

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 129**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2010 PCT/US2010/048266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11031855**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2010 E 10755277 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2475354**

54 Título: **Dispositivo implantable para la administración controlada de medicamentos**

30 Prioridad:

05.08.2010 US 851494

28.06.2010 US 825215

10.09.2009 US 241277 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2017

73 Titular/es:

TARIS BIOMEDICAL LLC (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 100
Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

LEE, HEEJIN;
CIMA, MICHAEL, J.;
DANIEL, KAREN y
LARRIVEE-ELKINS, CHERYL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 606 129 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo implantable para la administración controlada de medicamentos

5 **Antecedentes**

Esta divulgación se refiere a la administración controlada de medicamentos, en particular a dispositivos implantables que pueden desplegarse en el interior de la vejiga u otro sitio en un paciente para la liberación controlada de medicamentos.

10 Las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2007/0202151 y N.º 2009/0149833 describen dispositivos de administración de medicamentos para un despliegue y una retención mínimamente invasivos en una cavidad o un lumen de un paciente, tal como la vejiga. Los dispositivos resisten a la excreción, tal como en respuesta a las fuerzas asociadas a la micción. Por ejemplo, los dispositivos pueden incluir un marco de retención, que puede configurarse en un perfil relativamente bajo para el despliegue dentro del cuerpo, y una vez implantados pueden adoptar un perfil relativamente expandido para facilitar la retención. Los dispositivos pueden proporcionar una liberación controlada del medicamento durante un periodo de tiempo prolongado de una manera predefinida. En algunas realizaciones, los dispositivos incluyen un tubo de silicona permeable al agua que define un depósito de medicamento para alojar un medicamento y al menos una abertura para liberar el medicamento. El medicamento puede ser un medicamento muy soluble en agua, tal como lidocaína clorhidrato en forma sólida, y el mecanismo de liberación de medicamento *in vivo* puede ser parcial o principalmente un mecanismo de bombeo osmótico. El documento WO2011/084712 desvela un dispositivo médico para la administración controlada de medicamentos. El dispositivo incluye un primer alojamiento de medicamento que comprende una pared que tiene aberturas, permeable al agua e impermeable al medicamento y en el que la liberación del medicamento se acciona por presión osmótica. El dispositivo también puede funcionar mediante la difusión del medicamento desde el tubo a través de distintas aberturas formadas en la pared del tubo, o poros de paso formados en la pared de un tubo poroso, o a través de la pared del propio tubo, que puede ser permeable al medicamento. El documento WO2010/151896 se refiere a un dispositivo médico para la administración controlada de medicamentos. El dispositivo incluye un único lumen de depósito de medicamento que comprende o bien base de lidocaína o una sal de lidocaína, teniendo la pared del alojamiento aberturas o no para la liberación del medicamento por difusión a través de la pared de silicona o por presión osmótica por medio de aberturas realizadas a través de la pared para compuestos solubles tal como lidocaína clorhidrato. Sería conveniente proporcionar técnicas, estructuras y/o formulaciones adicionales para mejorar el control de la cinética de liberación de medicamentos *in vivo*, por ejemplo, desde un dispositivo desplegado en la vejiga.

35 **Sumario**

Se proporcionan dispositivos implantables y métodos para la administración de lidocaína u otros medicamentos a un paciente.

40 En un aspecto, el dispositivo incluye una primera parte de medicamento que tiene un primer alojamiento de medicamento que contiene una primera formulación de medicamento en una forma sólida que incluye una sal de lidocaína farmacéuticamente aceptable; y una segunda parte de medicamento que incluye un segundo alojamiento de medicamento que contiene una segunda formulación de medicamento que incluye base de lidocaína.

45 En otro aspecto, se proporciona un dispositivo de administración de medicamento que incluye un depósito de componente de medicamento que tiene un tubo elástico con al menos un lumen rodeado por una pared lateral porosa que tiene una estructura de célula abierta, una estructura de célula cerrada, o una combinación de las mismas; y un formulación de medicamento contenida dentro del al menos un lumen, en el que el dispositivo es deformable entre una forma de despliegue de bajo perfil y una forma de retención relativamente expandida.

50 La presente invención se refiere a un dispositivo médico implantable para la administración controlada de medicamentos que comprende: una primera parte de medicamento que comprende un primer alojamiento de medicamento cargado con una primera formulación de medicamento que comprende un primer medicamento en una forma sólida o semisólida, en el que el primer alojamiento de medicamento comprende una primera pared que es permeable al agua pero es sustancialmente impermeable al primer medicamento y tiene al menos un paso a través de la primera pared, liberando la primera parte de medicamento el primer medicamento *in vivo* de acuerdo con un primer perfil de liberación; y una segunda parte de medicamento que comprende un segundo alojamiento de medicamento cargado con una segunda formulación de medicamento que comprende un segundo medicamento en una forma sólida o semisólida, en el que el segundo alojamiento de medicamento comprende una segunda pared que es permeable al agua y al segundo medicamento, liberando la segunda parte de medicamento el segundo medicamento *in vivo* de acuerdo con un segundo perfil de liberación, diferenciándose el segundo perfil de liberación del primer perfil de liberación; y una parte de retención asociada operativamente tanto con la primera como con la segunda partes de medicamento, en el que el primer y segundo alojamientos de medicamento son regiones divididas de un único cuerpo tubular, comprendiendo la primera y segunda paredes un polímero seleccionado a partir de silicona y calidades medicinales de poli(cloruro de vinilo), poliolefinas y poliéter uretanos, en el que el primer

medicamento tiene una carga y/o tamaño molecular que hace que la primera pared sea impermeable al primer medicamento, y en el que el segundo medicamento tiene una carga y/o tamaño molecular que hace que la segunda pared sea permeable al segundo medicamento.

5 En otro aspecto, se proporciona un método para la administración de lidocaína en la vejiga de un paciente. En una realización, el método incluye desplegar dentro de la vejiga de un paciente un dispositivo que comprende un alojamiento permeable al agua que contiene base de lidocaína en forma sólida; y, después de la solubilización de la base de lidocaína *in vivo*, liberar del dispositivo la lidocaína solubilizada en la vejiga a través del alojamiento permeable al agua.

10

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 es una vista en planta transversal de una realización de una parte de medicamento de un dispositivo de administración de medicamento, con la parte de medicamento configurada para la liberación de medicamento accionada osmóticamente.

La Figura 2 es una vista en planta transversal de una realización de una parte de medicamento de un dispositivo de administración de medicamento, con la parte de medicamento configurada para liberar medicamento por difusión.

20 La Figura 3 es una vista en planta transversal de una parte de una pared porosa de un dispositivo de administración de medicamento.

La Figura 4 es una vista en planta transversal de una realización de una parte de medicamento de un dispositivo de administración de medicamento, incluyendo la parte de medicamento un tapón configurado para retrasar el comienzo de liberación de medicamento.

25 La Figura 5 es una vista en planta transversal de una realización de una parte de medicamento de un dispositivo de administración de medicamento, incluyendo la parte de medicamento una funda configurada para modular la liberación de medicamento.

La Figura 6 es una vista lateral transversal de una realización de una parte de medicamento de un dispositivo de administración de medicamento, incluyendo la parte de medicamento un orificio encerrado dentro de una membrana de temporización.

30 La Figura 7 es una vista en planta transversal de una realización de un dispositivo de administración de medicamento.

La Figura 8 es una vista en planta transversal del dispositivo de administración de medicamento mostrado en la Figura 7, que ilustra el dispositivo de administración de medicamento dentro de un instrumento de despliegue.

35 La Figura 9 es una vista lateral transversal del dispositivo de administración de medicamento mostrado en la Figura 7.

La Figura 10 ilustra formas a modo de ejemplo para un marco de retención de un dispositivo de administración de medicamento.

La Figura 11 ilustra configuraciones a modo de ejemplo para el dispositivo de administración de medicamentos que tiene al menos una parte de administración de medicamento y una parte de marco de retención.

40 La Figura 12 es una vista en planta de otra realización de un dispositivo de administración de medicamento.

La Figura 13 es una vista sagital de un paciente masculino, que ilustra un dispositivo de administración de medicamento saliendo de un instrumento de despliegue dentro de una vejiga del paciente.

La Figura 14 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración de medicamento que adopta una forma de retención.

45 La Figura 15 es un gráfico que ilustra la liberación como función de tiempo o bien de lidocaína clorhidrato monohidrato o de base de lidocaína desde los tubos de diversas construcciones.

La Figura 16 es un gráfico que ilustra la liberación como función de tiempo de lidocaína clorhidrato monohidrato, base de lidocaína o una combinación de las mismas desde los tubos de diversas construcciones.

50 La Figura 17 es un gráfico que ilustra la liberación de base de lidocaína como función de tiempo desde los tubos de diversas construcciones.

Descripción detallada

55 A continuación se describen dispositivos implantables que pueden implantarse en una cavidad o lumen del cuerpo con el fin de administrar medicamento local o regionalmente alrededor de un sitio de implantación. Para los fines de la presente divulgación, la expresión "sitio de implantación" se refiere generalmente a un sitio dentro del cuerpo de un paciente humano u otro animal. El sitio de implantación puede ser un sitio genitourinario, tal como la vejiga, uretra, uréteres, riñones, próstata, vesículas seminales, conducto eyaculatorio, conducto deferente, vagina, útero, trompas de Falopio, ovarios o cualquier otro lugar dentro de un sistema urológico o reproductor del cuerpo, entre otros lugares. En realizaciones particulares, el sitio de implantación es la vejiga.

60 En realizaciones, los dispositivos están diseñados para desplegarse a través de orificios y lúmenes naturales del cuerpo en procedimientos de despliegue mínimamente invasivos. Por ejemplo, los dispositivos pueden tener una forma de despliegue adecuada para el despliegue a través de un lumen natural del cuerpo. Los dispositivos también están diseñados para quedarse en el cuerpo una vez implantados, tal como consiguiendo una forma de retención tras la implantación o anclándose dentro del cuerpo. En realizaciones particulares, los dispositivos pueden

65

desplegarse a través de la uretra dentro de la vejiga y pueden superar las fuerzas de la micción una vez implantados para quedarse en la vejiga.

5 Una vez implantados, los dispositivos pueden liberar uno o varios medicamentos durante un periodo prolongado. El medicamento puede liberarse por bombeo osmótico a través de una hendidura en el dispositivo, por difusión a través de una superficie del dispositivo, por difusión desde una hendidura en el dispositivo, o una combinación de los mismos. La liberación de medicamento puede ser continua y estar de acuerdo con un perfil de liberación predefinido.

10 En realizaciones particulares, el dispositivo incluye al menos dos partes de liberación de medicamento, al menos una parte de liberación liberando medicamento a una velocidad diferente que la otra parte de liberación. Las partes de liberación pueden alcanzar diferentes velocidades de liberación teniendo distintas configuraciones, alojando diferentes formulaciones de medicamento, o empleando diferentes mecanismos de liberación, entre otros, o combinaciones de los mismos. Las partes de liberación pueden combinarse para conseguir un perfil de liberación deseado. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir partes de liberación que muestren diferentes tiempos de inducción o retraso antes del comienzo de la liberación inicial, dicho medicamento de liberación a velocidades diferentes o de acuerdo con diferentes curvas de liberación después del comienzo de la liberación, o dicho medicamento de liberación para diferentes periodos antes de que la carga del medicamento se agote sustancialmente, entre otros, o combinaciones de los mismos. Las diversas partes de liberación pueden combinarse para conseguir un perfil de liberación deseado desde el dispositivo de administración de medicamento en su totalidad, tal como un perfil de liberación que demuestre un tiempo de retraso relativamente breve y, posteriormente, demuestre una liberación continuada a una velocidad relativamente constante durante un periodo prolongado.

25 En realizaciones, los dispositivos se cargan con medicamentos en forma de una serie de comprimidos de medicamento sólidos, que pueden tener menor tamaño que los comprimidos de medicamento convencionales. Dado que los dispositivos controlan la liberación del medicamento dentro del cuerpo, el propio medicamento puede incluir pocos excipientes que controlen la liberación de medicamento, o ninguno. En su lugar, los excipientes presentes en los comprimidos de medicamento pueden estar principal o completamente presentes para facilitar el proceso de elaboración de comprimidos o la solubilización *in vivo*. De esta manera, los dispositivos pueden proporcionar una elevada carga de medicamento en función del volumen o el peso, aunque los dispositivos pueden ser suficientemente pequeños para el despliegue *in vivo* de una forma mínimamente invasiva.

35 En realizaciones particulares, el dispositivo de administración de medicamento puede administrar lidocaína u otro análogo de la cocaína localmente a la vejiga durante un periodo relativamente prolongado para el tratamiento de una afección tal como cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, vejiga neurógena, o dolor. La lidocaína puede ser en forma sólida, tal como en forma de una serie de distintos comprimidos de medicamento. Diferentes formas de lidocaína, tal como base de lidocaína y sales de lidocaína, por ejemplo, lidocaína clorhidrato monohidrato, pueden liberarse desde un único dispositivo a través de diferentes mecanismos de liberación para conseguir un perfil de liberación deseado.

40 El dispositivo puede implantarse en un paciente en un procedimiento mínimamente invasivo y puede administrar medicamento mucho después de haber finalizado el procedimiento de implantación, de forma tanto pasiva como local. Cuando se implanta en la vejiga, el dispositivo supera muchas deficiencias de los tratamientos convencionales. El presente dispositivo puede implantarse una vez y puede liberar medicamento durante un periodo prolongado sin cirugía o intervenciones frecuentes, reduciendo la posibilidad de infección y efectos secundarios, aumentando la cantidad de medicamento administrado local o regionalmente a la vejiga, y mejorando la calidad de vida del paciente durante el proceso de tratamiento.

50 Los dispositivos y métodos desvelados en el presente documento pueden adaptarse para los seres humanos, ya sean hombres o mujeres, adultos o niños, o para animales, tal como para aplicaciones veterinarias o ganaderas. Los dispositivos y métodos están basados en los descritos en las siguientes solicitudes de patentes de Estados Unidos: Solicitud de Estados Unidos N.º 11/463.956, presentada el 11 de agosto de 2006; Solicitud de Estados Unidos N.º 12/333.182, presentada el 11 de diciembre de 2008; Solicitud de Estados Unidos N.º 12/538.580, presentada el 10 de agosto de 2009; Solicitud de Estados Unidos N.º 12/825.215, presentada el 28 de junio de 2010; Solicitud de Estados Unidos N.º 12/825.238, presentada el 28 de junio de 2010, Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 61/241.277, presentada el 10 de septiembre de 2009, y Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 61/370.902, presentada el 5 de agosto de 2010.

I. Dispositivos implantables de administración de medicamento

60 Las realizaciones de dispositivos desveladas en el presente documento incluyen generalmente al menos una parte de medicamento y al menos una parte de retención. La parte de medicamento incluye al menos un medicamento y al menos un alojamiento de medicamento para el medicamento. El alojamiento de medicamento protege al menos parcialmente el medicamento de la exposición directa al sitio de implantación y puede controlar al menos parcialmente la liberación del medicamento dentro del sitio de implantación. A continuación se describen partes de medicamento a modo de ejemplo, cada una de las cuales está configurada para liberar medicamentos de distinta manera, haciendo referencia a las **Figuras 1-6**. La parte de retención mantiene el dispositivo en el cuerpo una vez

implantado. Por ejemplo, la parte de retención puede incluir un marco de retención que adopte una forma de retención para mantener el dispositivo en el cuerpo o un anclaje que ancle el dispositivo en el cuerpo. El dispositivo puede desplegarse dentro del cuerpo, tal como a través de la uretra u otro lumen natural del cuerpo dentro de la vejiga u otra cavidad del cuerpo. Una vez implantado así, la parte de retención mantiene el dispositivo en el cuerpo adoptando la forma de retención o anclaje en su interior, y las partes de medicamento liberan medicamento dentro del sitio de implantación durante un periodo prolongado. Una serie de diferentes partes de medicamento pueden asociarse con una única parte de retención para conseguir un perfil de liberación de medicamento deseado, como se describe con más detalle a continuación. Sin embargo, en primer lugar se describen diversas configuraciones de partes de medicamento.

En las **Figuras 1 y 2** se muestran partes de medicamento a modo de ejemplo. Cada una de las partes de medicamento **100,200** incluye un alojamiento de medicamento **102**, que se forma a partir de una única pared tubular. El alojamiento **102** define un depósito de medicamento interno **104** para alojar el medicamento, y el medicamento **106** se coloca en el depósito **104**. Los extremos del alojamiento **102** se cierran con estructuras de sellado **108**, que contienen el medicamento en su interior. La configuración de la pared del alojamiento controla al menos parcialmente la liberación del medicamento desde el depósito de medicamento dentro del sitio de implantación. Características de la pared a modo de ejemplo que afectan a la velocidad de liberación incluyen la permeabilidad de la pared al agua, la permeabilidad de la pared al medicamento, el grosor de la pared, la porosidad de la pared, y la presencia o ausencia de pasos a través de la pared, tal como hendiduras, aberturas, agujeros, o poros de paso, entre otras características o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la parte de medicamento **100** incluye una abertura **110** para liberar el medicamento bajo presión osmótica, mientras que la parte de medicamento **200** no incluye una abertura y libera el medicamento por difusión. De esta manera, la pared puede considerarse una pared de liberación ya que las características de la pared afectan a la velocidad de liberación del medicamento desde el depósito.

Las partes de medicamento **100 y 200** de las **Figuras 1 y 2**, y otros ejemplos en el presente documento, se describen haciendo referencia a un alojamiento de medicamento formado completamente a partir de una única pared de liberación, pero un experto en la materia entendería que el alojamiento puede formarse a partir de cualquier número de paredes, todas las cuales protegen el medicamento desde el sitio de implantación pero solamente una o varias de las cuales constituyen paredes de liberación. Dicho de otro modo, el medicamento no tiene que estar rodeado en todas partes por una única pared que afecte a la liberación. En su lugar, el medicamento puede estar rodeado por un grupo de paredes, de las cuales solamente una, o un subconjunto de ellas, afectan a la liberación. Además, el alojamiento puede tener otras formas, incluidas formas que no son tubulares o cilíndricas. Todas estas configuraciones pertenecen al alcance de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, el alojamiento de medicamento puede ser flexible para que la parte de medicamento pueda deformarse durante el despliegue. Por ejemplo, la pared puede formarse de un material flexible. El medicamento también puede tener una forma flexible o maleable, tal como forma de un líquido, un semisólido, un granulado, o una serie de comprimidos de medicamento sólidos individuales que pueden moverse unos respecto de los otros, entre otras. Como se utilizan en el presente documento, formas de medicamento "líquidas" incluyen medicamentos en solución y otras formas líquidas; formas de medicamento "semisólidas" incluyen medicamentos en emulsiones o suspensiones viscosas, geles, pastas, y otras formas semisólidas; y formas de medicamento "sólidas" incluyen medicamentos en granulado, barra, comprimido, píldora, perla y otras formas sólidas.

En algunas realizaciones, el alojamiento de medicamento puede ser permeable al agua. Generalmente, la pared está formada de un material permeable al agua que permite al agua difundirse dentro del alojamiento de medicamento en toda su longitud o en una parte sustancial del mismo. La pared también puede tener una o más hendiduras o pasos formados completamente a través de su superficie para permitir la entrada de agua. El agua que pasa dentro del alojamiento de medicamento puede disolver comprimidos de medicamento sólidos cargados en el alojamiento para que el medicamento pueda liberarse. El agua que pasa dentro del alojamiento de medicamento también puede crear un gradiente de presión osmótica dentro del alojamiento que facilite la conducción de medicamento desde el dispositivo a través de una abertura u otro paso de salida.

El alojamiento de medicamento también permite la salida de medicamento, bien en la forma líquida o semisólida implantada o después de una solubilización *in vivo*. La pared puede estar formada de un material permeable al medicamento que permita la descarga de medicamento a través del alojamiento de medicamento a lo largo de toda su longitud. La pared también puede estar formada de un material que sea semipermeable al medicamento dependiendo al menos en parte de la forma del medicamento. Por ejemplo, la pared puede ser permeable al medicamento en una forma, tal como una forma cargada, pero no otra forma, tal como forma no cargada (por ejemplo, forma de base frente a forma de sal). La pared también puede incluir una o más hendiduras o pasos formados completamente a su través que permitan que el medicamento salga del alojamiento de medicamento.

En algunas realizaciones, la pared está fabricada de un material polimérico biocompatible elástico. El material puede ser no reabsorbible o reabsorbible. Materiales no reabsorbibles a modo de ejemplo incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(éteres), poli(acrilatos), poli(metacrilatos), poli(vinil pirrolidonas), poli(acetatos de vinilo), poli(uretanos), celulosas, acetatos de celulosa, poli(siloxanos), poli(etileno), poli(tetrafluoretileno) y otros polímeros

fluorados, y poli(siloxanos). Materiales reabsorbibles a modo de ejemplo, específicamente polímeros biodegradables o bioerosionables, incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(amidas), poli(ésteres), poli(esteramidas), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), polifosfacenos, pseudo-poli(aminoácidos), poli(glicerol sebacato), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos láctico-co-glicólicos), poli(caprolactonas), derivados de poli(caprolactona) (PC), poli(éster amidas) (PEA) basadas en amino alcohol y poli(octano-diol citrato) (POC), y otros elastómeros biorreabsorbibles endurecibles. Los polímeros basados en PC pueden requerir agentes reticulantes adicionales tales como diisocianato de lisina o 2.2-bis(ε-caprolactona-4-yl)propano para obtener propiedades elastoméricas. También pueden utilizarse copolímeros, mezclas y combinaciones de los materiales anteriores.

En realizaciones particulares, la pared puede formarse de un material que es tanto permeable al agua como flexible. La silicona es un ejemplo de material polimérico que es flexible y puede actuar como membrana permeable al agua cuando se forma como una pared fina, con la permeabilidad determinada al menos en parte por el grosor de la pared. Por ejemplo, una pared fina de silicona puede tener un grosor en el intervalo de aproximadamente 100 μm y aproximadamente 1000 μm, aunque puede utilizarse otro grosor de pared. Además, una pared fina de silicona puede ser permeable a algunos medicamentos, dependiendo, por ejemplo, de la porosidad de la pared, el tamaño de la molécula del medicamento, su peso molecular, o su carga. Por ejemplo, una pared fina de silicona puede ser permeable a la base de lidocaína pero sustancialmente impermeable a la lidocaína clorhidrato monohidrato, debido al menos en parte a la diferencia de carga y/o tamaño molecular. Para simplificar, se hace referencia a una pared de silicona a lo largo de esta divulgación, aunque un experto entendería que puede utilizarse otro material con propiedades comparables. Ejemplos de otros materiales adecuados incluyen calidades medicinales de poli(cloruro de vinilo), poliolefinas y poliéter uretanos.

El tamaño del alojamiento, incluido el grosor de la pared, puede seleccionarse en función del volumen de formulación de medicamento a contener, la velocidad de administración del medicamento deseada desde el tubo, el sitio de implantación del dispositivo previsto dentro del cuerpo, la integridad mecánica deseada para el dispositivo, la velocidad de liberación o permeabilidad al agua y la orina deseada, el tiempo de inducción deseado antes del comienzo de la liberación inicial, y el método o vía de inserción dentro del cuerpo deseado, entre otros. El grosor de pared del tubo puede determinarse en función de las propiedades mecánicas y la permeabilidad al agua del material del tubo, ya que una pared del tubo que sea demasiado fina puede no tener suficiente integridad mecánica, mientras que una pared del tubo que sea demasiado gruesa puede experimentar un tiempo de inducción inconvenientemente largo para la liberación inicial de medicamento desde el dispositivo y/o puede no tener suficiente flexibilidad para permitir la administración a través de una uretra u otro lumen estrecho del cuerpo.

En algunas realizaciones, la pared puede ser porosa, lo que significa que la pared puede tener uno o más poros. En la **Figura 3** se muestra una vista transversal detallada de una pared porosa 300. Los tipos de poro incluyen poros aislados 302 que están encerrados completamente dentro de la pared 300 y poros penetrables que se extienden desde una superficie 308 de la pared dentro de su interior. Los poros penetrables pueden ser poros de no paso 304 que terminan dentro del interior de la pared o poros de paso 306 que se extienden completamente a través del interior, formando un paso definido a través de la pared. La pared porosa 300 puede tener una estructura de célula cerrada, en la que todos los poros están aislados u ocluidos, o una estructura de célula abierta en la que al menos algunos de los poros se interconectan para formar poros de paso que se extienden entre sus superficies interiores y exteriores. Una estructura de célula abierta puede contener poros sin salida u ocluidos, pero al menos están presentes algunos poros penetrables de paso. En realizaciones particulares, puede tratarse una pared porosa que tiene una estructura de célula abierta para imitar una estructura de célula cerrada, tal como aplicando un recubrimiento o capa de piel alrededor de su superficie exterior, su superficie interior, o ambas. Un ejemplo se muestra en la **Figura 3**, en la que la estructura de célula de lo contrario abierta de la pared porosa 300 ha sido tratada con un recubrimiento 310 sobre una de las superficies, bloqueando el poro de paso 306 para formar una estructura de célula cerrada. El material utilizado para formar la capa de piel puede ser igual o diferente al material utilizado para formar la pared porosa. Por ejemplo, la capa de piel puede ser un material polimérico. Una pared porosa puede tener mayor permeabilidad al agua o al medicamento en comparación con una pared no porosa, y una pared porosa con una estructura de célula abierta puede tener una mayor permeabilidad en comparación con una pared porosa con una estructura de célula cerrada.

Como se ha mencionado anteriormente, la pared puede tener uno o más pasos formados completamente a través de su superficie, proporcionando una vía para que agua fluya dentro del depósito de medicamento y/o el medicamento fluya desde el mismo. El paso puede ser una abertura formada completamente a través de la pared, tal como taladrando, puncionando o moldeando. El término abertura se utiliza indistintamente con los términos orificio, hendidura y agujero en este documento. La abertura puede tener forma circular o de otro tipo, independientemente de que se extienda directamente a lo largo de la pared, se ahúse ligeramente u otra cosa. Un ejemplo de abertura 110 se muestra en la **Figura 1**. El paso también puede ser un poro de paso a través de una pared porosa. Un ejemplo de poro de paso 306 se muestra en la **Figura 3**. Los poros de paso pueden tender a definir pasos intrincados a través de la pared, mientras que las aberturas pueden tender a definir pasos rectos o ahusados a través de la pared. La pared puede incluir un único paso, un conjunto de pasos colocados en una configuración espaciada, o una multitud de pasos cubriendo la pared a lo largo de toda su longitud o en un área particular. Las aberturas pueden prestarse a colocarse en diferentes lugares, mientras que los poros de paso pueden prestarse a cubrir áreas mayores, por ejemplo, a distribuirse aleatoria o uniformemente a lo largo de la estructura de

la pared.

El alojamiento de medicamento se carga con el medicamento para formar la parte de medicamento. El medicamento puede llenar sustancialmente el depósito de medicamento dentro del alojamiento de medicamento para maximizar la carga de medicamento que puede administrarse desde un dispositivo pequeño, aunque el llenado no es necesario.

La carga de medicamento también puede ser flexible o maleable en su totalidad para que la parte de medicamento cargada pueda deformarse durante el despliegue del dispositivo. Las formas de medicamento líquidas o semisólidas son maleables por naturaleza y pueden ser adecuadas para la liberación rápida después de la implantación. Las formas de medicamento sólidas pueden tener un mayor contenido de principio activo según el volumen en comparación con las formas de medicamento líquidas y semisólidas, haciendo mejor uso del espacio en el depósito de medicamento y permitiendo una reducción del tamaño total del dispositivo. Los medicamentos sólidos también pueden solubilizarse *in vivo* antes de la liberación, tal como con agua dirigida a través de la pared y/o cualquier paso formado en la pared. Algunas cargas de medicamento sólido son flexibles en general, incluidas las cargas de medicamento granulado o las cargas formadas a partir de comprimidos de medicamento individuales que pueden moverse unos respecto de los otros. Una forma de medicamento sólido flexible también puede crearse directamente dentro del alojamiento de medicamento rompiendo un medicamento sólido dentro del alojamiento para formar pedazos que se adapten al movimiento del dispositivo. Dicha técnica puede emplearse para un medicamento sólido que sea extruido con el alojamiento o que se endurezca o solidifique en el alojamiento después de ser cargado dentro del alojamiento en un estado líquido o maleable.

En las realizaciones ilustradas, la carga de medicamento tiene forma de un número de comprimidos de medicamento sólido que se conforman para alinearse en una fila, llenando sustancialmente el depósito de medicamento al menos a lo largo de su sección transversal. Los comprimidos de medicamento son "minicomprimidos" alargados y finos que son relativamente pequeños en comparación con los comprimidos de medicamento convencionales, de forma que una parte de medicamento cargado con una fila de los comprimidos de medicamento pueda atravesar la uretra u otro lumen natural del cuerpo. Utilizar comprimidos de medicamento sólido se beneficia del hecho de que los comprimidos de medicamento pueden fabricarse de forma fiable con liberación reproducible de las características del medicamento, no sacrificando, sin embargo, la flexibilidad del dispositivo, ya que las unidades de medicamento individuales pueden moverse unas respecto de las otras. Las solicitudes de patente de Estados Unidos citadas en el presente documento describen realizaciones de comprimidos de medicamento sólido y sistemas y métodos para fabricarlos.

La formulación de medicamento puede incluir esencialmente cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico, tal como uno que sería útil para administrarse localmente a una cavidad o un lumen del cuerpo, o regionalmente alrededor de la cavidad o el lumen del cuerpo. Como se utiliza en el presente documento, el término "medicamento", con referencia a cualquier medicamento específico descrito en el presente documento incluye sus formas alternativas, tal como formas de sal, formas de ácido libre, formas de base libre e hidratos. El medicamento puede ser biológico. La formulación de medicamento puede consistir solamente en el medicamento, o la formulación de medicamento puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tal como lubricantes, modificadores de viscosidad, agentes activos de superficie, agentes osmóticos, diluyentes y otros ingredientes no activos que tienen por objeto facilitar la fabricación, carga, manipulación, estabilidad, dispensabilidad, humectabilidad y/o cinética de liberación del medicamento.

En realizaciones preferidas, cada comprimido de medicamento incluye una fracción de peso relativamente alta del medicamento y una fracción de peso relativamente baja de excipientes. Por ejemplo, cada comprimido de medicamento puede incluir más del 50 % medicamento por peso, lo que permite cargar un dispositivo relativamente pequeño con una cantidad terapéuticamente efectiva de medicamento. La velocidad de liberación de medicamento desde el dispositivo puede controlarse predominantemente por el alojamiento de medicamento y puede modificarse ajustando las características del alojamiento, tal como su grosor y permeabilidad. De esta manera, el contenido de excipiente puede seleccionarse principalmente para facilitar la fabricación y para alcanzar características de solubilidad o disolución adecuadas, lo que junto con las características estructurales y materiales del alojamiento de medicamento determinan el perfil de liberación de medicamento del dispositivo. Por ejemplo, la formulación del medicamento y los excipientes pueden seleccionarse para que los comprimidos de medicamento puedan solubilizarse una vez implantados. La formulación también puede seleccionarse para mejorar su solubilidad aparente en el entorno de implantación, tal como su solubilidad en orina aparente dentro de la vejiga.

En algunas realizaciones, el medicamento es un medicamento de alta solubilidad. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "alta solubilidad" se refiere a un medicamento que tiene una solubilidad por encima de aproximadamente 10 mg/mL de agua a 37 °C. En otras realizaciones, el medicamento es un medicamento de solubilidad baja. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "baja solubilidad" se refiere a un medicamento que tiene una solubilidad desde aproximadamente 0.01 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL de agua a 37 °C. La solubilidad del medicamento puede verse afectada al menos en parte por su forma. Por ejemplo, un medicamento en forma de una sal soluble en agua puede tener una alta solubilidad, mientras que el mismo medicamento en forma base puede tener una baja solubilidad. Un ejemplo es la lidocaína, que tiene una alta solubilidad de aproximadamente 680 mg/mL cuando está en forma de una lidocaína clorhidrato monohidrato, una sal soluble en agua, pero tiene una baja solubilidad de aproximadamente 8 mg/mL cuando está en forma de base de lidocaína. Los medicamentos de alta solubilidad pueden ser adecuados para la liberación debido a un gradiente de

presión osmótica, mientras que los medicamentos de baja solubilidad pueden ser adecuados para la liberación por difusión a través de la pared o el paso en el alojamiento de medicamento. De esta manera, el medicamento puede formularse para que tenga una alta o baja solubilidad dependiendo del modo de liberación previsto.

5 En realizaciones particulares, el medicamento puede ser un agente anestésico local, tal como un análogo de la cocaína, que se administra localmente a la vejiga durante un periodo relativamente prolongado para el tratamiento de una afección tal como cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, vejiga neurógena o dolor tal como dolor postoperatorio, entre otros. En realizaciones particulares, el agente anestésico local es lidocaína, tal como lidocaína clorhidrato monohidrato o base de lidocaína. El agente anestésico local también puede ser cualquier otra
10 aminoamida, aminoéster u otro agente anestésico local, o el medicamento puede ser un medicamento distinto a un agente anestésico local. A continuación se describen ejemplos representativos de otros medicamentos, y pueden emplearse combinaciones.

15 Una vez implantado, el medicamento puede liberarse desde el alojamiento de medicamento. El medicamento puede liberarse mediante bombeo osmótico a través de una abertura o poro de paso en el alojamiento de medicamento, mediante difusión a través de la pared del alojamiento de medicamento, mediante difusión directamente a través de una abertura o poro de paso del alojamiento, o una combinación de los mismos. La liberación puede retrasarse o modularse modificando características de la parte de medicamento. A continuación se describen ejemplos haciendo referencia a las **Figuras 1-6**.

20 **La Figura 1** ilustra una parte de medicamento que está configurada para funcionar como una bomba osmótica. La parte de medicamento **100** incluye una pared **102** que es fácilmente permeable al agua pero no al medicamento **106** y un medicamento **106** que es muy soluble en agua pero no puede difundirse fácilmente a través de la pared **102**. Después de implantarse el dispositivo, el agua o la orina penetra a través de la pared **102**, se introduce en el
25 depósito **104**, y solubiliza el medicamento **106**. Un gradiente de presión osmótica empieza a desarrollarse entre el interior y exterior del alojamiento de medicamento, y una vez se alcanza suficiente presión, el medicamento solubilizado se libera desde el depósito **104** a través de la abertura **110** a una velocidad controlada, dirigido por presión osmótica dentro del depósito **104**. Dicho modo de liberación se denomina en el presente documento "liberación osmótica" o "bombeo osmótico". Un ejemplo de una combinación pared/medicamento adecuada para la liberación accionada osmóticamente es una pared fina de silicona asociada a comprimidos de medicamento sólido de lidocaína clorhidrato monohidrato.

35 La parte de medicamento **100** puede mostrar un periodo de inducción mientras un volumen suficiente de medicamento se solubiliza para alcanzar el gradiente de presión osmótica. Posteriormente, la parte de medicamento **100** puede mostrar una velocidad de liberación de orden cero durante un periodo prolongado, seguida de una velocidad de liberación no de orden cero reducida durante un periodo de deterioro. La velocidad de administración está afectada por el área de superficie de la pared **102**; el grosor de la pared **102**; la permeabilidad al agua del material utilizado para formar la pared **102**; la forma, el tamaño, el número y la colocación de las aberturas **110**; y el perfil de disolución del medicamento **106**, entre otros factores. Por ejemplo, puede utilizarse una pared **102**
40 relativamente más fina para crear una bomba osmótica relativamente más rápida que una pared **102** relativamente más gruesa, ya que una pared **102** más fina puede ser relativamente más permeable al agua. Como otro ejemplo, el tamaño y número de la abertura **110** puede modificarse para alcanzar una velocidad de liberación seleccionada, aunque las aberturas **110** que son demasiado grandes pueden permitir el transporte difusivo y las aberturas **110** que son demasiado pequeñas o demasiado apartadas pueden ocasionar un aumento de la presión hidrostática dentro del depósito **104**. Las aberturas **110** adecuadas pueden oscilar entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 500 μm de diámetro, entre otros. En las solicitudes de patente de Estados Unidos citadas en el presente documento y en Theeuwes, J. Pharm. Sci., 64(12):1987-91 (1975) se describen ejemplos representativos de diseños de bomba osmótica, y ecuaciones para seleccionar dichos diseños.

50 El bombeo osmótico puede ser el mecanismo de liberación de medicamento dominante para un medicamento muy soluble en agua liberado desde un alojamiento de medicamento que tenga una pared permeable al agua y una abertura, tal como lidocaína clorhidrato monohidrato liberada desde un alojamiento de medicamento que tenga una pared de silicona y una abertura. La difusión a través de la pared o la abertura puede desempeñar un papel secundario en la liberación de medicamento, dependiendo en la permeabilidad al medicamento de la pared y el
55 tamaño de la abertura. Aunque la liberación osmótica es posible para medicamentos muy solubles en agua, numerosos medicamentos tienen baja solubilidad en agua y por tanto, no son adecuados para dicho mecanismo de liberación. En tales casos, la parte de medicamento puede configurarse para liberar el medicamento por difusión.

60 **La Figura 2** ilustra una realización de una parte de medicamento **200** que libera medicamento **206** por difusión a través de la pared **202** de parte de medicamento, también denominada en el presente documento "difusión trans-pared". Después de implantarse el dispositivo, el agua o la orina penetra a través de la pared **202**, se introduce en el depósito **204**, y solubiliza el medicamento **206**. Entonces el medicamento **206** se difunde directamente a través de la pared **202** a una velocidad controlada, debido a un gradiente de concentración de medicamento entre el interior y el exterior del dispositivo **200**. Un ejemplo de una combinación pared/medicamento adecuada para la liberación por
65 difusión trans-pared es una pared fina de silicona asociada a comprimidos de medicamento sólido de base de lidocaína.

La parte de medicamento **200** puede mostrar una velocidad de liberación de orden cero durante un periodo prolongado, seguida de una velocidad de liberación no de orden cero reducida durante un periodo de deterioro. La liberación de orden cero puede empezar de forma relativamente rápida, ya que el medicamento **206** puede estar disponible inmediatamente para difundirse a través de la pared **202** una vez solubilizado. La velocidad de administración está afectada por el área de superficie de la pared **202**; el grosor de la pared **202**; la permeabilidad al agua y al medicamento del material utilizado para formar la pared **202**; la carga o el tamaño de partícula del medicamento **206**; y el perfil de disolución del medicamento **106**, entre otros factores. Por ejemplo, un medicamento puede ser capaz de difundirse a través de una pared en un estado cargado pero no en un estado no cargado, debido al menos en parte a una diferencia de tamaño molecular. Un ejemplo es la lidocaína, que puede difundirse a través de una pared fina de silicona cuando se formula como una base, pero no como una sal. En particular, la base de lidocaína puede difundirse a través de una pared fina de silicona a una velocidad de liberación de orden cero con un tiempo de retraso inicial mínimo, como se describe a continuación en el **Ejemplo 1**. Una cantidad de lidocaína terapéuticamente efectiva puede administrarse de esta forma.

En otras realizaciones, la parte de medicamento puede liberar medicamento por difusión a través de una o más aberturas o poros de paso. Por ejemplo, en la **Figura 1** el medicamento **106** puede liberarse por difusión directamente a través de la abertura **110**, o en la **Figura 3** el medicamento puede liberarse por difusión directamente a través del poro de paso **306** (si se omite la capa de piel **310**). El término "difusión" se aplica a ambas, así como a la trans-pared, salvo que se especifique expresamente una en particular. Aunque solamente se muestran una abertura **110** y un poro de paso **306**, puede utilizarse una serie o combinación de aberturas o poros de paso, lo que puede afectar a la velocidad de liberación total atribuible a la difusión.

La difusión puede producirse como una alternativa a, o además de, otro modo de liberación, tal como bombeo osmótico. Que la adición de pasos aumente la velocidad de liberación puede variar dependiendo al menos en parte de la configuración de la pared y la formulación del medicamento. Por ejemplo, la adición de pasos a una pared que difunde fácilmente un medicamento puede no aumentar la velocidad de liberación asociada a la difusión trans-pared. Un ejemplo es una pared fina de silicona que difunde fácilmente lidocaína directamente a través de su superficie, de forma que los pasos adicionales solamente aumentan marginalmente la velocidad de liberación local. Como otro ejemplo, la adición de pasos a una pared que es fácilmente permeable al agua puede no aumentar la velocidad de liberación asociada al bombeo osmótico. Un ejemplo es una pared fina de silicona que es fácilmente permeable al agua.

Como se muestra en la **Figura 3**, la parte de medicamento también puede incluir una pared porosa **300** con una estructura de célula cerrada, lo que puede afectar a la velocidad de liberación aumentando la permeabilidad de la pared al agua o al medicamento. Una pared que es más permeable al agua puede permitir una mayor entrada de agua para alcanzar un bombeo osmótico más rápido, mientras que una pared que es más permeable al medicamento puede permitir una mayor descarga de medicamento para alcanzar un transporte difusivo más rápido. La medida en que los poros de no paso afectan a la permeabilidad de la pared depende, por ejemplo, de la permeabilidad de la pared sin los poros de no paso y la velocidad de solubilidad o disolución del medicamento. Por ejemplo, la adición de poros de no paso a una pared no porosa diferente que sea fácilmente permeable al agua puede no afectar a la permeabilidad de la pared al agua. Un ejemplo particular es una pared fina de silicona que ya sea permeable al agua. Como otro ejemplo, la adición de poros de no paso a una pared no porosa diferente que sea fácilmente permeable a un medicamento puede no afectar a la permeabilidad de la pared al medicamento. Un ejemplo particular es una pared fina de silicona que sea fácilmente permeable a la base de lidocaína. Para los fines de esta divulgación, la expresión pared "no porosa" indica que la pared no incluye una estructura porosa de célula abierta o cerrada.

Las **Figuras 4-6** ilustran partes de medicamento con estructuras de temporización degradables que retrasan el comienzo de liberación de medicamento inicial después de la implantación. Las estructuras de temporización degradables están formadas de materiales que se biodegradan, erosionan o disuelven *in vivo*, tal como en respuesta al contacto con agua. Las estructuras de temporización degradables bloquean o evitan inicialmente la liberación del medicamento, tal como evitando que el agua se introduzca en el alojamiento de medicamento para solubilizar el medicamento o evitando que el medicamento salga del alojamiento a través de la pared o uno o más pasos. En algún momento después de la implantación, las estructuras de temporización degradables se disuelven o degradan parcial o completamente, permitiendo la salida de agua y/o la liberación de medicamento. Por lo tanto, la liberación inicial del medicamento se retrasa. Las propiedades de la estructura de temporización degradable, tales como sus materiales de construcción, el tamaño y la forma, pueden influir en la duración del retraso.

La **Figura 4** ilustra una realización en la que la estructura de temporización degradable es un tapón de temporización degradable **412** colocado dentro del depósito de medicamento **404** entre el medicamento **406** y al menos un poro de paso o abertura **410**. El tapón de temporización degradable **412** bloquea la liberación del medicamento solubilizado a través del paso, ya sea por bombeo osmótico o difusión, hasta que el tapón de temporización degradable **412** se ha degradado. El tapón de temporización degradable **412** puede fabricarse de diversos materiales biocompatibles conocidos en la técnica que sean biorreabsorbibles o degradables de otro modo *in vivo*, tal como PLG, PGA, PLGA, un lípido, o un polisacárido, entre otros.

La **Figura 5** ilustra una realización en la que la estructura de temporización degradable es un recubrimiento degradable **514** colocado alrededor de al menos una parte de la pared **502**. El recubrimiento degradable **514** evita que el agua o el medicamento atraviesen la pared **502**, evitando tanto el bombeo osmótico como la difusión hasta que el recubrimiento degradable **514** se ha degradado. El recubrimiento degradable **514** puede ser, por ejemplo, una película biorreabsorbible.

La **Figura 6** ilustra una realización en la que la estructura de temporización degradable es una membrana degradable **616** asociada a un paso, tal como un poro de paso o abertura **610**. La membrana degradable bloquea la liberación de medicamento a través del poro de paso o abertura **610**, ya sea por bombeo osmótico o difusión, hasta que la membrana degradable **616** se ha degradado. La membrana degradable **616** puede estar formada, por ejemplo, de un polímero sintético reabsorbible (tal como poliéster, un poli(anhídrido), o una policaprolactona) o un material biológico reabsorbible (tal como colesterol, otros lípidos y grasas). Pueden utilizarse combinaciones de estas estructuras de temporización degradables a lo largo de cualquier parte del alojamiento de medicamento. Por ejemplo, una o más de las estructuras de temporización degradables pueden estar asociadas solamente a una parte del alojamiento de medicamento o un subconjunto de los pasos, reduciendo la velocidad de liberación durante un periodo inicial limitando la liberación desde una parte del dispositivo.

La liberación de medicamento también puede modularse de otras formas. Por ejemplo, puede colocarse una funda sobre una parte de la pared para reducir la velocidad de liberación, tal como reduciendo el área de superficie osmótica de la pared o reduciendo la difusión a través de la pared. El recubrimiento o funda puede cubrir la totalidad o cualquier parte de la pared, puede ser relativamente uniforme, o puede variar de grosor, tamaño, forma, posición, lugar, orientación, y materiales, entre otros, y combinaciones de los mismos. Un ejemplo de recubrimiento para una pared de silicona puede formarse de parileno, mientras que un ejemplo de funda puede formarse de un polímero tal como poliuretano o silicona endurecible, u otro material de recubrimiento o funda biocompatible conocido en la técnica. En algunas realizaciones, el recubrimiento o funda puede colocarse sobre la pared entre una abertura y un extremo de la parte de medicamento, para que el agua que penetre a través de la pared próxima al extremo sea dirigida a través de la parte del alojamiento cubierta por la funda, reduciendo o evitando el aislamiento o estancamiento del medicamento debajo de la funda.

La velocidad de liberación de medicamento desde una parte de medicamento puede ajustarse modificando las características de la pared, tal como su grosor o área de superficie, con salientes tales como nervaduras o protuberancias. Aumentar el área de superficie efectiva puede aumentar el área de superficie osmótica en contacto con el agua o la orina en el sitio de implantación, lo que puede aumentar la permeación de agua a través del alojamiento de medicamento. Por otra parte, aumentar el área de superficie puede aumentar el grosor del alojamiento de medicamento en determinadas áreas, lo que puede disminuir la permeación de agua o medicamento a través del alojamiento. El tamaño, la forma y el lugar de las nervaduras o salientes puede seleccionarse para aumentar o disminuir la permeación de agua o medicamento como se desee para alcanzar una velocidad de liberación deseada global.

Como se ha mencionado anteriormente, puede formarse un dispositivo de administración de medicamento implantable asociando una parte de medicamento con una parte de retención. Un ejemplo de realización se muestra en la **Figura 7**, en la que el dispositivo **700** incluye una parte de medicamento **702** y una parte de retención **704**. La parte de medicamento **702** incluye un alojamiento de medicamento **706** que aloja un medicamento **708** y la parte de retención **704** incluye un alojamiento de marco de retención **710** que aloja un marco de retención **712**. El alojamiento de medicamento **706** y el alojamiento de marco de retención **710** están alineados axialmente unos respecto de los otros y están formados de un material flexible, lo que permite mover el dispositivo **700** entre la forma de retención mostrada en la **Figura 7**, y una forma de despliegue mostrada en la **Figura 8**. "Forma de retención" generalmente denota cualquier forma adecuada para retener el dispositivo en el lugar de implantación previsto, incluyendo, sin limitación, la forma enrollada mostrada en la **Figura 7** que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga, mientras que "forma de despliegue" generalmente denota cualquier forma adecuada para desplegar el dispositivo de administración de medicamento dentro del cuerpo, incluyendo la forma lineal o alargada mostrada en la **Figura 8** que es adecuada para desplegar el dispositivo a través de un canal **802** de trabajo de un instrumento de despliegue **800** colocado en la uretra u otro lumen natural.

El alojamiento de medicamento **706** aloja un medicamento en forma de una serie de comprimidos de medicamento sólido **708**, que están alineados dentro del alojamiento de medicamento **706** en una disposición en serie y están encerrados dentro del alojamiento de medicamento **706** con estructuras de sellado, tal como tapones **714**, que cierran las hendiduras de acceso en los extremos opuestos del alojamiento de medicamento **706**. Los intersticios **716** o grietas formados entre comprimidos de medicamento **708** adyacentes permiten que los comprimidos de medicamento **708** se muevan unos respecto de los otros para que el dispositivo **700** sea flexible a pesar de estar cargado con medicamento en forma sólida.

La parte de medicamento **702** puede tener cualquier combinación de las características o configuraciones descritas anteriormente haciendo referencia a las **Figuras 1-6** para alcanzar el perfil de liberación deseado, lo cual significa que la abertura **718** puede proporcionarse, omitirse, sustituirse con un poro de paso, o aumentarse con aberturas o

poros de paso adicionales; el alojamiento puede tener una pared porosa con una estructura de célula abierta o una estructura de célula cerrada; una o más estructuras de temporización degradables o estructuras de modulación de liberación pueden asociarse al alojamiento, o cualquier combinación de las mismas.

5 El alojamiento de marco de retención **710** aloja un marco de retención **712**, que puede ser un alambre elástico que puede deformarse en la forma de despliegue para la inserción y puede volver a la forma de retención tras salir del instrumento de despliegue, bien espontáneamente o mediante intervención manual. Un ejemplo de marco de retención **712** puede formarse de un material superelástico y/o con memoria de forma, tal como una aleación níquel-titanio (por ejemplo, Nitinol) o aleación titanio- molibdeno (por ejemplo, Flexium), o de un elastómero de bajo módulo, tal como polyuretano, silicona, elastómero termoplástico estirénico, o poli(glicerol-sebacato) (PGS). Pueden utilizarse otros materiales adecuados, y combinaciones o materiales. En la forma de retención, el marco de retención puede tener un límite, módulo y/o resorte elástico constante que impida que el dispositivo adopte la forma de despliegue, limitando o previniendo la expulsión del dispositivo del cuerpo bajo fuerzas previstas, tales como las fuerzas de micción. La forma ilustrada es simplemente un ejemplo de una forma adecuada, y pueden utilizarse otras formas que proporcionen un resorte constante sin el cual el marco se deformaría significativamente bajo las fuerzas de micción. Por ejemplo, el marco de retención puede tener un resorte constante en el intervalo de aproximadamente 3 N/m a aproximadamente 60 N/m, o más en particular, en el intervalo de aproximadamente 3,6 N/m a aproximadamente 3,8 N/m. Dicho resorte constante puede conseguirse aumentando el diámetro del marco, aumentando la curvatura de uno o más enrollamientos, serpentines o curvas del marco, añadiendo enrollamientos, serpentines o curvas adicionales al marco, o combinaciones de los mismos.

Como se muestra la **Figura 9**, que es una vista transversal del dispositivo **700** tomada a lo largo de la línea **9-9** en la **Figura 7**, el alojamiento de medicamento **706** y el alojamiento de marco de retención **710** generalmente son paredes que definen lúmenes internos para el alojamiento de los correspondientes componentes del dispositivo. Una pared **720** define el alojamiento de medicamento **706**, y otra pared **722** define el alojamiento de marco de retención **710**. Las paredes **720**, **722** se forman juntas de forma integral en un solo cuerpo del dispositivo, y el material utilizado para formar el cuerpo del dispositivo puede ser elástico o flexible para permitir mover el dispositivo **700** entre las formas de despliegue y retención. Las paredes ilustradas **720**, **722** son tubos sustancialmente cilíndricos que definen lúmenes sustancialmente cilíndricos, teniendo el lumen de depósito de medicamento un diámetro relativamente más grande que el lumen del marco de retención.

Otras configuraciones del dispositivo pertenecen al alcance de la presente divulgación, algunas de las cuales se describen más en solicitudes de patente en trámite junto con la presente. Por ejemplo, las dos partes pueden tener otras orientaciones relativas entre sí, incluyendo orientaciones en las que una parte está alineada axialmente con la otra, una parte está espaciada alrededor de la otra, una está envuelta alrededor de la otra, o una parte es coincidente con la otra. Las dos partes pueden formarse de forma integral entre sí o pueden fijarse entre sí, bien de forma intermitente o a lo largo de toda la longitud. Las dos partes pueden tener diferentes longitudes y dimensiones relativas, siendo una parte más corta que la otra, siendo una parte más larga que la otra, teniendo una parte una sección transversal más larga que la otra, o teniendo una parte una sección transversal más corta que la otra. Cada parte puede tener una forma diferente a la forma cilíndrica ilustrada, un número de paredes diferente a la única pared tubular ilustrada, y un tipo de pared diferente a la pared flexible. Los dos alojamientos pueden no estar formados de forma integral en un cuerpo del dispositivo, estando por el contrario contruidos y montados de forma separada, y los dos lúmenes no necesitan ser distintos entre sí, mezclándose por el contrario en su totalidad o en parte.

Los comprimidos de medicamento pueden alinearse en cualquier disposición distinta a una disposición en serie, dependiendo de la configuración del alojamiento de medicamento. Los comprimidos de medicamento pueden llenar cualquier parte del alojamiento de medicamento distinta a todo el alojamiento de medicamento como se ilustra. Puede utilizarse un material de llenado tal como adhesivo de silicona para llenar cualquier parte del alojamiento de medicamento que no esté cargada con comprimidos de medicamento, o puede utilizarse aire, aumentando la flotabilidad del dispositivo. La composición de los comprimidos de medicamento puede ser la misma o puede variar a lo largo del dispositivo. El medicamento también puede tener formas distintas a un comprimido de medicamento, tal como otras formas líquidas, semisólidas o sólidas.

La parte de retención puede tener otras configuraciones que hacen que el dispositivo sea retenido en el cuerpo, bien sea porque la parte de retención adopte una forma de retención, porque la parte de retención haga que la parte de medicamento adopte una forma de retención, o porque la parte de retención sujete el dispositivo en el cuerpo. En realizaciones en las que la parte de retención incluye un marco de retención dentro de un alojamiento de retención, el alojamiento de retención puede tener otras configuraciones, tales como un recubrimiento aplicado al marco de retención para ablandar su exterior. El marco de retención puede tener otras formas que pueden ser alargadas o estar deformadas de otra forma para el despliegue, y una vez implantadas muestran un resorte constante, límite elástico, y/o módulo elástico suficiente para resistir la excreción en respuesta a fuerzas previstas. Las partes de marco de retención pueden tener uno o más enrollamientos, serpentines o espirales. El marco de retención puede tener una estructura bidimensional que esté limitada a un plano, o la parte de marco de retención puede tener una estructura tridimensional, tal como una estructura que ocupe el interior de un esferoide. Se muestran ejemplos en la **Figura 10**, en la que los Ejemplos A a G ilustran marcos que comprenden uno o más bucles, rebordes o subcírculos,

conectados bien de forma lineal o radial, doblándose hacia dentro o en direcciones alternas, y solapándose o no solapándose, y en la que los Ejemplos H a N ilustran marcos que comprenden uno o más círculos u óvalos dispuestos en una configuración bidimensional o tridimensional, estando los círculos u óvalos cerrados o abiertos, teniendo los mismos o diferentes tamaños, solapándose o no solapándose, y estando unidos en uno o más puntos de conexión. La parte de marco de retención también puede ser una estructura tridimensional que esté conformada para ocupar o enrollarse alrededor de un espacio en forma de esferoide, tal como un espacio esférico, un espacio que tenga una forma de esferoide prolato, o un espacio que tenga una forma de esferoide oblato. Los Ejemplos O a S ilustran partes de marco de retención que están conformadas para ocupar o enrollarse alrededor de un espacio esférico, mostrándose cada parte de marco de retención encima de una representación del marco en una esfera. La parte de marco de retención puede tener generalmente la forma de dos círculos entrelazados que descansan en diferentes planos como se muestra en el Ejemplo O, dos círculos entrelazados que descansan en diferentes planos con extremos doblados interiormente como se muestra en el Ejemplo P, tres círculos entrelazados que descansan en diferentes planos como se muestra en el Ejemplo Q, o una espiral esférica como se muestra en el Ejemplo R. En cada uno de estos ejemplos, la parte de marco de retención puede estirarse a la forma lineal mostrada en el Ejemplo S para el despliegue mediante un instrumento de despliegue. La parte de marco de retención puede enrollarse alrededor o a través del espacio esférico, u otro espacio con forma de esferoide, en varias formas diferentes. Puede omitirse uno o ambos del marco de retención y el alojamiento de retención, en cuyo caso la parte de retención pueden ser componentes de la propia parte de medicamento, que pueden adoptar, o pueden deformarse en, una forma de retención, o la parte de retención puede ser una sujeción asociada a la parte de medicamento. Ejemplos de configuraciones alternativas se describen en las solicitudes de patente de Estados Unidos citadas en el presente documento.

En la **Figura 11** se muestran ejemplos adicionales de configuraciones alternativas. Como se muestra en los Ejemplos A a E, puede fijarse una parte o una serie de partes de medicamento a una región intermedia o extremos de la parte de retención, descansando la parte de medicamento dentro, o más allá, del perímetro de la parte de retención con sus extremos fijados a la parte de retención o solapándola. Los Ejemplos F a O muestran secciones transversales de dispositivos que tienen partes de medicamento y retención que están al menos parcialmente alineadas. Dicho de otro modo, la parte de medicamento puede extenderse a lo largo de la totalidad o parte o de la longitud de la parte de retención, sustancialmente paralela o coincidente con la parte de retención. Como se muestra en los Ejemplos F a I, el alambre del marco de retención puede extenderse bien a lo largo de una superficie exterior de la pared de la parte de medicamento, a lo largo de una superficie interior de la pared, a través de la pared, o dentro de un área reforzada dentro o fuera de la pared. Como se muestra en los Ejemplos J a L, el marco de retención también puede colocarse dentro del interior del tubo soportado por una banda, lo que puede dividir el tubo en múltiple compartimentos. La banda puede estar perforada o ser discontinua de otro modo para que los compartimentos estén en comunicación mutua, o la banda puede ser relativamente continua para que los compartimentos estén separados entre sí para formar diferentes depósitos. La banda puede estar formada del mismo material que el tubo, o de un material que tenga una diferente permeabilidad al agua o a la orina, dependiendo de la realización. Como se muestra en los Ejemplos M a O, el alambre elástico puede estar asociado a múltiple tubos, extendiéndose a lo largo de los tubos o entre los mismos. El alambre elástico puede estar integrado en un área de refuerzo que una múltiples tubos distintos. La parte de medicamento también puede constituir la parte de retención, tal como en casos en los que la parte de medicamento comprende una entubación formada en una configuración que tenga un resorte constante suficiente para retener el dispositivo en el cuerpo, como se ha descrito anteriormente. Cualquiera de las variaciones descritas anteriormente puede combinarse para conseguir un dispositivo de las características deseadas.

En realizaciones particulares, el dispositivo de administración de medicamento incluye al menos dos partes de medicamento apartadas o separadas asociadas a una única parte de retención. Las partes de medicamento pueden ser alojamientos de medicamento separados, cada uno asociado a la parte de retención, o las partes de medicamento pueden ser áreas separadas dentro de un único alojamiento de medicamento que esté asociado a la parte de retención. La **Figura 11** ilustra partes de medicamento a modo de ejemplo con alojamientos separados en los Ejemplos C a E. La **Figura 11** también ilustra partes de medicamento a modo de ejemplo que son áreas separadas dentro de un único alojamiento en los Ejemplos J a L. La **Figura 11** también ilustra partes de medicamento en los Ejemplos M a O que podrían tener cualquier configuración dependiendo de los materiales y la construcción.

La **Figura 12** es una vista en planta de otra realización de un dispositivo de administración de medicamento **1200** que tiene un alojamiento de medicamento que está dividido en múltiples partes de medicamento separadas. Se muestran tres partes de medicamento **1202**, **1204**, y **1206**, aunque puede utilizarse cualquier número. Cada parte de medicamento está definida por una parte de la pared del alojamiento de medicamento y al menos una estructura de división **1208**, que separa la parte de medicamento de una parte de medicamento próxima. La estructura de división **1208** puede ser un tapón insertado en el alojamiento, tal como un cilindro, esfera o disco, entre otros, que se asegura en su lugar debido a su tamaño o con un adhesivo. La estructura de división **1208** también puede ser una parte del alojamiento formada directamente en su interior, tal como por moldeo. Por ejemplo, las bandas mostradas en los Ejemplos J a L de la **Figura 11** son estructuras de división que separan partes de medicamento a lo largo de la longitud del dispositivo.

Un dispositivo con al menos dos partes apartadas puede ser adecuado para la liberación controlada de al menos dos cargas de medicamento desde un número correspondiente de depósitos de medicamento. Las dos partes apartadas pueden tener las mismas configuraciones o diferentes configuraciones, tales como una o cualquiera de las configuraciones descritas anteriormente haciendo referencia a las Figuras 1-6. Las dos cargas de medicamento pueden ser iguales entre sí o pueden distinguirse entre sí en relación con un contenido, tal como contenido de principio activo o contenido de excipiente; forma, tal forma de sal o forma de base; estado, tal como estado líquido, semisólido o sólido; entre otros, o combinaciones de los mismos. De esta forma, las dos partes apartadas pueden liberar las dos cargas de medicamento al mismo tiempo o en momentos diferentes, a la misma velocidad o a velocidades diferentes, a través de los mismos mecanismos de liberación o de mecanismos de liberación diferentes, o cualquier combinación de los mismos.

Por ejemplo, puede configurarse una parte de medicamento para liberar su carga de medicamento relativamente rápido después de la implantación y otra parte de medicamento puede configurarse para experimentar un tiempo de inducción antes de comenzar la liberación, o una combinación de las mismas. El comienzo de la liberación de dos cargas en diferentes partes de medicamento puede organizarse por etapas. Ejemplos de partes de medicamento de liberación rápida incluyen una parte de medicamento que funciona como una bomba osmótica que actúa relativamente rápido, tal como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente fina, una parte de medicamento que se carga con medicamento en una forma de liberación rápida, tal como forma líquida o una forma sólida especialmente formulada, una parte de medicamento asociada a una estructura de temporización degradable que actúa relativamente rápido, o combinaciones de los mismos. De esta forma, el dispositivo puede liberar medicamento durante una fase aguda inicial y durante una fase de mantenimiento.

Como otro ejemplo, puede configurarse una parte de medicamento para liberar su carga de medicamento a una velocidad relativamente más rápida que la otra carga de medicamento. Por ejemplo, una parte de medicamento puede alojar una carga de medicamento con baja solubilidad en agua para la liberación por difusión que se inicia relativamente pronto después de la implantación, y otra parte de medicamento puede alojar una carga de medicamento que es muy soluble en agua para la liberación osmótica después de un periodo de inducción. Como otro ejemplo, una parte de medicamento puede alojar una carga de medicamento en un estado líquido para la liberación rápida a través de una abertura que tenga membrana de temporización degradable que actúa rápido, y otra parte de medicamento puede alojar otra carga de medicamento de comprimidos sólidos para la liberación lenta después de la solubilización *in vivo*. Como otro ejemplo más, una parte de medicamento puede tener una pared relativamente sólida mientras que otra parte de medicamento puede tener una serie de aberturas o poros formados a través de su pared, lo que puede aumentar la velocidad de liberación debido a la difusión, o una pared porosa de célula cerrada, lo que puede aumentar la velocidad de liberación debido al aumento de permeación de agua o medicamento a través de la pared.

Las partes de liberación pueden combinarse para conseguir un perfil de liberación deseado. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir partes de liberación que muestren diferentes tiempos de inducción o retraso antes del comienzo de la liberación inicial, que liberen medicamento a velocidades diferentes o de acuerdo con diferentes curvas de liberación después del comienzo de la liberación, o que liberen medicamento para diferentes periodos antes de que la carga de medicamento se agote sustancialmente, entre otros, o combinaciones de los mismos. Las diversas partes de liberación pueden combinarse para conseguir un perfil de liberación deseado desde el dispositivo de administración de medicamento en su totalidad, tal como un perfil de liberación que demuestre un tiempo de retraso inicial relativamente breve y que después demuestre una liberación continuada a una velocidad relativamente constante durante un periodo prolongado.

En realizaciones, una o más de las partes de medicamento pueden vaciarse para mejorar la flotabilidad del dispositivo. Dichas partes de medicamento pueden formarse de, o cubrirse con, materiales que muestren baja permeabilidad al aire y al agua para reducir la entrada de agua y la salida de aire.

El volumen total de las partes de medicamento es suficiente para contener todo el medicamento necesario para la administración local o regional durante un único tratamiento, reduciendo el número de procedimientos necesarios para tratar una afección particular.

Un ejemplo particular de un dispositivo se muestra en la **Figura 12**, que ilustra un dispositivo **1200** que incluye tres partes de medicamento **1202**, **1204**, **1206** apartadas, que liberan tres cargas de lidocaína diferentes de acuerdo con tres perfiles de liberación diferentes. Cada parte de medicamento incluye lidocaína dentro de un alojamiento de medicamento formado por una pared fina de silicona. Una o más de las partes de medicamento de lidocaína pueden ser en forma sólida, tal como comprimidos. La pared fina de silicona es permeable al agua y a la base de lidocaína, pero no a la lidocaína clorhidrato monohidrato, debido al menos en parte a su carga y/o tamaño molecular. Cabe señalar que los comprimidos de medicamento no se muestran en la **Figura 12** por motivos de claridad.

La primera parte **1202** apartada aloja comprimidos de medicamento sólido de base de lidocaína para liberarse predominantemente por difusión trans-pared. La primera parte **1202** apartada no incluye una abertura. Durante el funcionamiento, el agua penetra a través de la pared dentro del alojamiento, solubilizando la lidocaína poco soluble en agua. El medicamento solubilizado está disponible inmediatamente para difundirse de una forma controlada a

través de la pared. La velocidad de liberación puede ser de orden relativamente cero durante un periodo prolongado, tal como un periodo de días o semanas, seguido de un periodo de deterioro.

La segunda parte **1204** apartada aloja lidocaína clorhidrato monohidrato sólida, por ejemplo, en forma de comprimidos, predominantemente para liberación osmótica. La segunda parte **1204** apartada incluye al menos una abertura **1210**. Durante el funcionamiento, el agua penetra a través de la pared, solubilizando los comprimidos de lidocaína muy soluble en agua para crear un gradiente de presión osmótica. Una vez se ha desarrollado suficiente presión, el medicamento se bombea de una forma controlada desde el dispositivo a través de la abertura **1210**. La velocidad de liberación puede mostrar un periodo de inducción inicial mientras se desarrolla el gradiente de presión osmótica, tal como un periodo de varias horas, seguido de un orden relativamente cero durante un periodo prolongado, tal como un periodo de días o semanas, seguido de un periodo de deterioro. La difusión a través de la pared puede ser mínima debido a la deficiente permeabilidad de la silicona a la lidocaína clorhidrato monohidrato. La difusión a través de la abertura puede contribuir a la velocidad de liberación, aunque dicha difusión puede controlarse mediante una selección apropiada del tamaño de la abertura.

La tercera parte **1206** apartada tiene una estructura de temporización degradable configurada para retrasar el comienzo de liberación de medicamento. En la realización ilustrada, la tercera parte **1206** apartada tiene una configuración similar a la segunda parte **1204** apartada, alojando comprimidos de lidocaína clorhidrato monohidrato para la liberación osmótica desde una abertura **1210**. La tercera parte **1206** apartada también incluye un tapón **1212** degradable colocado debajo de la abertura **1210** que bloquea inicialmente la entrada o salida. En algún momento después de la implantación, el tapón **1212** degradable se disuelve o degrada parcial o completamente, permitiendo la salida de medicamento a través de la abertura. Cabe señalar que la tercera parte **1206** apartada podría tener otras configuraciones adecuadas para su uso con otras estructuras de temporización degradables, tales como un recubrimiento de temporización degradable.

Mediante la combinación de múltiples partes de medicamento **1202**, **1204**, **1206** separadas en un único dispositivo, el dispositivo **1200** puede mostrar un perfil de liberación de lidocaína deseado. El perfil de liberación desde el dispositivo **1200** en su totalidad puede ser la suma de los perfiles de liberación de las tres partes **1202**, **1204**, **1206** separadas, mostrando la primera parte **1202** un tiempo de retraso mínimo antes del comienzo de la liberación, mostrando la segunda parte **1204** un periodo de inducción breve a medida que se desarrolla el gradiente de presión osmótica, y mostrando la tercera parte **1206** un mayor retraso antes del comienzo a medida que la estructura degradable se disuelve o degrada. Una vez comienza la liberación desde cualquier parte, la velocidad de liberación puede ser de orden relativamente cero durante un periodo prolongado, seguido de un periodo de deterioro. Cabe señalar que las tres partes **1202**, **1204**, **1206** apartadas son ejemplos, y que puede utilizarse cualquier número o combinación de partes apartadas para conseguir el perfil de liberación deseado.

Dado que las diferentes partes de medicamento **1202**, **1204**, **1206** son simplemente áreas separadas dentro de un único alojamiento tubular, el dispositivo puede ser **1200** ventajosamente sencillo de construir y desplegar, y aun así las diferentes partes de medicamento muestran diferentes perfiles de liberación debido a las diferentes cargas de medicamento, la colocación de la abertura, y las estructuras de temporización degradables. En otras realizaciones en las que las partes de medicamento **1202**, **1204**, **1206** utilizan, por ejemplo, paredes de diferentes materiales, grosores, o estructuras de células porosas, el alojamiento puede variar a lo largo de su longitud o pueden utilizarse alojamientos de medicamento separados, como se ejemplifica en la **Figura 11**. De esta forma, puede conseguirse la liberación controlada en varias formas.

Además de liberar medicamento a través de múltiples mecanismos de liberación diferentes, el dispositivo **1200** tiene una forma y configuración ligeramente diferentes al dispositivo **700** mostrado en la **Figura 7**. Por ejemplo, los extremos del dispositivo **1200** son relativamente más rectos que los extremos de dispositivo **700**, porque el marco de retención del dispositivo **1200** tiene partes de extremo relativamente rectas, mientras que el marco de retención **712** del dispositivo **700** tiene partes de extremo relativamente curvadas. Se ha descubierto que un marco de retención con partes de extremo relativamente rectas es beneficioso ya que puede ser menos probable que puncionen el alojamiento durante la carga de medicamento y posteriormente, reduciendo el riesgo de fallo del dispositivo después de la implantación. Sin embargo, puede utilizarse cualquier forma de marco de retención.

Además, cuando el dispositivo está en la forma de retención, la parte de retención puede tener cualquier orientación con respecto a la parte de medicamento, bien descansando dentro, fuera, encima, o debajo de la parte de medicamento o moviéndose con respecto a la parte de medicamento a medida que el dispositivo se mueve a través del sitio de implantación. Por ejemplo, el dispositivo **700** incluye una parte de retención que descansa dentro del perímetro de la parte de medicamento, mientras que el dispositivo **1200** incluye una parte de retención que descansa debajo de la parte de medicamento (de forma que la parte de retención no es visible en la **Figura 12**). Puede mantenerse una orientación particular entre las dos partes llenando el alojamiento de marco de retención con un material de llenado, tal como un adhesivo de silicona, después de cargarse el marco de retención. El material de llenado puede endurecerse o solidificarse para evitar el movimiento de una parte con respecto a la otra. También pueden utilizarse otros medios de mantener la orientación de la parte de retención con respecto a la parte de medicamento.

La abertura puede colocarse dentro del perímetro del dispositivo, fuera del perímetro del dispositivo, o en un plano

superior o inferior del dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo **700** incluye una abertura **718** situada sobre un perímetro exterior del dispositivo, mientras que el dispositivo **1200** incluye una abertura **1208** situada sobre un plano superior del dispositivo. Una abertura colocada sobre el perímetro interior o sobre el plano superior o inferior del dispositivo puede tener ventajosamente menos probabilidad de llegar a colocarse directamente al lado de una parte del sitio de implantación, tal como la pared de la vejiga, administrando una gran cantidad de medicamento a un lugar particular. La abertura también puede formarse en una ranura o muesca definida entre las paredes del alojamiento de medicamento y el alojamiento del marco de retención, para que las paredes actúen como topes que impidan que la abertura se coloque directamente al lado del sitio de implantación. Por ejemplo, la abertura **718** del dispositivo **700** podría formarse por el contrario en una ranura o muesca entre las paredes **720** y **722**.

Para facilitar la fabricación, la abertura puede formarse a través de la pared del alojamiento de medicamento sobre un lado enfrente del alojamiento de retención, como se muestra en la **Figura 9**. Cuando la abertura se coloca enfrente del alojamiento de retención, puede ser conveniente asegurar la parte de retención debajo del dispositivo como se ha descrito anteriormente, para que la abertura llegue a colocarse encima del dispositivo, como se muestra en la **Figura 12**, reduciendo el riesgo de que la abertura llegue a colocarse sobre el perímetro exterior del dispositivo. Sin embargo, son posibles otras configuraciones, incluyendo cualquier combinación de las configuraciones mostradas en la **Figura 7** y la **Figura 12**.

II. Métodos de realización de dispositivos de administración de medicamento implantables

Los dispositivos de administración de medicamento implantables descritos en el presente documento pueden formarse de varias formas. Un método de realización del dispositivo incluye (i) formar una o más partes de medicamento, (ii) formar una parte de retención, y (iii) asociar la una o más partes de medicamento con la parte de retención. Una parte de medicamento puede formarse formando un alojamiento de medicamento y cargando el alojamiento de medicamento con medicamento. La parte de marco de retención puede formarse formando un alojamiento de marco de retención y cargando un marco de retención en el alojamiento de marco de retención. Asociar la parte de medicamento con la parte de retención puede incluir fijar las dos partes entre sí, tal como formando de manera integral los dos alojamientos juntos o fijando posteriormente los dos alojamientos con un adhesivo u otro medio de fijación adecuado. Estas etapas pueden realizarse en otros órdenes, incluyendo de forma iterativa y/o simultánea.

Uno u ambos del alojamiento de medicamento y el alojamiento de marco de retención pueden formarse mediante moldeo por inyección, moldeo por compresión, moldeo por extrusión, moldeo por transferencia, moldeo por inserción, termoformado, fundido, entre otros, o combinaciones de los mismos. Los dos alojamientos pueden moldearse o extruirse juntos en un único cuerpo del dispositivo del tipo mostrado en la **Figura 9**, en cuyo caso los alojamientos pueden asociarse entre sí a medida que se forman. También se contempla la construcción y el montaje aparte de los dos alojamientos. También pueden utilizarse otras técnicas. Por ejemplo, el alojamiento de marco de retención puede sobremoldearse sobre el marco de retención.

Una vez se forma el alojamiento de medicamento, los comprimidos de medicamento se cargan dentro del alojamiento de medicamento. Pueden cargarse comprimidos de medicamento sólido en un alojamiento de medicamento alargado colocando los comprimidos cerca de una entrada al alojamiento y dirigiendo los comprimidos dentro del alojamiento utilizando gas presurizado, tal como apretando una jeringa de aire en comunicación fluida con el dispositivo. Una vez cargados, los comprimidos de medicamento pueden sellarse en el alojamiento de medicamento, tal como conectando o sellando los extremos del alojamiento de medicamento. Pueden fabricarse comprimidos de medicamento sólido utilizando procesos de fabricación de comprimidos de medicamento conocidos, tales como compresión directa y moldeo. En la solicitud de Estados Unidos con n.º de serie 12/825.215 se describen métodos particulares de fabricación y carga de comprimidos de medicamento.

En realizaciones en las que el dispositivo está configurado para liberar medicamento de acuerdo con múltiples perfiles de liberación diferentes, pueden formarse, cargarse y asociarse con la parte de retención múltiples alojamientos de medicamento apartados diferentes. También puede dividirse un único alojamiento de medicamento en múltiples depósitos de medicamento separados, cada uno de los cuales se carga con medicamento. Por ejemplo, el alojamiento de medicamento tubular alargado de la **Figura 12** puede dividirse colocando una o más estructuras de división dentro del lumen de depósito de medicamento de forma alterna con la carga de los comprimidos de medicamento. El alojamiento tubular también puede dividirse a lo largo de su longitud, tal como moldeando o extruyendo el alojamiento para incluir una banda que se extienda a lo largo de la longitud de su interior.

Pueden formarse una o más aberturas en el alojamiento de medicamento, tal como mediante perforación por láser, ablación por láser, punzonado mecánico, o moldeo con un indentador, bien antes o después de que el medicamento sea cargado en el tubo. El alojamiento de medicamento también puede fabricarse poroso. Pueden generarse estructuras elastoméricas porosas utilizando cualquier proceso adecuado conocido en la técnica, incluida la adición de un agente de formación de poros en el polímero o un polímero precursor en la solución. Agentes de formación de poros adecuados incluyen agentes de producción de gas, tal como bicarbonato de sodio, y agua lixiviada, aditivos de polímeros insolubles, tal como poli(etilenglicol) (PEG) y sorbitol. Puede colocarse una capa de piel sobre el alojamiento poroso, sobre su superficie exterior, su superficie interior, o ambas, para formar una estructura de célula

cerrada.

Una o más estructuras de control de liberación, tales como una funda o recubrimiento, pueden colocarse sobre al menos una parte de la superficie de la parte de medicamento para controlar la velocidad de liberación del medicamento, tal como modificando la permeabilidad de la pared del alojamiento al agua o al medicamento.

Para controlar el tiempo de liberación inicial del medicamento desde una o más de las aberturas, puede colocarse un tapón biorreabsorbible dentro del alojamiento próximo a la abertura, o puede colocarse una membrana degradable sobre la abertura o en la misma. Pueden formarse membranas degradables mediante microinyección o impresión por chorro de tinta de un fluido para formar una membrana en un extremo de la abertura, tal como en, o sobre, la hendidura de la superficie exterior en el alojamiento. El fluido puede ser una solución que comprenda un material reabsorbible disuelto en un disolvente, una suspensión que comprenda un material reabsorbible en un no disolvente, o un material reabsorbible licuado.

El marco de retención puede crearse formando un alambre elástico a partir, por ejemplo, de una aleación superelástica material con memoria de forma y "programando" el alambre elástico para que adopte naturalmente una forma de retención, tal como mediante tratamiento térmico. El marco de retención puede insertarse entonces en el alojamiento de marco de retención. La probabilidad de que el marco de retención puncione el alojamiento puede reducirse, tal como rectificando, desafilando o aumentando la sección transversal de los extremos del marco de retención, comprimiendo ligeramente el alojamiento de retención entre dos superficies para alargar la hendidura durante la inserción del marco, o combinaciones de los mismos. La tendencia del alojamiento de retención a estirarse, enroscarse o girar alrededor del marco de retención puede reducirse llenando el alojamiento de retención con un material de llenado, tal como adhesivo de silicona, después de cargarse el marco de retención. En realizaciones en las que el marco de retención comprende un elastómero de módulo reducido, el marco puede formarse con uno o más enrollamientos, serpentines, bucles o espirales para que el marco funcione como un resorte. Por ejemplo, el marco de retención puede formarse por extrusión, moldeo por inyección de líquido, moldeo por transferencia, o moldeo por inserción, entre otros. En la presente divulgación pueden emplearse otros métodos de fabricación evidentes para un experto en la materia.

III. Uso y aplicaciones de los dispositivos de administración de medicamento implantables

Los dispositivos de administración de medicamento implantables descritos en el presente documento pueden utilizarse en varias aplicaciones médicas, en particular, tratamientos terapéuticos y profilácticos para pacientes.

En una realización particular, los dispositivos proporcionan alivio del dolor al paciente. Puede utilizarse varios agentes anestésicos, agentes analgésicos, y combinaciones de los mismos. En realizaciones, el dispositivo administra uno o más agentes anestésicos locales. El agente anestésico local puede ser un análogo de la cocaína. En realizaciones particulares, el agente anestésico local es una aminoamida, un aminoéster, o combinaciones de los mismos. Ejemplos representativos de aminoamidas o anestésicos de la clase de las amidas incluyen articaína, bupivacaína, carticaína, cincocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Ejemplos representativos de aminoésteres o anestésicos de la clase de los ésteres incluyen amilocaína, benzocaína, butacaína, cloroprocaina, cocaína, ciclometacaína, dimetocaína, hexilcaína, larocaína, meprilcaína, metabutoxicaína, ortocaína, piperocaína, procaína, proparacaína, propoxicaína, proximetaína, risocaína y tetracaína. Estos anestésicos locales son generalmente bases débiles y pueden formularse como una sal, tal como una sal clorhidrato, para volverlos solubles en agua, aunque los analgésicos pueden utilizarse en base libre o forma de hidrato. También pueden utilizarse otros anestésicos, tal como la lontocaína. El medicamento también puede ser un compuesto antimuscarínico que muestre un efecto anestésico, tal como oxibutinina o propiverina. El medicamento también puede incluir otros medicamentos descritos en el presente documento, solos o en combinación con un agente anestésico local.

En determinadas realizaciones, el agente analgésico incluye un opioide. Ejemplos representativos de agonistas opioides incluyen alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxi-petidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, denoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Se contemplan otros medicamentos opioides, tal como mu, kappa, delta y agonistas de receptores opioides nociceptores.

Ejemplos representativos de otros agentes de alivio del dolor adecuados incluyen agentes tales como alcohol salicílico, clorhidrato de fenazopiridina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina, naproxeno.

- En realizaciones, el dispositivo de administración de medicamento se utiliza para tratar afecciones inflamatorias tales como cistitis intersticial, cistitis radica, síndrome de vejiga dolorosa, prostatitis, uretritis, dolor postquirurgico y calculos renales. Ejemplos no limitativos de medicamentos específicos para estas afecciones incluyen lidocaína, glicosaminoglicanos (por ejemplo, sulfato de condroitina, sulodexida), pentosano polisulfato sódico (PPS), dimetilsulfóxido (DMSO), oxibutinina, mitomicina C, heparina, flavoxato, ketorolaco o una combinación de los mismos. Para las piedras renales, el/los medicamento/s puede/n seleccionarse para tratar el dolor y/o favorecer la disolución de los calculos.
- En algunas realizaciones, el dispositivo de administración de medicamento se utiliza en asociación con la colocación de un stent ureteral, tal como para tratar el dolor, urgencia urinaria o frecuencia urinaria resultante de la colocación del stent ureteral. Ejemplos no limitativos de medicamentos específicos para dicho tratamiento incluyen antimuscarínicos, bloqueadores α , narcóticos y fenazopiridina, entre otros.
- El dispositivo de administración de medicamento puede utilizarse, por ejemplo, para tratar la incontinencia, frecuencia o urgencia urinaria, incluyendo la incontinencia imperiosa y la incontinencia neurógena, así como la trigonitis. Los medicamentos que pueden utilizarse incluyen agentes anticolinérgicos, agentes antiespasmódicos, agentes antimuscarínicos, agonistas β -2, adrenérgicos alfa, anticonvulsivos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la recaptación de serotonina, bloqueadores de los canales de calcio, activadores de los canales de potasio y relajantes musculares. Ejemplos representativos de medicamentos adecuados para el tratamiento de la incontinencia incluyen oxibutinina, S- oxibutinina, emepronio, verapamilo, imipramina, flavoxato, atropina, propanelina, tolterodina, rociverina, clenbuterol, darifenacina, terodilina, trospium, hiosciamina, propiverina, desmopresina, vamicamida, bromuro de clidinio, dicyclomina HCl, glicopirrolato aminoalcohol ester, bromuro de ipratropio, bromuro de mepenzolato, bromuro de metescopolamina, hidrobromuro de escopolamina, bromuro de tiotropio, fumarato de fesoterodina, YM-46303 (Yamanouchi Co., Japón), lanperisona (Nippon Kayaku Co., Japón), inaperisona, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japón/Italia), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Japón), ZD-6169 (Zeneca Co., Reino Unido) e yoduro de estilonio.
- En otras realizaciones, el dispositivo de administración de medicamento se utiliza para tratar el cáncer del tracto urinario, tal como cáncer de vejiga y cáncer de próstata. Los medicamentos que pueden utilizarse incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, o una combinación de los mismos. Ejemplos representativos de medicamentos que pueden ser adecuados para el tratamiento del cáncer del tracto urinario incluyen la vacuna de Bacillus Calmette Guerin (BCG), cisplatino, doxorubicina, valrubicina, gemcitabina, complejo micobacteriano de la pared celular-ADN (MCC), metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina, fluorouracilo, leuprolido, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (es decir, un SERM, tal como tamoxifeno), toxinas botulnicas y ciclofosfamida. El medicamento puede ser biológico, y puede comprender un anticuerpo monoclonal, un inhibidor del TNF, una antileuquina, etc. El medicamento también puede ser un inmunomodulador, tal como un agonista de TLR, incluyendo imiquimod u otro agonista de TLR7. El medicamento también puede ser un inhibidor de quinasa, tal como un receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3)-inhibidor selectivo de la tirosina quinasa, un inhibidor de fosfoinositol 3-quinasas (PI3K), o un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), entre otros, o combinaciones de los mismos. Otros ejemplos incluyen celecoxib, erlotinib, gefitinib, paclitaxel, polifenon E, valrubicina, neocarzinostatina, apacicuona, Belinostat, mebutato de ingenol, Urocidina (MCC), Proxinio (VB 4845), BC 819 (BioCancell Therapeutics), hemocianina de lapa californiana, LOR 2040 (Lorus Therapeutics), cido urocánico, OGX 427 (Onco-Genex), y SCH 721015 (Schering-Plough). El tratamiento con medicamento puede asociarse a una terapia de radiación o cirugía convencional dirigida al tejido canceroso.
- En otras realizaciones más, el dispositivo se utiliza para tratar infecciones relacionadas con la vejiga, la próstata y la uretra. Pueden administrarse antibióticos, agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antisépticos, antivirales y otros agentes antiinfectivos para el tratamiento de dichas infecciones. Ejemplos representativos de medicamentos para el tratamiento de infecciones incluyen mitomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, metanamina, nitrofurantoina, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprima, sulfonamidas trimetoprim/sulfametoxazol, eritromicina, doxiciclina, metronidazol, tetraciclina, kanamicina, penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos.
- En otras realizaciones, el dispositivo se utiliza para tratar la fibrosis de un sitio genitourinario, tal como la vejiga o el útero. Como ejemplos representativos de medicamentos para el tratamiento de fibroides se incluyen pentoxifilina (análogo de la xantina), agentes antiTNF, agentes antiTGF, análogos de GnRH, progestágenos exógenos, antiprogestinas, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, danazol y AINE.
- El dispositivo de administración de medicamentos implantable también puede utilizarse para tratar la vejiga neurógena. Como ejemplos representativos de medicamentos para el tratamiento de la vejiga neurógena se incluyen analgésicos o anestésicos, tal como lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, articaína y ropivacaína; anticolinérgicos; antimuscarínicos, tales como oxibutinina o propiverina; un vainilloide, tal como capsaicina o resiniferatoxina; antimuscarínicos, tales como los que actúan en el receptor de acetilcolina muscarínico M3 (mAChRs); antiespasmódicos incluyendo agonistas de GABA_B, tales como baclofeno; toxinas botulnicas,

capsaicinas; antagonistas alfa-adrenérgicos; anticonvulsiantes; inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como amitriptilina y antagonistas del factor de crecimiento nervioso. En diversas realizaciones, el medicamento puede ser uno que actúa sobre vejigas aferentes o uno que actúa sobre la transmisión colinérgica eferente, como se describe en Reitz et al., Spinal Cord 42:267-72 (2004).

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

25 El dispositivo puede implantarse en una cavidad o lumen del cuerpo. Una vez implantado, el dispositivo puede liberar uno o más medicamentos para el tratamiento de una o más afecciones, bien localmente a uno o más tejidos en el sitio de despliegue, regionalmente a otros tejidos distales desde el sitio de despliegue, o ambos. La liberación puede controlarse durante un periodo prolongado. Posteriormente, el dispositivo puede extraerse, reabsorberse, excretarse, o una combinación de los mismos.

30 En determinadas realizaciones, el dispositivo se implanta haciendo pasar el dispositivo a través de un instrumento de despliegue y liberando el dispositivo del instrumento de despliegue dentro del cuerpo. El instrumento de despliegue puede ser cualquier dispositivo de lumen adecuado, tal como un catéter, un catéter uretral, una cistoscopia, o una combinación de los mismos, ya estén disponibles en el mercado o especialmente adaptados para desplegar el presente dispositivo. En realizaciones particulares, el dispositivo se implanta en la vejiga, como se muestra en la **Figura 13**. La anatomía masculina adulta se muestra a modo de ejemplo, aunque el dispositivo puede implantarse en pacientes humanos mujeres o niños en otros casos. Un instrumento de despliegue **1302** se inserta a través de la uretra hasta la vejiga, y el dispositivo **1300** se hace pasar a través del instrumento de despliegue **1302**, impulsado con un estilete o un flujo de lubricante o de otro fluido, por ejemplo, hasta que el dispositivo **1300** salga al interior de la vejiga. El dispositivo se retiene entonces en la vejiga debido a la característica de retención, tal como adoptando una forma de retención o sujeción en la vejiga. Un ejemplo de un dispositivo que adopta una forma de retención se muestra en la **Figura 14**, que muestra un dispositivo **1400** que adopta una forma de retención a medida que el dispositivo sale de un instrumento de despliegue **1402**.

45 El dispositivo puede desplegarse en un procedimiento independiente o junto con otro procedimiento o cirugía urológica o de otro tipo, bien antes, durante o después del otro procedimiento. El dispositivo puede liberar uno o más medicamentos que se administren a tejidos locales y/o regionales para la terapia o profilaxis, ya sea perioperatoriamente, postoperatoriamente, o ambos.

50 Después del despliegue *in vivo*, el dispositivo libera el medicamento. La liberación puede producirse debido a un gradiente de presión osmótica entre el interior y el exterior del dispositivo, pasando el medicamento a través de uno o más orificios o poros de paso en el dispositivo bajo la fuerza de presión osmótica. La liberación también puede producirse por difusión, por lo que el medicamento pasa a través de uno o más orificios o poros de paso en el dispositivo y/o a través de una pared permeable al medicamento del dispositivo, debido a un gradiente de concentración de medicamento entre el interior y el exterior del dispositivo. Son posibles combinaciones de estos modos de liberación dentro de un único dispositivo, y en algunas realizaciones se prefieren con el fin de conseguir un perfil de liberación de medicamento total que no puede conseguirse fácilmente a partir de cualquier modo individualmente.

60 La selección de la forma del medicamento puede afectar a la cinética de liberación. Por ejemplo, los medicamentos líquidos, incluyendo los medicamentos en forma de emulsión, suspensión y solución, pueden estar disponibles para la liberación inmediata tras la implantación, mientras que los medicamentos en forma sólida generalmente necesitan ser solubilizados *in vivo* antes de la liberación. En particular, el fluido corporal procedente del sitio de implantación puede entrar en el dispositivo, tal como a través de una pared o un paso permeable al agua en la pared del dispositivo, para disolver el medicamento. Por ejemplo, el medicamento puede solubilizarse en contacto con la orina en casos en los que el dispositivo se implanta en la vejiga.

5 En realizaciones particulares, puede producirse la liberación de al menos dos cargas de medicamento de acuerdo con diferentes perfiles de liberación, incluyendo perfiles que muestran diferentes comienzos de liberación iniciales, tales como liberación inmediata y retrasada; perfiles que muestran diferentes duraciones de liberación, tales como liberación rápida y prolongada; y perfiles que muestran diferentes velocidades de liberación, bien una velocidad de liberación de orden cero o de otro tipo. El perfil de liberación total desde el dispositivo puede ser la suma de los perfiles de liberación individualizados asociados a las distintas cargas de medicamento. La liberación continua y prolongada se facilita así de acuerdo con un perfil deseado. Por ejemplo, el dispositivo puede liberar una primera carga relativamente rápida, tal como una carga líquida o una carga en un alojamiento que funcione como una bomba osmótica de actuación rápida, y el dispositivo puede liberar una segunda carga de forma más continua, tal como desde un alojamiento que funcione como una bomba osmótica más lenta.

15 La liberación del medicamento también puede retrasarse o modularse en función de la configuración del dispositivo. Por ejemplo, el comienzo de liberación de medicamento inicial puede retrasarse hasta que una estructura de temporización degradable, tal como una membrana de temporización que cubra una abertura del dispositivo, un tapón de temporización que bloquee una abertura del dispositivo, o un recubrimiento de temporización alrededor de al menos una parte del exterior del dispositivo, se degrade para que se permita la entrada de agua y/o la salida de medicamento a través de la abertura o pared protegida.

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

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

35 En una realización, el dispositivo implantable, con una carga útil de fármaco autocontenida, se despliega totalmente dentro de la vejiga para proporcionar la administración local y sostenida de al menos un medicamento localmente en la vejiga en una cantidad eficaz. Tras el despliegue *in vivo* del dispositivo, al menos una parte de la carga del medicamento se libera desde el dispositivo de forma sustancialmente continua durante un período prolongado, al urotelio y, posiblemente, a los tejidos cercanos, en una cantidad eficaz para proporcionar tratamiento o para mejorar la función de la vejiga en el paciente. En una realización preferida, el dispositivo reside en la vejiga liberando el medicamento durante un período predeterminado, tal como dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, o más. En tales casos, el dispositivo puede utilizarse para tratar la cistitis intersticial, cistitis rádica, dolor pélvico, síndrome de vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga, vejiga neurógena, disfunción neuropática o no neuropática del esfínter vesical, infección, dolor postquirúrgico u otras enfermedades, trastornos y afecciones tratados con medicamentos administrados a la vejiga. El dispositivo puede administrar medicamentos que mejoran la función de la vejiga, tal como la capacidad de la vejiga, la distensión y/o la frecuencia de las contracciones no inhibidas, que reducen el dolor y las molestias en la vejiga o en otras zonas cercanas, o que tienen otros efectos, o combinaciones de los mismos.

50 En algunas realizaciones, el dispositivo de administración de medicamento se despliega en la vejiga de un paciente para la administración de medicamento regional a uno o más sitios genitourinarios cercanos. El dispositivo puede liberar medicamento localmente a la vejiga y regionalmente a otros sitios cercanos a la vejiga. El dispositivo desplegado en la vejiga también puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más medicamentos a otros sitios genitourinarios dentro del cuerpo, tal como otros lugares dentro de los sistemas urológicos o reproductivos del cuerpo, incluyendo uno o ambos de los riñones, la uretra, uno o ambos de los uréteres, el pene, los testículos, una o ambas de las vesículas seminales, uno o ambos de los conductos deferentes, uno o ambos de los conductos eyaculatorios, la próstata, la vagina, el útero, uno o ambos de los ovarios, o una o ambas de las trompas de Falopio, entre otros, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el dispositivo para la administración de medicamento intravesical puede utilizarse en el tratamiento de cálculos renales o fibrosis, disfunción eréctil, entre otras enfermedades, trastornos y afecciones. Esta administración puede proporcionar una alternativa a la administración sistémica, lo que puede implicar efectos secundarios no deseados o dar lugar a una biodisponibilidad insuficiente del fármaco.

65 En una realización particular, el dispositivo de administración de medicamento se implanta en una vejiga para administrar localmente un agente anestésico local para el manejo de dolor procedente de cualquier fuente, tal como una enfermedad o trastorno en los tejidos genitourinarios, o dolor que proviene de cualquier procedimiento de la

vejiga, tal como cirugía, cateterización, ablación, implantación de un dispositivo médico, o extirpación de cálculos o cualquier otro objeto extraño, entre otros. Por ejemplo, un agente anestésico local puede liberarse dentro de la vejiga para la administración regional a sitios cercanos para manejar el dolor cercano procedente de cualquier fuente, tal como el dolor postoperatorio asociado con el paso de un dispositivo médico en, o a través de, un uréter u otro dolor postoperatorio asociado en sitios apartados de la vejiga.

En realizaciones particulares, un dispositivo que tiene una carga de lidocaína puede administrarse a la vejiga y la lidocaína puede liberarse continuamente desde el dispositivo durante un período prolongado. La administración local de lidocaína al urotelio de la vejiga puede proporcionarse de forma que se alcance un nivel sostenido de lidocaína por encima de la concentración que podría obtenerse durante un periodo prolongado mediante instilación, pero sin el pico alto inicial observado con la instilación y sin concentraciones sistémicas significativas. De ese modo, puede implantarse una pequeña carga útil, reduciendo el riesgo de efectos sistémicos en el caso de fallo del dispositivo. La implantación de lidocaína en forma sólida permite reducir aún más el tamaño del dispositivo para reducir la irritación de la vejiga y la molestia del paciente. La lidocaína puede administrarse sin tener en cuenta el pH de la orina.

La lidocaína puede liberarse continuamente en la vejiga durante una fase aguda inicial y durante una fase de mantenimiento. Por ejemplo, el dispositivo puede liberar al menos dos cargas de lidocaína de acuerdo con diferentes perfiles de liberación. Una de las cargas puede incluir lidocaína clorhidrato monohidrato que se libera a través de un orificio bajo la fuerza de un gradiente de presión osmótica, mientras otra de las cargas puede incluir base de lidocaína que se libera a través de una pared del dispositivo por difusión. La base de lidocaína puede experimentar un retraso más breve antes de la liberación inicial, ya que el medicamento puede estar disponible para difundirse a través del alojamiento inmediatamente después de solubilizarse. La lidocaína clorhidrato monohidrato puede experimentar un retraso mayor antes de la liberación inicial, tal como hasta que suficiente medicamento se haya solubilizado para generar un gradiente de presión osmótica. La presente invención puede entenderse mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1: Difusión de diversas formas de lidocaína a través de tubos de silicona

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de la administración de lidocaína por difusión a través de una pared de silicona de un alojamiento de medicamento tubular. Se formaron dispositivos a partir de tubos de silicona, cada uno con una longitud de aproximadamente 3 cm. Los dispositivos se cargaron con comprimidos de medicamento sólido de lidocaína clorhidrato monohidrato o base de lidocaína, para una carga total de aproximadamente 60 mg. Los dispositivos 5 fueron probados *in vitro* en agua a aproximadamente 37 °C. Los datos del perfil de liberación, mostrados en la **Figura 15**, demuestran que es viable administrar base de lidocaína por difusión a través de una pared de silicona sin una abertura.

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de la administración de lidocaína por difusión a través de una pared de silicona de un alojamiento de medicamento tubular. Se formaron dispositivos a partir de tubos de silicona, teniendo cada uno un diámetro interior de aproximadamente 0,15 cm (0,060 pulgadas), un diámetro exterior de 0,19 cm (0,076 pulgadas), y una longitud de aproximadamente 3 cm. Los dispositivos se cargaron con comprimidos de medicamento sólido de lidocaína, para una carga total de aproximadamente 60 mg. Algunos de los dispositivos incluían una abertura formada a través de la pared del tubo, teniendo la abertura un diámetro de 150 µm. Estos dispositivos se cargaron con comprimidos sólidos de lidocaína clorhidrato monohidrato (LHM) o una combinación de lidocaína clorhidrato monohidrato y base de lidocaína (L). Otros dispositivos no incluían una abertura y se cargaron con comprimidos de medicamento sólido de base de lidocaína. Los dispositivos se probaron *in vitro* en agua a aproximadamente 37 °C. Los datos del perfil de liberación, mostrados en la **Figura 16**, demuestran que es viable administrar base de lidocaína por difusión a través de una pared de silicona sin una abertura.

Se realizó otro estudio para investigar la viabilidad de la administración de base de lidocaína por difusión a través de una pared de silicona y de una abertura en una pared de silicona. Se formaron dispositivos a partir de tubos de silicona que tienen una longitud de aproximadamente 3 cm. Los dispositivos se cargaron con comprimidos de medicamento sólido de base de lidocaína, para una carga total de alrededor de 60 mg. Cinco dispositivos tenían un diámetro interior de aproximadamente 0,15 cm (0,060 pulgadas) y un diámetro exterior de 0,19 cm (0,076 pulgadas). El primer dispositivo tenía una abertura con un diámetro de aproximadamente 150 µm, el segundo dispositivo tenía dos aberturas cada una de ellas con un diámetro de aproximadamente 360 µm, el tercer dispositivo tenía treinta aberturas cada una de ellas con un diámetro de aproximadamente 360 µm, el cuarto dispositivo tenía sesenta aberturas cada una de ellas con un diámetro de aproximadamente 360 µm y el quinto dispositivo no tenía aberturas. Un sexto dispositivo tenía un diámetro interior de aproximadamente 0,16 cm (0,062 pulgadas), un diámetro exterior de 0,24 cm (0,095 pulgadas) y no tenía aberturas. Los dispositivos fueron probados *in vitro* en agua a aproximadamente 37 °C. Los datos del perfil de liberación, mostrados en la **Figura 17**, mostraron que la base de lidocaína puede liberarse desde un tubo de silicona sin aberturas y que la velocidad de liberación puede aumentarse añadiendo aberturas en el dispositivo.

Ejemplo 2: Ejemplo de velocidades de liberación para dispositivos basados en silicona cargados con una base de lidocaína

- 5 Se calcularon velocidades de liberación teóricas para dos partes de medicamento formadas a partir de paredes tubulares de silicona que no tenían aberturas, produciéndose la liberación teórica principalmente por difusión a través de la pared de silicona. La velocidad (R) de liberación de estado estacionario es una función de la permeabilidad (D) de la pared, el diámetro interior (DI) de la pared, el diámetro exterior (DE) de la pared, la longitud (L) de la pared, y la solubilidad (S) del medicamento, en la que $R = (2 DSL) / \ln(DI/DE)$. Una parte de medicamento tubular de silicona con una carga de 60 mg de base de lidocaína, una longitud de 3 cm, un diámetro interior de 1,52 mm, y un diámetro exterior de 1,93 mm se calculó para mostrar una velocidad de liberación de 13mg/día. Otra parte de medicamento tubular de silicona con una carga de 800 mg de base de lidocaína, una longitud de 14 cm, un diámetro interior de 2,58 mm, y un diámetro exterior de 3,31 mm se calculó para mostrar una velocidad de liberación de 57 mg/día.
- 10
- 15 Aunque en la descripción y las figuras anteriores se han desvelado en detalle realizaciones particulares de un dispositivo de administración de medicamento implantable a modo de ejemplo, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse variaciones y modificaciones. Por ejemplo, pueden utilizarse características ilustradas o descritas como parte de una realización en otra realización para obtener otra realización más. La totalidad de dichas variaciones y modificaciones están planteadas para ser incluidas dentro de la presente divulgación, protegida por las
- 20 siguientes reivindicaciones y los equivalentes de las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable (1200) para la administración controlada de medicamentos, que comprende:

5 una primera parte de medicamento (1204) que comprende un primer alojamiento de medicamento cargado con una primera formulación de medicamento que comprende un primer medicamento en forma sólida o semisólida, en donde el primer alojamiento de medicamento comprende una primera pared que es permeable al agua pero es sustancialmente impermeable al primer medicamento y tiene al menos un paso (1210) a través de la primera pared, liberando la primera parte de medicamento el primer medicamento *in vivo* de acuerdo con un primer perfil de liberación; y
 10 una segunda parte de medicamento (1202) que comprende un segundo alojamiento de medicamento cargado con una segunda formulación de medicamento que comprende un segundo medicamento en forma sólida o semisólida, en donde el segundo alojamiento de medicamento comprende una segunda pared que es permeable al agua y al segundo medicamento, liberando la segunda parte de medicamento el segundo medicamento *in vivo* de acuerdo con un segundo perfil de liberación, diferenciándose el segundo perfil de liberación del primer perfil de liberación; y
 15 una parte de retención asociada operativamente tanto con la primera parte como con la segunda parte de medicamento (1202, 1204), en donde el primer y el segundo alojamientos de medicamento son regiones divididas de un único cuerpo tubular, comprendiendo la primera y la segunda paredes un polímero seleccionado de silicona y calidades medicinales de poli(cloruro de vinilo), poliolefinas y poliéter uretanos, en donde el primer medicamento tiene una carga y/o un tamaño molecular que hacen que la primera pared sea impermeable al primer medicamento, y
 20 en donde el segundo medicamento tiene una carga y/o un tamaño molecular hacen que la segunda pared sea permeable al segundo medicamento.

2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la primera formulación de medicamento tiene una solubilidad en agua relativamente mayor que la segunda formulación de medicamento.

30 3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que:

el primer alojamiento de medicamento (1204) está configurado para liberar el primer medicamento principalmente por presión osmótica; y
 el segundo alojamiento de medicamento (1202) está configurado para liberar la segunda formulación de medicamento principalmente por difusión.

4. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que:

el primer medicamento está en forma de una sal con alta solubilidad en agua; y
 el segundo medicamento es el mismo medicamento que el primer medicamento, pero está en forma no salina con baja solubilidad en agua.

5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que al menos una de las formulaciones del medicamento comprende una pluralidad de comprimidos de medicamento sólido alineados en una fila dentro del único cuerpo tubular.

6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la parte de retención comprende un marco de retención y el dispositivo puede deformarse entre una forma de retención y una forma de despliegue.

7. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el primer alojamiento de medicamento (1204) comprende una pluralidad de pasos de liberación y el primer perfil de liberación refleja al menos parcialmente la difusión del medicamento a través de la pluralidad de pasos de liberación.

8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que cada paso de liberación (1210) comprende o bien una abertura que se extiende a través de una pared no porosa o un poro de paso que se extiende a través de una pared porosa.

9. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la primera formulación de medicamento comprende una sal de lidocaína farmacéuticamente aceptable y la segunda formulación de medicamento comprende una base de lidocaína.

10. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el primer alojamiento de medicamento (1204) proporciona la liberación *in vivo* por presión osmótica de la sal de lidocaína.

11. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el segundo alojamiento de medicamento (1202) proporciona la liberación *in vivo* por difusión de la base de lidocaína.

12. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que al menos una de la primera y de la segunda formulaciones del

medicamento comprende una pluralidad de comprimidos de medicamento alineados en una fila dentro del único cuerpo tubular.

- 5 13. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que el único cuerpo tubular está hecho de silicona.
14. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que la parte de retención comprende un marco de retención para que el dispositivo pueda deformarse entre una forma de retención y una forma de despliegue.
- 10 15. El dispositivo de la reivindicación 14, en donde el dispositivo puede insertarse a través de la uretra de un paciente y dentro de la vejiga del paciente cuando el dispositivo (1200) está en la forma de despliegue y queda retenido en la vejiga cuando el dispositivo se deforma adoptando la forma de retención.

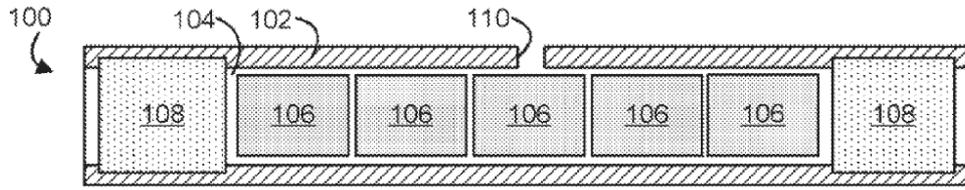


FIG. 1

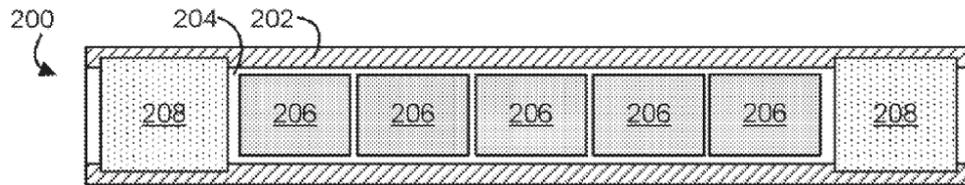


FIG. 2

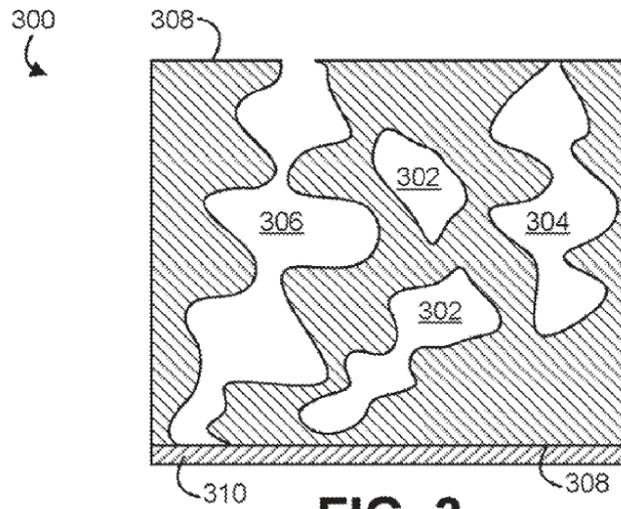


FIG. 3

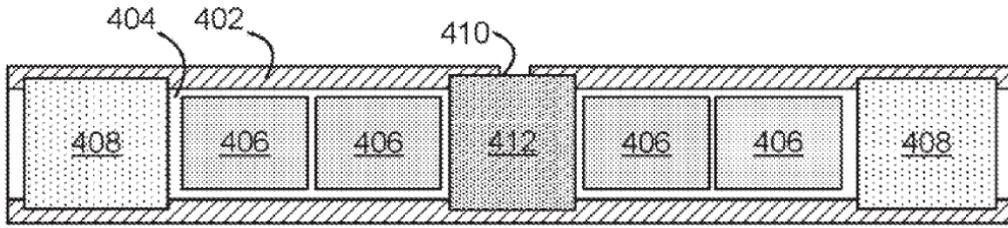


FIG. 4

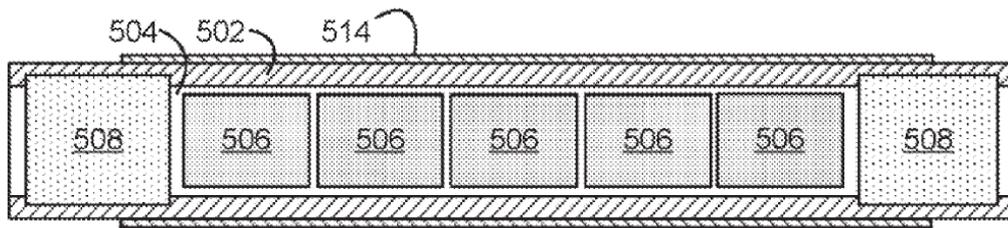


FIG. 5

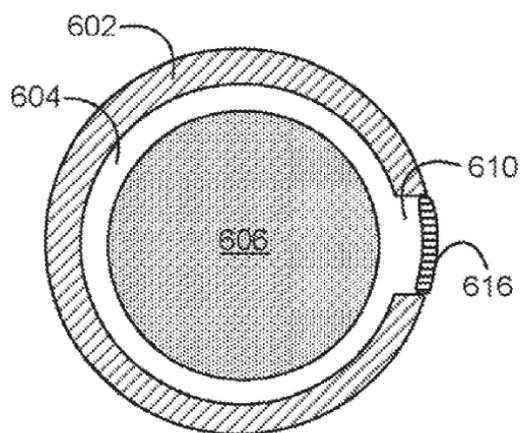


FIG. 6

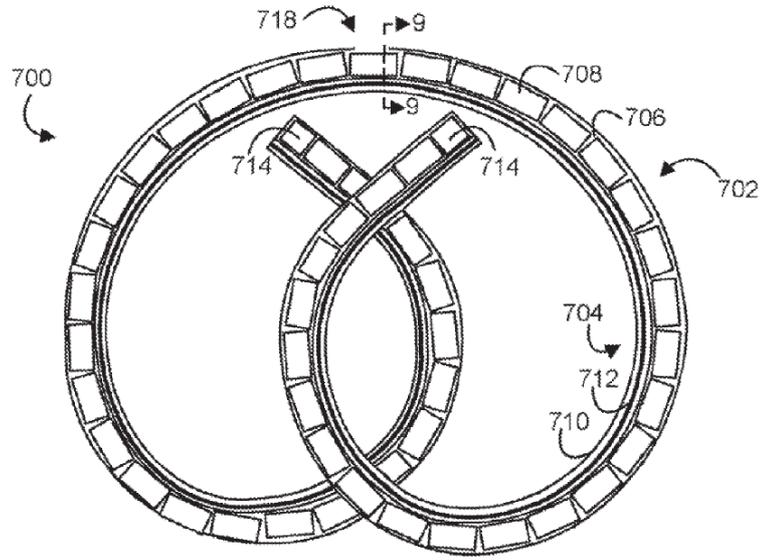


FIG. 7

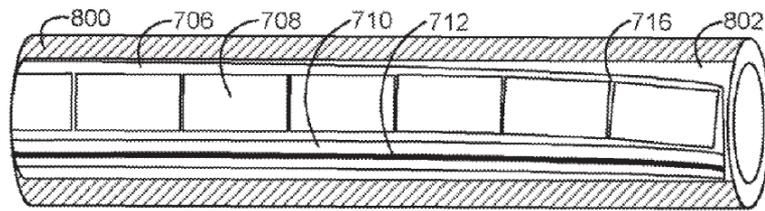


FIG. 8

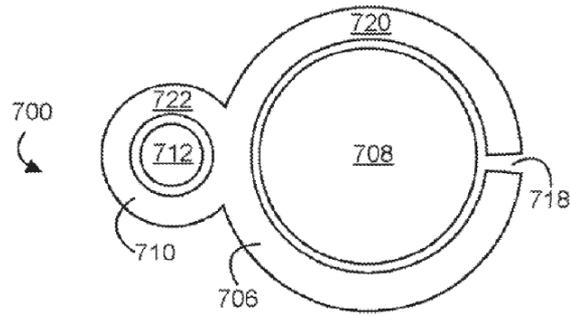


FIG. 9

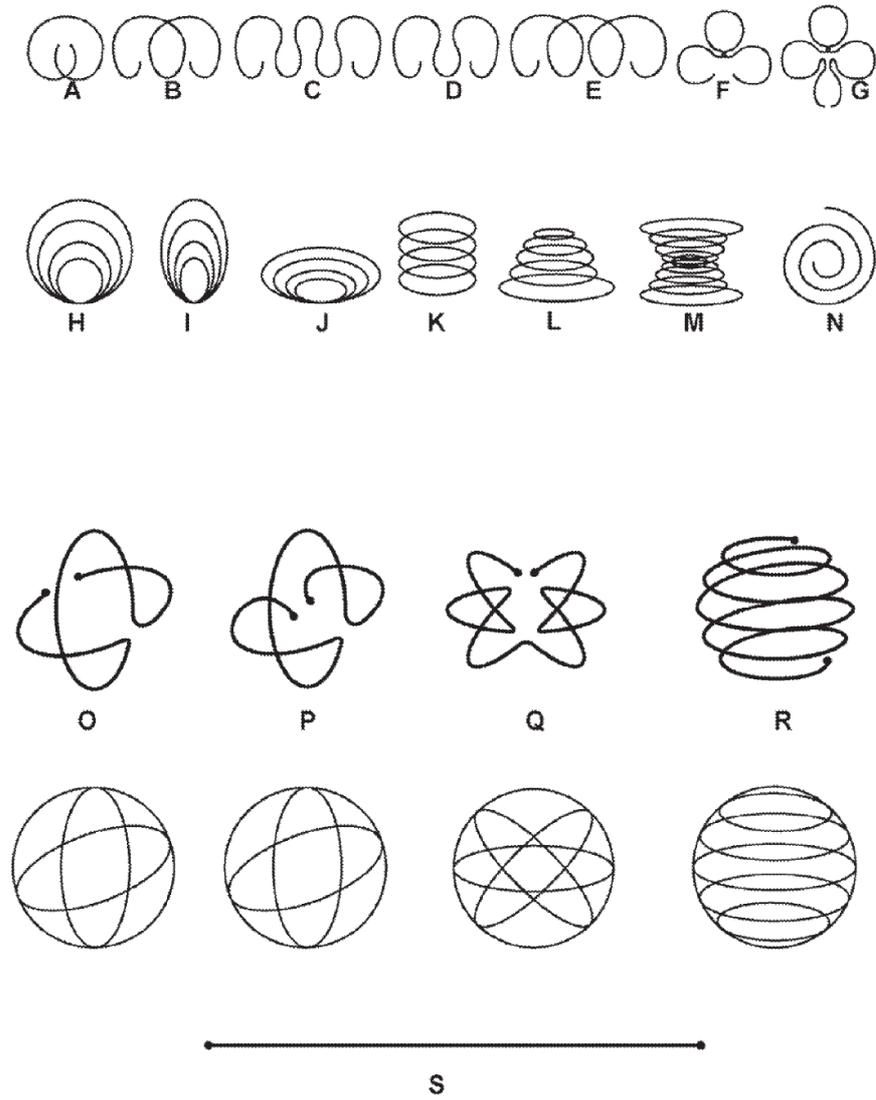


FIG. 10

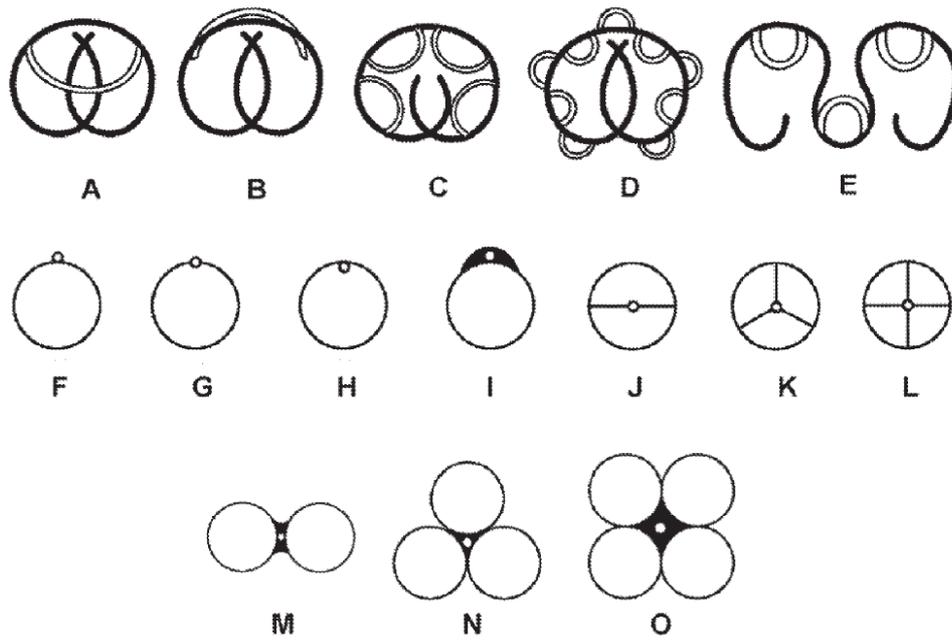


FIG. 11

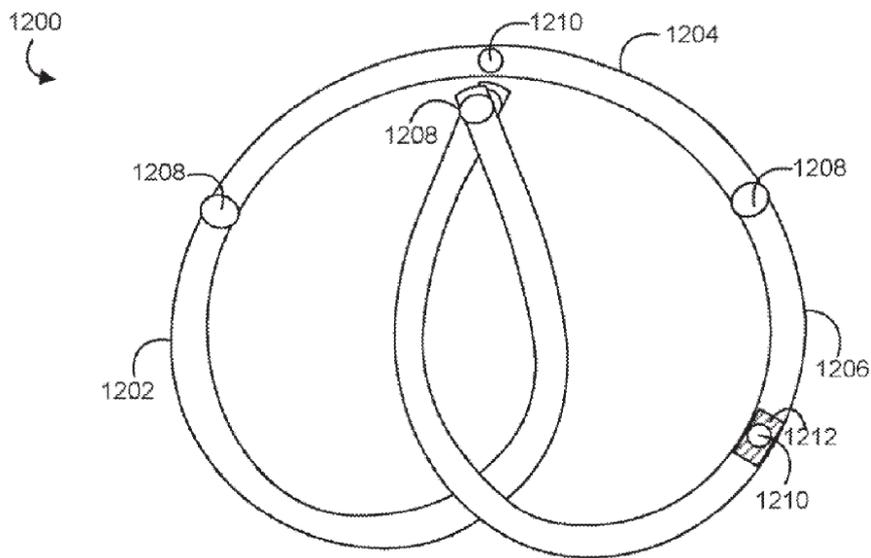
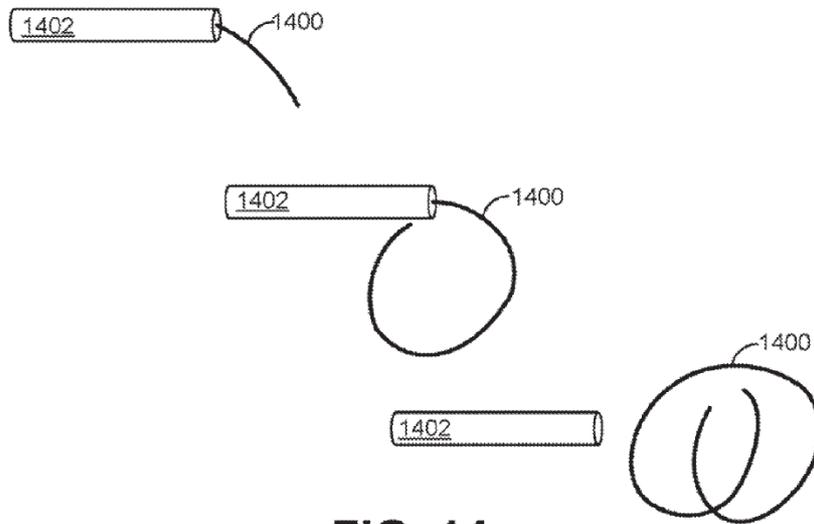
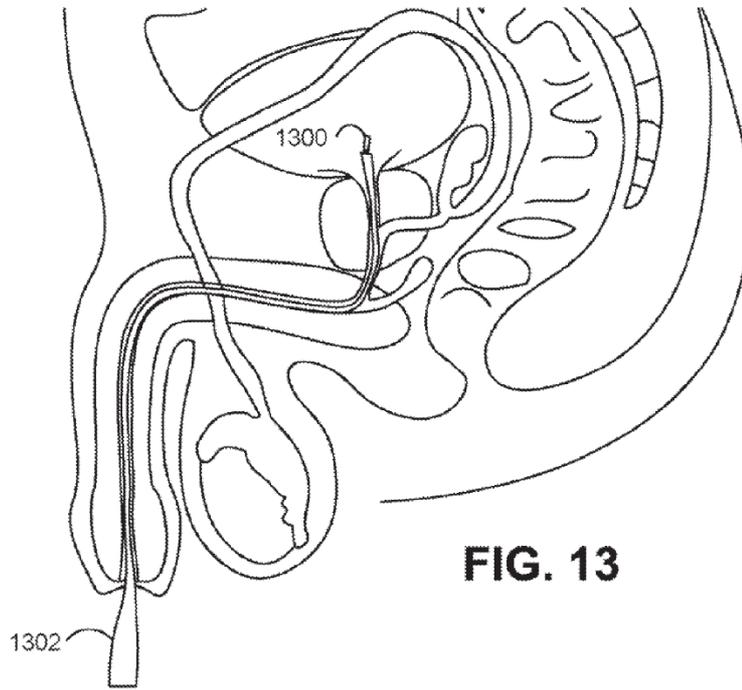


FIG. 12



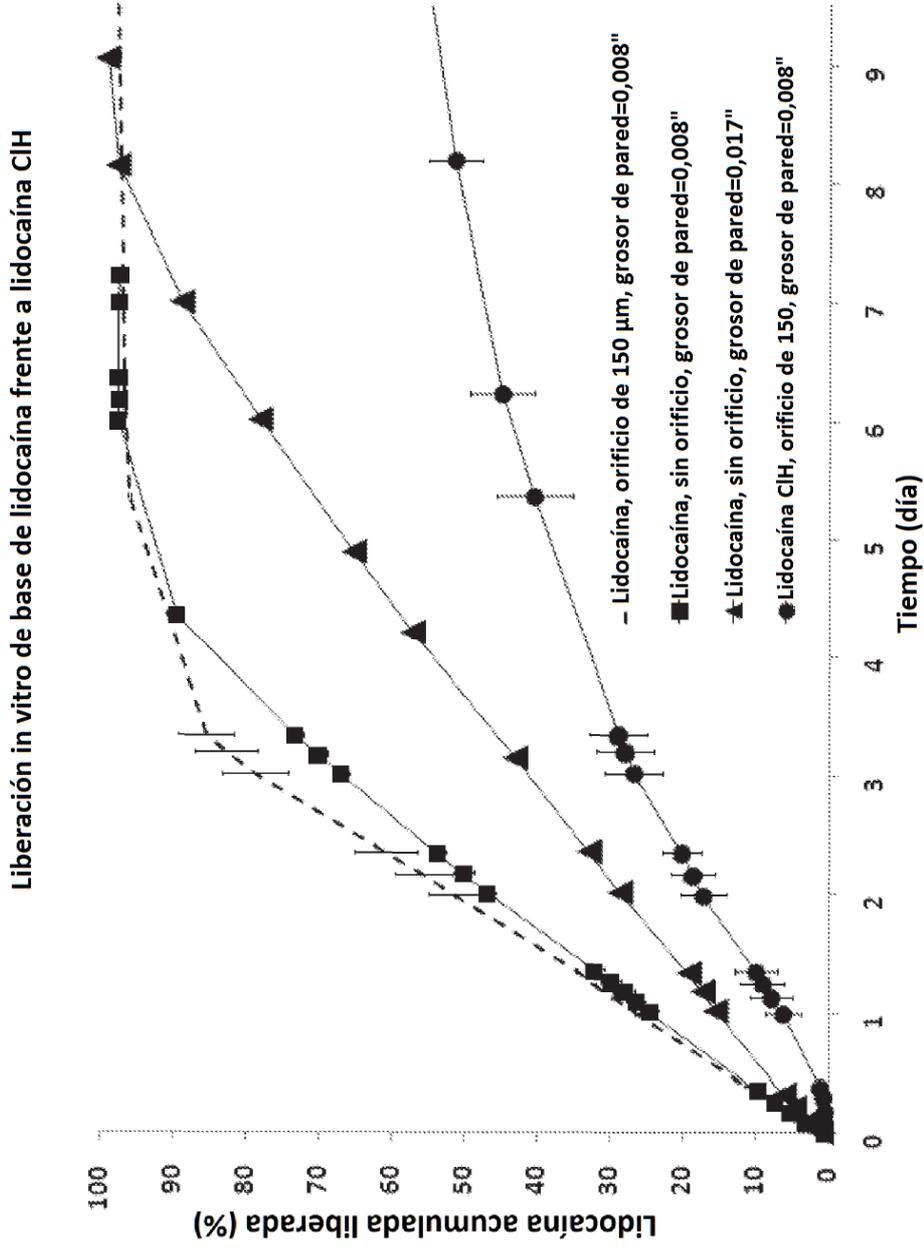


FIG. 15

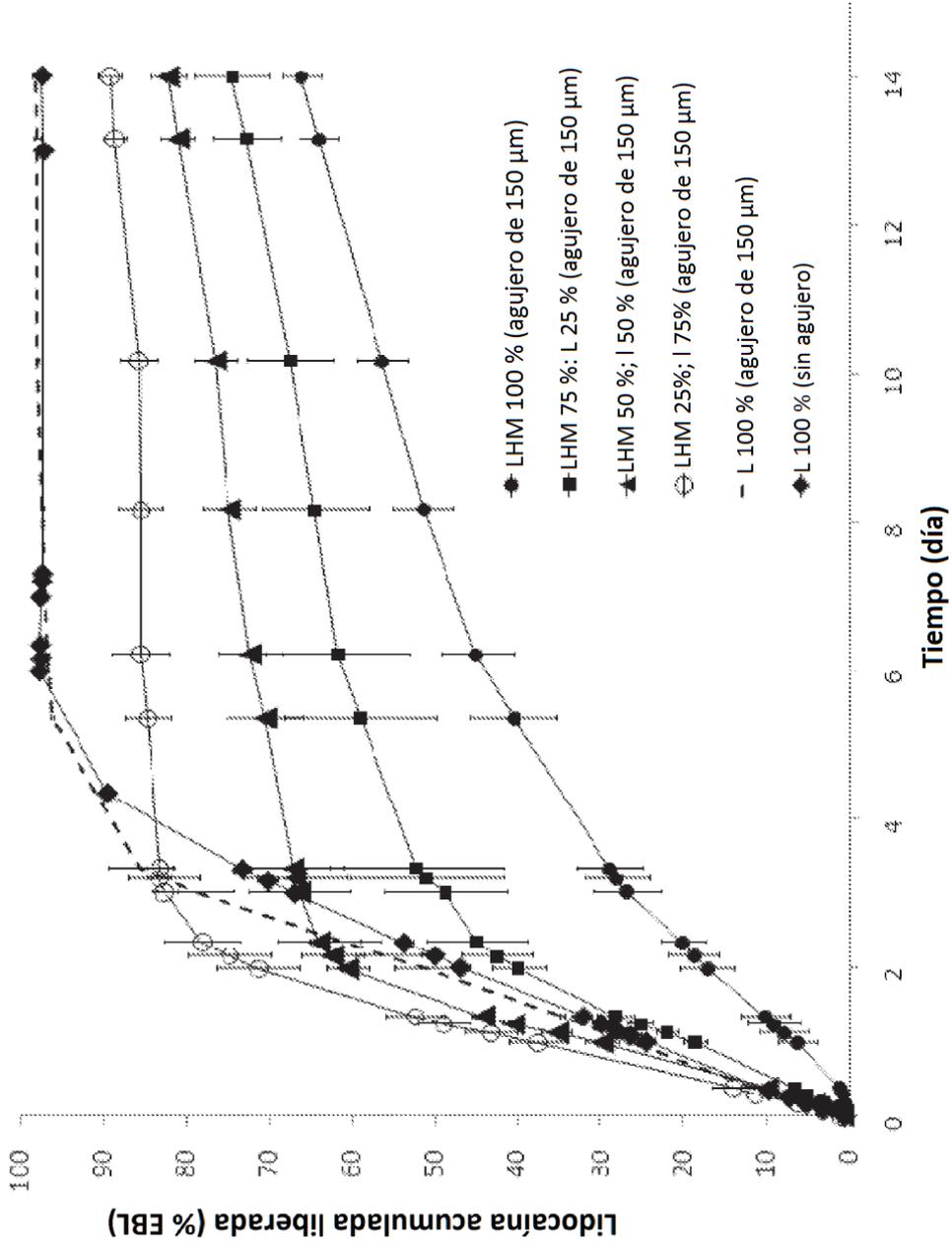


FIG. 16

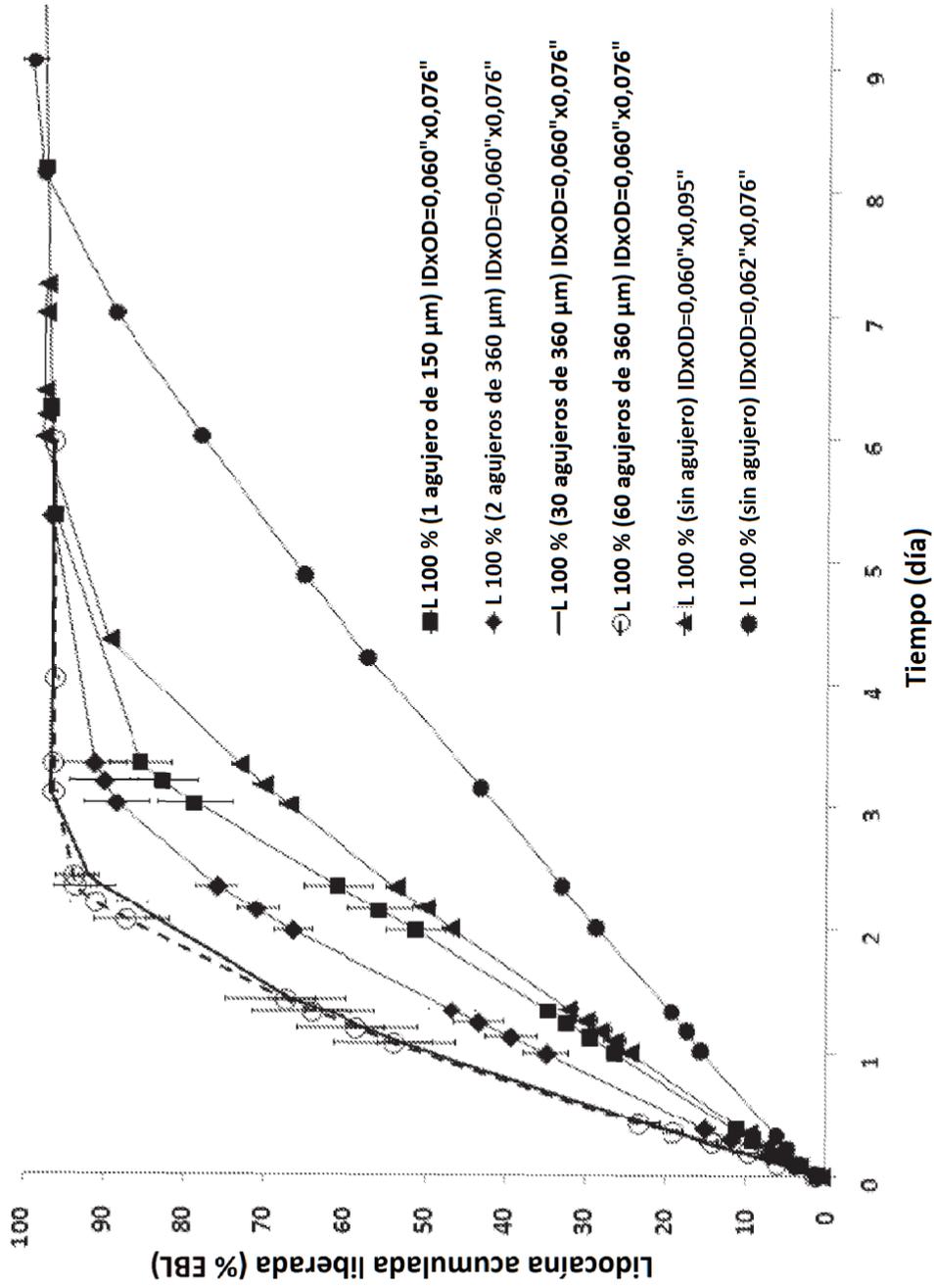


FIG. 17