ejemplo, por difusión y/o capilaridad.

En otra realización el microtubo está unido a un depósito que comprende el agente activo. Una realización específica de dicho sistema se describe en la Figura 4a. Así, el sistema 200 comprende el depósito 18 que está en comunicación fluida con el microtubo 14. El depósito 18 contiene medicamento 40 o agente diagnóstico 50. La unión del microtubo 14 al depósito 18 es a través del elemento de acoplamiento 12 y la comunicación fluida se mantiene.

El depósito 18 se rellena a través del sello 22 tal como por inyección en el medicamento 40 o agente diagnóstico 50. El sello 22 se forma típicamente de un material perforable (es decir, un material que puede perforarse) que puede resellar cuando se saca una aguja.

El depósito 18 puede ser un depósito implantable (por ejemplo, que se implanta de forma subcutánea o a o en la proximidad de un tejido de interés, tal como un tumor o una glándula afectada) o un depósito externo (por ejemplo, que está unido a la piel desde el lado externo del cuerpo del sujeto). La liberación de medicamento 40 o agente diagnóstico 50 desde el depósito 18 puede controlarse por operación remota.

Según algunas realizaciones de la invención, el volumen del agente activo que puede contenerse en el depósito implantable 18 es de un intervalo de aproximadamente 1-200 mililitros (ml), por ejemplo, aproximadamente 1-100 ml, por ejemplo, aproximadamente 2-100 ml, por ejemplo, aproximadamente 5-50 ml. Según algunas realizaciones de la invención, la reposición del depósito implantable 18 con el agente activo (medicamento 40 o agente diagnóstico 50) se realiza a través de un septo penetrable que puede colocarse directamente bajo la piel del sujeto.

Según algunas realizaciones de la invención, el depósito 18 está conectado a la bomba 20 que libera el agente activo desde el depósito 18 a microtubo(s) 14. La bomba 20 puede ser una bomba peristáltica, una bomba eléctrica o una mecánica.

Según algunas realizaciones de la invención, la bomba 20 puede incluir una válvula 24 controlada eléctricamente (operada por una fuente de energía) que está asociada con la bomba 20 para dispensar medicamento 40 o agente diagnóstico 50 desde el depósito 18. Como se usa en esta memoria la frase "asociada con una bomba" se refiere o bien a un contacto directo o uno indirecto entre la válvula 24 controlada eléctricamente y la bomba 20. Por ejemplo, un contacto indirecto puede ser por medio de cualquier ruta de señalización (por ejemplo, frecuencia de radio).

En otra realización, el microtubo está unido a un elemento de acoplamiento que está conectado a un tubo (por ejemplo, una cánula o un catéter). El tubo se conecta adicionalmente en su otro extremo a un depósito que contiene el agente activo. En esta realización el depósito puede ser o bien un depósito no implantable (en cuyo caso el tubo es implantable y marca a través del sitio de implantación en la piel) o un depósito implantable. Una realización específica de dicho sistema se describe en la Figura 4b. Así, el sistema 300 comprende depósito 18 de fármacos que contiene medicamento 40 y/o agente diagnóstico 50 que está en comunicación fluida con el tubo 16. El tubo 16 está además en comunicación fluida con el elemento de acoplamiento 12, que está conectado (mientras se mantiene la comunicación fluida) al microtubo 14.

Una pluralidad de depósitos (es decir, al menos dos depósitos) cada uno, por ejemplo, que contiene un agente activo diferente (o diferentes concentraciones del agente activo), pueden unirse a una red de microtubos. Dicha configuración se representa en la Figura 4c que muestra el sistema 400 que tiene una pluralidad de depósitos 18 cada uno estando en comunicación fluida con la red de microtubo 26, que incluye microtubos 14. Según algunas realizaciones de la invención, cada uno de la pluralidad de depósitos 18 está conectado a un único microtubo 14 de la red de microtubos 26.

- Según algunas realizaciones de la invención, antes del suministro del agente activo al sujeto (es decir, a las células o tejido del sujeto), el líquido que comprende el agente activo se filtra. El filtro se usa para asegurar la eliminación de desechos indeseados del líquido que comprende el agente activo. El(los) filtro(s) pueden colocarse en el depósito 18, tubo 16, elemento de acoplamiento 12 y/o microtubo(s) de infusión 14. El tamaño de poro del(de los) filtro(s) se selecciona(n) para evitar el paso de desechos indeseados y aún para permitir el flujo del agente activo a la célula/tejido del sujeto. El(los) filtro(s) pueden sustituirse ocasionalmente, dependiendo de la acumulación de desechos en ellos.
- Según algunas realizaciones de la invención, cualquiera de los elementos descritos anteriormente, por ejemplo, microtubo(s) 14, elemento de acoplamiento 12, los adhesivos, tubo (catéter, cánula) 16, depósito 18 y el(los) filtro(s) es un elemento biocompatible (es decir, un elemento hecho de un material biocompatible, que cuando está en contacto con células, tejidos o fluido corporal de un organismo no induce efectos adversos tales como reacciones inmunológicas y/o rechazos, muerte celular y similares). Un elemento biocompatible puede ser además biodegradable [es decir, un elemento/material que puede degradarse (romperse) en el medio fisiológico tal como por proteasas u otras enzimas producidas por organismos vivos tales como bacterias, hongos, plantas y animales]. La capacidad de biodegradación de materiales (por ejemplo, polímeros) depende de la disponibilidad de sustratos de degradación (es decir, materiales biológicos o parte de los mismos que son parte del polímero), la presencia de materiales de biodegradación (por ejemplo, microorganismos, enzimas, proteínas) y la disponibilidad de oxígeno (por organismos aeróbicos, microorganismos o partes de los mismos), dióxido de carbono (por organismos anaeróbicos, microorganismos o partes de los mismos) y/u otros nutrientes.
- Los elementos descritos en esta memoria pueden incluirse en unos equipos diagnósticos o terapéuticos, tal como un equipo aprobado por FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen los ingredientes activos. El paquete puede, por ejemplo, comprender hoja de metal o plástico, tal como un paquete blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede acompañarse por instrucciones para la administración y el uso. El paquete o dispensador puede acomodarse también por una notificación asociada con el envase en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o venta de compuestos farmacéuticos, cuya notificación refleja la aprobación por la agencia de la forma de las composiciones o administración humana o veterinaria. Dicha notificación, por ejemplo, puede ser del marcado aprobado por la Administración de Alimentación y Farmacia de EE.UU. para la prescripción de fármacos o de una inserción de producto aprobado. Las composiciones que comprenden un preparado de la invención formulada en un vehículo farmacéutico compatible pueden también prepararse, situarse en un envase apropiado, y marcarse para el tratamiento de un proceso indicado, como está más detallado anteriormente.
- Como se usa en esta memoria, la frase “carcasa de electrohilado” se refiere a un elemento hueco de una forma tubular, hecho de uno o más polímeros, producido por el procedimiento de electrohilado como se detalla en adelante.
- Según algunas realizaciones de la invención, la carcasa de electrohilado puede comprender poros.
- Como se usa en esta memoria la frase “cobertura de electrohilado” se refiere a una capa delgada que cubre la superficie interna de la carcasa del microtubo de la invención que está hecha de uno o más polímeros mediante el procedimiento de electrohilado como se detalla en adelante.
- Uno de los expertos en la técnica sabrá cómo distinguir un objeto electrohilado a partir de objetos hechos por medios que no comprenden electrohilado por la alta orientación de las macromoléculas, la morfología de la piel (por ejemplo, carcasa), y las dimensiones típicas del microtubo que son únicas al electrohilado.
- Según algunas realizaciones de la invención, el microtubo se produce por co-electrohilado de dos disoluciones poliméricas a través de capilares co-axiales, en donde una primera disolución polimérica de las dos disoluciones poliméricas es para formar una carcasa del microtubo y una segunda disolución polimérica de las dos disoluciones poliméricas es para formar una cobertura sobre una superficie interna de la carcasa, la primera disolución polimérica se selecciona solidificando más rápido que la segunda disolución polimérica y un disolvente de la segunda disolución polimérica se selecciona incapaz de disolver la primera disolución polimérica.
- Como se usa en esta memoria la frase “co-electrohilado” se refiere a un procedimiento en que al menos dos disoluciones poliméricas están electrohiladas a partir de capilares co-axiales (es decir, al menos dos dispensadores capilares en donde un capilar está colocado en el otro capilar mientras comparten una orientación co-axial) que forman el hilador en un campo electrostático en una dirección de un colector. El capilar puede ser, por ejemplo, una jeringa con una aguja metálica o un baño provisto con una o más aberturas capilares a partir de las que la disolución polimérica puede extrudirse, por ejemplo, bajo la acción de presión hidrostática, presión mecánica, presión de aire y alto voltaje.
- El colector sirve para recoger el elemento electrohilado (por ejemplo, el microtubo electrohilado) a continuación. Dicho colector puede ser un colector rotatorio o un colector estático (no rotatorio). Cuando se usa un colector rotatorio, dicho colector puede tener una forma cilíndrica (por ejemplo, un tambor), sin embargo, el colector rotatorio puede ser también de una geometría plana (por ejemplo, un disco horizontal). El hilador está conectado típicamente

- 5 a una fuente de alto voltaje, tal como de polaridad positiva, mientras el colector está conectado a tierra, formando así un campo electrostático entre el capilar de dispensación (dispensador) y el colector. De forma alternativa, el hilador puede estar conectado a tierra mientras el colector está conectado a una fuente de alto voltaje, tal como con polaridad negativa. Como se apreciará por un experto en la técnica, cualquiera de las configuraciones anteriores establece movimiento de chorro cargado positivamente a partir del hilador al colector. La polaridad inversa para establecer movimientos de un chorro cargado negativamente a partir del hilador al colector también se contemplan.
- 10 Para el electrohilado, la primera disolución polimérica se inyecta en el capilar exterior de los capilares co-axiales mientras la segunda disolución polimérica se inyecta en el capilar interno de los capilares co-axiales. Para formar un microtubo (es decir, una estructura hueca, como se menciona anteriormente), la primera disolución polimérica (que es para formar una carcasa del microtubo) solidifica más rápido que la segunda disolución polimérica (también denominada en esta memoria como una disolución polimérica de núcleo, y es para formar una cobertura sobre una superficie interna de la carcasa). Además, la formación de un microtubo también necesita que el disolvente de la segunda disolución polimérica sea incapaz de disolver la primera disolución polimérica.
- 15 Las velocidades de solidificación de las disoluciones poliméricas primera y segunda son críticas para formar el microtubo. Por ejemplo, para un microtubo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , la solidificación del primer polímero (de la primera disolución polimérica) puede estar en aproximadamente 30 milisegundos (ms) mientras la solidificación del segundo polímero (de la segunda disolución polimérica) puede estar en aproximadamente 10-20 segundos. La solidificación puede ser un resultado de velocidad de polimerización y/o velocidad de evaporación.
- 20 Según algunas realizaciones de la invención, el disolvente de la primera disolución polimérica evapora más rápido que el disolvente de la segunda disolución polimérica (por ejemplo, el disolvente de la primera disolución polimérica muestra una mayor presión de vapor que el disolvente de la segunda disolución polimérica).
- 25 Según algunas realizaciones de la invención, la velocidad de evaporación del disolvente de la primera disolución polimérica es al menos aproximadamente 10 veces más rápida que la del disolvente de la segunda disolución polimérica. La velocidad de evaporación del disolvente de la primera disolución polimérica puede ser al menos aproximadamente 100 veces más rápida o al menos aproximadamente 1000 veces más rápida que la velocidad de evaporación del disolvente de la segunda disolución polimérica. Por ejemplo, la evaporación de cloroformo es significativamente más rápida que la evaporación de una disolución acuosa (agua) debido a la alta presión de vapor a temperatura ambiente del cloroformo (195 mm de Hg) frente a la de la disolución acuosa (23,8 mm de Hg).
- 30 Cuando se selecciona un disolvente de la segunda disolución polimérica que es incapaz de disolver la primera disolución polimérica (es decir, un no disolvente de la primera disolución polimérica), el polímero de la primera disolución polimérica puede solidificar (por ejemplo, a través de precipitación) y formar una carcasa de microtubo fuerte que no colapsa, y que está caracterizado por un espesor uniforme. Según algunas realizaciones de la invención, la primera disolución polimérica (por ejemplo, el disolvente del primer polímero) es esencialmente inmisible en el disolvente de la segunda disolución polimérica.
- 35 El disolvente de la segunda disolución polimérica puede evaporar mientras el polímero (de la segunda disolución polimérica) forma una capa fina en la superficie interna de la carcasa.
- Según algunas realizaciones de la invención, el disolvente de la segunda disolución polimérica es capaz de evaporar a través de la superficie interna de la carcasa.
- 40 Los caudales de las disoluciones poliméricas primera y segunda pueden determinar el diámetro interno y externo del microtubo y el espesor de la carcasa. Ejemplos no limitantes se muestran en la Tabla 1 posterior.

Tabla 1

Efecto de los caudales de las dos disoluciones poliméricas durante el electrohilado en el diámetro del microtubo y el espesor de la carcasa

Sistema núm.	Sistema: primera disolución polimérica/ segunda disolución polimérica	Caudales (ml/hr)	R Radio externo de fibra ( $\mu\text{m}$ )	d espesor de la carcasa ( $\mu\text{m}$ )	V Voltaje (kV)	Campo electrostático kV/cm
M5	Primera disolución polimérica	4	3,0-4,5	0,5 $\pm$ 0,1	8,5	0,43
	Segunda disolución polimérica	0,5				

Sistema núm.	Sistema: primera disolución polimérica/ segunda disolución polimérica	Caudales (ml/hr)	R Radio externo de fibra ( $\mu\text{m}$ )	d espesor de la carcasa ( $\mu\text{m}$ )	V Voltaje (kV)	Campo electrostático kV/cm
M10	Primera disolución polimérica	10	2,3-4,0	1,0 $\pm$ 0,1	8	0,5
	Segunda disolución polimérica	0,3				
M11	Primera disolución polimérica	10	3-6	1,0 $\pm$ 0,1	9	0,56
	Segunda disolución polimérica	2				

Tabla 1: se realizó el electrohilado con las siguientes disoluciones: primera disolución polimérica (para formar la carcasa) fue 10% de PCL en  $\text{CHCl}_3/\text{DMF}$  (8:2 peso/peso); segunda disolución polimérica (para formar la cobertura) fue 4% de PEO en  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (6:4, peso/peso). PCL 80K; PEO 600K. La temperatura durante el electrohilado fue de 22-26°C. La humedad relativa fue 58%, 52% y 53% para los sistemas M5, M10 y M11, respectivamente. Los caudales se midieron en mililitro por hora (ml/hr); el radio externo de microtubo y el espesor de la carcasa se midieron en micras ( $\mu\text{m}$ ). El voltaje (V) se midió en kilovoltios (kV) y el campo electrostático en kV por centímetro (kV/cm). Los tubos resultantes estaban huecos (buenos tubos en sistemas M5 y M11, y en su mayor parte buenos en el sistema M10).

10 Como se usa en esta memoria la frase “disolución polimérica” se refiere a un polímero soluble, es decir, un medio líquido que contiene uno o más polímeros, co-polímeros o mezclas de polímeros disueltos en un disolvente. El polímero usado por la invención puede ser un polímero biocompatible y/o biodegradable natural o sintético.

15 La frase “polímero sintético” se refiere a polímeros que no se encuentran en la naturaleza, incluso si los polímeros están hechos de biomateriales que se dan de forma natural. Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a, poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(éter-ésteres), poli(oxalatos de alquileo), poliamidas, policarbonatos derivados de tirosina, poli(iminocarbonatos), poliortoésteres, polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que contienen grupos amino, poli(anhídridos), polifosfacenos y combinaciones de los mismos.

20 Polímeros sintéticos adecuados para usar por la invención pueden incluir también polímeros biosintéticos basados en secuencias encontradas en proteínas que se dan de forma natural tales como las de colágeno, elastina, trombina, fibronectina o derivados de las mismas o, almidones, poli(aminoácidos), poli(fumarato de propileno), gelatina, alginato, pectina, fibrina, celulosa oxidada, quitina, quitosano, tropoelastina, ácido hialurónico, polietileno, poli(tereftalato de etileno), poli(tetrafluoroetileno), policarbonato, polipropileno y poli(alcohol de vinilo), ácidos ribonucleicos, ácidos desoxirribonucleicos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, polinucleótidos y combinaciones de los mismos.

25 La frase “polímero natural” se refiere a polímeros que se dan de forma natural. Ejemplos no limitantes de dichos polímeros incluyen, seda, materiales con base de colágeno, quitosano, ácido hialurónico, albúmina, fibrinógeno y alginato.

30 Como se usa en esta memoria, la frase “co-polímero” se refiere a un polímero de al menos dos monómeros distintos químicamente. Ejemplos no limitantes de co-polímeros incluyen, poli(ácido láctico) (PLA)-polietilenglicol (PEG), poli(tereftalato de etilenglicol) (PEGT)/ poli(tereftalato de butileno) (PBT), PLA-poli(ácido glicólico) (PGA), PEG-policaprolactona (PCL) y PCL-PLA.

Como se usa en esta memoria, la frase “mezclas de polímeros” se refiere al resultado de mezclar dos o más polímeros juntos para crear un nuevo material con diferentes propiedades físicas.

35 Según algunas realizaciones de la invención, los polímeros de las disoluciones poliméricas primera y segunda son biocompatibles.

40 Ejemplos no limitantes de polímeros biocompatibles incluyen poliésteres (PE), PCL, sulfato de calcio, PLA, PGA, PEG, poli(alcohol de vinilo), polivinilpirrolidona, politetrafluoroetileno (PTFE, teflón), polipropileno (PP), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliamidas, poliuretano segmentado, policarbonato-uretano y poliéter-uretano termoplástico, silicona-poliéter-uretano, colágeno de silicona-policarbonato-uretano, PEG-DMA, alginato, hidroxiapatita y quitosano, mezclas y copolímeros de los mismos.

Ejemplos de polímeros/materiales biodegradables incluyen, aunque no están limitados a, copolímeros de colágeno (por ejemplo, Colágeno I o IV), fibrina, ácido hialurónico, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), policaprolactona (PCL), polidioxanona (PDO), carbonato de trimetileno (TMC), polietilenglicol (PEG), colágeno, PEG-DMA, alginato, quitosano o mezclas de los mismos.

- 5 Según algunas realizaciones, la disolución polimérica puede hacerse de uno o más polímeros, cada uno puede ser un polímero o un co-polímero tal como se describe en adelante.

Según algunas realizaciones de la invención, la disolución polimérica es una mezcla de al menos un polímero biocompatible y un co-polímero (o bien biodegradable o no biodegradable).

- 10 Según algunas realizaciones de la invención, la primera disolución polimérica para formar la carcasa puede hacerse de un polímero tal como poli(e-caprolactona) (PCL), poli(etilenglicol), polilactida, poliglicólido, poli(lactida-coglicólido), poli(óxido de etileno), poli(caprolactona), colágeno, albúmina, alginato, quitosano, almidón, ácido hialurónico, y mezclas y copolímeros de los mismos.

- 15 Según algunas realizaciones de la invención, la segunda disolución polimérica para formar la cobertura sobre la superficie interna de la carcasa puede estar hecha de un polímero tal como poli(etilenglicol), polilactida poliglicólido, poli(lactida-coglicólido), poli(óxido de etileno), alginato, almidón, ácido hialurónico, y mezclas y copolímeros de los mismos.

Durante la formación de la carcasa de microtubo (por ejemplo, después de la solidificación de la primera disolución polimérica) la segunda disolución polimérica fluye en la superficie interna de la carcasa.

- 20 Según algunas realizaciones de la invención, la segunda disolución polimérica se selecciona capaz de humedecer la superficie interna de la carcasa.

Varias disoluciones poliméricas son capaces de humedecer otras superficies poliméricas (para formar la carcasa). Después es una lista no limitante de pares de disoluciones poliméricas en que la segunda disolución polimérica es capaz de humedecer la superficie interna de la carcasa formada por la primera disolución polimérica.

Tabla 2

- 25 Pares de disoluciones poliméricas para producir el microtubo de la invención.

Primera disolución polimérica que forma la carcasa	Segunda disolución polimérica capaz de humedecer la superficie interna de la carcasa
10% de poli(e-caprolactona) (PCL); en cloroformo (CHCl <sub>3</sub> ) y dimetilformamida (DMF) (80:20 en peso)	4% de poli(óxido de etileno) (PEO); en agua (H <sub>2</sub> O) y etanol (60:40 en peso)
Nailon 6,6 en ácido fórmico de 7 a 12% en peso	4% de poli(óxido de etileno) (PEO); en agua (H <sub>2</sub> O) y etanol (60:40 en peso)
Poli(L-lactida-co-glicólido) (PLGA 10:90) en concentraciones de hexafluoroisopropanol (HFIP) que oscilan de 2 a 7% de disolución	4% de poli(óxido de etileno) (PEO) en agua (H <sub>2</sub> O) y etanol (60:40 en peso)
Poli(L-lactida-co-glicólido) (PLGA 15:85) en concentraciones de hexafluoroisopropanol (HFIP) que oscilan de 2 a 7% en peso de disolución.	4% de poli(óxido de etileno) (PEO); en agua (H <sub>2</sub> O) y etanol (60:40 en peso)
Poli(lactida-co-glicólido) (PLGA; 1-lactida/glicólido_50/50) en concentraciones de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) que oscilan de 2 a 7% en peso de disolución	4% de poli(óxido de etileno) (PEO); en agua (H <sub>2</sub> O) y etanol (60:40 en peso)
Poliglicólido (PGA) en cloroformo al 3-10% en peso de disolución	9% de poli(alcohol de vinilo) (PVA); en agua y etanol (50:50 en peso)
Poli(L-lactida) (PLA) en cloroformo al 3-10% en peso de disolución	9% de poli(alcohol de vinilo) (PVA); en agua y etanol (50:50 en peso)
Poliuretano segmentado en DMF y THF (80:20 en peso)	9% de poli(alcohol de vinilo) (PVA); en agua y etanol (50:50 en peso)

Primera disolución polimérica que forma la carcasa	Segunda disolución polimérica capaz de humedecer la superficie interna de la carcasa
Poliuretano en DMF y tetrahidrofurano, THF (80:20 en peso)	9% de poli(alcohol de vinilo) (PVA); en agua y etanol (50:50 en peso)
PLGA (ácido poli-láctico-co-glicólico); en cloroformo y DMSO (dimetilsulfóxido) en cloroformo y DMSO (80:20 en peso).	9% de poli(alcohol de vinilo) (PVA); en agua y etanol (50:50 en peso).
10% de PCL en CHCl <sub>3</sub> /DMF (80:20 en peso)	6% de PEO en H <sub>2</sub> O/EtOH (60:40 en peso)
9% de PCL en CHCl <sub>3</sub> /DMSO (90:10 en peso)	7% de PEO en H <sub>2</sub> O
10% de PCL en CHCl <sub>3</sub> /DMF (80:20 en peso)	9% de PVA en etanol/agua (50:50 en peso)
10% de PCL 80 K en CHCl <sub>3</sub> :DMF (90:10 en peso)	4% (p/p) de PEO 600 K; en etanol:H <sub>2</sub> O (26:74 en peso)
10% de PCL 80 K + 1% de PEG 6 K en CHCl <sub>3</sub> :DMF (90:10 en peso)	4% (p/p) de PEO 600 K; en etanol: H <sub>2</sub> O (26:74 en peso)

Tabla 2 (cont.). Los polímeros que forman las disoluciones y los disolventes se proporcionan por relaciones de peso, es decir, una relación peso/peso (p/p).

Según algunas realizaciones de la invención, las disoluciones poliméricas primera y segunda se seleccionan del grupo que consiste en: 10% de poli(e-caprolactona) (PCL) en cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) y dimetilformamida (DMF) (80:20 en peso) como la primera disolución polimérica y 4% de poli(óxido de etileno) (PEO) en agua (H<sub>2</sub>O) y etanol (60:40 en peso) como la segunda disolución polimérica, 10% de PCL en CHCl<sub>3</sub> y DMF (80:20 en peso) como la primera disolución polimérica y 6% de PEO en H<sub>2</sub>O y etanol (60:40 en peso) como la segunda disolución polimérica, 9% de PCL en CHCl<sub>3</sub> y DMF (90:10 en peso) como la primera disolución polimérica y 7% de PEO en H<sub>2</sub>O como la segunda disolución polimérica, 10% de PCL en CHCl<sub>3</sub> y DMF (80:20 en peso) como la primera disolución polimérica y 9% de poli(alcohol de vinilo) (PVA) en agua y etanol (50:50 en peso) como la segunda disolución polimérica y 10% de PCL en CHCl<sub>3</sub> y DMF (90:10 en peso) como la primera disolución polimérica y 4% (p/p) de PEO en etanol:H<sub>2</sub>O (26:74 en peso) como una segunda disolución polimérica.

Para permitir un flujo de un líquido que comprende el medicamento o el agente diagnóstico en el microtubo, es decir, a lo largo del polímero de cobertura que cubre la superficie interna de la carcasa (que se origina a partir de la segunda disolución de polímero), la superficie (película delgada) formada por el polímero de cobertura se diseñaría de manera que pueda humedecerse por el líquido. La capacidad de humedecer (humectabilidad) películas de polímero mediante líquidos se conoce en la técnica. Por ejemplo, el aceite de silicona o agua pueden humedecer una superficie hecha de un polímero de PEO. La humectabilidad del polímero de cobertura que recubre la superficie interna de la carcasa puede controlarse (por ejemplo, mejorarse) por ejemplo uniendo (por ejemplo, usando tratamiento de plasma) grupos funcionales tales como grupo hidroxilo (OH) que aumenta la hidrofilia de la cobertura [véase Thurston RM, Clay JD, Schulte MD, Effect of atmospheric plasma treatment on polymer surface energy and adhesion, Journal of Plastic Film & Sheeting 23(1):63-78 Enero de 2007].

Como se menciona, la carcasa del microtubo puede comprender poros (un tubo "que respira"). Los métodos para formar un microtubo "que respira" (es decir, microtubos con poros en la carcasa de los mismos) se describen en el documento PCT/IB2007/054001 a Zussman E., et al. Brevemente, los tubos "que respiran" pueden formarse mediante la inclusión de un alto porcentaje (por ejemplo, al menos 80%) de un componente volátil tal como tetrahidrofurano (THF), cloroformo, acetona o trifluoroetanol (TFE) en la primera disolución polimérica que forma la carcasa, y/o mediante la inclusión de un polímero soluble en agua tal como polietilenglicol (PEG) en la primera disolución polimérica que forma la carcasa de manera que la primera disolución polimérica comprende una mezcla de polímeros en que uno es soluble en agua y el otro es insoluble en agua (por ejemplo una mezcla de PEG y PCL). De forma alternativa, los microtubos "que respiran" pueden formarse induciendo poros en la carcasa después de completar el procedimiento de electrohilado, esencialmente como se describe en el documento PCT WO 2006/106506 al actual inventor, tal como pasando una chispa eléctrica o un elemento de punzado caliente a través de la carcasa de electrohilado, o usando un haz de láser por pulsos o continuo a través de la carcasa de electrohilado.

Según algunas realizaciones de la invención, la primera disolución polimérica comprende PEG para inducir los poros en la carcasa. Por ejemplo, para generar poros mayores (>) que 150 nm de diámetro, la primera disolución polimérica puede incluir aproximadamente 4% de PEG de Mw 35 kDa. De forma similar, para generar poros más pequeños (<) 150 nm de diámetro, la primera disolución polimérica puede incluir aproximadamente 2% de PEG de MW 6 kDa.

Como se menciona, el suministro del medicamento o del agente diagnóstico puede realizarse por medio de los poros en la carcasa del microtubo.

5 Según algunas realizaciones de la invención, la carcasa de microtubo se diseña para el paso selectivo de un cierto medicamento o agentes diagnósticos. El paso a través de los poros de la carcasa depende del tamaño y/o la carga eléctrica del medicamento o agente diagnóstico con respecto a la geometría (longitud y radio), energía superficial, carga eléctrica de los poros de la carcasa, y la viscosidad y tensión superficial del líquido que comprende el medicamento o agente diagnóstico.

10 Según algunas realizaciones de la invención, la porosidad [es decir, la relación del volumen de los poros de la carcasa al volumen de la masa de la carcasa] y tamaño de poro puede controlar la liberación del medicamento o agente diagnóstico desde el microtubo. La porosidad aumentada puede dar por resultado una velocidad mayor de liberación a través de los poros de la carcasa.

15 Según algunas realizaciones de la invención, el microtubo se diseña de manera que la carcasa de electrohilado sea semi-permeable (es decir, evita el paso del medicamento o agente diagnóstico pero permite la penetración de agua o una disolución fisiológica a su través). Dicho microtubo puede carecer esencialmente de poros, o con poros que tienen un diámetro que es menor que el medicamento o agente diagnóstico, o que muestra una geometría que evita el paso de medicamentos o agentes diagnósticos a su través.

Como se menciona, el suministro del medicamento o del agente diagnóstico puede realizarse por medio de la abertura del microtubo.

20 Según algunas realizaciones de la invención, al menos un extremo del microtubo (por ejemplo, el extremo distal que está en proximidad al tejido de interés) se somete al tratamiento con un fluido supercrítico (por ejemplo, nitrógeno líquido) durante por ejemplo, 1-10 minutos, que congela el microtubo y conserva su apertura. El microtubo congelado puede cortarse adicionalmente cerca de su extremo (usando por ejemplo, una navaja).

25 Según algunas realizaciones de la invención, el(los) extremo(s) del microtubo pueden reticularse usando por ejemplo, glutaraldehído (por ejemplo, una disolución de 10% de v/v de glutaraldehído). El reticulado puede realizarse en microtubos congelados (por ejemplo, después de tratar con nitrógeno líquido) o en microtubos hilados. Antes de usar (por ejemplo, antes de la implantación en un sujeto), los microtubos que se trataron con un agente de reticulado tal como glutaraldehído se lavan cuidadosamente con agua o una disolución fisiológica (por ejemplo, solución salina).

30 Como se menciona, el microtubo de infusión de la invención puede ser un microtubo individual o formar parte de una pluralidad de microtubos. Para la producción de un microtubo sencillo un clip tipo tenedor se une al borde del disco rotatorio. El disco se rota durante 1-2 segundos y se forman microtubos individuales entre los lados del clip. En una forma similar las fibras de electrohilado individuales se recogieron (véase E. Zussman, M. Burman, A.L. Yarin, R. Khalfin, Y. Cohen, "Tensile Deformation of Electrospun Nylon 6,6 Nanofibers", *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 44, 1482-1489, 2006).

35 De forma alternativa, cuando se usa un colector rotatorio, una pluralidad de microtubos pueden formarse y recogerse en el borde del colector como se describe en otra parte para fibras electrohiladas (A. Theron, E. Zussman, A.L. Yarin, "Electrostatic field-assisted alignment of electrospun nanofibers", *Nanotechnology J.*, 12, 3:384-390, 2001).

40 La pluralidad de microtubos pueden disponerse en una capa sencilla, o de forma alternativa, la pluralidad de microtubos definen una pluralidad de capas que forman por tanto una estructura tridimensional. Los microtubos pueden tener una orientación general aleatoria, o una orientación preferida, como se desee. Por ejemplo, cuando las fibras se recogen en un colector cilíndrico tal como un tambor, los microtubos pueden alinearse predominantemente de forma axial o predominantemente de forma de circunferencia. Diferentes capas de los microtubos de electrohilado pueden tener diferentes características de orientación. Por ejemplo, sin limitar el alcance de la presente invención a cualquier ordenación o número de capas específicas, los microtubos de una primera capa pueden tener una primera orientación predominante, los microtubos de una segunda capa pueden tener una segunda orientación predominante, y los microtubos de la tercera capa pueden tener orientación general aleatoria.

El microtubo de la invención puede estar disponible como una(s) estera(s) fibrosa(s) seca(s) (por ejemplo, como microtubos secos hilados) o como una(s) estera(s) húmeda(s) (por ejemplo, después de sumergir o rellenar el microtubo con un líquido).

50 Como se usa en esta memoria el término "aproximadamente" se refiere a  $\pm 10\%$ .

Los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugados significan "que incluye aunque no está limitado a".

El término "que consiste en" significa "que incluye y está limitado a".



El término “que consiste esencialmente en” significa que la composición, método o estructura puede incluir ingredientes, etapas y/o partes adicionales, aunque solo si los ingredientes, etapas y/o partes adicionales no alteran materialmente las características básicas y nuevas de la composición, método o estructura reivindicada.

5 Como se usa en esta memoria, la forma singular “un”, “una”, y “el/la” incluye referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por ejemplo, el término “un compuesto” o “al menos un compuesto” puede incluir una pluralidad de compuestos, que incluyen mezclas de los mismos.

10 A lo largo de esta aplicación, varias realizaciones de esta invención pueden presentarse en un formato de intervalo. Debería entenderse que la descripción en formato de rango es meramente por conveniencia y brevedad y no debería construirse como una limitación inflexible en el alcance de la invención. Por consiguiente, la descripción de un intervalo se consideraría como que ha descrito específicamente todos los posibles sub-rangos además de valores numéricos individuales en ese intervalo. Por ejemplo, la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 se consideraría que ha descrito específicamente sub-rangos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., además de números individuales en ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica a pesar de la amplitud del intervalo.

15 Cada vez que se indica en esta memoria un intervalo numérico, quiere decir que incluye cualquier número citado (fraccionario o número entero) en el intervalo indicado. Las frases “que oscila/oscila entre” un primer número indicado y un segundo número indicado y “que oscila/oscila de” un primer número indicado “a” un segundo número indicado se usan en esta memoria de forma intercambiable y quieren decir que incluye los números indicados primero y segundo y todos los números fraccionarios o enteros entre ellos.

20 Como se usa en esta memoria el término “método” se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para conseguir una tarea dada que incluye, aunque no están limitados a, aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos o bien conocidos por, o fácilmente desarrollados a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por practicantes de las técnicas química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

25 Se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, pueden también proporcionarse en combinación en una sola realización. Al contrario, varias características de la invención, que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, pueden también proporcionarse separadamente en cualquier subcombinación adecuada o como sea adecuado en cualquier otra realización descrita de la invención. Ciertas características descritas en el contexto de varias realizaciones no se van a considerar características esenciales de esas realizaciones, a menos que la realización no sea operativa sin esos elementos.

Varias realizaciones y aspectos de la presente invención como se delinear anteriormente y como se reivindican en la sección de reivindicaciones posterior, encuentran soporte experimental en los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

35 Se hace referencia actualmente a los siguientes ejemplos, que junto con las descripciones anteriores ilustran algunas realizaciones de la invención en una forma no limitante.

40 Generalmente, la nomenclatura usada en esta memoria y los procedimientos de laboratorio utilizados en la presente invención incluyen técnicas moleculares, bioquímicas, microbiológicas y de ADN recombinante. Dichas técnicas se explican detalladamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, “Molecular Cloning: A laboratory Manual” Sambrook et al. (1989); “Current Protocols in Molecular Biology” Volúmenes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994); Ausubel et al., “Current Protocols in Molecular Biology”, John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989); Perbal, “A Practical Guide to Molecular Cloning”, John Wiley & Sons, Nueva York (1988); Watson et al., “Recombinant DNA”, Scientific American Books, Nueva York; Birren et al., (eds) “Genome Analysis: A Laboratory Manual Series”, Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York (1998); metodologías como se presentan en las Patentes de EE.UU. núms. 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659 y 5.272.057; “Cell biology: A Laboratory Handbook”, Volúmenes I-III Cellis, J.E., ed. (1994); “Current Protocols in Immunology” Volúmenes I-III Coligan J. E., ed. (1994); Stites et al. (eds), “Basic and Clinical Immunology” (8ª Edición), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell y Shiigi (eds), “Selected Methods in Cellular Immunology”, W.H. Freeman y Co., Nueva York (1980); los inmunoensayos disponibles se describen de forma extensiva en la bibliografía de patentes y científica, véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. núms. 3.791.932; 3.839.153; 3.850.752; 3.850.578; 3.853.987; 3.867.517; 3.879.262; 3.901.654; 3.935.074; 3.984.533; 3.996.345; 4.034.074; 4.098.876; 4.879.219; 5.011.771 y 5.281.521; “Oligonucleotide Synthesis” Gait, M.J., ed. (1984); “Nucleic Acid Hybridization” Hames, B.D. y Higgins S.J., eds. (1985); “Transcription and Translation” Hames, B.D. y Higgins S.J., eds. (1984); “Animal Cell Culture” Freshney, R.I., ed. (1986); “Immobilized Cells and Enzymes” IRL Press, (1986); “A Practical Guide to Molecular Cloning” Perbal, B., (1984) y “Methods in Enzymology” Vol. 1-317, Academic Press; “PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications”, Academic Press, San Diego, CA (1990); Marshak et al., “Strategies for Protein Purification and Characterization – A Laboratory Course Manual” CSHL Press (1996); D.H. Reneker, A. Yarin, E. Zussman, S. Koombhongse, y W. Kataphinan, “Nanofiber Manufacturing: Toward Better Process Control”, en: Polymeric Nanofibers, ACS Symposium Series, Vol. 918, Ed. Reneker D.H.; Fong, H., ACS, Washington DC, 2005; A.L. Yarin,

E. Zussman, A. Greiner, J.H. Wendorff, "Material encapsulation and transport in core-shell micro/nanofibers, polymer and carbon nanotubes and micro/nano channels", *J. of Materials Chemistry*, 17, 2585 – 2599, 2007; A. Greiner, J.H. Wendorff, A.L. Yarin, E. Zussman, "Biohybrid nanosystems with polymer nanofibers and nanotubes", *Applied Microbiology and Biotechnology*, 71, 387-393, 2006; D.H. Reneker, A.L. Yarin, E. Zussman, H. Xu, "Electrospinning of nanofibers from polymer solutions", *Advances in Applied Mechanics (Revisión)*, 41, 43-195, 2007; Z.M. Huang, Y.Z. Zhang, M. Kotaki, S. Ramakrishna (2003) *Composites Science and Technology* 63:2223; S. Ramakrishna, K. Fujihara, W.-e. Teo, Lim, T.C., Z. Ma, *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*, World Scientific Publishing Company, 2005. Otras referencias generales se proporcionan a lo largo de este documento. Los procedimientos en él se cree que se conocen bien en la técnica y se proporcionan para la conveniencia del lector.

## 10 Materiales y métodos experimentales generales.

Disoluciones de polímero y caracterización – Los polímeros, poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) de  $M_n$  80 kDa, poli(óxido de etileno) (PEO) de  $M_w$  600 kDa, poli(alcohol de vinilo) (PVA) de  $M_w$  100 kDa y polietilenglicol (PEG) de  $M_n$  6 kDa se compraron de Sigma-Aldrich y se usaron sin tratamiento adicional o purificación. Los disolventes, cloroformo, dimetilformamida (DMF), etanol y la solución salina de tampón fosfato (PBS-Dulbecco) se compraron también de Sigma-Aldrich. El agua desionizada se usó para la disolución acuosa. Las composiciones de las disoluciones poliméricas de núcleo y carcasa se dan en la Tabla 3, posterior.

Tabla 3

Disoluciones poliméricas primera y segunda usadas para formar la carcasa y cobertura sobre la superficie interna de la carcasa, respectivamente, de los microtubos usados para el suministro diana de un medicamento/agente diagnóstico.

Sistema núm.	Disolución polimérica	Polímero	Conductividad (mS cm <sup>-1</sup> )	Viscosidad de corte (cP)
1	Primera	10% de PCL en CHCl <sub>3</sub> /DMF 8:2	1	1300
	Segunda	4% de PEO en H <sub>2</sub> O/EtOH 6:4	11-13	2700
2	Primera	10% de PCL ( $M_n$ = 80 kDa) en cloroformo/DMF 80/20 (en peso)	1	1300
	Segunda	4% de PEO ( $M_w$ = 600 kDa) en etanol/agua 40/60 (en peso)	11-13	2700
3	Primera	10% de PCL ( $M_n$ = 80 kDa) en cloroformo/DMF 90/10 (en peso)	/	/
	Segunda	9% de PVA ( $M_w$ = 100 kDa) en etanol/agua 50/50 (en peso)	22	2000
4	Primera	PCL:PEG (9:2 en peso) [ $M_n$ (PCL) = 80 kDa; $M_n$ (PEG) = 6 kDa] en cloroformo/DMF 80/20 (en peso)		
	Segunda	4% de PEO ( $M_w$ = 600 kDa) en DMF	3,2	1400
5	Primera	10% de PCL en CHCl <sub>3</sub> /DMF 8:2	1	1300
	Segunda	4% de PEO ( $M_w$ = 600 kDa) en etanol/agua 40/60 (en peso)  1 ml de disolución de PEO + 50 ml de PBS	200	2700

Tabla 3: las viscosidades de corte de las disoluciones se midieron a diferentes velocidades de corte usando un viscosímetro de Couette (viscosímetro programable Brookfield DVII). Los valores presentados son los resultados de la extrapolación a velocidades de corte cero. La conductividad se midió con un medidor Oyster de conductividad/temperatura.

Electrohilado – Los microtubos huecos (fibras huecas núcleo-carcasa) se fabricaron mediante un procedimiento de co-electrohilado usando la organización descrita por Sun et al. 2003 y Zussman et al. 2006 con las disoluciones poliméricas (para formar la carcasa y cobertura sobre la superficie interna de la carcasa) como se describe en la Tabla 3 anterior. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (aproximadamente 22°C) y una humedad relativa de aproximadamente 55%. Los parámetros de hilado fueron como sigue: el campo electrostático usado fue aproximadamente 0,44 kV/cm y la distancia entre el hilador y el plato colector fue 16 cm. Los caudales de

las disoluciones tanto del núcleo como la carcasa se controlaron por dos bombas de jeringa y fueron 3,5 ml/hora para la disolución de carcasa y 1 ml/hora para la disolución del núcleo. Las fibras se recogieron como una tira en el borde de una rueda rotatoria vertical (Theron A., et al., 2001) que tiene una velocidad de 1,2 m/segundo. Por microscopia de fluorescencia, unas pocas fibras se recogieron directamente en un portaobjetos del microscopio.

- 5 Relleno de microtubos con moléculas diagnósticas – una gota con base acuosa (2  $\mu$ l) con 2% de rodamina se puso cerca del microtubo y después de 2 minutos los microtubos se vieron usando un microscopio fluorescente.

Formación de imagen – las imágenes de las fibras se obtuvieron usando un microscopio electrónico de barrido de alta resolución Leo Gemini (HRSEM) a un voltaje de aceleración de 3 kV y una muestra a la distancia del detector de 3-5 mm. Los especímenes se recubrieron con una delgada película de oro para aumentar su conductividad. Se usó el microscopio de fluorescencia Leica DM IRE2 a excitación de 514 nanómetros (nm), para la formación de imágenes de fibras rellenas con producto fluorescente.

10

Ejemplo 1

Red de microfluído para suministro dirigido de un medicamento de un agente diagnóstico.

- 15 Unas redes de microfluído hechas de microtubos generados por co-electrohilado de polímeros biocompatibles se prepararon como se describe en "Materiales y métodos experimentales generales" anterior.

Producción de un microtubo a partir de PCL y PEO (polímeros biocompatibles) – el co-electrohilado se realizó como se describe anteriormente usando las siguientes disoluciones poliméricas: la primera disolución polimérica (para formar la carcasa) fue 10% de PCL en  $\text{CHCl}_3/\text{DMF}$  (8:2, peso/peso), a un caudal de 4 ml/hora. La segunda disolución polimérica (para formar la cobertura sobre la superficie interna de la carcasa) fue 4% de PEO en  $\text{H}_2\text{O}/\text{etanol}$  (6:4, peso/peso), a un caudal de 0,5 ml/hora. El co-electrohilado se realizó a un voltaje (V) de 8,5 kV, y en un campo electrostático de 0,43 kV/cm. La fibra resultante era hueca (es decir, un microtubo) con un radio externo (R) de 6-9  $\mu\text{m}$  y un espesor de carcasa (d) de 0,5-2  $\mu\text{m}$ . La pluralidad de microtubos formó una red que parece una red capilar (Figuras 1a-b).

20

Unión de una red de microtubo a un elemento de acoplamiento – la red de entrada se conecta con un tubo médico de teflón (SCI Scientific Commodities Inc., D.I. 0,036" (0,9144 mm), y 0,066" (1,6764 mm) de D.E.). La red se insertó ligeramente en el tubo de teflón y se selló con un adhesivo (Pattex N27, adhesivos Henkel). Los microtubos se orientan y unen formando una hebra.

25

Relleno de la red de microtubo con un fluido que contiene un agente diagnóstico – una gota con base acuosa (2  $\mu$ l) que contiene 2% de rodamina se colocó cerca de la entrada de la red. Debido a la capilaridad, la disolución acuosa fluye a lo largo del capilar y alcanza la salida del capilar que estaba situado aproximadamente a 5 cm de distancia de la entrada. La disolución alcanzó la salida del capilar en 8-16 minutos con una velocidad promedio de 50-100 micrómetros/segundo. Una imagen de fluorescencia de unos pocos capilares se presenta en la Figura 2.

30

En general, estos resultados demuestran, por primera vez, un aparato de suministro para un medicamento o un agente diagnóstico, usando microtubos generados por electrohilado de polímeros biocompatibles que pueden implantarse de forma segura en un sujeto que los necesita.

35

## Referencias

(Las referencias adicionales se citan en el texto)

1. D.H. Reneker, A.L. Yarin, E. Zussman, H. Xu, *Advances in Applied Mechanics* 2006, 40.
  2. S. Ramakrishna, K. Fujihara, W.-e. Teo, Lim, T.C., Z. Ma, *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*, 1 ed., World Scientific Publishing Company, 2005.
  3. D. Li, Y.N. Xia, *Advanced Materials* 2004, 16, 1151.
  4. M. Bognitzki, H. Hou, M. Ishaque, T. Frese, M. Hellwig, S.C., A. Schaper, J.H. Wendorff, A. Greiner, *Adv. Mater.* 2000, 12, 637.
  5. R.A. Caruso, J.H. Schattka, A. Greiner, *Adv. Mater.* 2001, 13, 1577.
  6. Z. Sun, E. Zussman, A.L. Yarin, J.H. Wendorff, A. Greiner, *Adv. Mater.* 2003, 15, 1929.
  7. J.H. Yu, S.V. Fridrikh, G.C. Rutledge, *Adv. Mater.* 2004, 16, 1562.
  8. Z.M. Huang, C.L. He, A. Yang, Y. Zhang, X.J. Han, J. Yin, Q. Wu, *J. Biomedical Materials Research, Parte A* 2006, 77A, 169.
  9. H. Jiang, Y. Hu, Y. Li, P. Zhao, K. Zhu, W. Chen, *J. Control. Release* 2005, 108, 237.
- 40
- 45

10. Y.Z. Zhang, X. Wang, C.T. Lim, S. Ramakrishna, *Biomacromolecules* 2006, 7, 1049.
11. D. Li, Y. Xia, *Nano Letters*, 2004, 4, 933.
12. D. Li, J.T. McCann, Y. Xia, *Small* 2005, 1, 83.
13. E. Zussman, A.L. Yarin, V. Bazilevsky, R. Avrahami, M. Feldman, *Adv. Mater.* 2006, 18, 348.
- 5 14. S.N. Reznik, A.L. Yarin, E. Zussman, L. Bercovici, *Physics of Fluids* 2006, 18, 1.
15. D. Li, J.T. McCann, Y. Xia, *J. Am. Ceram. Soc.* 2006, 89, 1861.
16. I.G. Loscertales, A. Barrero, I. Guerrero, R. Cortijo, M. Márquez, A.M. Ganan-Calvo, *Science* 2002, 295, 1695.
17. I.G. Loscertales, A. Barrero, M. Márquez, R. Spretz, R. Velarde-Ortiz, G. Larsen, *Journal of the American Chemical Society* 2004, 126, 5376.
- 10 18. Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 20060142466 a Tour J.M. et al.
19. Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 20060119015 a Wehrspohn R., et al.
20. Documento PCT/IB2007/054001 a Zussman et al.

**REIVINDICACIONES**

1. Un equipo para suministrar un medicamento o un agente diagnóstico, que comprende:
  - (i) un elemento de acoplamiento, y;
  - (ii) una red capilar de microtubos de infusión, cada uno comprende una carcasa de electrohilado y una cubierta de electrohilado sobre una superficie interna de dicha carcasa.
2. Un equipo para suministrar un medicamento o un agente diagnóstico, que comprende:
  - (i) un depósito que comprende el medicamento, y;
  - (ii) una red capilar de microtubos de infusión, cada uno comprende una carcasa de electrohilado y una cubierta de electrohilado sobre una superficie interna de dicha carcasa.
3. El equipo según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho suministro es por difusión o capilaridad del medicamento o el agente diagnóstico a través de dicha carcasa de microtubo.
4. El equipo según la reivindicación 1 o 3, en donde dicho elemento de acoplamiento se une a dicho microtubo de infusión.
5. El equipo según la reivindicación 1 o 3, que comprende además un depósito que comprende el medicamento o el agente diagnóstico.
6. El equipo según la reivindicación 5, en donde dicho depósito está conectado a dicho elemento de acoplamiento.
7. El equipo según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde dicho microtubo se produce por co-electrohilado de dos disoluciones poliméricas a través de capilares co-axiales, en donde una primera disolución polimérica de dichas dos disoluciones poliméricas es para formar una cobertura sobre una superficie interna de dicha carcasa, dicha primera disolución polimérica se selecciona solidificando más rápido que dicha segunda disolución polimérica y un disolvente de dicha segunda disolución polimérica se selecciona incapaz de disolver dicha primera disolución polimérica.
8. El equipo según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde dicha carcasa de electrohilado comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(e-caprolactona) (PCL), poli(etilenglicol), polilactida, poliglicólido, poli(lactida-coglicólido), poli(óxido de etileno), poli(caprolactona), colágeno, albúmina, alginato, quitosano, almidón, ácido hialurónico, y mientras dicha cobertura de electrohilado comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(etilenglicol), polilactida poliglicólido, poli(lactida-coglicólido), poli(óxido de etileno), alginato, almidón, ácido hialurónico.
9. El equipo según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde un espesor de dicha carcasa es de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 20 micrómetros.
10. El equipo según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde un diámetro interno de dicho microtubo es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 20 micrómetros.
11. El equipo según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde dicha carcasa comprende poros que permiten el paso selectivo del medicamento o el agente diagnóstico.
12. El equipo según la reivindicación 7, en donde dichas disoluciones poliméricas primera y segunda son biocompatibles.
13. El equipo según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde dicho microtubo comprende una longitud de aproximadamente 5-20 centímetros (cm).
14. El equipo según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde dicho microtubo comprende una pluralidad de microtubos.
15. El equipo según la reivindicación 14, en donde dicha pluralidad de microtubos están unidos a un elemento de acoplamiento.
16. El equipo según la reivindicación 14, en donde dicha pluralidad de microtubos están conectados a un depósito que comprende el medicamento o el agente diagnóstico.



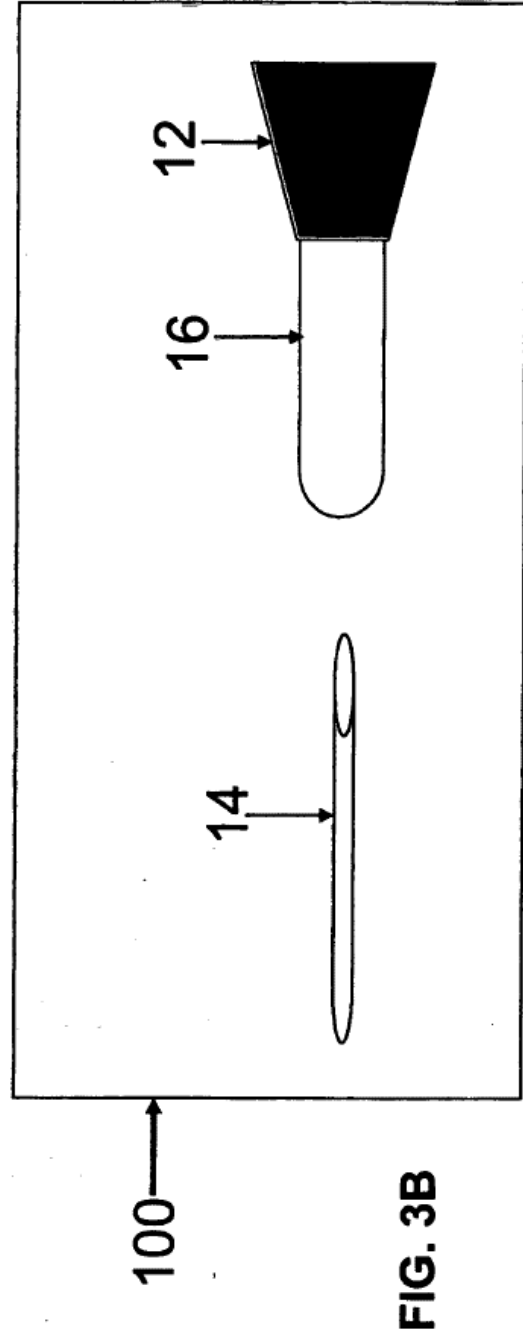
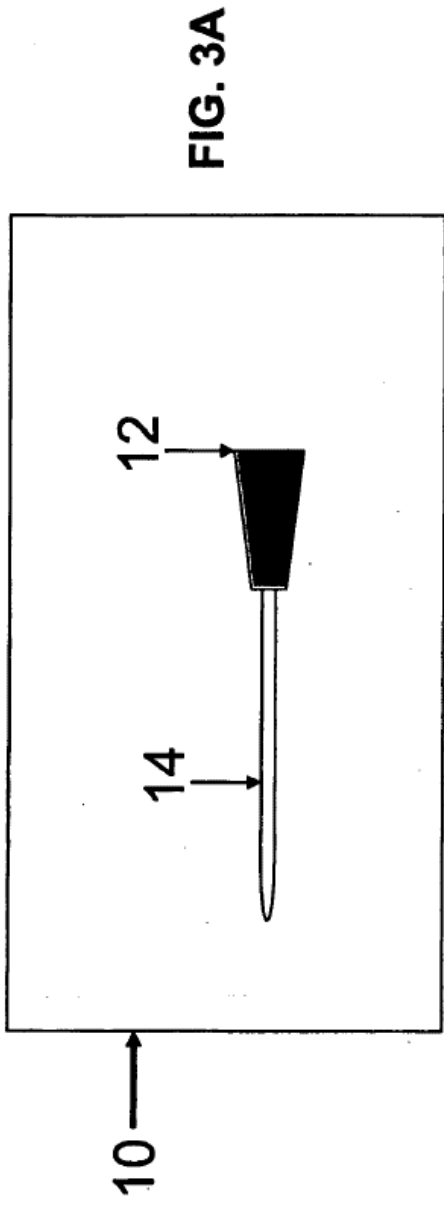
**FIG. 1B**



**FIG. 1A**



**FIG. 2**





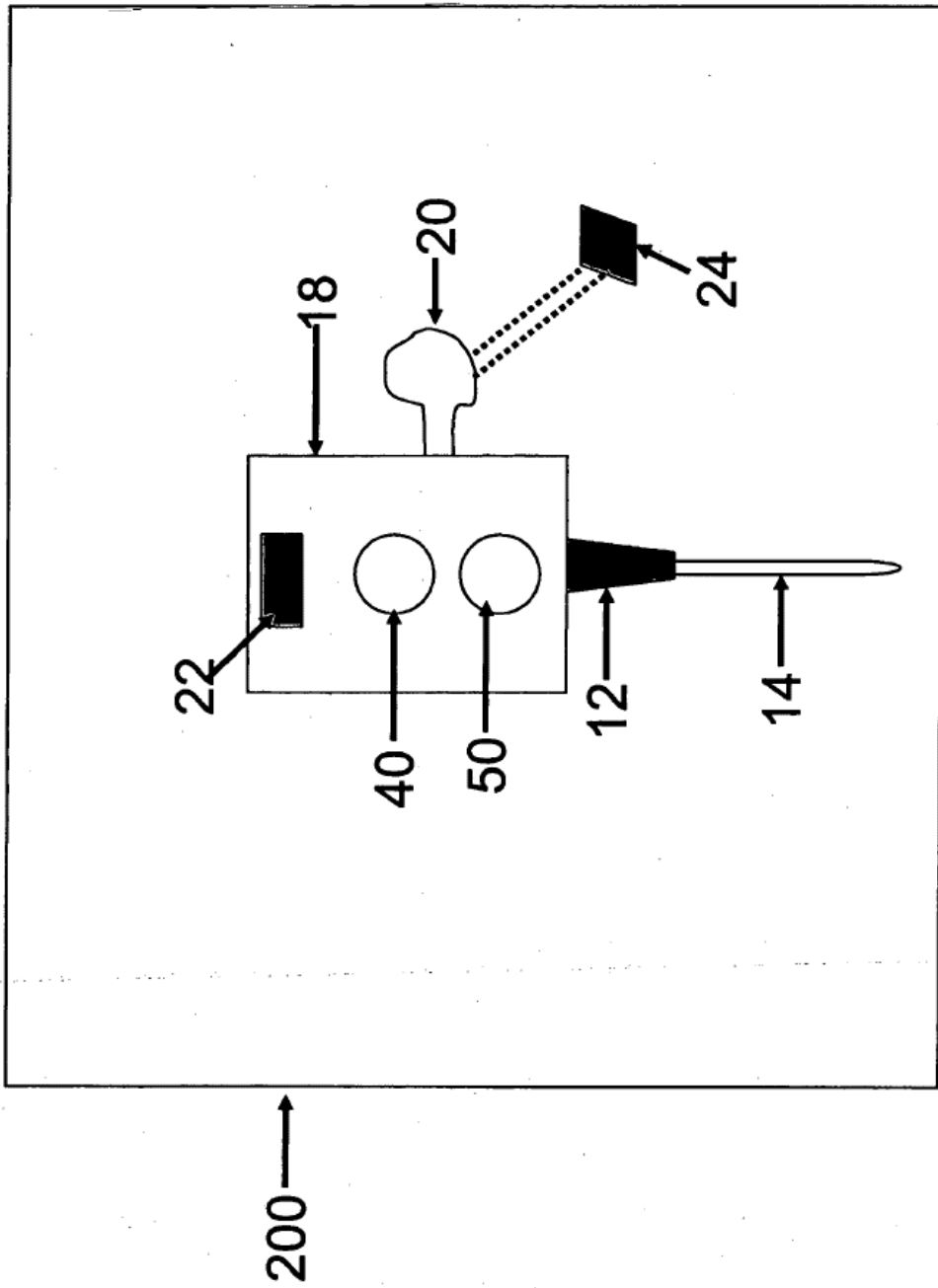


FIG. 4A

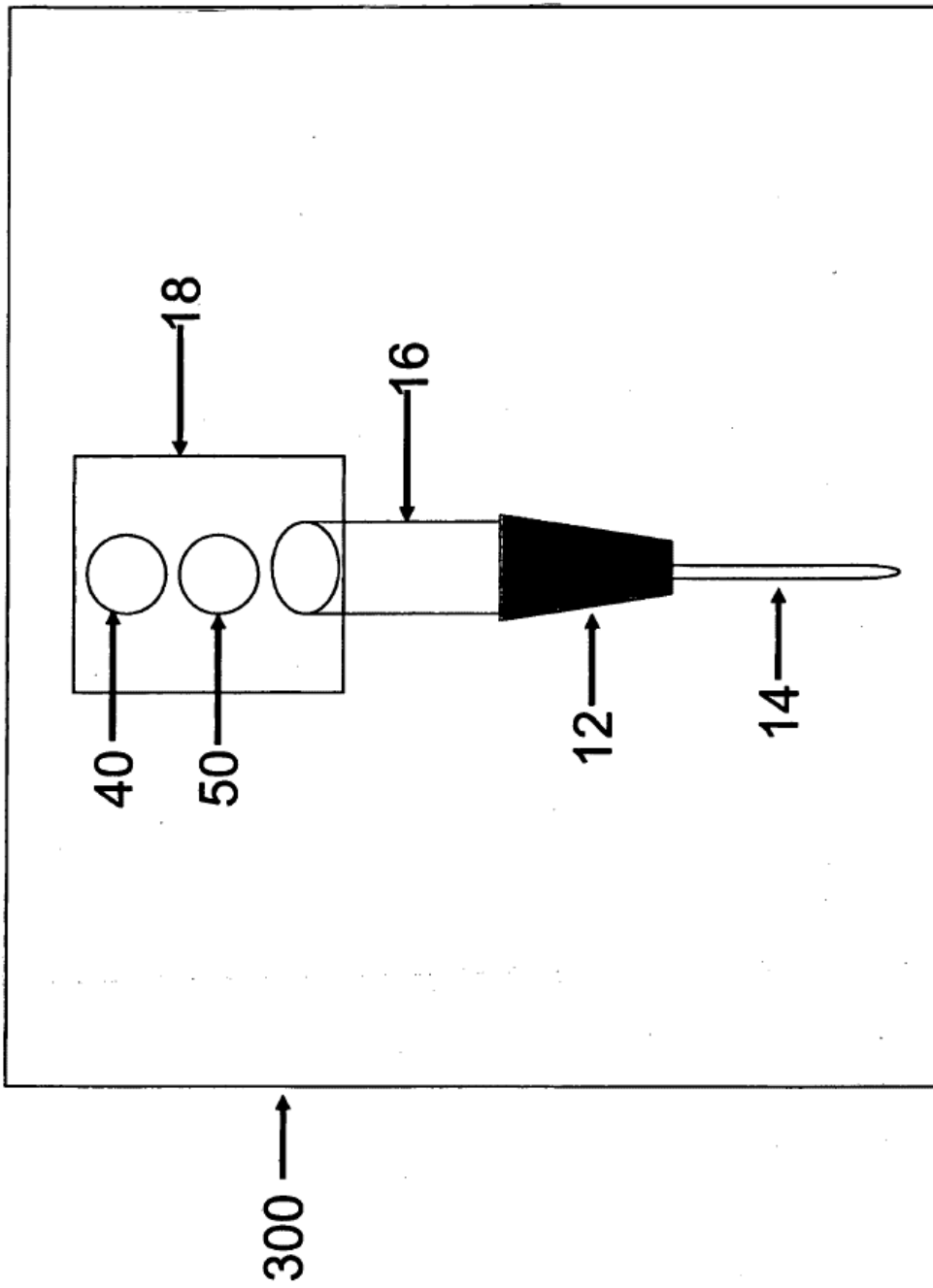


FIG. 4B

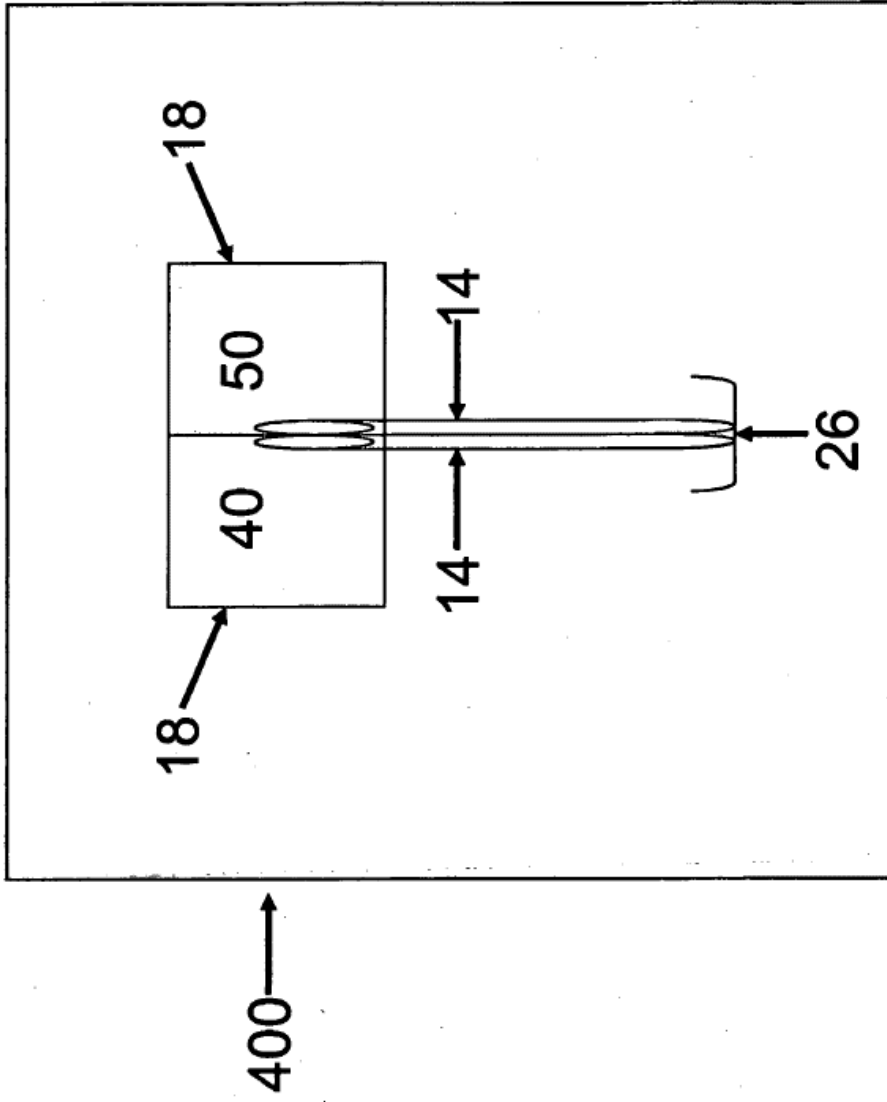


FIG. 4C