

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 714**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/30** (2006.01)

**A61B 18/14** (2006.01)

**A61N 1/32** (2006.01)

**A61B 18/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2010 PCT/US2010/025416**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010 WO10099321**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2010 E 10707731 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2401027**

54 Título: **Sistema intervencionista de administración de fármacos**

30 Prioridad:

**26.02.2009 US 155880 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.02.2018**

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT  
CHAPEL HILL (100.0%)  
308 Bynum Hall, Campus Box 4105  
Chapel Hill, NC 27599-4105, US**

72 Inventor/es:

**DESIMONE, JOSEPH;  
NAPIER, MARY;  
PILLAI, JONATHAN;  
BYRNE, JAMES;  
ROUSH, LUKAS, MILLER;  
YEH, JEN, JEN y  
PARROTT, MATT**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 655 714 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

Sistema intervencionista de administración de fármacos

Antecedentes

Campo de la invención

- 5 Las realizaciones de la presente invención hacen referencia a un sistema intervencionista de administración de fármacos, y más concretamente a un sistema para facilitar la administración de diversos contenidos, tales como, por ejemplo, agentes terapéuticos, a sitios diana de tejidos corporales internos *in vivo*, en donde el sistema implementa un campo eléctrico para impulsar un contenido a través de un tejido como en las aproximaciones iontoforéticas.

Descripción del arte relacionado

- 10 Existen muchas técnicas para la administración de fármacos y agentes terapéuticos al organismo. Entre los métodos de administración tradicionales se incluyen, por ejemplo, la administración por vía oral, administración tópica, administración intravenosa, e inyecciones intramusculares, intradérmicas y subcutáneas. Con la excepción de la administración tópica que permite una administración más localizada de los agentes terapéuticos a un área en particular del organismo, los métodos de administración de fármacos mencionados anteriormente generalmente  
15 tienen como resultado una administración sistémica del agente terapéutico por todo el organismo. Por consiguiente, estos métodos de administración no son óptimos para dirigir de forma localizada fármacos y agentes terapéuticos a tejidos corporales internos específicos.

- Como resultado, se han desarrollado otros métodos, tales como dispositivos médicos endovasculares, dispositivos basados en cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES, por sus siglas en inglés), y la iontoforesis, para proporcionar la capacidad de dirigir de forma localizada agentes terapéuticos a un tejido corporal interno en particular. La iontoforesis es una forma de administración de fármacos que utiliza la corriente eléctrica para potenciar el movimiento de moléculas cargadas a lo largo de y a través del tejido; la iontoforesis se define habitualmente como un método no invasivo de impulsar altas concentraciones de una sustancia cargada, normalmente agentes terapéuticos o bioactivos, por vía transdérmica mediante fuerza electromotriz repulsiva  
20 utilizando una pequeña carga eléctrica aplicada a una cámara iontoforética que contiene un agente activo y su vehículo con una carga similar. En algunos casos, una o dos cámaras se llenan con una solución que contiene un ingrediente activo y su disolvente, denominada el vehículo. La cámara con carga positiva (ánodo) repele un producto químico con carga positiva, mientras que la cámara con carga negativa (cátodo) repele un producto químico con carga negativa hacia el interior de la piel u otro tejido. A diferencia de los métodos de administración transdérmica tradicional que implican la absorción pasiva de un agente terapéutico, la iontoforesis se basa en el transporte activo dentro de un campo eléctrico. En presencia de un campo eléctrico, la electromigración y la electroósmosis son fuerzas dominantes en el transporte de una masa. Como ejemplo, la iontoforesis ha sido utilizada para tratar el vaso dilatado en la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), y por tanto para limitar o prevenir la reestenosis. En la ACTP, se introducen catéteres en el sistema cardiovascular bajo anestesia local y una parte de  
30 balón extensible se infla a continuación para comprimir la aterosclerosis y dilatar el lumen de la arteria.

- La administración de fármacos o agentes terapéuticos mediante iontoforesis evita el metabolismo de primer paso del fármaco, una desventaja significativa asociada con la administración oral de agentes terapéuticos. Cuando se toma un fármaco por vía oral y se absorbe del tracto digestivo hacia la corriente sanguínea, la sangre que contiene el fármaco atraviesa el hígado en primer lugar antes de introducirse en la vasculatura donde será administrado al tejido  
40 que va a ser tratado. Una gran parte de un fármaco que se ingesta por vía oral, sin embargo, puede inactivarse metabólicamente antes de que tenga una oportunidad de ejercer su efecto farmacológico en el organismo. Además, puede resultar deseable evitar la administración sistemática global, para permitir la administración de altas dosis de forma local, a la vez que se evitan los potenciales efectos secundarios en cualquier otro lugar, en donde la administración local es deseable para condiciones localizadas. Las tecnologías de los dispositivos médicos existentes que permiten una colocación localizada de agentes terapéuticos no proporcionan la oportunidad de incluir / fijar agentes terapéuticos en el tejido o tejidos de interés.

- La patente de EE.UU. 2005/171575 A1 divulga un aparato para su uso a la hora de inducir o aumentar la vasodilatación de un vaso, e inducir o aumentar el flujo de un fluido a través de un vaso aplicando un impulso eléctrico al vaso. El impulso eléctrico se aplica mediante electroporación utilizando un aparato electro-catéter para proporcionar impulsos eléctricos de aproximadamente 50 a 90 voltios por 1,5 mm y durante aproximadamente 0,5 ms a 10 ms. Pueden administrarse composiciones al vaso en el sujeto previamente a, simultáneamente con o después de la aplicación del impulso eléctrico.

Resumen

De acuerdo con la presente invención se proporciona el sistema de administración de la reivindicación 1.

Se describe de aquí en adelante un método para administrar un contenido a un sitio diana de un tejido corporal interno. Un método de este tipo comprende disponer un electrodo fuente próximo a un sitio diana de un tejido corporal interno *in vivo* utilizando un dispositivo de despliegue de electrodos, y disponer un contraelectrodo en comunicación eléctrica con el electrodo fuente, en donde el contraelectrodo está configurado para cooperar con el electrodo fuente para formar un campo eléctrico localizado próximo al sitio diana. El método además comprende disponer un reservorio, de tal manera que el reservorio sea capaz de interactuar con el campo eléctrico localizado. El reservorio está configurado para portar un contenido que puede ser administrado al sitio diana cuando se expone al campo eléctrico localizado entre el electrodo fuente y el contraelectrodo. En algunos aspectos, el reservorio de fármacos es capaz de ser rellenado desde una distancia con un contenido. El método además comprende aplicar un potencial de voltaje a través del electrodo fuente y contraelectrodo para formar un campo eléctrico, administrando de ese modo al menos una parte del contenido al sitio diana.

También se divulga de aquí en adelante un método para tratar un sitio diana del tejido corporal interno. Dicho método comprende administrar un agente terapéutico a una cavidad corporal de un paciente para el almacenamiento del mismo. El método además comprende posicionar un primer electrodo próximo a un sitio diana del tejido corporal, y posicionar un segundo electrodo de tal manera que el segundo electrodo se encuentre en comunicación eléctrica con el primer electrodo. El método además comprende aplicar un potencial de voltaje a través del primer y segundo electrodo para impulsar el agente terapéutico de la cavidad corporal al sitio diana.

Como tales, se proporcionan realizaciones del sistema de administración de acuerdo con la presente invención para permitir la administración sumamente dirigida y eficaz de diversos contenidos a sitios diana predeterminados. A este respecto, aspectos de la presente invención proporcionan ventajas significativas como se detalla de otro modo en el presente documento.

#### Breve descripción de los dibujos

Para facilitar la comprensión de las realizaciones de la invención, se hará referencia a continuación a los dibujos adjuntos, que no están necesariamente dibujados a escala. El dibujo es únicamente un ejemplo, y no debería interpretarse como limitativo de la invención.

Las FIGS. 1A-1G son dibujos esquemáticos de diversas realizaciones de un sistema de administración que tiene un electrodo fuente y un contraelectrodo configurado para cooperar para formar un campo eléctrico para administrar un contenido, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

La FIG. 2 es una vista parcial de un sistema de administración que presenta un electrodo fuente con un conjunto de sondas, de acuerdo con una realización alternativa de la presente divulgación;

La FIG. 3 es una vista parcial de un sistema de administración que tiene un electrodo fuente con un conjunto de sondas, de acuerdo con aún otra realización de la presente divulgación;

La FIG. 4 es una vista parcial de un sistema de administración de acuerdo con una realización de la presente divulgación, que ilustra un electrodo fuente que presenta una pluralidad de elementos aislantes acoplados con el mismo;

La FIG. 5 es una vista parcial de un sistema de administración dispuesto dentro del lumen tisular, donde el sistema de administración presenta una pluralidad de electrodos fuente controlados independientemente y una pluralidad de elementos aislantes configurados para proporcionar zonas de administración controladas para dirigirse específicamente a sitios diana del lumen tisular, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

La FIG. 6 es una vista parcial de un sistema de administración que emplea un dispositivo de catéter para posicionar un electrodo fuente, en donde el sistema de administración incluye una pluralidad de electrodos fuente controlados independientemente y una pluralidad de elementos configurados para proporcionar zonas de administración controlada para dirigirse específicamente a sitios diana, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

La FIG. 7 es una vista parcial de un sistema de administración que presenta un electrodo fuente encapsulado por un reservorio de matriz polimérica que tiene un contenido incluido en el mismo, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

Las FIGS. 8A y 8B son vistas parciales de un sistema de administración que tiene un electrodo fuente con al menos un elemento aislante acoplado al mismo, donde el electrodo fuente y al menos un elemento

aislante están encapsulados por un reservorio de matriz polimérica que tiene un contenido incluido en el mismo;

5 La FIG. 9 es una vista parcial de un sistema de administración que presenta una pluralidad de electrodos fuente controlados independientemente y una pluralidad de elementos aislantes dispuestos para proporcionar zonas de administración controladas, en donde los electrodos fuente y los elementos aislantes están encapsulados en una matriz polimérica, de acuerdo con una realización de la presente invención;

10 La FIG. 10 es una vista parcial de un sistema de administración que presenta un electrodo fuente dispuesto en serie entre un par de elementos extensibles configurados para ocluir un sitio diana, en donde los elementos extensibles están en un estado relajado, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

La FIG. 11 es una vista parcial del sistema de administración de la FIG. 10, que ilustra los elementos expansibles en un estado expandido para ocluir el sitio diana de tal manera que la administración del contenido se limite al mismo;

15 La FIG. 12 es una vista parcial de un sistema de administración que tiene un electrodo fuente que comprende un elemento de aguja de tubo hueco configurado para administrar un contenido a un sitio diana de un tejido corporal interno, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

Las FIGS.13A y 13B son vistas parciales de un sistema de administración que tiene un contraelectrodo posicionado en diversas orientaciones con respecto al electrodo fuente para dirigir la administración de un contenido a un sitio diana, a localizaciones *in vivo* predeterminadas;

20 La FIG. 14 es una vista parcial de un sistema de administración que presenta un dispositivo refrigerante que se extiende alrededor de un contraelectrodo para proporcionar refrigeración al mismo, donde el dispositivo refrigerante presenta una parte de membrana alrededor del contraelectrodo, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

25 La FIG. 15 es una vista parcial de un sistema de administración que presenta un dispositivo refrigerante que se extiende alrededor de un contraelectrodo para proporcionar refrigeración al mismo, en donde el contraelectrodo está dispuesto entre un elemento aislante y una parte de membrana del dispositivo refrigerante, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

30 La FIG. 16 es una vista parcial de un sistema de administración que presenta un dispositivo refrigerante que se extiende alrededor de un contraelectrodo para proporcionar refrigeración al mismo, donde el dispositivo refrigerante tiene una abertura dispuesta en un extremo distal del mismo para permitir que una sustancia refrigerante salga de la misma;

Las FIGS. 17A y 17B son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

35 Las FIGS.18A y 18B son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación;

Las FIGS. 19A-19C son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con aún otro aspecto de la presente divulgación;

Las FIGS. 20A y 20B son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con aún otro aspecto de la presente divulgación;

40 La FIG. 21 es una imagen que ilustra una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación;

La FIG. 22 es una imagen que ilustra una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con aún otro aspecto de la presente divulgación;

45 Las FIGS. 23A y 23B son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

Las FIGS. 24A y 24B son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con aún otro aspecto de la presente divulgación;

La FIG. 25 es una imagen que ilustra una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

Las FIGS. 26A y 26B son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con aún otro aspecto de la presente divulgación;

5 La FIG. 27 es una imagen que ilustra una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

Las FIGS. 28A y 28B son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

10 La FIG. 29 es una imagen que ilustra una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación;

Las FIGS. 30A-30C son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación;

Las FIGS. 31A y 31B son imágenes que ilustran una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

15 La FIG. 32A ilustra una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

La FIG. 32B muestra resultados de una evaluación de la implementación experimental de la FIG. 32A de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

20 Las FIGS. 33A-33D representan diversas vistas en perspectiva de un sistema de administración de acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación;

La FIG. 34 muestra resultados experimentales de una evaluación de una implementación experimental de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

La FIG. 35 ilustra resultados experimentales de una evaluación de una implementación experimental de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación;

25 La FIG. 36 es una imagen que ilustra una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto adicional de la presente divulgación; y

La FIG. 37 representa ejemplos de dimensiones de medida de una implementación experimental de un sistema de administración de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

30 A continuación, se describirán las realizaciones de la presente invención de forma más completa de aquí en adelante, en referencia a los dibujos anexos. La invención puede ser realizada de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en la presente memoria; en lugar de ello, estas realizaciones se proporcionan de manera que esta divulgación pueda satisfacer los requerimientos legales aplicables. Números similares hacen referencia a elementos similares por todo el documento.

35 Las realizaciones de la presente invención están dirigidas a sistemas para administrar un tratamiento o agentes terapéuticos (denominados de otro modo como "contenido"), a localizaciones específicas, incluyendo localizaciones intracelulares, de manera segura y efectiva. Dichos sistemas pueden administrar los agentes a un sitio enfermo en cantidades efectivas, sin poner en riesgo los tejidos o células normales, y de este modo reducen la presencia de efectos secundarios no deseables. Además, dichos sistemas pueden potenciar de forma eléctrica la administración local de agentes de tratamiento en los tejidos o células de las paredes del organismo vivo. Estos sistemas están diseñados para establecer como diana ciertos tejidos y localizaciones celulares y administrar los agentes de tratamiento a esas localizaciones, a la vez que minimizan cualquier efecto en tejidos y células no establecidos como diana. En particular, las realizaciones de la presente invención hacen referencia a sistemas que proporcionan una fuerza motriz eléctrica que puede aumentar la tasa de migración de los fármacos y otros agentes terapéuticos al exterior de un reservorio para introducirse en tejidos corporales y células utilizando iontoforesis y otras aproximaciones.

40

45

Más en particular, las realizaciones de la presente invención se basan en el transporte de especies cargadas y no cargadas bajo la influencia de un campo eléctrico localizado generado en el sitio de interés. El transporte global de las especies cargadas y no cargadas se basa en tres fuerzas motrices características, lo que incluye la difusión pasiva, electroósmosis, y la electromigración. La difusión pasiva implica el desplazamiento de una especie química desde una región de alta concentración a un área de baja concentración. La electroósmosis es el desplazamiento de una especie soluto mediante un flujo disolvente acompañado por el desplazamiento de una especie extraña cargada. La electroósmosis abarca el flujo de disolvente denominado dinámica de fluidos. La electromigración es el desplazamiento de una especie cargada a través de un campo eléctrico aplicado a un electrodo de polaridad opuesta. El transporte de una especie con carga neutral se impulsa únicamente por difusión pasiva y electroósmosis, mientras que todas las modalidades de transporte, difusión pasiva, electroósmosis, y electromigración contribuyen al flujo de una especie cargada.

A este respecto, las realizaciones de la presente invención pueden proporcionar un sistema intervencionista de administración de fármacos para la administración localizada de agentes terapéuticos a localizaciones internas en el cuerpo humano utilizando un campo eléctrico controlado. Los sistemas pueden estar contruidos para administrar los agentes específicamente al sitio de interés, mejorando la penetración del agente a la vez que se limita el efecto sobre el tejido no diana. Las realizaciones de la presente invención pueden estar diseñadas para administrar los agentes mediante las modalidades intravascular, intraperitoneal, cirugía mínimamente invasiva, y cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES). La acción del campo eléctrico puede controlarse a través de una fuente de alimentación programable o un generador de funciones. Utilizando diversos diseños de electrodo y configuraciones de colocación, puede lograrse la administración sumamente localizada y focalizada del contenido al tejido de interés. Las características globales de liberación del sistema de administración pueden depender de la carga, tamaño, conductividad, concentración, y pKa de las especies químicas y nanopartículas, pH del entorno circundante, resistencia del sitio de interés, corriente y voltaje aplicadas, diseño del electrodo y cantidad de iones extraños en el sitio de interés. Las realizaciones de la presente invención pueden ser implementadas en la administración de agentes terapéuticos para áreas tan diversas como aplicaciones oncológicas, pulmonares, gastrointestinales (GI) y neurológicas. Las realizaciones de la presente invención encuentran aplicación en el área de la oncología intervencionista para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, que pueden incluir, por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, metástasis hepática, cáncer del conducto biliar, cáncer de riñón, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de tiroides, cáncer de útero, y leucemia. En particular, puede ser ventajoso acceder al tejido de la médula ósea. Otras aplicaciones pueden abarcar enfermedades pulmonares, trastornos neurológicos además de aplicaciones cardiovasculares.

En algunos casos, las realizaciones de la presente invención pueden emplear una aproximación que utiliza la iontoforesis. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "iontoforesis" hace referencia a la migración de moléculas ionizables a través de un medio impulsado por un potencial eléctrico aplicado de bajo nivel. Este desplazamiento de moléculas mediado eléctricamente hacia los tejidos se superpone ante procesos de difusión dependientes del gradiente de concentración. Si el medio o tejido a través del cual las moléculas se desplazan también porta una carga, tiene lugar cierto flujo electro-osmótico. Sin embargo, generalmente, la tasa de migración de moléculas con una carga neta negativa hacia el electrodo positivo y viceversa, se determina por la carga neta en las moléculas que se desplazan y el potencial eléctrico aplicado. La fuerza motriz puede también considerarse como repulsión electrostática. La iontoforesis habitualmente requiere una corriente CC constante relativamente baja en el rango de aproximadamente 2-5 mA. El potencial aplicado para la iontoforesis dependerá de una cantidad de factores, tales como la configuración del electrodo y la posición en el tejido y la naturaleza y características de la carga de las moléculas que van a ser administradas.

La presente invención hace referencia a la administración de un contenido que incluye, pero no se limita a, agentes terapéuticos tales como moléculas de fármacos, proteínas, péptidos, anticuerpos, andamiaje para anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, nucleótidos, agentes de contraste y colorantes (incluyendo radiomarcadores, fluoróforos y especies magnéticas queladas), liposomas, micelas, nanopartículas, agregados multi-moleculares (tales como, por ejemplo, albúmina/paclitaxel o Abraxane™) y combinaciones de los mismos, con o sin contenido y/o capacidades de dirigirse a dianas. Entre las pequeñas moléculas se pueden incluir agentes quimioterapéuticos, anti-metabolitos, alcaloides y terpenoides vegetales, alcaloides de la vinca, podofilotoxina, taxanos, inhibidores de la topoisomerasa, y antibióticos antitumorales, además de analgésicos y anestésicos locales. Las realizaciones de la presente invención también abarcan la administración de pro-fármacos, pequeñas moléculas y nanopartículas, en algunos casos con una carga neutral antes de la administración, que puede ser cargada o activada posteriormente para liberar un contenido en condiciones fisiológicas.

Además, el contenido puede incluir moléculas iónicas pequeñas, ácidos nucleicos, proteínas, agentes terapéuticos, agentes de diagnóstico, y agentes de imagen además de nanopartículas orgánicas que pueden encapsular un amplio rango de agentes terapéuticos, diagnósticos y de imagen. El contenido puede estar configurado para circular preferiblemente en base al tamaño, forma, carga y funcionalidad de la superficie; y/o para liberar un agente terapéutico de forma controlable. Dichos contenidos pueden incluir pero no se limitan a sustancias farmacéuticas de moléculas pequeñas, proteínas terapéuticas y de diagnóstico, anticuerpos, secuencias de ADN y ARN, agentes de

imagen, y otros ingredientes farmacéuticos activos. Además, dicho contenido puede incluir agentes activos entre los que se pueden incluir, sin limitación, analgésicos, agentes antiinflamatorios (incluyendo AINES), agentes anticancerígenos, antimetabolitos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, agentes hipotensores, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideo, agentes antivirales, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes de los receptores beta adrenérgicos, productos y sustitutos de la sangre, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, corticosteroides, antitusivos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de imagen diagnóstica, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, proteínas terapéuticas, enzimas, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, hormona paratiroidea y calcitonina y bifosfonatos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas del sexo (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréticos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, xantinas, y agentes antivirales. Además, el contenido puede incluir un polinucleótido. El polinucleótido puede estar provisto como un agente antisentido o una molécula de ARN de interferencia, tal como una molécula de ARNi o ARNiP para interrumpir o inhibir la expresión de una proteína codificada.

Otros contenidos pueden incluir, sin limitación, agentes de imagen por RM, quelatos de gadolinio, agentes de contraste a base de gadolinio, radiosensibilizadores, tales como, por ejemplo, 1,4-dióxido de 1,2,4-benzotriazin-3-amina (SR 4889) y 1,4-dióxido de 1,2,4-benzotriazina-7-amina (WIN 59075); complejos de coordinación de platino, como cisplatino y carboplatino; antracenedionas, tales como mitoxantrona; ureas sustituidas, tales como hidroxiurea; y supresores adrenocorticales, tales como mitotano y aminoglutetimida.

En otras realizaciones, el contenido puede comprender nanopartículas (algunas veces denominadas dispositivos) mediante técnica de replicación de partículas en plantillas no humectantes (PRINT, por sus siglas en inglés), tal como se divulga, por ejemplo, en la PCT WO 2005/101466 de DeSimone et al.; PCT WO 2007/024323 de DeSimone et al.; WO 2007/030698 de DeSimone et al.; y WO 2007/094829 de DeSimone et al. La tecnología PRINT es una tecnología que produce partículas con forma específica y monodispersas que pueden encapsular una amplia variedad de contenidos que incluyen moléculas pequeñas, biogénicos, ácidos nucleicos, proteínas, agentes de imagen. Las nanopartículas PRINT con carga catiónica menores de 1 micra son fácilmente captadas por las células durante un marco de tiempo relativamente corto, pero la penetración de las partículas por todo el tejido es un proceso de mayor duración. Para que la administración de nanopartículas PRINT por todo el tejido resulte efectiva, se necesita que la penetración tenga lugar dentro de un marco razonable de tiempo operativo. Como tal, el sistema de administración puede ser utilizado para lograr dicha penetración empleando iontoforesis, en la que nanopartículas PRINT cargadas son impulsadas al interior del tejido corporal utilizando fuerzas electromotrices repulsivas. Las partículas PRINT pueden o no contener un agente terapéutico. En algunos casos, la partícula puede comprender de PLGA. Además, las nanopartículas PRINT pueden diseñarse para lograr una misión determinada, y con un diseño de empuñaduras que permiten el control desde una distancia para "activar" o "desactivar" el contenido externamente. Como tal, el contenido puede ser manipulado utilizando ultrasonidos, radiación en dosis bajas, magnetismo, luz y otros mecanismos adecuados. Las partículas pueden ser recubiertas con oro tal como por ejemplo, nanoesferas de oro para terapia de ablación térmica.

Las FIGS. 1-15 ilustran diversas realizaciones y aspectos de un sistema de administración 100 de acuerdo con la presente invención. En general, el sistema de administración está provisto para administrar un contenido a, o a través de, un área localizada de un paso u otro tejido corporal interno para tratar el área localizada del paso o tejido con un mínimo efecto, si hubiera alguno, no deseable en otro tejido corporal. Dicho sistema puede ser implementado por vía intraluminal, a través de orificios naturales, o mediante cirugía mínimamente invasiva de tal manera que el sistema puede ser utilizado *in vivo*. El sistema de administración 100 puede incluir en general un electrodo fuente, un contraelectrodo, un reservorio para portar un contenido (por ejemplo, un agente terapéutico), y un dispositivo de despliegue de electrodos.

Tal como se ha descrito previamente, el aparato de administración 100 puede administrar un contenido de manera iontoforética a sitios diana para el tratamiento localizado. En general, la tecnología de iontoforesis utiliza un potencial o corriente eléctrica a través de un sitio diana (por ejemplo, una barrera semipermeable), para impulsar fijadores o fármacos iónicos (o activar fijadores o fármacos no iónicos) en una solución iónica. La iontoforesis facilita el transporte del fijador o el fármaco a través del sitio diana y aumenta la penetración tisular. En la aplicación de la iontoforesis, se utilizan dos electrodos, un electrodo fuente y un contraelectrodo (en algunos casos, los electrodos pueden situarse en lados opuestos del sitio diana, aunque una configuración o disposición de ese tipo no se requiere), para desarrollar el potencial o la intensidad de corriente que se requiere. El posicionamiento de los electrodos puede lograrse utilizando un dispositivo 150 de despliegue de electrodos. El dispositivo 150 de despliegue de electrodos puede tener la capacidad de posicionar el electrodo fuente, el contraelectrodo, y el reservorio de tal manera que los agentes terapéuticos puedan administrarse mediante las modalidades intravasculares, intraperitoneal, y cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES). Algunas realizaciones de la presente invención pueden emplear la técnica de iontoforesis inversa, en donde una pequeña molécula u otra sustancia pueden extraerse del medio circundante. De esta manera, las sustancias tóxicas o el exceso de materiales del contenido pueden retirarse de las localizaciones *in vivo*.

En algunos casos, el dispositivo 150 de despliegue de electrodos puede comprender un dispositivo catéter para ser desplegado *in vivo* utilizando la vía intravascular. En otras realizaciones, el dispositivo 150 de despliegue de electrodos puede comprender un dispositivo endoscópico para su despliegue a través de orificios naturales del cuerpo. En otros casos, el dispositivo 150 de despliegue de electrodos puede comprender un dispositivo laparoscópico para una intervención quirúrgica mínimamente invasiva. En otras realizaciones, el dispositivo 150 de despliegue de electrodos puede ser implantado quirúrgicamente en una localización adecuada *in vivo*, tal como, por ejemplo, la cavidad peritoneal. En aún otros casos, el dispositivo 150 de despliegue de electrodos puede implementar combinaciones de dos o más de las realizaciones detalladas anteriormente. De acuerdo con algunas realizaciones, el dispositivo 150 de despliegue de electrodos puede situar el electrodo fuente, el contraelectrodo, y/o el reservorio en el sitio diana de interés mediante el uso de un sistema de imagen.

Las FIGS. 1-11 ilustran diversas realizaciones de un electrodo fuente 200 implementado por el sistema de administración 100. La fuerza repulsiva para impulsar el contenido con carga a través del tejido del sitio diana se genera colocando un electrodo fuente 200 en o próximo al sitio diana de interés. El sistema de administración 100 puede incluir uno o más electrodos fuente 200. Optimizando la colocación y el perfil geométrico del electrodo o electrodos fuente 200, puede lograrse un control considerable sobre la profundidad de penetración, dirección y área global de administración del contenido al sitio diana. El electrodo o electrodos fuente 200 puede estar configurado como una única sonda o un conjunto de sondas compuestas por, por ejemplo, hilos finos, láminas, mallas, pellets, discos, stents, pinzas, dientes, clips, agujas, tubos huecos o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, tal como se muestra en la FIG. 1, el electrodo fuente 200 puede incluir una disposición de malla 225 (ver también las FIGS. 1B, 1C, y 18B) posicionados de forma opuesta con respecto a un contraelectrodo 500. De acuerdo con dicha realización, en algunos casos, el contraelectrodo 500 puede posicionarse, por ejemplo, en una superficie exterior del páncreas/órgano de interés. El electrodo fuente 200 que presenta la disposición de malla 225 puede además colocarse en la superficie exterior para cubrir un tejido diana específico tal como, por ejemplo, un tumor, tal como se muestra en la FIG. 1B.

En otra realización, el electrodo fuente 200 con disposición de malla 225 puede estar configurado para recubrir parte o una porción del tejido diana (por ejemplo, una malla cónica que recubre la cola del páncreas, tal como se muestra en la FIG. 1C). En otros casos, el electrodo fuente 200 puede estar configurado o dispuesto como electrodos de parche 235, tal como se muestra en la FIG. 1D, en donde el reservorio 300 del fármaco está acoplado al electrodo fuente 200. El electrodo fuente de parche 235 puede estar configurado en forma de pinzas o dientes situados en el extremo del dispositivo 150 de despliegue de electrodos, tal como, por ejemplo, un dispositivo endoscópico o laparoscópico, tal como se muestra en la FIG. 2, en donde un diente 208 intermedio puede incluir el electrodo fuente de parche 235. A este respecto, la configuración puede ser modificada para ser desplegado internamente por el dispositivo 150 de despliegue de electrodos, en donde la disposición de malla 225 puede ser reemplazada por un dispositivo stent 245 (que actúa como el electrodo fuente 200), tal como se muestra en la FIG. 1 E, que está posicionado dentro del conducto 20 pancreático, mientras que el contraelectrodo 500 puede posicionarse dentro de una rama alternativa del mismo conducto o, de forma alternativa, el conducto 25 biliar, por ejemplo, tal como se muestra en la FIG. 1F. En algunos casos, el electrodo fuente puede incluir un reservorio 300 acoplado o unido de otro modo al mismo, para sujetar el contenido que va a ser administrado al sitio diana. De esta manera, el reservorio 300 y/o el tejido de interés pueden estar dispuestos al menos parcialmente, entre el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500. El electrodo o electrodos fuente 200 pueden fabricarse a partir de diversos materiales incluyendo, pero sin limitarse a, metales conductores, tales como plata, cloruro de plata, platino, aluminio, o polímeros conductores tales como polipirrol, polianilina, o poliacetileno. En algunos casos, tanto el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500 pueden ser electrodos fuente de parche 235, que pueden estar posicionados en una posición de tipo uno al lado del otro, o de otro modo en una posición próxima en un órgano, tejido, u otro sitio diana, tal como se muestra en la FIG. 1 G. Es decir, el contenido del reservorio 300 puede penetrar en el sitio diana para alcanzar, por ejemplo, un tumor cuando se aplica el potencial de voltaje entre el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500. Por supuesto, los electrodos fuente de parche 235 pueden encontrarse en lados opuestos del órgano, o sitio diana, o puede de otro modo estar configurado de forma adecuada para administrar el contenido al sitio diana.

De acuerdo con algunas realizaciones, el electrodo fuente 200 puede incluir un conjunto de sondas multifuncionales, que combinan funcionalidades de toma de imágenes y administración de fármacos, como se ilustra en las FIGS. 2 y 3. A este respecto, el uso de materiales paramagnéticos o radio-opacos en el cuerpo de la sonda puede ser empleado con la finalidad de toma de imágenes. En otros casos, los dispositivos catéter pueden tener la capacidad de la administración simultánea de agentes de imagen. De acuerdo con otras realizaciones, una fuente de luz y una cámara pueden incorporarse en la sonda para dispositivos endoscópicos. Diversas combinaciones de dichas sondas de imagen y administración pueden ser implementadas por el sistema de administración 100. Por ejemplo, tal como se ilustra en la FIG. 2, el diente intermedio 208 puede incluir el elemento de electrodo 204, mientras que los dientes exteriores 210, 212 incluyen dispositivos y/o agentes de imagen capaces de ayudar con el posicionamiento del electrodo fuente 200. En referencia a la FIG. 3, el elemento de electrodo 204 puede estar rodeado radialmente por dispositivos 210 o agentes de imagen, otros electrodos fuente 200 u otros elementos de sonda, que pueden estar configurados dependientes de la localización del sitio diana dentro del cuerpo de un paciente.



En algunos casos, el electrodo fuente 200 puede tener una o más capas o elementos aislantes 250 unidos, conectados, o acoplados de cualquier otro modo con el mismo. Los elementos aislantes 250 están provistos para conferir direccionalidad al perfil de transporte del contenido 60 con respecto al sitio diana, tal como se muestra en la FIG. 4, que ilustra el electrodo fuente 200 dispuesto dentro del lumen 50 tisular. Es decir, el flujo del contenido será atenuado en correspondencia con las áreas aisladas del electrodo fuente 200. A este respecto, un electrodo fuente 200 parcialmente aislado puede ser para el control sobre la administración dirigida a localizaciones específicas *in vivo*. Es decir, aislando una parte de la superficie del electrodo fuente, puede lograrse el control sobre la administración al tejido o sistemas de órganos de una forma bien definida. A este respecto, el grado de transporte desde las secciones del sitio diana expuesto a las secciones no recubiertas del electrodo fuente 200 puede ser mayor que el del transporte desde la región recubierta o aislada del electrodo fuente 200.

De acuerdo con algunos aspectos de la presente invención, pueden proporcionarse una pluralidad de electrodos fuente 200, en donde cada electrodo fuente 200 se controla independientemente con respecto a los otros electrodos fuente 200. De esta manera, el sistema de administración 100 puede ser manipulado para establecer como diana diversos sitios para la administración del contenido 60, tal como se muestra en la FIG. 5, que ilustra los electrodos fuente 200 dispuestos dentro del lumen 50 tisular. Es decir, permitiendo el control independiente sobre los parámetros para la administración iontoforética tales como la corriente, el voltaje y el tiempo, pueden crearse zonas de administración variables en distintos sitios dentro del mismo lumen tisular. Además, los electrodos fuente 200 pueden terminar a diversas longitudes para proporcionar además un control sobre la administración del contenido al sitio o sitios diana. Además, en algunos casos, la pluralidad de electrodos fuente 200 puede tener los elementos aislantes 250 dispuestos entre los mismos y alrededor de los mismos para designar también específicamente regiones de administración 260 para la administración del contenido 60 al sitio o sitios diana. De acuerdo con una realización alternativa, los electrodos fuente pueden estar dispuestos dentro del dispositivo 150 de despliegue de electrodos, tal como, por ejemplo un dispositivo catéter 350, tal como se ilustra en la FIG. 6. El dispositivo catéter 350 puede estar compuesto de una cubierta 352 polimérica perforada. Es decir, el dispositivo catéter puede tener una pluralidad de perforaciones 354 definidas de ese modo, de tal manera que el contenido 60 pueda salir del dispositivo catéter 350. En una realización en particular, los electrodos fuente 200 terminan en diferentes longitudes y pueden ser alimentados independientemente, de tal manera que las sondas pueden ser controladas de forma variable. Los electrodos fuente 200 pueden incluir los elementos aislantes 250 dispuestos alrededor y entre los electrodos fuente 200 para formar zonas de administración del contenido sustancialmente alineadas con las perforaciones 354 del dispositivo catéter 350. A este respecto, el contenido 60 puede ser alimentado a través del dispositivo catéter 350 próximo al sitio diana en la parte terminal del dispositivo catéter 350, donde el contenido 60 puede ser extraído del mismo debido al campo eléctrico aplicado a través del electrodo fuente 200 y el contraelectrodo.

En referencia a la FIG. 7, en algunos casos, el electrodo fuente 200 (y/o el contraelectrodo) puede encapsularse en un sólido gelatinoso, tal como, por ejemplo, una matriz polimérica 280 suave, que previene el daño por la introducción y la extracción del electrodo fuente 200 (y/o el contraelectrodo). La matriz polimérica 280 puede además ser utilizada como un reservorio 300 para el contenido desde el donde el agente o agentes terapéuticos pueden ser movilizados. Es decir, el contenido 60 puede ser incorporado en la matriz polimérica 280 de tal manera que, ante la actuación del campo eléctrico, el contenido 60 puede difundirse hacia el exterior de la matriz polimérica 280 y ser administrado al sitio diana. Las FIGS. 8A y 8B ilustran el electrodo fuente 200 que presenta uno o más elementos aislantes 250 dispuestos alrededor del mismo, de tal manera que tanto el electrodo fuente 200 como los elementos aislantes 250 quedan encapsulados en la matriz polimérica 280. La FIG. 8A muestra un único elemento aislante 250 dispuesto longitudinalmente a lo largo del electrodo fuente 200 de tal manera que el contenido 60 puede ser dirigido hacia el sitio diana. La FIG. 8B muestra una pluralidad de elementos aislantes 250 acoplados con el electrodo fuente 200 de tal manera que diversas regiones o zonas de administración se definen para administrar el contenido 60 a áreas específicas del sitio diana. A este respecto, puede haber una región o regiones 290 de contenido reducido dentro de la matriz polimérica 280 y una región o regiones 295 normales durante cierto tiempo después de la actuación del campo eléctrico para impulsar el contenido 60 hacia el sitio diana.

La FIG. 9 ilustra una realización del sistema de administración 100 similar al de la FIG. 5, en donde pueden proporcionarse una pluralidad de electrodos fuente 200 controlados independientemente, de tal manera que puedan establecerse como diana diversos sitios y/o regiones diana para la administración. Tal como se ha descrito anteriormente, la longitud a la que los electrodos fuente 200 terminan puede cambiar y los elementos aislantes 250 pueden estar provistos para además controlar la administración del contenido 60. En algunos casos, tal como se muestra en la FIG. 9, los electrodos fuente 200 y los elementos aislantes 250 pueden encapsularse en un sólido gelatinoso tal como, por ejemplo, la matriz polimérica 280 que porta el contenido 60 con la misma. De esta manera, puede haber una región 290 de contenido reducido dentro de la matriz polimérica 280 y una región normal 295 durante cierto tiempo después de la actuación del campo eléctrico para impulsar el contenido 60 hacia el sitio diana.

En una realización, como se ilustra en las FIGS. 10 y 11, un dispositivo catéter, tal como, por ejemplo un catéter con balón 400 que presenta un par de elementos expandibles 402 puede utilizarse para administrar el contenido 60 al sitio diana. El electrodo fuente 200 puede estar dispuesto en serie entre el par de elementos expandibles 402, que están configurados para ocluir un sitio diana. A este respecto, los elementos expandibles 402 pueden ser utilizados

- para encerrar u ocluir un área intraluminal antes y/o después del electrodo fuente 200, para limitar la administración del contenido (por ejemplo, un agente terapéutico) al área de interés. Es decir, los elementos expandibles 402 pueden encontrarse en un estado relajado (FIG. 10) durante el posicionamiento del catéter y/o el electrodo fuente 200 próximo al sitio diana. Posteriormente, los elementos expandibles 402 pueden inflarse para adquirir un estado
- 5 expandido (FIG. 11) para entrar en contacto con un conducto u otro pasaje 410 para delimitar el sitio diana de tal manera que la administración del contenido esté aislada al sitio diana, limitando de este modo la exposición de tejido sano a los materiales del contenido. En una realización, el sistema de administración 100 puede incluir elementos inflables 402, tal como se muestra de forma esquemática en las FIGS. 10 y 11, que ilustran el extremo distal del dispositivo catéter 400 con el elemento expandible 402 en sus estados inflados/expandidos, respectivamente. El
- 10 dispositivo catéter 400 puede incluir un cable guía para posicionar el dispositivo catéter 400 cerca del sitio diana. El término catéter tal como se utiliza en la presente solicitud pretende incluir ampliamente cualquier dispositivo médico diseñado para la introducción en un pasaje corporal para permitir la inyección o extracción de fluidos, para mantener un pasaje abierto o para cualquier otro propósito. En otros casos, un área que va a ser tratada puede ser ocluida bloqueando o confinando un área utilizando un balón o una cubierta polimérica o fibras (no se muestra).
- 15 En referencia a la FIG. 12, en algunas realizaciones de la presente invención, la colocación del contenido, tal como las nanopartículas PRINT, puede lograrse utilizando un elemento 500 de aguja de tubo hueco que tiene una punta iontoforética para facilitar la distribución de las partículas en el sitio diana (tejido) circundante. En dichas realizaciones, la punta de la aguja puede representar el electrodo fuente 200, mientras que el contraelectrodo se posiciona internamente o externo al cuerpo para crear un potencial de voltaje cuando se energiza una fuente de
- 20 alimentación, tal como se describe previamente con respecto a las técnicas iontoforéticas. Una técnica de ese tipo puede utilizarse para estados de enfermedad que incluyen el cáncer (de cerebro, próstata, colon, otros), inflamación, situaciones de “rescate/recuperación” de tejido dañado (por ejemplo, cardiovascular/neurovascular/vascular periférico), enfermedades oculares, rinitis, y otras aplicaciones. Además, la parte de tubo hueco del elemento 500 de aguja puede ser utilizada como reservorio para el contenido, en donde el elemento 500 de aguja puede conectarse a un elemento de orificio de acceso (no se muestra) situado externamente de tal manera que el reservorio pueda
- 25 llenarse y/o rellenarse externamente.
- En referencia a las FIGS. 13A, 13B, 14, 15, y 16, uno o más contraelectrodos 500 pueden estar provistos del sistema de administración 100, en donde el contraelectrodo 500 consiste en una sonda de polaridad opuesta a la del electrodo fuente 200 que completa el circuito eléctrico del sistema. Es decir, a la hora de utilizar las realizaciones de
- 30 la presente invención para potenciar iontoforéticamente la administración de fármacos, se utiliza un electrodo independiente de polaridad opuesta al electrodo fuente 200 se utiliza para generar el gradiente de potencial a lo largo de la arteria u otro tejido corporal. En algunos casos, el contraelectrodo 500 puede posicionarse internamente o de otro modo externo al cuerpo tal como en el cuerpo de un paciente (habitualmente en la piel) y puede unirse utilizando cualquier medio conocido, tal como un gel conductor para ECG. Es decir, la colocación del electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500 puede ser modificada para ajustarse a la localización del tejido y al estado de enfermedad que va a ser tratado. Por ejemplo, el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500 pueden colocarse internamente, externamente o bien uno interno y uno externo, siempre que pueda realizarse una conexión eléctrica adecuada. Los electrodos colocados internamente pueden encontrarse proximales o distales uno con respecto al otro y al tejido.
- 35 En algunos casos, tal como se muestra en las FIGS. 13A y 13B, el contraelectrodo 500 puede ser diseñado para maximizar el desplazamiento del contenido (por ejemplo, el agente terapéutico) hacia el mismo y lejos del electrodo fuente 200 para promover zonas 550 de administración, distintas y variadas. Es decir, la posición del contraelectrodo 500 puede ser manipulado para ejercer el control sobre la administración dirigida a localizaciones específicas *in vivo*. Por ejemplo, tal como se muestra en la configuración de la FIG. 13A, el contraelectrodo 500 puede posicionarse
- 40 sustancialmente perpendicular con respecto al electrodo fuente 200, mientras que, tal como se muestra en la configuración de la FIG. 13B, el contraelectrodo 500 puede posicionarse concéntricamente alrededor del electrodo fuente 200. Dichas configuraciones del contraelectrodo 500 pueden conducir a un transporte altamente direccional o bandas de transporte más amplias, dependiendo de la configuración y la orientación con respecto al electrodo fuente 200.
- 45 En algunos casos, el contraelectrodo 500 puede tener una parte de membrana 502 selectiva de iones para el desplazamiento de los iones a y desde el contraelectrodo 500. En algunos casos, el contraelectrodo 500 puede presentar un dispositivo 510 refrigerante para su uso con el mismo para mantener la temperatura del contraelectrodo 500 y para minimizar las posibilidades de quemaduras tisulares, tal como se ilustra en las FIGS. 14-16. El dispositivo 510 refrigerante puede configurarse para permitir que una sustancia 512 refrigerante fluya al menos parcialmente
- 50 alrededor del contraelectrodo 500. A este respecto, la parte de membrana 502 puede posicionarse para evitar que los iones que puedan ser parte de la sustancia 512 refrigerante interfieran con el contenido, fármaco o material que va a ser depositado. En algunas realizaciones, el dispositivo 510 refrigerante puede incluir una estructura 514 tubular perforada que define una abertura 516 que permite liberar el refrigerante alrededor del contraelectrodo 500, tal como se muestra en la FIG. 16. La sustancia 512 refrigerante puede ser, por ejemplo, agua, una solución de electrolitos, o
- 55 una sustancia de tipo gel que tiene una alta capacidad calorífica para mantener temperaturas más frías. Además de realizar una función de refrigeración, la sustancia 512 refrigerante puede permitir un flujo continuo de electrolitos
- 60

para una máxima transferencia de iones hacia el tejido, y mantener los niveles de pH alrededor del contraelectrodo 500. También puede utilizarse una membrana gelatinosa alrededor del contraelectrodo 500, para minimizar los cambios de pH que tienen lugar en la superficie conductora y en la interfaz tisular. En una realización en particular, el contraelectrodo 500 puede estar dispuesto entre el elemento aislante 250 y la parte de membrana 502 para mejorar el control de administración del contenido al sitio diana.

Las realizaciones de la presente invención además comprenden un reservorio (ver, por ejemplo, las FIGS. 1, 6-9, y 12) configurado para almacenar o portar de otro modo el contenido, de tal manera que el contenido puede estar dispuesto al menos parcialmente entre el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500. De esta manera, el contenido puede interactuar con el campo eléctrico formado entre el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500 para ser administrado al sitio diana. El reservorio puede mantenerse como una solución, dispersión, emulsión o sólido gelatinoso, tal como se ha descrito previamente con respecto a las FIGS. 7-9. El reservorio atrapa el contenido (por ejemplo el agente terapéutico) hasta la aplicación de un estímulo físico, químico, o eléctrico. En una realización, el reservorio del contenido puede situarse desde una distancia del electrodo fuente 200 y puede conectarse al electrodo fuente 200 a través de un conducto hueco. En otra realización, el reservorio y el electrodo fuente 200 pueden estar diseñados para ser un ensamblaje único. En cualquier caso, puede ser posible rellenar el reservorio, ya sea desde una distancia o después de cada uso. Pueden proporcionarse reservorios grandes, medianos y pequeños para prever la direccionalidad y concentración del contenido (por ejemplo, el agente terapéutico) transferido al tejido de interés.

En una realización en particular de la presente invención, la cavidad intraperitoneal puede ser utilizada como el reservorio del fármaco. A este respecto, la cavidad peritoneal puede ser irrigada con un contenido o un fármaco de elección en un tampón adecuado. El electrodo fuente y el contraelectrodo, 200, 500 pueden ser posicionados próximos al sitio diana del páncreas, tal como, por ejemplo, en un conducto pancreático y en una localización o localizaciones apropiadas en el exterior del páncreas cerca del tumor. Diversas disposiciones del electrodo fuente y el contraelectrodo pueden ser implementados de manera que el contenido sea posicionado para interactuar con el campo eléctrico, ante la actuación del mismo, para impulsar el contenido al sitio diana del páncreas. Es decir, uno, ambos o ninguno de los electrodos puede posicionarse sustancialmente en el interior del páncreas. Por ejemplo, ambos electrodos pueden situarse exteriores al páncreas y en lados opuestos del mismo. En un ejemplo en particular, uno de los electrodos puede estar dispuesto como una disposición de malla metálica que puede ser situada sobre y en contacto con una superficie exterior del páncreas. Puede aplicarse entonces una corriente para impulsar el contenido (por ejemplo, el fármaco o agente terapéutico) desde la cavidad peritoneal hasta el páncreas y el sitio del tumor. En otro caso, el reservorio puede implantarse en la cavidad peritoneal de tal manera que el reservorio se encuentre provisto a distancia del electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500.

Sin embargo, las realizaciones de la presente invención pueden además ser utilizadas en asociación con otras cavidades del cuerpo en donde al menos algunas de estas cavidades son cavidades corporales internas, mientras que otras no lo son. Por ejemplo, el contenido puede administrarse a la cavidad craneal (cáncer cerebral), la cavidad bucal (cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides), la cavidad torácica o mediastino (cáncer de timo, cáncer de esófago y enfermedad cardíaca), cavidad pleural (cáncer de pulmón, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), y sarcoidosis), la cavidad abdominopélvica o cavidad peritoneal (cáncer pancreático, cáncer y metástasis de hígado, cáncer de estómago, cáncer del intestino delgado, verrugas genitales, enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), cáncer y metástasis renal, cáncer esplénico, y enfermedad de Hodgkin), y la cavidad pélvica (cáncer testicular, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, trompa de Falopio, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, sarcoma de Kaposi, cáncer colorrectal, y cáncer de la vejiga urinaria).

Para aplicar un potencial de voltaje a través del electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500, el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500 se encuentran en comunicación eléctrica. A este respecto, el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500 están conectados a una fuente de energía (no se muestra). En algunos casos, la fuente de energía puede comprender una fuente de alimentación programable y un generador de funciones capaz de generar tanto una corriente continua como formas de onda pulsada, a diversos voltajes y para diversos intervalos de tiempo. La fuente de alimentación puede generar la diferencia de potencial entre el electrodo fuente 200 y el contraelectrodo 500 necesaria para inducir la electromigración y la electroósmosis del contenido (por ejemplo, el agente terapéutico). Un generador de funciones permite la manipulación de la onda generada desde la fuente de alimentación. Formas de onda cuadradas, triangulares, en diente de sierra, multi-etapas pueden utilizarse para impulsar una corriente continua a través del electrodo fuente y el contraelectrodo, 200, 500.

Tal como se ha descrito anteriormente, las técnicas iontoforéticas divulgadas pueden tomar una aproximación de dentro hacia fuera o de fuera hacia dentro, a la hora de impulsar el contenido hacia el sitio diana del tejido. Es decir, pueden emplearse técnicas iontoforéticas inversas en todas las realizaciones descritas anteriormente en la presente patente, y tal como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 8. A este respecto, el electrodo fuente puede disponerse exterior a un conducto, órgano, tejido, o sitio diana, mientras que el contraelectrodo está situado dentro de un conducto, lumen, órgano, etc. de tal manera que el contenido sea impulsado desde el exterior del sitio diana hacia el interior del sitio diana.

Muchas modificaciones y otras realizaciones de la invención vendrán a la mente de un experto en el arte al que esta invención pertenece, que tengan el beneficio de los contenidos presentados en la anterior descripción; y resultará evidente para los expertos en el arte que pueden realizarse variaciones y modificaciones de la presente invención sin apartarse del alcance o el espíritu de la invención. Por lo tanto, ha de entenderse que la invención no está limitada a las realizaciones específicas divulgadas y que las modificaciones y otras realizaciones pretenden estar incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Aunque se emplean términos específicos en la presente patente, estos se utilizan en un sentido genérico y descriptivo y no para propósitos de limitación.

Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, no a modo de limitación.

#### Experimentación

##### 10 Ejemplo 1: Administración de Colorante rodamina 6G en modelos de agarosa

Se fabricó un tubo cilíndrico de 2% (p/v) de gel de agarosa en agua desionizada (D.I.) como modelo con un diámetro externo (o.d.) = 2,5 cm y una longitud de ~ 3-4 cm. Un reservorio concéntrico para contener el colorante (o.d = 0,8 cm, longitud de ~ 2 cm) se ahuecó desde la superficie superior a lo largo del eje longitudinal del cilindro de gel. Se fabricaron electrodos de láminas de aluminio (ancho ~ 0,5 cm, longitud ~ 15 cm, grosor ~ 0,1 cm). Se utilizó una solución de Rodamina 6G al 0,5% en agua D.I. para modelar la administración de un fármaco de molécula pequeña. El colorante se introdujo en el interior del reservorio ahuecado en el modelo de agarosa y el electrodo fuente (ánodo en este caso), se introdujo en el reservorio de colorante. El otro extremo del ánodo se conectó a una fuente de alimentación de CC con una pinza de cocodrilo. El modelo de agarosa se sumergió en un vaso de precipitados que contenía una solución de PBS x 0,25, tal como se muestra en la FIG. 17A. El cátodo, una segunda pieza de lámina de aluminio, se colocó en el PBS además del modelo de agarosa y se conectó a la fuente de alimentación de CC. En el control negativo, se permitió la difusión pasiva del colorante sin ningún paso de corriente durante 10 minutos. En condiciones experimentales, se impulsó una corriente constante de 5 mA (voltaje ~ 9,5V) a través de los electrodos durante el mismo periodo de tiempo (10 minutos). Tal como se muestra en la FIG. 17B, para caracterizar el grado de transporte iontoforético, se tomaron secciones transversales del modelo de agarosa cada 0,5 cm a lo largo de la longitud. Se cuantificó el transporte radial del colorante desde el borde del reservorio ahuecado. En el control negativo (0 mA) el colorante se situó en la pared interna del reservorio, mientras que en condiciones experimentales (5 mA) el colorante se extendió radialmente hasta el borde del modelo de agarosa.

Ejemplo 2: Configuraciones de electrodo sin recubrir para el control sobre la administración dirigida a localizaciones específicas *in vivo*

Las configuraciones de electrodos sin recubrir se desarrollaron para demostrar control sobre la administración a localizaciones específicas *in vivo*. Estos incluyen electrodos fabricados a partir de hilo metálico (plata, cloruro de plata), láminas metálicas (plata, platino, aluminio) y malla metálica (aluminio), tal como se muestra en las FIGS. 18A y 18B. Estos son ejemplos representativos, y pueden fabricarse diseños similares con variaciones en tamaño, material y mejoras o refinamientos adicionales a la configuración básica. Las ventajas de los electrodos a base de hilo y laminas que se muestran en la FIG. 18A son: simplicidad y facilidad de uso, flexibilidad para su introducción en pequeños orificios y conductos, control preciso sobre el tamaño y potencial para su miniaturización. Su principal limitación es su tendencia a la hidrólisis del medio fluido conductor. Los electrodos de plata son también susceptibles a la oxidación, mientras que los electrodos de cloruro de plata pueden reducirse a metálicos. Tal como se muestra en la FIG. 18B, los electrodos de malla metálica pueden fabricarse ya sea en una configuración de stent para su colocación intraluminal, o como una configuración en forma de parche o red para su colocación en la superficie exterior de un órgano o tejido diana. Dicha configuración puede proporcionar un mayor control sobre el área de superficie de administración, además de un mejor flujo térmico para reducir la posibilidad de quemaduras tisulares. Adicionalmente, estos pueden fabricarse a partir de polímeros conductores o recubrirse con polímeros biodegradables para crear diseños que son sumamente adaptables a las características y contornos geométricos de la superficie del órgano.

Ejemplo 3: Configuraciones de electrodos aislados para el control sobre la administración dirigida a localizaciones específicas *in vivo*.

Se desarrolló un electrodo aislado para demostrar el control sobre la administración dirigida a localizaciones específicas *in vivo*. Aislando una parte de la superficie del electrodo, es posible controlar la administración al tejido o sistemas de órganos de forma bien definida. Por ejemplo, el flujo de fármacos o partículas será atenuado en correspondencia con las áreas aisladas del electrodo. Una lámina de aluminio se plegó hasta adoptar una forma rectangular alargada de dimensiones adecuadas (longitud ~ 10 cm, ancho ~ 0,4 cm, grosor ~ 0,1 cm). Se cubrió con cinta aislante (ancho ~ 1 cm) alrededor de la lámina en secciones alternas. El electrodo aislado se sumergió en el reservorio central de un modelo de agarosa (2% de agarosa p/v en agua desionizada) tal como se muestra en la FIG. 19A. Se utilizó una solución de Rodamina 6G al 0,5% en agua D.I. para modelar la administración de un fármaco de molécula pequeña. El colorante se introdujo en el interior del reservorio ahuecado en el modelo de agarosa y el electrodo fuente aislado (ánodo, en este caso) se introdujo en el reservorio de colorante. El modelo de

agarosa se sumergió en un vaso de precipitados que contenía una solución de 0,25x PBS. Un electrodo desnudo de lámina de aluminio se utilizó como un cátodo, y se colocó en el PBS al lado del modelo. Ambos electrodos se conectaron a una fuente de alimentación de CC con pinzas de cocodrilo. En el control negativo, se permitió la difusión pasiva del colorante sin ningún paso de corriente durante 10 minutos. En condiciones experimentales, se impulsó una corriente constante de 5 mA (voltaje ~ 9,5V) a través de los electrodos durante el mismo periodo de tiempo (10 minutos). Para caracterizar el grado de transporte iontoforético, se seccionó longitudinalmente el modelo de agarosa. Se ve una diferencia en el grado de transporte de las secciones del modelo expuesto a las secciones sin recubrir del electrodo, en comparación con la difusión del control pasivo, tal como se muestra en las FIGS. 19B y 19C, respectivamente.

#### 10 Ejemplo 4: Configuraciones de electrodos con reservorios de fármaco integrados

Debido a que puede no ser posible confinar el fármaco que va a ser administrado dentro de un lumen o cavidad localizada en el tejido diana, se desarrollaron electrodos con reservorios integrados. Dichos ejemplos se fabricaron encapsulando los electrodos laminares descritos anteriormente dentro de una matriz de gel de agarosa. El gel de agarosa que contiene una solución de Rodamina 6G al 0,5%, que se utiliza como un modelo de fármaco, se vertió en primer lugar en un tubo de ensayo de 1,2 cm de diámetro. El electrodo aislado se introdujo a continuación en la solución del gel. El gel se dejó solidificar, y el electrodo se extrajo rompiendo el tubo de ensayo. Se preparó un modelo en gel de agarosa con un reservorio central de un diámetro interior de ~ 1,5 cm. Este electrodo se introdujo a continuación en el modelo y se sometió a prueba para la administración iontoforética a una corriente constante de 5 mA durante 10 minutos. Los resultados muestran zonas de administración controlada a través del gel que son visibles bajo luz UV de onda corta, tal como se muestra en la FIG. 20B. La FIG. 20A muestra el electrodo que presenta el reservorio de fármacos integrado estando al menos parcialmente agotado del fármaco modelo después de completar el experimento. Se observaron también resultados similares en el transporte a través del tejido muscular y adiposo.

#### Ejemplo 5: Administración del colorante al tejido muscular (pectoral de pollo)

Se fabricó un electrodo con gel blando a partir de gel de agarosa al 2% (p/v) que contenía una solución de Rodamina 6G al 5% en agua D.I. moldeando el gel en un tubo de ensayo (o.d. = 13 mm y longitud ~ 25 mm) con un electrodo de lámina de aluminio introducido a lo largo del eje central. El pectoral de pollo se eligió como un tejido representativo para mostrar la administración iontoforética de acuerdo con una realización del presente sistema de administración. Se retiró un núcleo cilíndrico del centro de la muestra de tejido para producir un reservorio de fármaco de o.d. = 15 mm. El electrodo de gel blando se colocó a continuación en el reservorio dentro de la muestra de tejido y el electrodo fuente (ánodo en este caso) se conectó a una fuente de alimentación CC con una pinza de cocodrilo. La muestra de tejido se sumergió en un vaso de precipitados que contiene agua desionizada. El cátodo, un electrodo de lámina de aluminio habitual sin gel, se colocó en el PBS al lado de la muestra de tejido, y se conectó a la fuente de alimentación de CC. En el control negativo, se permitió la difusión pasiva del colorante al interior del tejido sin ningún paso de corriente durante 30 minutos. En condiciones experimentales se activó una corriente constante de 10mA (voltaje ~ 1,4 V) a través de los electrodos durante el mismo periodo de tiempo (30 minutos). Para caracterizar el grado del transporte iontoforético, se tomaron secciones transversales de la muestra de tejido cada 0,5 cm a lo largo de la profundidad de la muestra, tal como se muestra en la FIG. 21. Se cuantificó el transporte radial del colorante desde el borde del reservorio de fármaco. Tal como se muestra en la fila superior de la FIG. 21, en el control negativo (0 mA) el colorante se localizó en la pared interna del reservorio. Tal como se muestra en la fila inferior de la FIG. 21 en condiciones experimentales (10 mA), el colorante se extiende en dirección radial hacia el interior del tejido a una distancia de ~ 5 mm del borde del reservorio.

#### Ejemplo 6: Administración de colorante al tejido adiposo (bobino)

Se eligió tejido adiposo bobino como otro tejido representativo para demostrar la administración iontoforética. Se retiró un núcleo cilíndrico del centro de la muestra de tejido para producir un reservorio de fármaco de o.d. = 15 mm. A continuación se colocó un electrodo de gel blando similar al descrito anteriormente, pero con una lámina de platino (0,5 mm de grosor) como el electrodo fuente, en el reservorio en el centro de la muestra de tejido y se conectó a una fuente de alimentación de CC con una pinza de cocodrilo. La muestra de tejido se introdujo en un vaso de precipitados que contiene agua desionizada (imitando el líquido de la cavidad peritoneal). Se utilizó un electrodo de cloruro de plata introducido directamente en la muestra de tejido, a modo de cátodo, y se conectó a la fuente de alimentación de CC. En el control negativo, se permitió la difusión pasiva del colorante en el tejido adiposo, sin ningún paso de corriente durante 30 minutos. En condiciones experimentales, se aplicó un voltaje constante de 20 V entre los electrodos durante el mismo periodo de tiempo (30 minutos). Se permitió un incremento de corriente de 5-15 mA para mantener una diferencia de potencial constante. Para caracterizar el grado de difusión iontoforética, se tomaron secciones transversales de la muestra de tejido cada 0,5 cm a lo largo de la profundidad de la muestra. Se cuantificó la difusión radial del colorante desde el borde del reservorio de fármaco. En el control negativo (0 V) se localizó el colorante en la pared interna del reservorio (no se muestra). En condiciones experimentales (20 V) se logró una profundidad de penetración máxima de ~ 8 mm desde el borde del reservorio, tal como se muestra FIG. 22.

Ejemplo 7: Colocación de los contraelectrodos para el control sobre la administración dirigida a localizaciones específicas *in vivo*

Tal como se describe anteriormente, la posición del contraelectrodo puede ser manipulada para ejercer un control sobre la administración dirigida a localizaciones específicas *in vivo*. En este ejemplo, se ilustran dos posibles configuraciones en las FIGS. 23A y 23B, que corresponden a la configuración de las FIGS. 13A y 13B, respectivamente. En la primera configuración, el contraelectrodo se colocó en un punto de contacto directo con la superficie exterior del modelo de gel de agarosa. En la segunda configuración el contraelectrodo envolvió alrededor la sección central del gel, tal como se muestra en la FIG. 23B. Los modelos de agarosa fueron los mismo que los utilizados en el ejemplo 1, y se permitió fluir una corriente constante de 5 mA a través de los electrodos durante 10 minutos. En la primera configuración se observó una difusión sumamente direccional en el lado del modelo de agarosa con contacto directo con el contraelectrodo, tal como se muestra en la FIG. 23A. En la segunda configuración se observa una banda de difusión más amplia alrededor de la sección central demostrando una mayor difusividad hacia el contraelectrodo envuelto alrededor del modelo.

Ejemplo 8: Administración de un colorante utilizando iontoforesis inversa

La capacidad para extraer una molécula pequeña del medio circundante (como el líquido de la cavidad peritoneal) hacia el interior de un reservorio situado en el interior de un modelo de agarosa, se demostró empleando el principio de iontoforesis inversa. Para permitir la difusión desde la superficie del gel hacia el reservorio central, se situó el modelo en una solución de Rodamina 6G en agua desionizada. Para esa aplicación, se cambió la polaridad de los electrodos, colocando el contraelectrodo en el reservorio de fármaco central, mientras que el electrodo fuente se posicionó en el exterior del gen en la solución de colorante, tal como se muestra en la FIG. 24A. Los electrodos se conectaron a continuación a una fuente de alimentación de CC con una pinza de cocodrilo. En el control negativo, el gel se sumergió en la solución de colorante sin ningún paso de corriente durante 10 minutos. En condiciones experimentales, se activó una corriente constante de 5 mA (voltaje ~9,5 V) a través de los electrodos durante el mismo periodo de tiempo (10 minutos). Para caracterizar el grado de difusión iontoforética inversa se tomaron secciones transversales del modelo de agarosa cada 0,5 cm a lo largo de su longitud. Se cuantificó la difusión radial del colorante desde la superficie exterior del gel hasta el borde interior del reservorio central. En el control negativo (0 mA) se localizó el colorante en la pared exterior del gel tal como se muestra en la fila superior de la FIG. 24B. En condiciones experimentales (5mA) el colorante se extiende radialmente hacia el reservorio central y se agrupa allí, tal como se muestra en la fila inferior de la FIG. 24B. En condiciones experimentales, el volumen total de colorante acumulado en 10m resultó suficiente para llenar un vial de cristal de 3 ml, tal como se muestra en el vial inferior de la fig 24B. Este ejemplo demuestra el potencial de la invención para administrar moléculas de fármacos desde la superficie exterior de un órgano hasta un núcleo interno. También demuestra una aplicación que requiera la extracción de una toxina del tejido diana hacia el interior de un reservorio central desde el cual pueda ser exterior segura y sencilla.

Ejemplo 9: Administración variable de colorante Rodamina 6G en modelos de agarosa utilizando electrodos de manera independiente

Un conjunto de dos electrodos aislados independientemente alimentados, se desarrolló para demostrar una administración controlada variable, tal como se ha descrito anteriormente. Permitiendo un control independiente sobre los parámetros para la administración iontoforética tales como la corriente, el voltaje y el tiempo, se pudieron demostrar zonas de administración variable en dos sitios distintos dentro del mismo lumen. Dos electrodos de láminas de aluminio aislados, similares al que se muestra en el ejemplo 3 anterior, se combinaron en un único ensamblaje de acuerdo al esquema que se muestra en la FIG. 5. El ensamblaje de doble electrodo aislado se sumergió en el reservorio central de un modelo de agarosa (agarosa al 2% p/v en agua desionizada). Se utilizó una solución de Rodamina 6G al 5% en agua D.I. para modelar la administración de un fármaco de molécula pequeña y se introdujo en el interior del reservorio ahuecado en el modelo de agarosa. El modelo de agarosa se sumergió en un vaso de precipitados que contenía una solución de 0,25 x PBS. Un par de electrodos desnudos de lámina de aluminio se utilizaron como cátodos, y se colocaron en el PBS al lado del modelo. Ambos conjuntos de electrodos se conectaron a dos fuentes de alimentación de CC independientes con pizas de cocodrilo. En el control negativo, se permitió la difusión pasiva del colorante, sin ningún paso de corriente durante 5 minutos. En condiciones experimentales se ajustó un electrodo a una corriente constante de 5 mA, mientras que el otro se operó a un voltaje constante de 20 V. La duración de la administración se mantuvo constante en 5 minutos, pero como se ha indicado anteriormente, todos los parámetros anteriores, pueden ser controlados independientemente. Para caracterizar el grado de difusión iontoforética, se seccionó longitudinalmente el modelo de agarosa. Se observó, bajo luz UV una diferencia en el grado de difusión de las secciones del modelo expuesto a las secciones no aisladas de ambos electrodos en el ensamblaje, tal como se muestra en la FIG. 25. Por ejemplo el electrodo inferior muestra una difusión uniforme en la parte inferior del pocillo, mientras que la sección no aislada del electrodo superior muestra más difusión en el lado desnudo (anterior) en oposición al lado aislado (posterior). Este ejemplo demuestra que puede utilizarse un ensamblaje de electrodos similar para controlar la localización y el grado de administración en múltiples sitios próximos dentro del mismo lumen o sus ramificaciones. Esto puede ser particularmente útil en la

administración dirigida a tumores metastásicos dentro del mismo órgano a los que se puede acceder a través de una red de conductos o vascular común.

Ejemplo 10: Administración variable de Rodamina 6G en modelos de Agarosa que utilizan electrodos controlados independientemente con reservorio de fármaco integrado

5 Una variación del ensamblaje de doble electrodo descrito anteriormente en el Ejemplo 9 se desarrolló con un reservorio de fármaco integrado. El ensamblaje de doble electrodo aislado se sumergió en un tubo de ensayo de gel de agarosa al 2% que contenía una solución acuosa al 5% de Rodamina 6G. El ensamblaje de electrodo de gel blando se introdujo a continuación en un modelo de agarosa al 2% con una cavidad central ahuecada (diámetro: 1,5 mm). El modelo de agarosa se sumergió en un vaso de precipitados que contenía una solución de 0,25x PBS, tal como se muestra en la FIG. 26A. Dos electrodos desnudos de lámina de aluminio se utilizaron como cátodos, y se colocaron en el PBS al lado del modelo. Ambos conjuntos de electrodos se conectaron a dos fuentes de alimentación de CC independientes con pinzas de cocodrilo. En el control negativo, se permitió la difusión pasiva del colorante sin ningún paso de corriente durante 7 minutos. Para demostrar el control independiente de ambos electrodos, un electrodo se ajustó a corriente constante de 5 mA durante 5 minutos, mientras que el otro se operó a una corriente constante de 15 mA durante 7 minutos. Para caracterizar el grado de difusión iontoforética, el modelo de agarosa se seccionó longitudinalmente. Bajo luz UV, se observó una diferencia en el grado de difusión de las secciones del modelo expuestas a las secciones no aisladas de ambos electrodos en el ensamblaje, tal como se muestra en la FIG. 26B. Se observa depleción del colorante de las áreas del gel expuestas a las puntas no aisladas de los electrodos. Además, dos zonas de administración distintas pueden observarse como resultado de los dos electrodos controlados independientemente.

Ejemplo 11: Administración de doxorrubicina en modelos de agarosa

Se fabricó un tubo cilíndrico de gel de agarosa al 2% (p/v) en agua desionizada (D.I.) como modelo con un diámetro exterior (o.d.) = 2,5 cm y una longitud de ~ 3-4 cm. Se formó un reservorio para contener el colorante (o.d = 0.8 cm, longitud ~ 2 cm) ahuecando la superficie superior a lo largo del eje longitudinal del cilindro de gel. Se fabricaron electrodos de láminas de platino (ancho ~ 0,25 cm, longitud ~ 3 cm, grosor ~ 0,05 cm). Se utilizó una solución de Doxorrubicina al .25% Doxorubicin en 4,875% de DMSO y 94,875% de agua DI para modelar la administración de un fármaco de molécula pequeña. El colorante se introdujo en el interior del reservorio ahuecado en el modelo de agarosa y el electrodo fuente (ánodo, en este caso) se introdujo en el reservorio de colorante. El otro extremo del ánodo se conectó a una fuente de alimentación de CC con una pinza de cocodrilo. El modelo de agarosa se sumergió en un vaso de precipitados que contenía agua DI. El cátodo, una segunda pieza de lámina de platino, se colocó en el PBS al lado del modelo de agarosa y se conectó a la fuente de alimentación de CC. En el control negativo, se permitió la difusión pasiva sin ningún paso de corriente durante 5 minutos. En condiciones experimentales, se activó una corriente constante de 5 mA (voltaje ~ 9,5V) a través de los electrodos durante el mismo periodo de tiempo (5 minutos). Tal como se muestra en la FIG. 27, para caracterizar el grado de difusión iontoforética, se tomaron secciones transversales de agarosa cada 0,5 cm a lo largo de su longitud. Se cuantificó la difusión radial del colorante desde el borde del reservorio ahuecado. En el control negativo (0 mA) se localizó el colorante en la pared interna del reservorio (fila inferior), mientras que en condiciones experimentales (5 mA) el colorante se extendió radialmente hasta el borde del modelo de agarosa (fila superior).

Ejemplo 12: Inyección de Rodamina 6G en el conducto pancreático y colocación de electrodos en la superficie exterior del páncreas

Tal como se muestra en la FIG. 28A, gel de agarosa licuado al 2% (p/v) que contenía una solución de Rodamina 6G al 0,5% en agua D.I., se inyectó en el conducto pancreático mediante un catéter 18G IV, donde se solidificó al contacto. El electrodo fuente, realizado de una lámina de aluminio, se colocó en un lado del páncreas, y el contraelectrodo, realizado de lámina de aluminio, se colocó en el lado opuesto del páncreas. Los electrodos se conectaron a una fuente de alimentación de CC con pinzas de cocodrilo. La muestra de tejido se sumergió en un vaso de precipitados de agua DI. En condiciones experimentales, se activó una corriente constante de 5 mA (voltaje ~ 2,4 V) a través de los electrodos durante el mismo periodo de tiempo (30 minutos). Para caracterizar el grado de difusión iontoforética, se tomaron secciones transversales de la muestra de tejido cada 0,5 cm a lo largo de la profundidad de la muestra, tal como se muestra en la FIG. 28B. Se cuantificó la difusión radial del colorante desde el borde del reservorio ahuecado. En condiciones experimentales (5 mA), el colorante se extiende en una dirección radial hacia el interior del tejido hasta una distancia de ~ 3 mm del borde del reservorio.

Ejemplo 13: Administración de colorante en el páncreas utilizando electrodos planos

Se fabricó un electrodo fuente de gel blando a partir de gel de agarosa licuado al 2% (p/v) que contenía una solución de Rodamina 6G al 0,5% en agua D.I. moldeando el gel en una placa de Petri con un electrodo de lámina de aluminio introducido encima del gel. El electrodo fuente se colocó en un lado del páncreas, y el contraelectrodo se colocó en el lado opuesto del páncreas. Los electrodos se conectaron a una fuente de alimentación de CC con pinzas de cocodrilo. La muestra de tejidos se sumergió en un vaso de precipitados de agua DI. En condiciones

experimentales, se activó una corriente constante de 5 mA (voltaje ~ 2,4 V) a través de los electrodos durante el mismo periodo de tiempo (30 minutos). Tal como se muestra en la FIG. 29, en condiciones experimentales (5 mA), el colorante se desplazó desde el electrodo fuente de agarosa hacia el tejido.

Ejemplo 14: Administración de colorante a través del conducto pancreático utilizando un electrodo de la sonda

5 Se fabricó un electrodo fuente a partir de gel de agarosa licuada al 2% (p/v) que contenía una solución de Rodamina 6G al 0,5% en agua D.I. moldeando el gel en un tubo de ensayo (o.d. = 5 mm y longitud -25 mm) con un hilo de platino introducido a lo largo del eje central. El electrodo fuente de gel blando se introdujo con una sonda en el tubo pancreático, y el contraelectrodo, realizado de lámina de platino, se colocó en la superficie exterior del páncreas, tal como se muestra en la FIG. 30A. Los electrodos se conectaron a una fuente de alimentación de CC con pinzas de cocodrilo. La muestra de tejido se sumergió en un vaso de precipitados de agua DI. En el control negativo, se permitió la difusión pasiva del colorante en el interior del tejido sin ningún paso de corriente durante 30 minutos. En condiciones experimentales, se activó una corriente constante de 20 mA (voltaje ~ 9,2 V) a través de los electrodos durante 30 minutos. Para caracterizar el grado de difusión iontoforética, se tomaron secciones transversales de la muestra de tejido cada 1 cm a lo largo de la profundidad de la muestra. Tal como se muestra en la FIG. 30B, en condiciones experimentales (20 mA), el colorante se desplazó desde el electrodo fuente de agarosa hacia el interior del tejido. Tal como se muestra en la FIG. 30C, en el control negativo (0 mA), el colorante se localizó en la pared interna del conducto pancreático. En condiciones experimentales (20 mA), el colorante se extendió en dirección radial hacia el interior del tejido a una distancia de ~3 mm desde el borde del reservorio.

Ejemplo 15: Administración de nanopartículas PRINT® en modelos de Agarosa

20 Un modelo de agarosa miniaturizado se utilizó para demostrar la administración de nanopartículas PRINT® utilizando iontoforesis. Se vertió gel de agarosa al 25 en un tubo de ensayo pequeño (diámetro 13 mm) y se utilizó un tubo capilar (o.d. 1 mm) para crear un reservorio central. Se depositó una solución de nanopartículas PRINT® con poliamfolita fluorescente (tamaño: 343 nm, carga: ~ 59 mV, concentración: 9,5 mg/mL) en el reservorio. Un hilo de platino (diámetro 0,25 mm) se introdujo en el reservorio como ánodo y un hilo similar se utilizó como cátodo en el exterior del modelo. El modelo se sumergió a continuación en una solución de 0,25x PBS, y los electrodos se conectaron a una fuente de alimentación de CC utilizando pinzas de cocodrilo. En el control negativo, se permitió que las partículas se difundieran pasivamente en el gel sin la aplicación de corriente durante 5 minutos. Para la administración iontoforética, las nanopartículas se condujeron hacia el gel mediante una corriente constante de 5 mA durante el mismo periodo de tiempo. Los modelos se cortaron a continuación en rodajas transversales de 1 mm de grosor colocadas sobre portaobjetos de cristal para la toma de imágenes bajo un microscopio de fluorescencia. La diferencia en el grado de migración debido al campo eléctrico se muestra en las FIGS. 31A y 31 B. La FIG. 31A representa la difusión pasiva, mientras que la FIG. 31B muestra los resultados de la migración en la corriente de 5 mA.

35 [0057] Los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes, generalmente hacen referencia a estudios de prueba de concepto que se relacionan con la administración asistida por un campo eléctrico (EFAD, por sus siglas en inglés), ingeniería de los dispositivos EFAD, estudios exploratorios en animales grandes que han sido realizados, y métodos de análisis farmacocinéticos para mecanismos de administración local que se han desarrollado. Se realizaron estudios de prueba de concepto para EFAD en análogos de tejidos tumorales y tejido tumoral pancreático. Se diseñaron dos dispositivos EFAD y se realizó el prototipo para diferentes aproximaciones a tumor pancreático primario, incluyendo un prototipo endoductal y uno implantable quirúrgicamente. Cuatro modelos de animales grandes se evaluaron para las diferentes aproximaciones de dispositivos, y el modelo canino se eligió como el más tratable para todas las aproximaciones de dispositivos. Un sistema de toma de muestras de tejidos y métodos para el análisis farmacocinético para tejidos y plasma también ha sido diseñado. En general, estos dispositivos podrían ofrecer una modalidad enteramente nueva para el tratamiento del cáncer pancreático bajo el campo emergente de la oncología intervencionista. Más aún, un mayor desarrollo de estos dispositivos podría traducirse directamente en nuevos tratamientos para otros tipos de tumores primarios y enfermedades metastásicas.

Ejemplo 16: Examen del transporte de Gemcitabina en tejido pancreático y tejido tumoral

Para evaluar y optimizar los parámetros de transporte eléctrico en el tejido, se construyó un sistema de evaluación de transporte (ver FIG. 32A). El transporte de gemcitabina, la terapia actual con tratamientos convencionales para el cáncer pancreático, se evaluó en tumores de xenoinjerto ortotópico utilizando este sistema de evaluación de transporte (ver la FIG. 32B). Los tumores elegidos para los estudios tenían un diámetro de 1,25 a 1,5 cm debido a la compatibilidad con el tamaño de la célula de transporte. La gemcitabina se utilizó de acuerdo con la formulación clínica actual (Gemzar® de Eli Lilly y Company), a una concentración relevante para la administrada en la clínica. Para tres tumores, se aplicó una corriente constante de 20mA durante 20 minutos, y la cantidad de gemcitabina se evaluó utilizando un método de análisis de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Para tres tumores adicionales, no se aplica corriente, lo que permitió la difusión pasiva de la gemcitabina en el tumor, y la cantidad de gemcitabina se evaluó utilizando el mismo método de análisis por HPLC. Tal como se muestra en la FIG. 32B, se



midió un aumento de ocho veces en la cantidad de gemcitabina dentro del tumor de xenoinjerto ortotópico cuando se aplicó una corriente constante de 20mA durante 20 minutos en comparación con el control (no se aplicó corriente).

Ejemplo 17: Dispositivo Implantable

5 El dispositivo laparoscópico implantable se desarrolló para su implantación quirúrgica en la superficie del páncreas en proximidad al tumor. El dispositivo sería suturado o bioadherido al páncreas. Tal como se observa en las FIGS. 33A-D, el sistema laparoscópico implantable se diseñó con un reservorio de fármaco, una membrana celular, una cubierta de poliuretano, un electrodo de AgCl, un hilo conductor, y una entrada y salida para el flujo del fármaco hacia el interior y el exterior del reservorio. El reservorio está cubierto por una membrana semi-permeable a través de la cual el fármaco puede transportarse. El fármaco fluye a través de un tubo de entrada y se retira del reservorio a través de un tubo de salida. Un electrodo metálico se sitúa en la parte posterior del reservorio. Un hilo conductor se sitúa a través del reservorio para conectarse con el electrodo metálico. Existen puntos de anclaje en el dispositivo situados para su unión al tejido. El reservorio y el sistema de flujo permiten una concentración constante del fármaco alrededor del electrodo y la retirada de los sub-productos de la reacción redox. La membrana de celulosa minimizará el flujo del fármaco hacia el exterior del sistema.

15 Ejemplo 18: Estudios en animales grandes

Como no se encuentran modelos de cáncer pancreático en animales grandes disponibles fácilmente, se realizará el desarrollo y la evaluación del dispositivo en animales grandes sanos. Se evaluaron cuatros de modelos de animales grandes, incluyendo cabras, ovejas, perros y cerdos, para tres aproximaciones del dispositivo al páncreas. La tabla 1 muestra la evaluación relativa de cada modelo animal. Se determinó que el perro es el más tratable para todas las aproximaciones del dispositivo.

Tabla 1: Evaluación del modelo animal para la aproximación del dispositivo

Animal	Quirúrgico	Endoscópico	Intravascular
Cabra	2	2	5
Oveja	2	2	5
Perro	4	4	4
Cerdo	2	2	4
Escala: (1) No factible – (5) Muy factible			

25 El sistema basado en un reservorio similar al que se muestra en las FIGS. A-D fue implantado quirúrgicamente en el páncreas de un canino. Todos los modelos animales se anestesiaron y se conectaron a un respirador durante la totalidad del estudio. La aproximación del dispositivo implantable se evaluó mediante laparotomía. Se evaluó el páncreas para determinar la facilidad de acceso. Se plantearon tres ramas para el experimento en animales grandes: 1. Dispositivo con corriente; 2. Dispositivo sin corriente; 3. IV infusión (ver tabla 2). El dispositivo fue suturado sobre el lóbulo derecho del páncreas canino. Se bombeó Gemcitabina formulada en concentraciones clínicamente relevantes hacia el interior del dispositivo a -1,5 ml/min durante la aplicación de una corriente de 10 mA aplicada durante 60 minutos. Los experimentos de control se ejecutaron sin corriente. Después de la terapia de administración, se extirpó el páncreas y se congeló instantáneamente para su análisis. La Gemcitabina se midió en el tejido seccionado utilizando UV-HPLC según los protocolos establecidos en la literatura (ver, Olive, KP, et al. Science 324 (2009) 1457-1461 y Kirstein MN, et al., J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 835 (2006) 136-142). La FIG. 34 muestra los resultados obtenidos de las tres ramas experimentales que analizan la masa de Gemcitabina del páncreas completo.

Tabla 2: Parámetros de ramas experimentales

	Dispositivo con/corriente	Dispositivo sin corriente	IV Infusión
Corriente	10 mA	0 mA	-
Tiempo de administración	60 minutos	60 minutos	30 minutos
Tamaño de la muestra	5	5	4

40 En las FIG. 35 se muestra la distancia de transporte de la Gemcitabina para las ramas con y sin corriente. En particular, la FIG. 35 muestra la cuantificación de la masa del Gemcitabina a diferentes distancias alejándose del electrodo. Se proporcionan las concentraciones plasmáticas determinadas para las ramas con y sin corriente en la tabla 3. Las concentraciones plasmáticas de Gemcitabina se detectaron en incrementos de 15 minutos antes de y

durante el estudio con animales grandes. El tejido fue seccionado utilizando un micrótopo criostato y se extrajo gemcitabina utilizando un método de extracción establecido (ver Olive et al.). Se detectó y cuantificó la gemcitabina utilizando UV-HPLC (ver Olive et al. and Kirstein et al.). Esencialmente los niveles de gemcitabina detectados en el plasma de los perros se encontraba por debajo del límite detectable.

5 Tabla 3: Concentraciones plasmáticas de Gemcitabina. \*- Por debajo del límite de detección

	Dispositivo – Corriente aplicada	Dispositivo – Sin corriente
Muestra	Concentración de Gem. (ug/ml)	Concentración de Gem. (ug/ml)
-15 min	*	*
0 min	*	*
15 min	*	*
30 min	*	*
45 min	*	*
60 min	*	*

#### *Farmacocinética y análisis en tejido y suero*

10 El análisis farmacocinético para tejido y suero ha sido desarrollado de acuerdo a un método desarrollado por Kirstein et al. Se ha desarrollado una curva estándar validada y se utilizará para futuros estudios in vivo (datos no mostrados).

#### Ejemplo 19: Dispositivo endoductal

15 Una segunda aproximación del dispositivo desarrollada para el tratamiento del cáncer pancreático fue un dispositivo endoductal. El dispositivo fue modelado en un programa CAD 3D (SolidWorks® de Dassault Systèmes SolidWorks Corporation) previamente a su prototipo. La aproximación endoductal se desarrolló de acuerdo con dispositivos de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), que utilizan un duodenoscopio para acceder a la papila duodenal mayor. Se diseñó un catéter con balón doble, tal como se observa en la FIG. 36. Se utilizó un tubo multi-luminal para el control independiente de los balones, la expulsión del fármaco, y el contacto eléctrico con el electrodo. El catéter contiene dos balones controlados independientemente con un electrodo intercalado. Los balones y el electrodo se han unido al tubo mediante endurecimiento por UV. Un cable guía se une al extremo frontal del dispositivo. El fármaco puede expulsarse del dispositivo alrededor del electrodo y llenaría la cavidad entre los dos balones controlados de forma independiente. Un hilo conductor se encuentra en contacto con el electrodo de plata. El tubo del catéter contenía cuatro lúmenes para suero salino, fármaco, y un hilo conductor (ver la FIG. 37). Los dos lúmenes idénticos se utilizaron para inflar los balones con suero salino, los lúmenes pequeños se utilizaron para el hilo conductor, y el lumen de mayor tamaño se utilizó para el transporte del fármaco. La FIG. 37 ilustra ejemplos de dimensiones para el catéter y los lúmenes de acuerdo con una implementación experimental y no pretende ser limitativa. Un hilo conductor de nitinol se conectó a un electrodo de plata localizado entre dos balones de uretano modelados previamente. El sistema de catéter de balón doble creó un reservorio para contener un fármaco, que podría limitar la exposición del fármaco al epitelio, permitir un buen contacto eléctrico entre el electrodo y el fármaco, y reducir el efecto de iones extraños en el sistema. En último lugar, un dispositivo EFAD endoductal podría diseñarse para deslizarse sobre un cable guía que se ha introducido en el conducto pancreático principal. La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

20

25

30

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema de administración (100) para la administración local de fármacos a un sitio diana de un tejido corporal interno, que comprende:
- 5 un electrodo fuente (200), en donde el electrodo fuente comprende un conjunto de sondas que terminan a diferentes longitudes y que son alimentadas independientemente, de tal manera que las sondas son capaces de controlarse de forma variable y adaptarse para ser posicionadas próximas a un sitio diana de un tejido corporal interno, donde el electrodo fuente además comprende una pluralidad de elementos aislantes (250) dispuestos alrededor y entre el conjunto de sondas para formar zonas de administración del contenido y que además comprende un elemento de parche (235);
- 10 un contraelectrodo (500) en comunicación eléctrica con el electrodo fuente, donde el contraelectrodo está configurado con el electrodo fuente para formar un campo eléctrico localizado próximo al sitio diana, además en donde el contraelectrodo incluye una membrana (502) selectiva de iones dispuesta al menos parcialmente alrededor del mismo para limitar la interferencia de iones sin contenido con el contenido que va a ser administrado al sitio diana; y
- 15 un reservorio (300) capaz de interactuar con el campo eléctrico localizado, donde el reservorio está configurado para portar un contenido capaz de ser administrado al sitio diana cuando se expone al campo eléctrico localizado formado entre el electrodo fuente y el contraelectrodo, en donde además el reservorio se encuentra dispuesto a distancia del electrodo fuente, donde el reservorio y el electrodo fuente están en relación fluido comunicante a través de un elemento de conducto hueco para facilitar la transferencia del contenido desde el reservorio próximo al electrodo fuente.
- 20
2. Sistema de administración según la reivindicación 1, que además comprende un dispositivo (150) de despliegue de electrodos configurado para introducir al menos uno de entre el electrodo fuente (200) y el contraelectrodo (500) próximo al sitio diana del tejido corporal interno in vivo.
3. Sistema de administración según la reivindicación 2, que además comprende un sistema de control en comunicación con el dispositivo de despliegue de electrodos, donde el sistema de control está configurado para guiar el dispositivo de despliegue de electrodos (150) con la colocación del electrodo fuente (200) y el contraelectrodo (500).
- 25
4. Sistema de administración según la reivindicación 2 en donde el dispositivo (150) de despliegue de electrodos comprende un extremo proximal y un extremo distal que tiene el electrodo fuente (200) dispuesto alrededor del mismo para su posicionamiento próximo al sitio diana, donde el electrodo fuente además comprende un elemento de aguja hueca que forma el reservorio, donde el extremo proximal tiene una abertura para conectar en relación fluido comunicante los extremos proximal y distal, de tal manera que el reservorio pueda llenarse desde una distancia con el contenido.
- 30
5. Sistema de administración según la reivindicación 1 en donde el contenido comprende al menos uno de moléculas iónicas pequeñas, ácidos nucleicos, proteínas, nanopartículas orgánicas, agentes terapéuticos, y agentes de imagen.
- 35
6. Sistema de administración según la reivindicación 1 en donde al menos una sonda del conjunto de sondas comprende uno de entre hilos finos, láminas, mallas, pellets, discos, stents, pinzas, dientes, clips, agujas, tubos huecos o combinaciones de los mismos.
7. Sistema de administración según la reivindicación 1 en donde el reservorio comprende un elemento de parche impregnado con el contenido, donde el elemento de parche del reservorio está adaptado para su implantación próximo al sitio diana.
- 40
8. Sistema de administración según la reivindicación 1 en donde al menos un elemento aislante de la pluralidad de elementos aislantes está configurado para conferir direccionalidad al perfil de transporte del contenido liberado del reservorio.
- 45

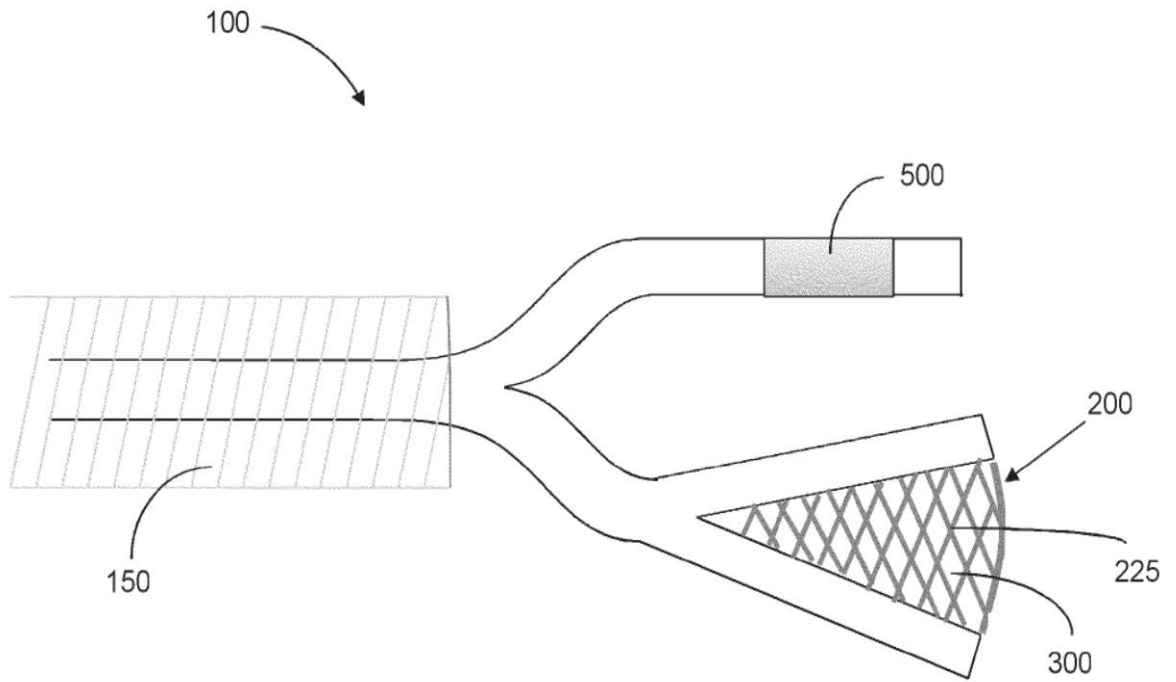


FIG. 1A

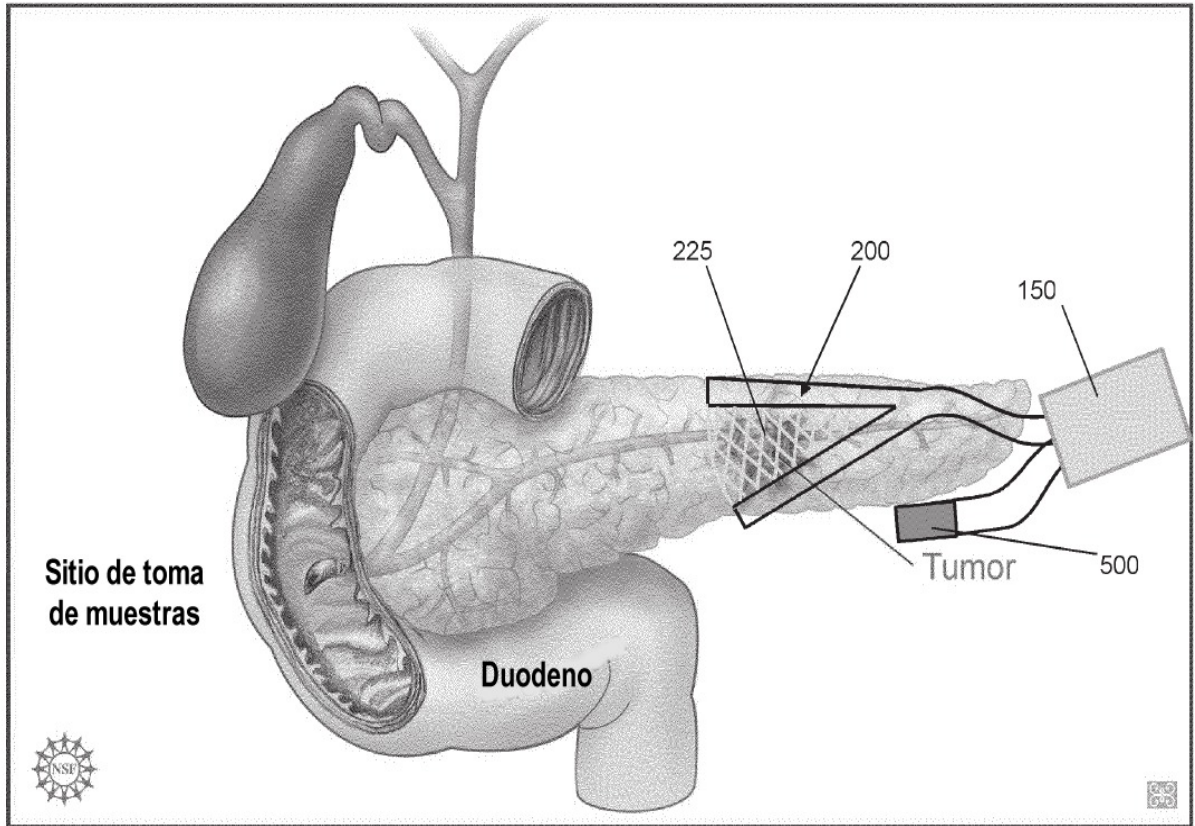


FIG. 1B

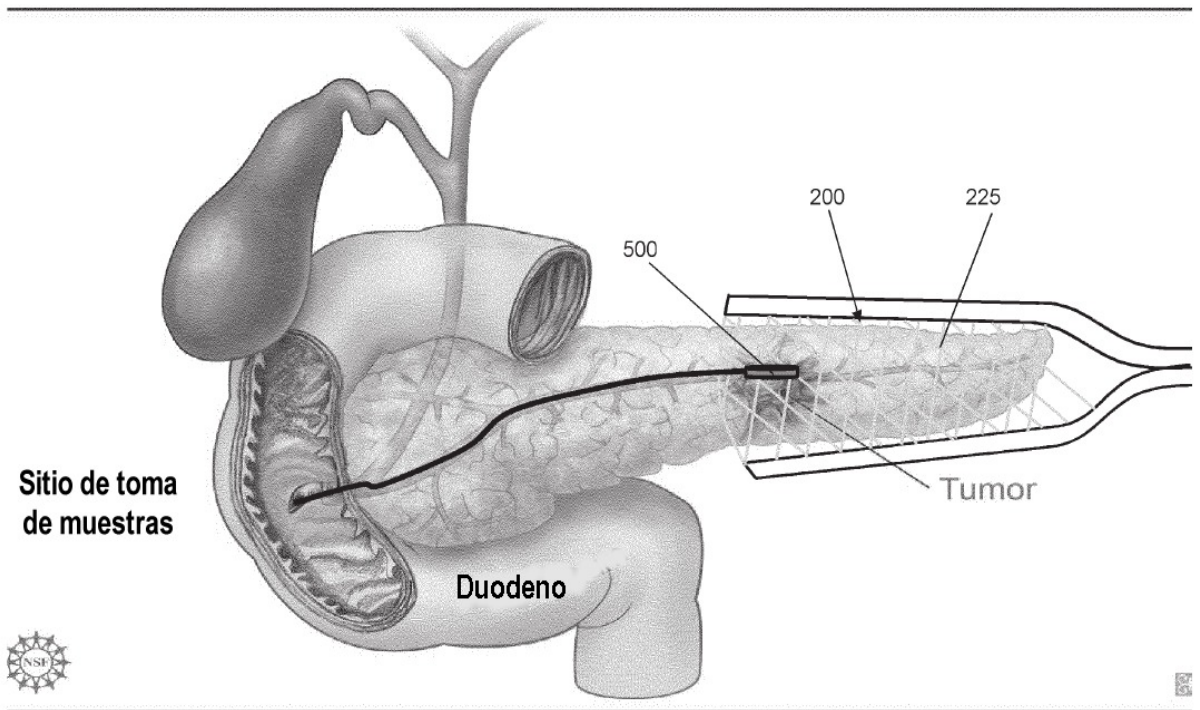


FIG. 1C

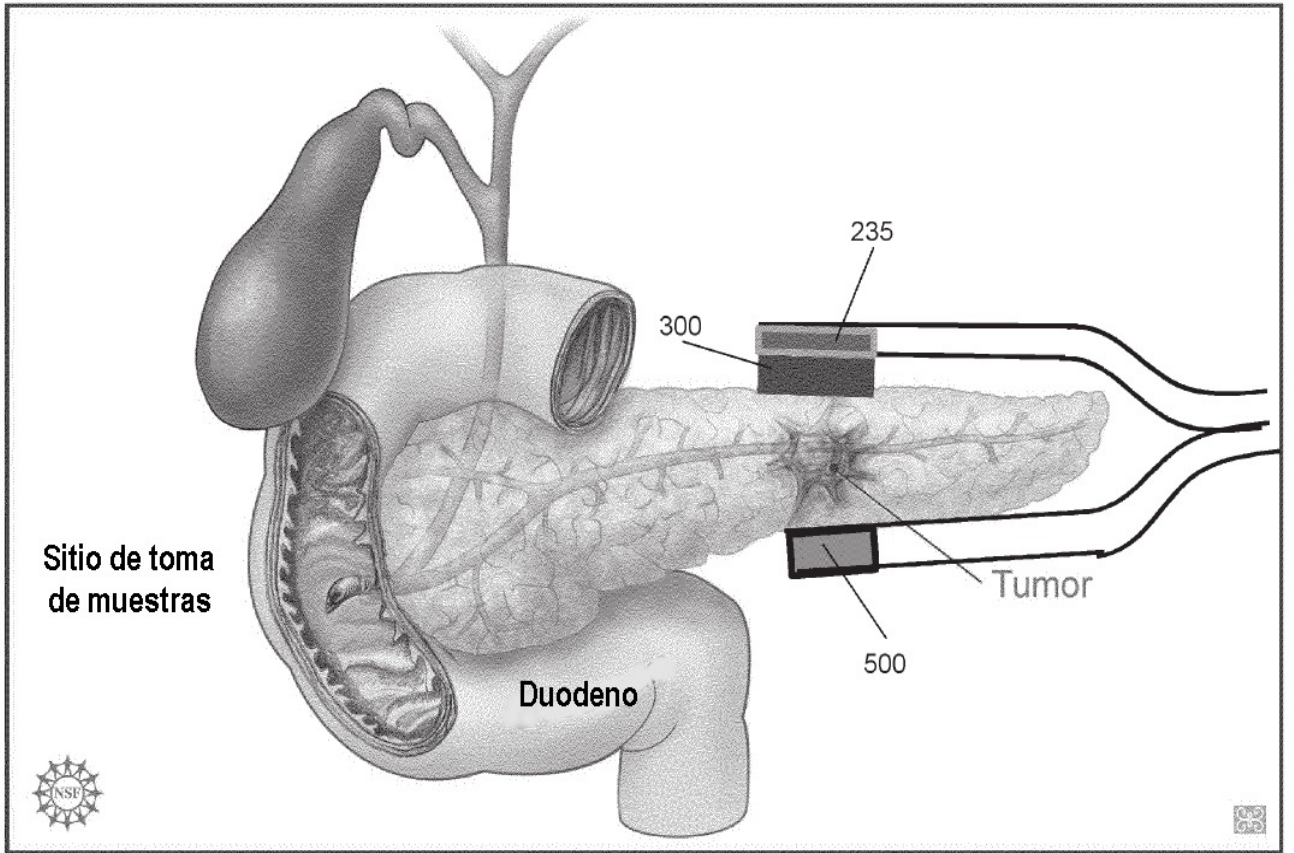


FIG. 1D

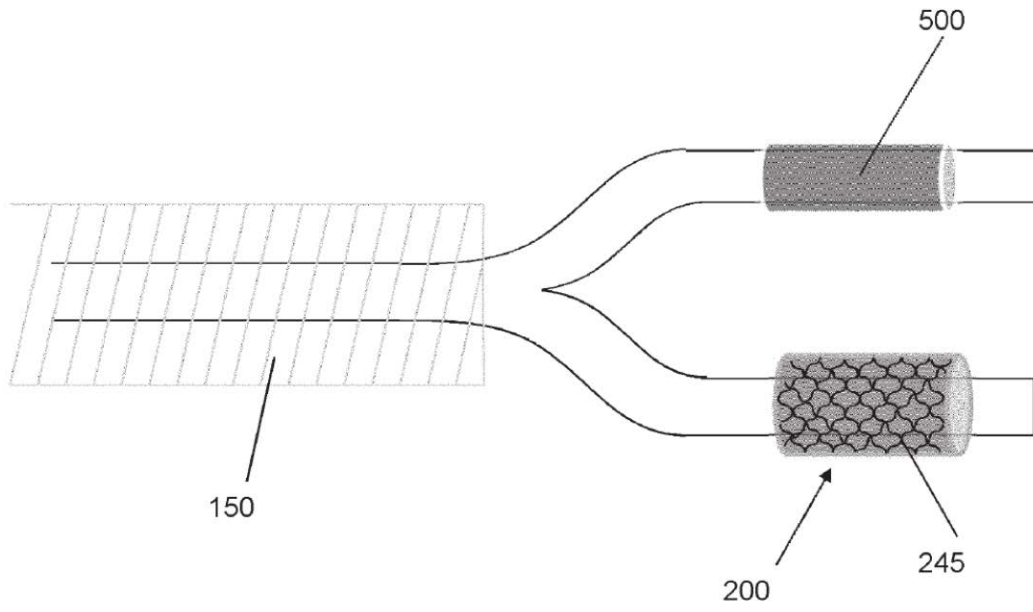


FIG. 1E



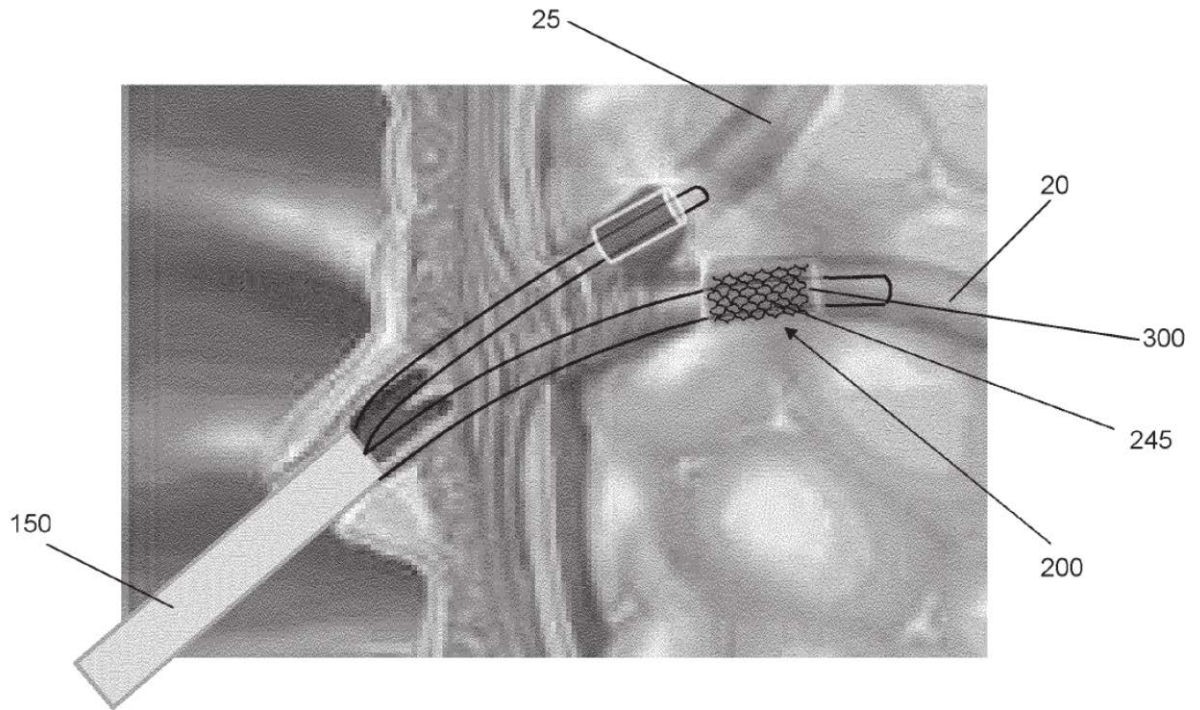


FIG. 1F

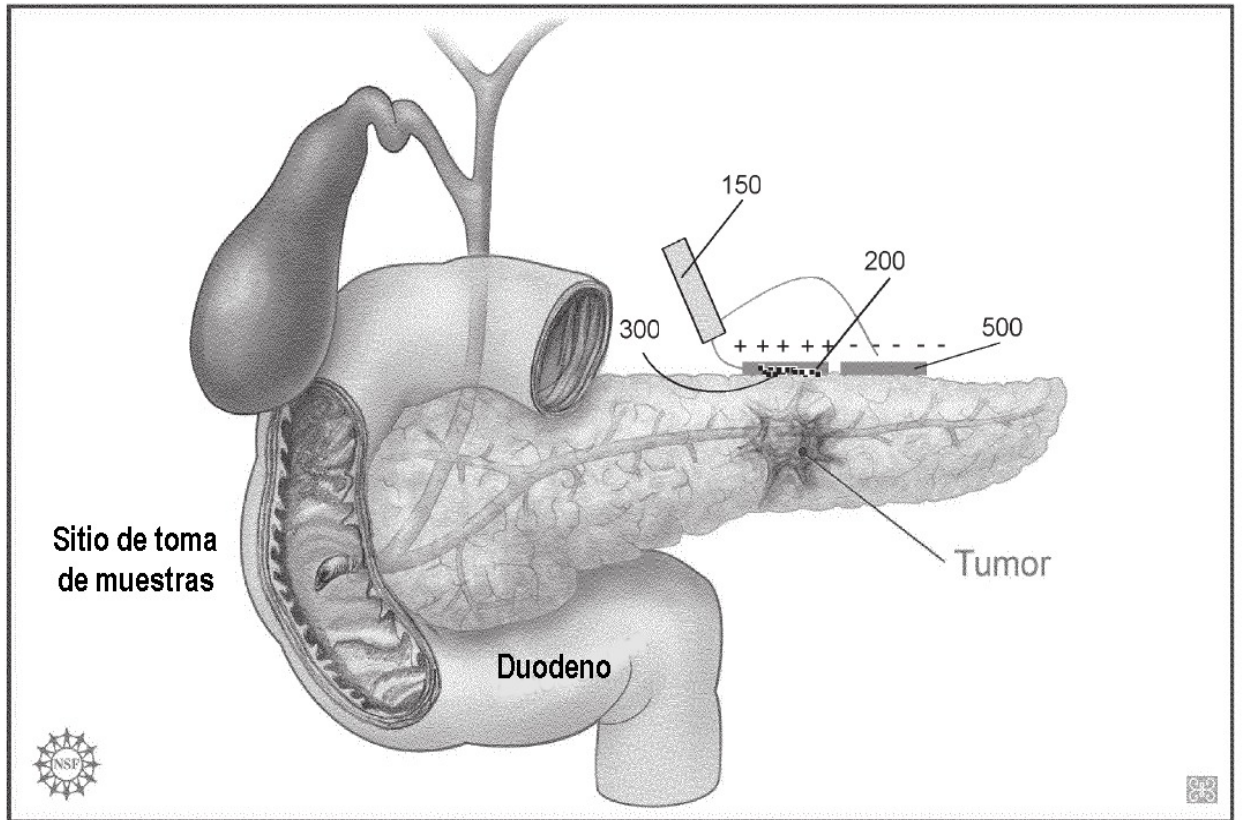


FIG. 1G

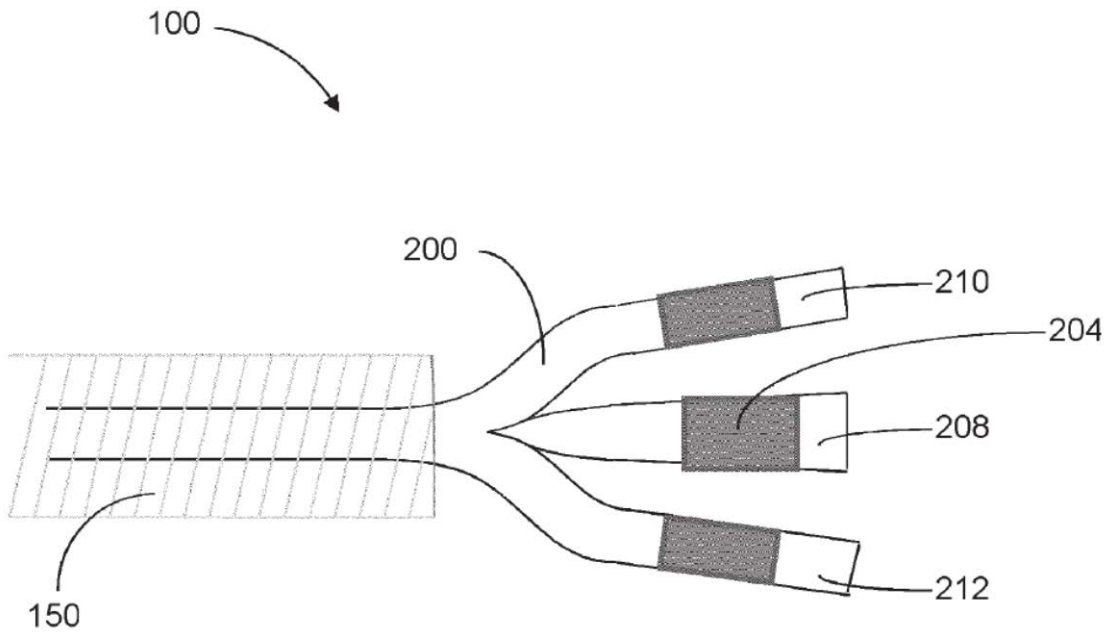


FIG. 2

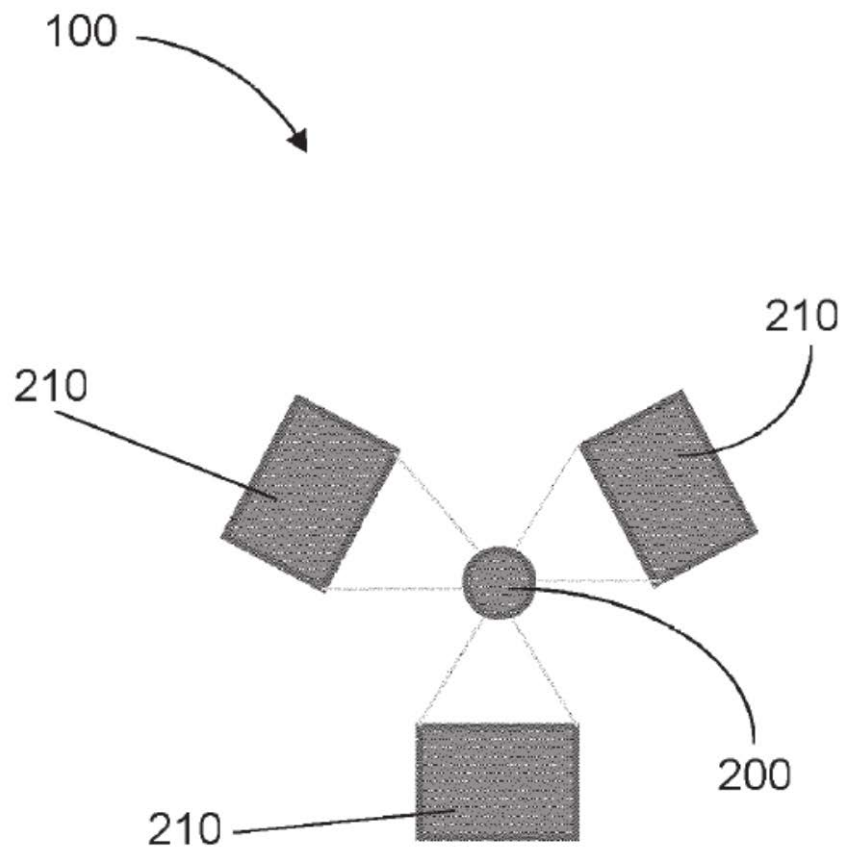


FIG. 3

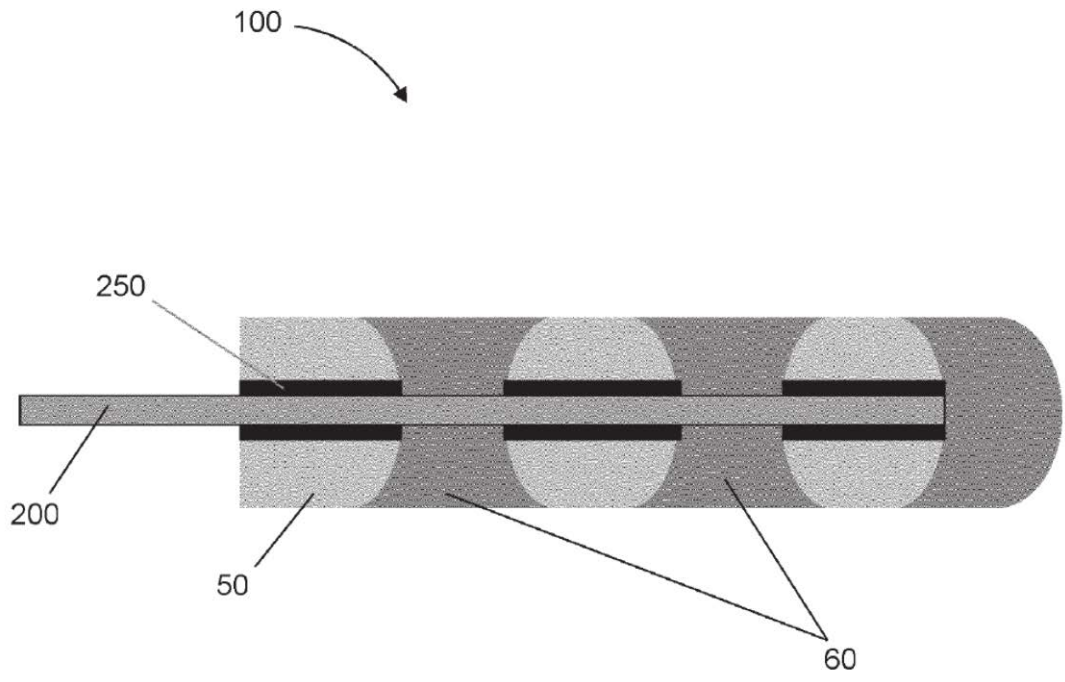


FIG. 4

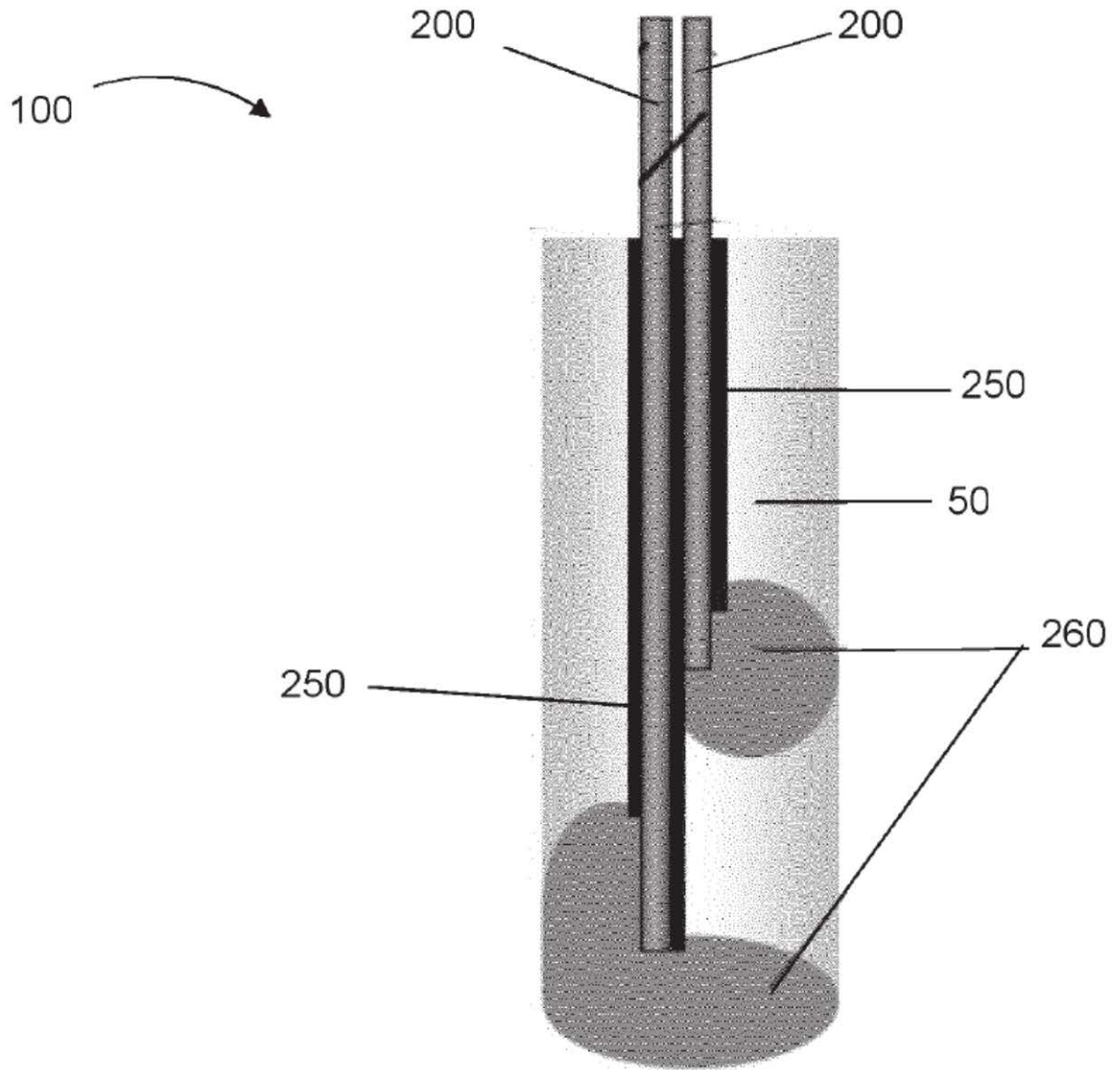


FIG. 5

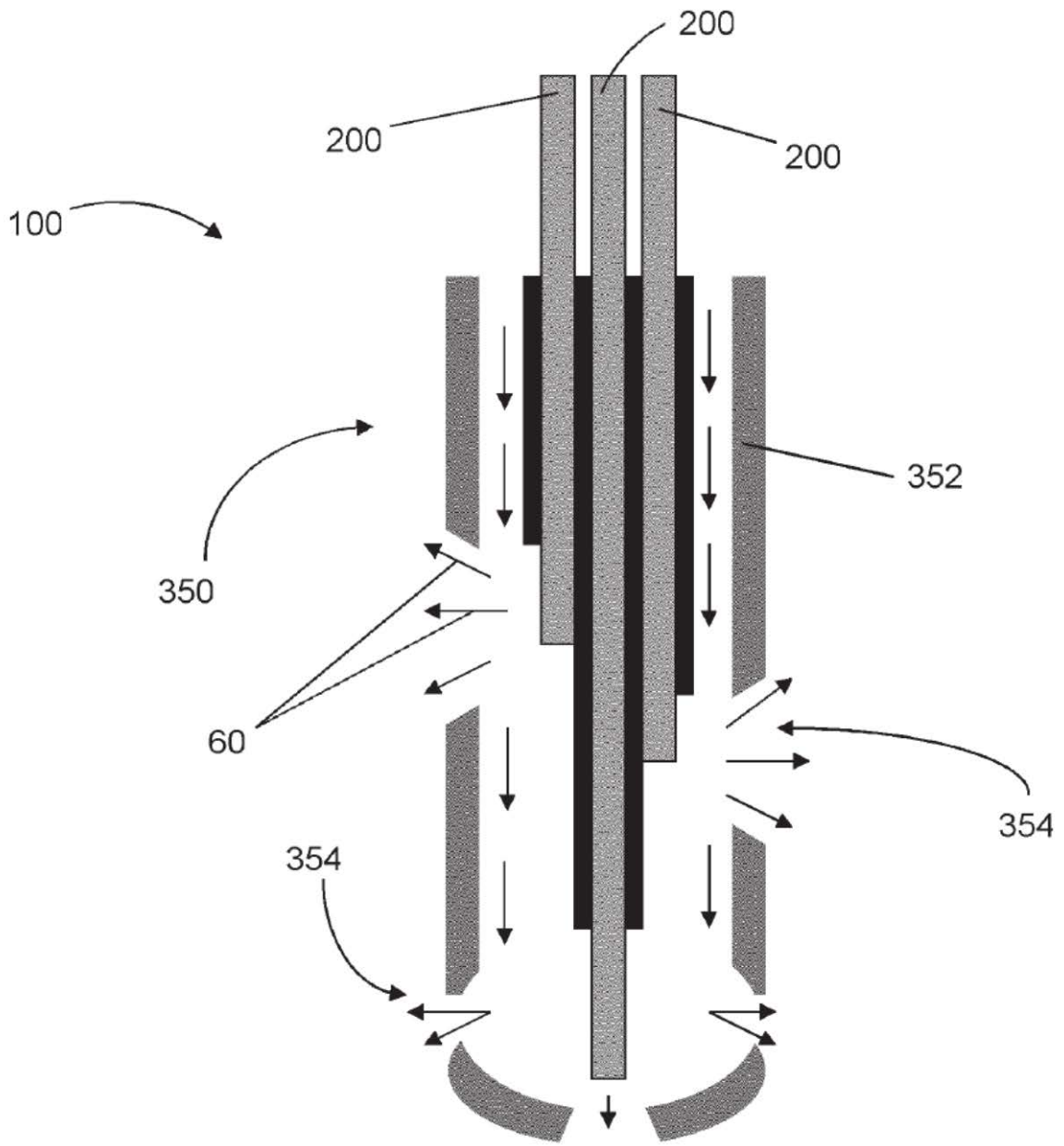


FIG. 6

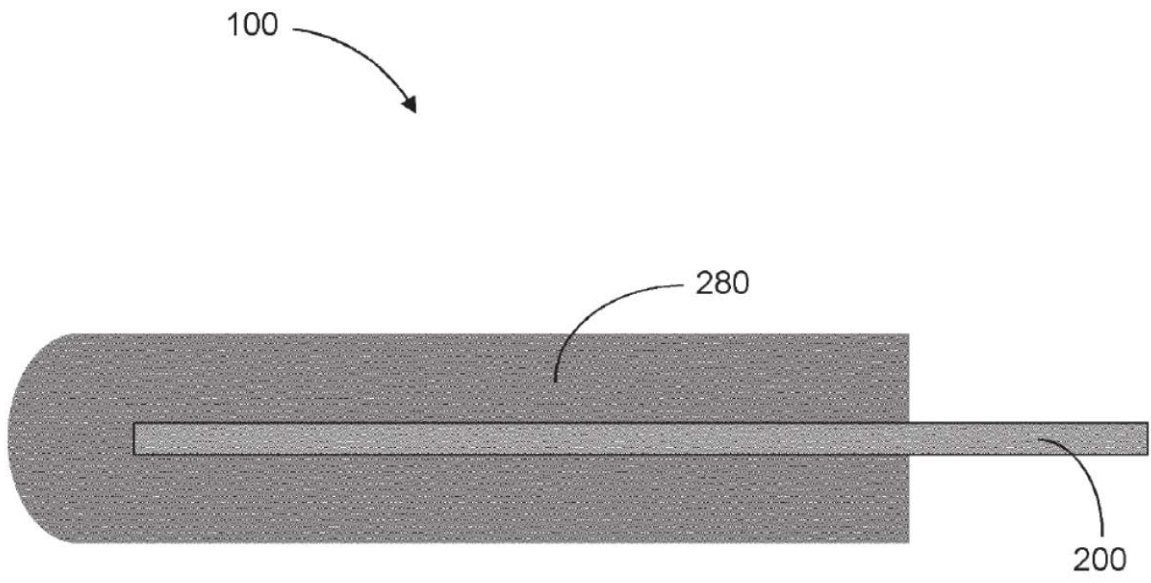


FIG. 7



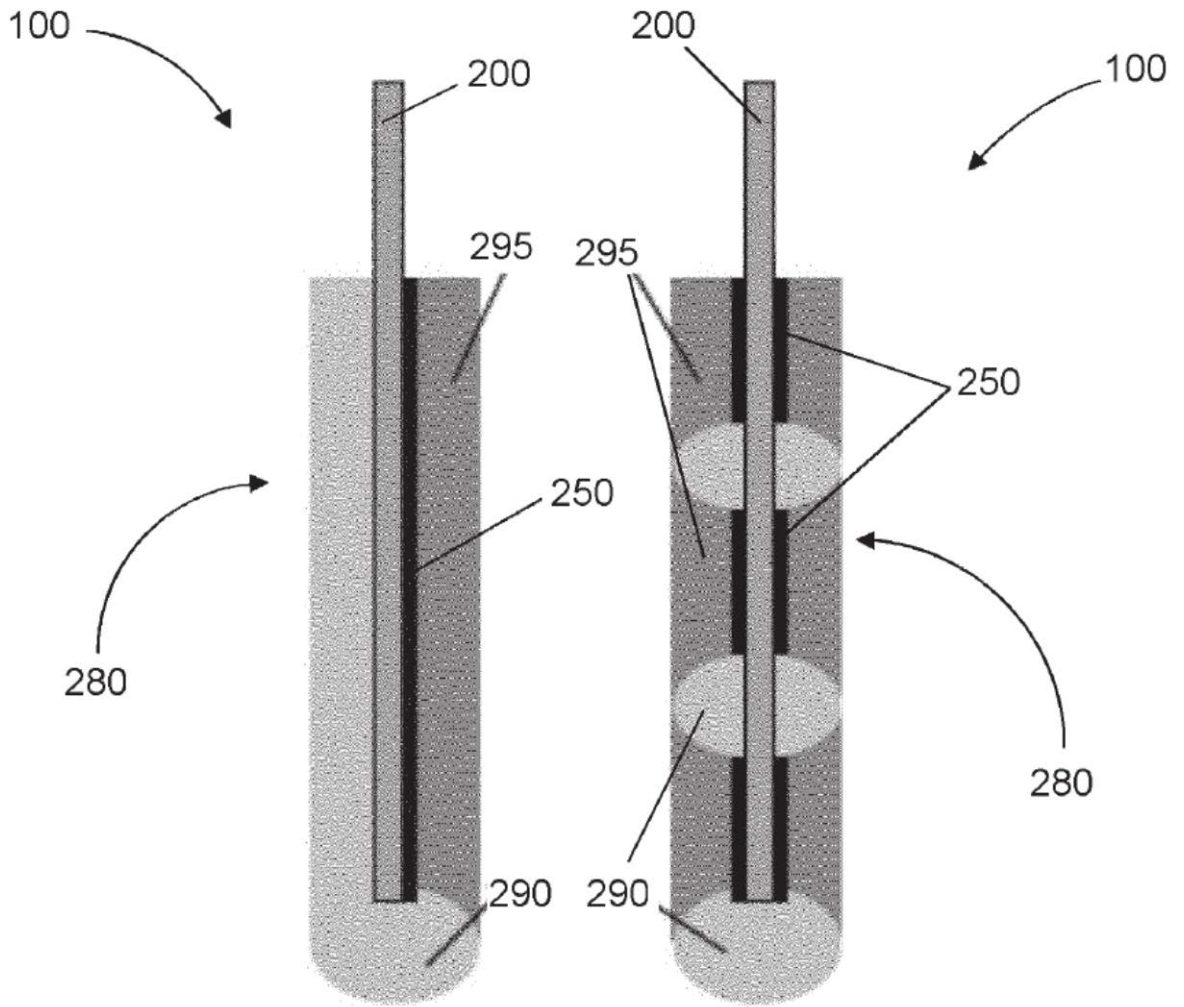


FIG. 8A

FIG. 8B

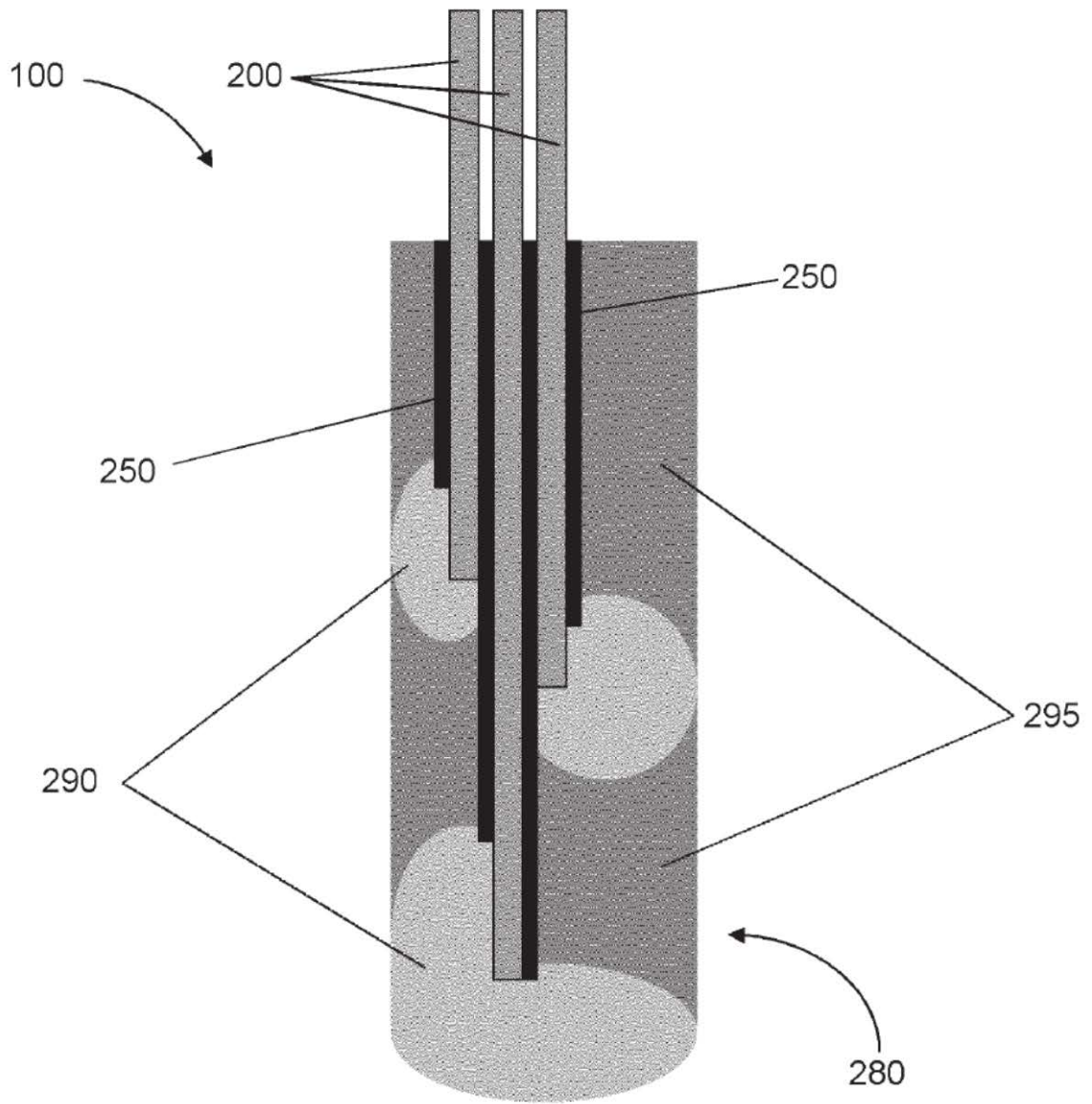
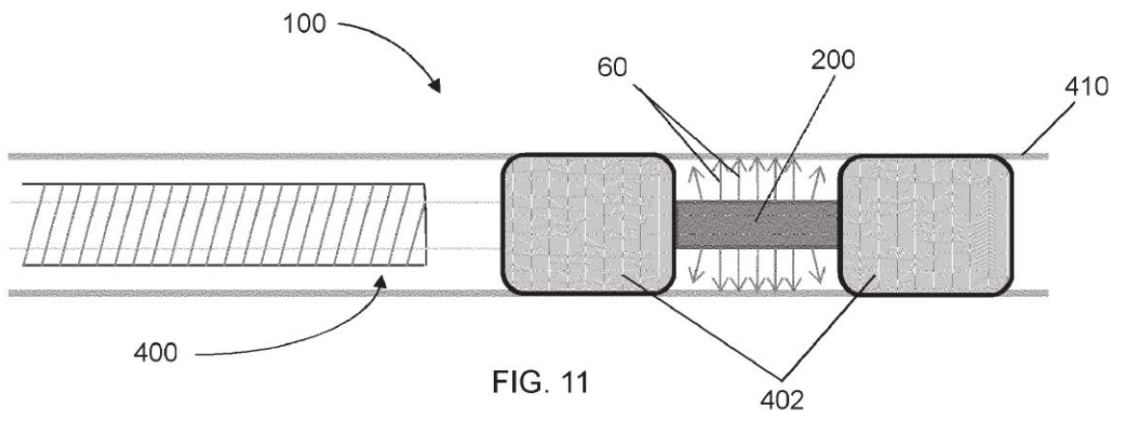
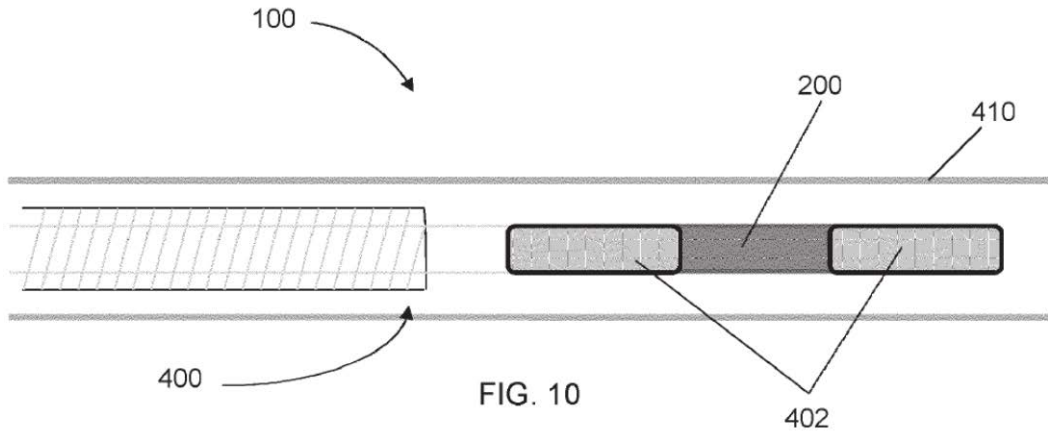


FIG. 9



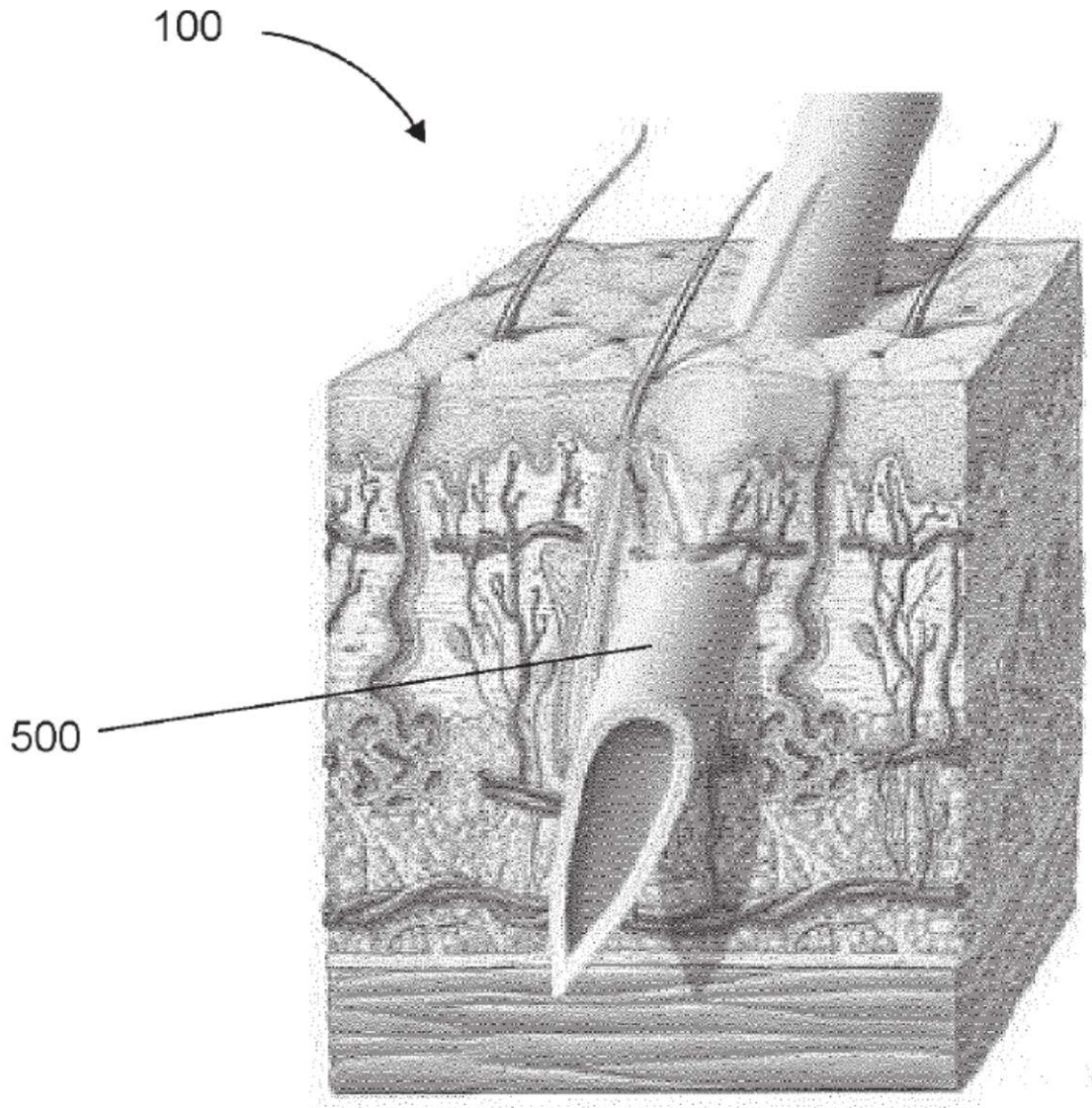


FIG. 12

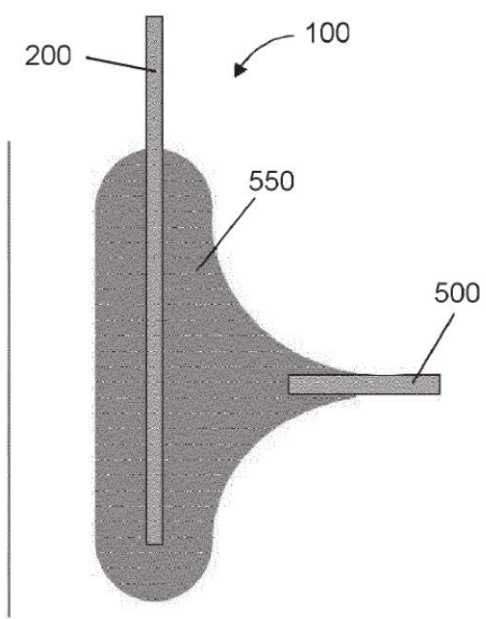


FIG. 13A

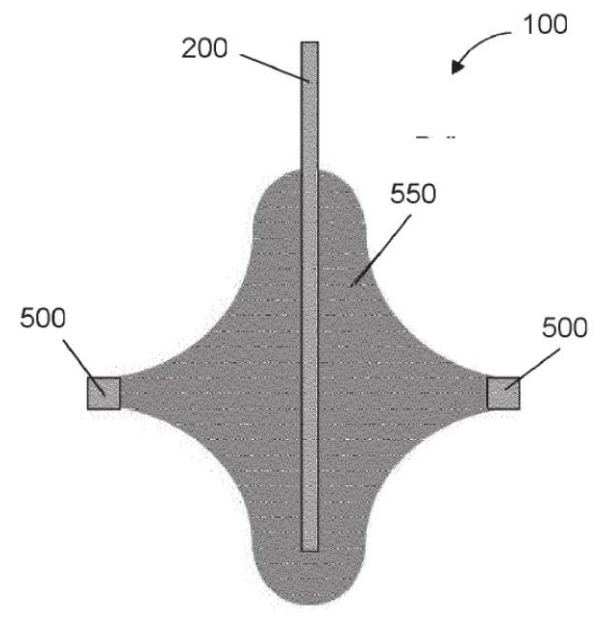


FIG. 13B

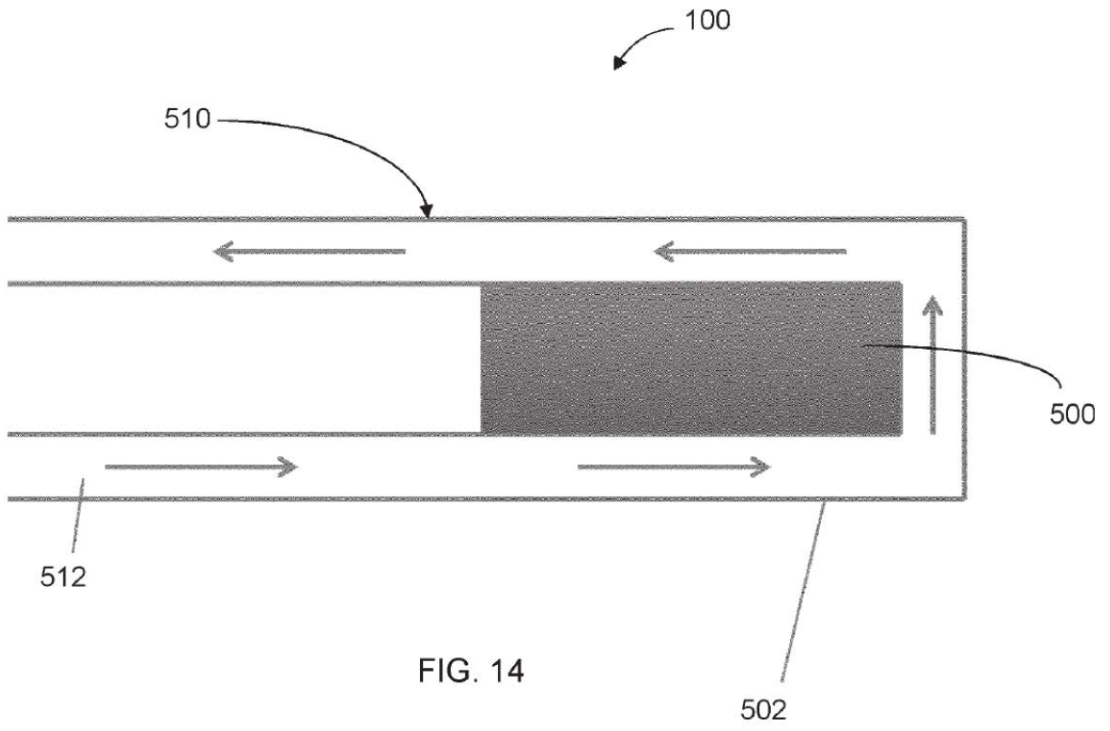
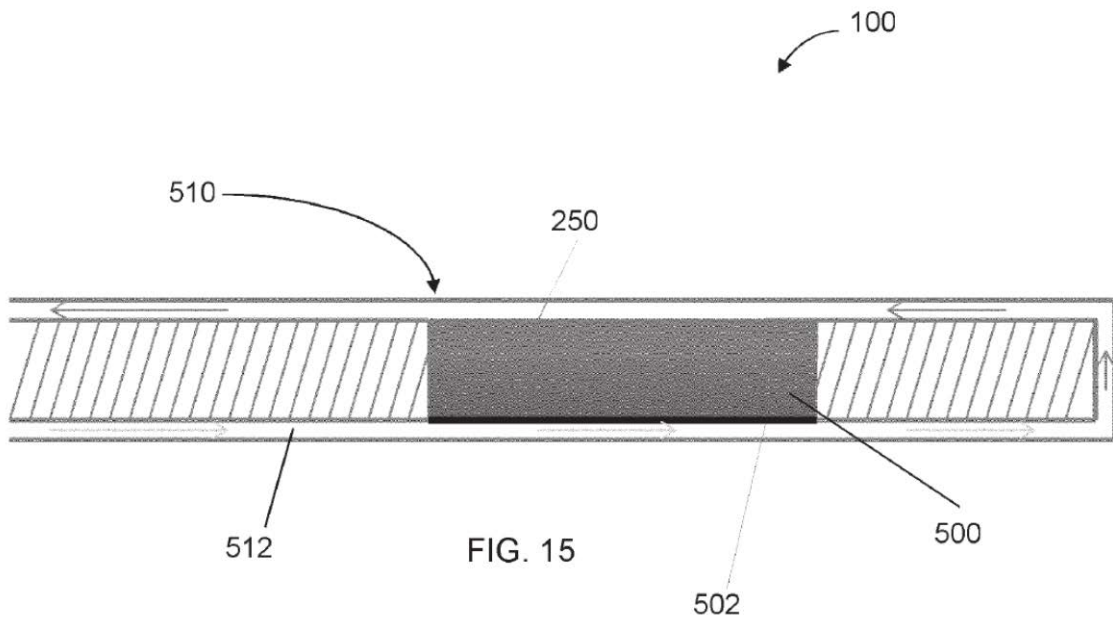


FIG. 14



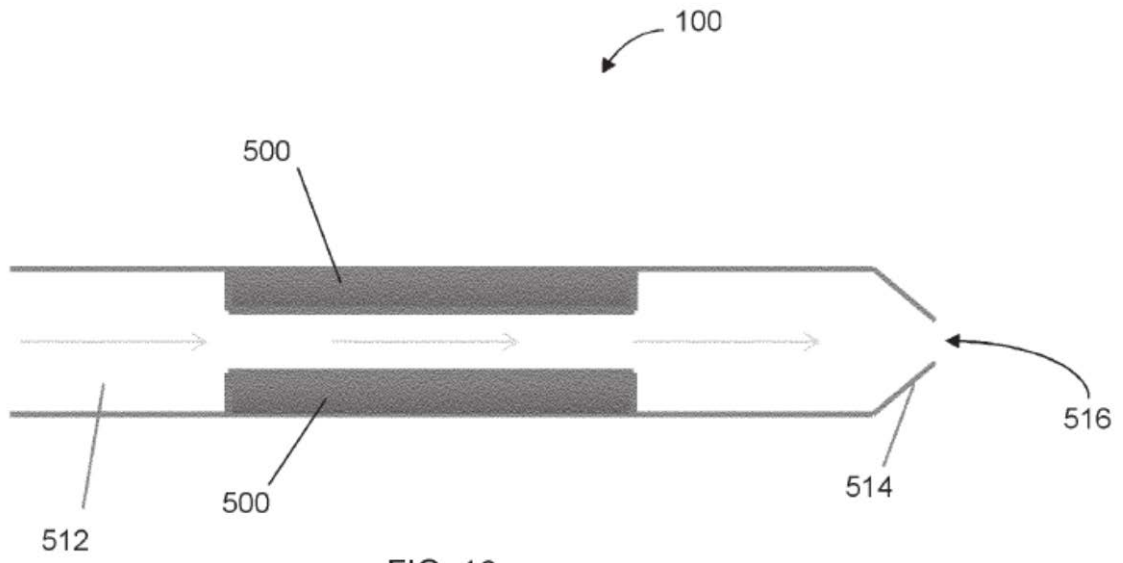


FIG. 16



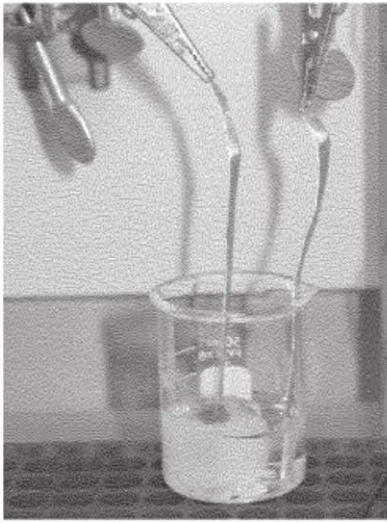


FIG. 17A

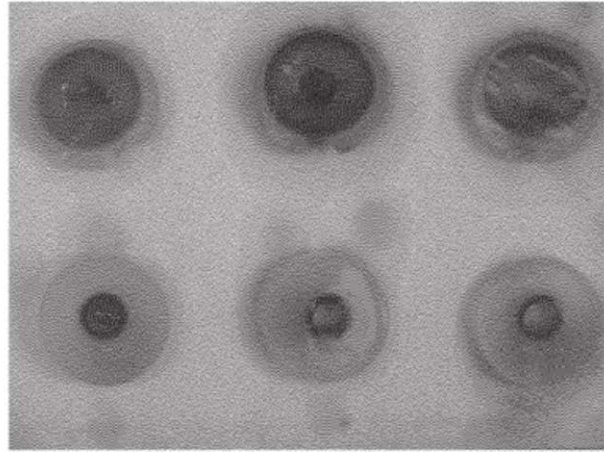


FIG. 17B

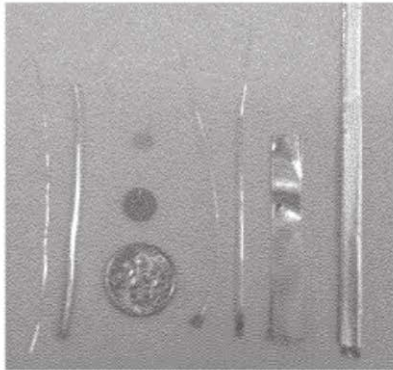


FIG. 18A

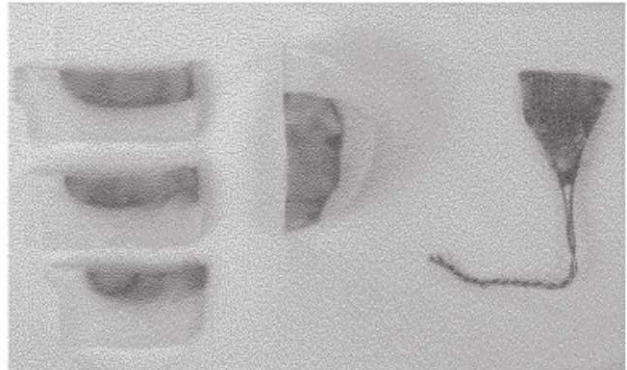


FIG. 18B

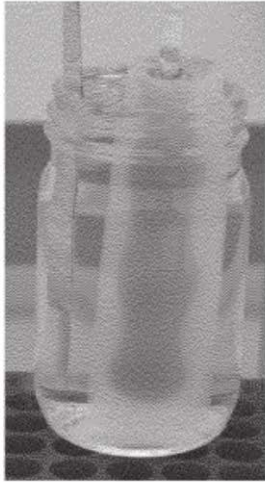


FIG. 19A

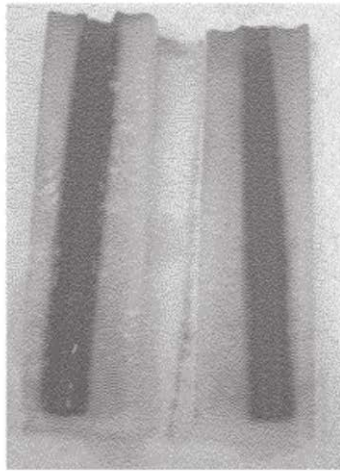


FIG. 19B

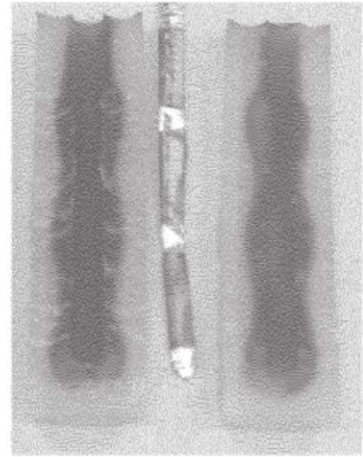


FIG. 19C

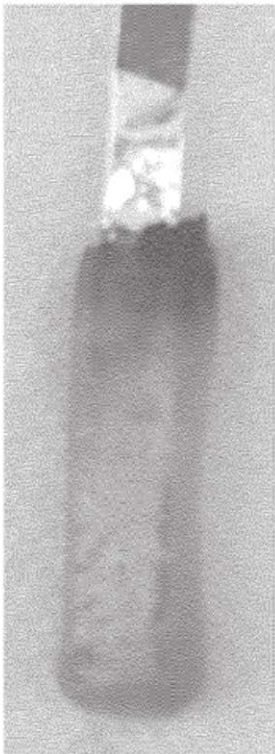


FIG. 20A

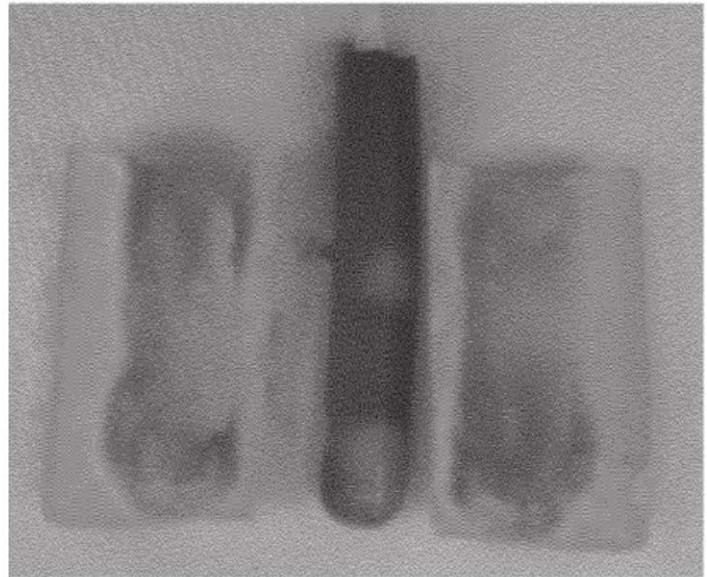


FIG. 20B



FIG. 21

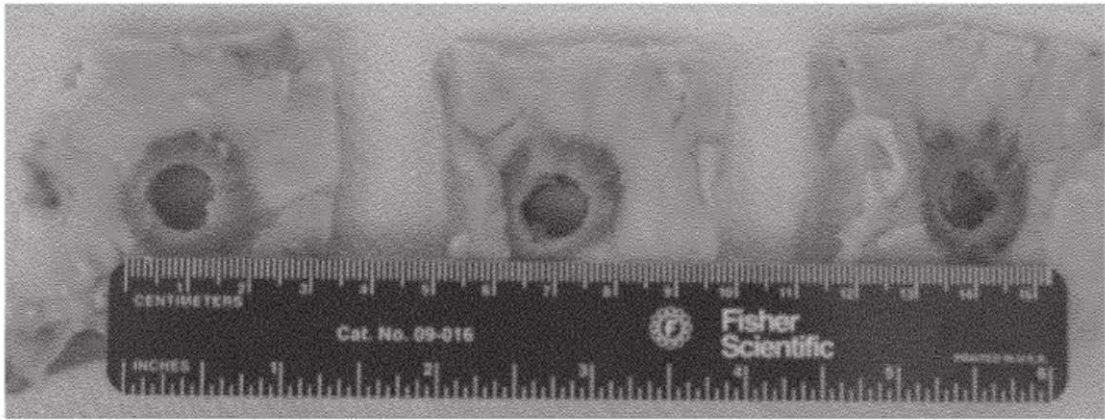


FIG. 22

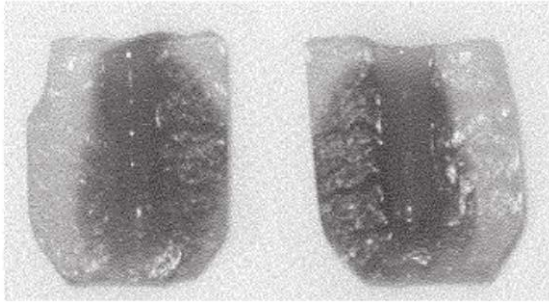


FIG. 23A

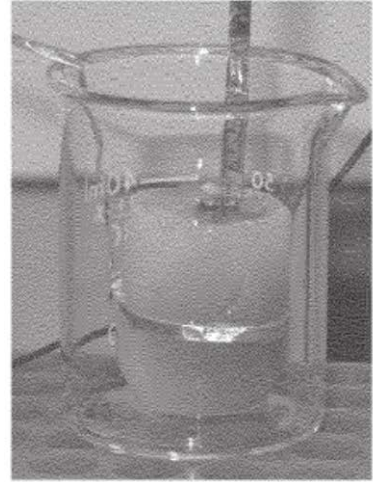


FIG. 23B

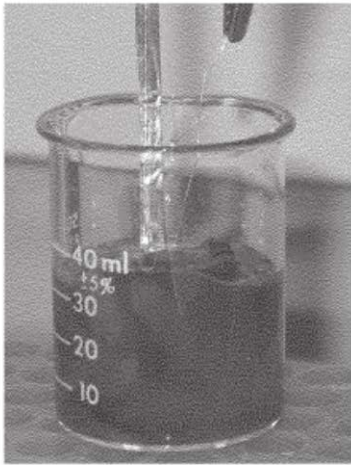


FIG. 24A

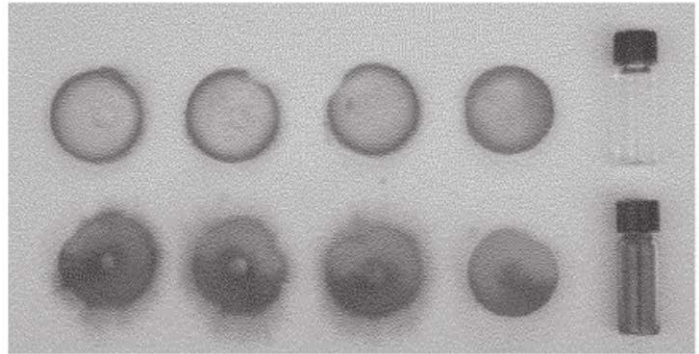


FIG. 24B





FIG. 25

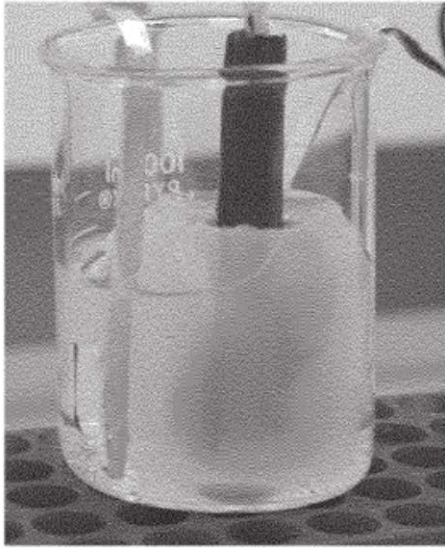


FIG. 26A

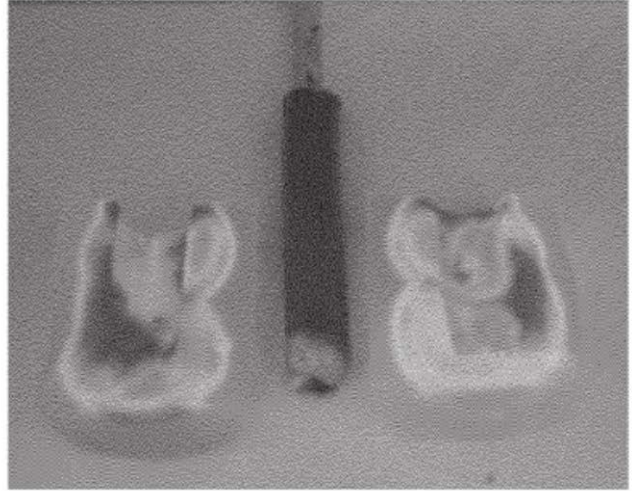


FIG. 26B

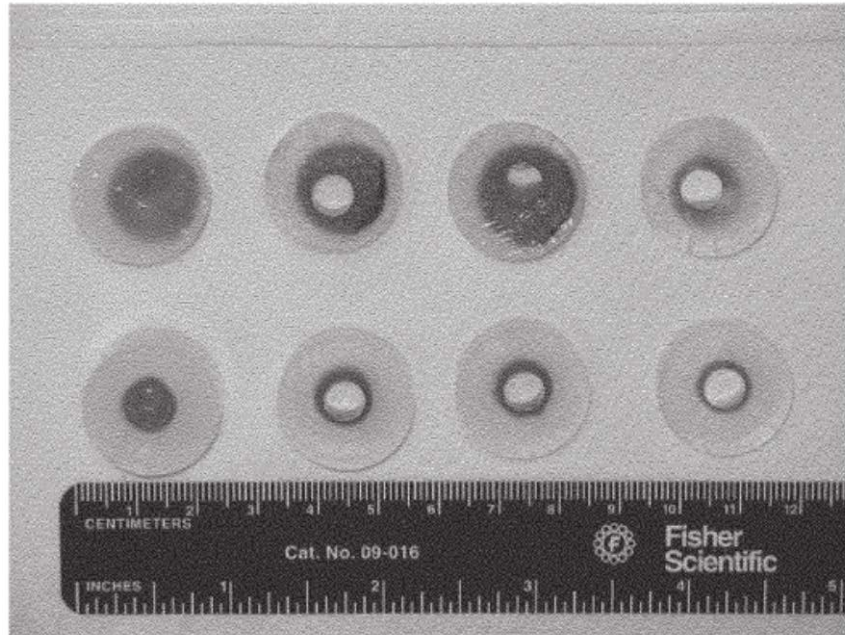


FIG. 27

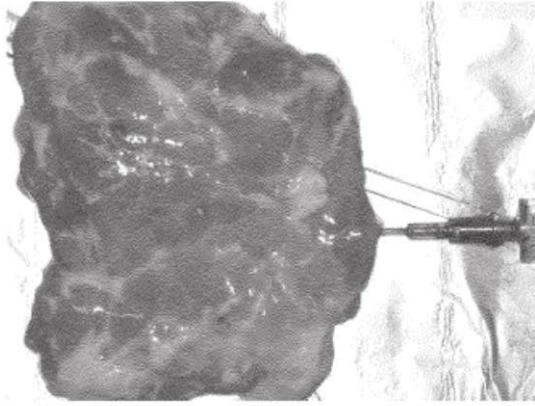


FIG. 28A

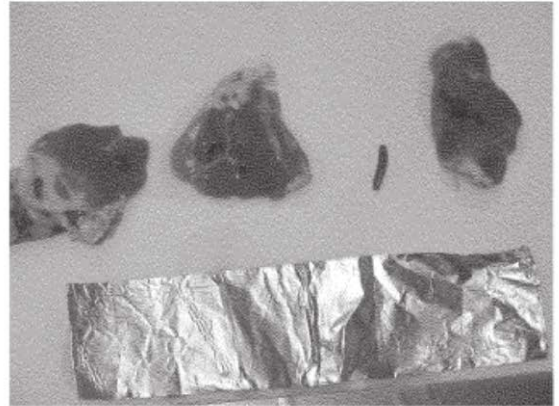


FIG. 28B

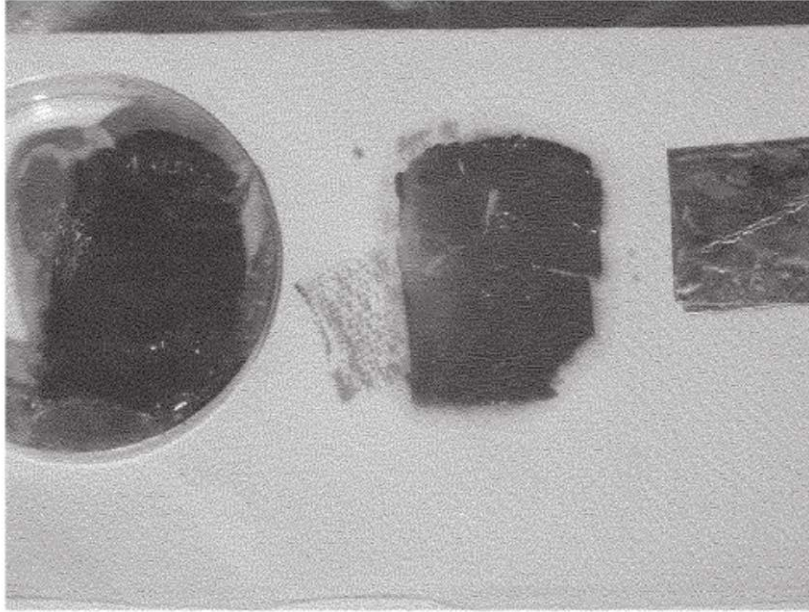


FIG. 29

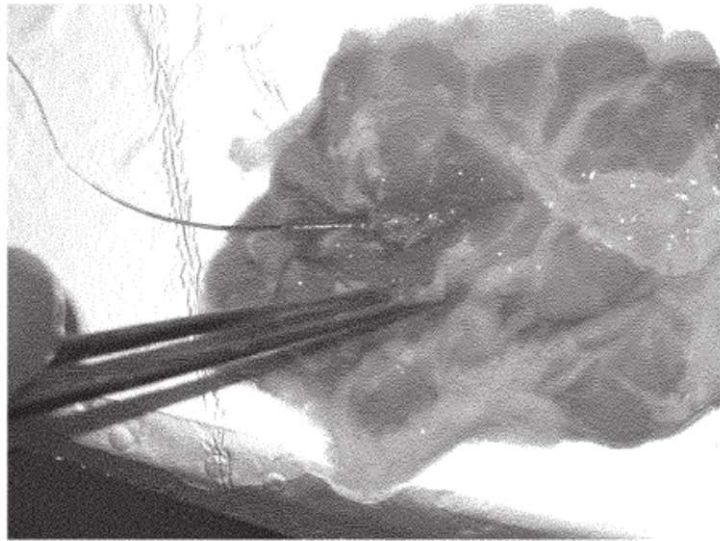


FIG. 30A

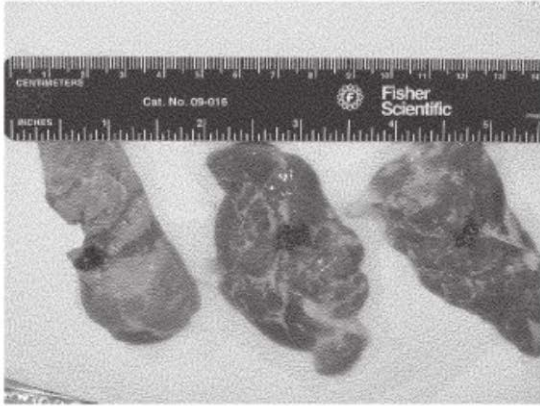


FIG. 30B



FIG. 30C

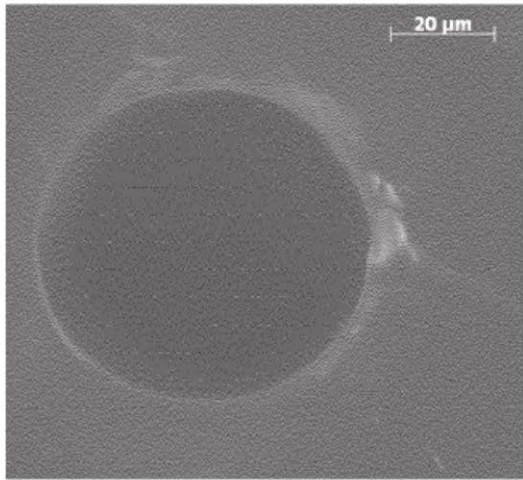


FIG. 31A

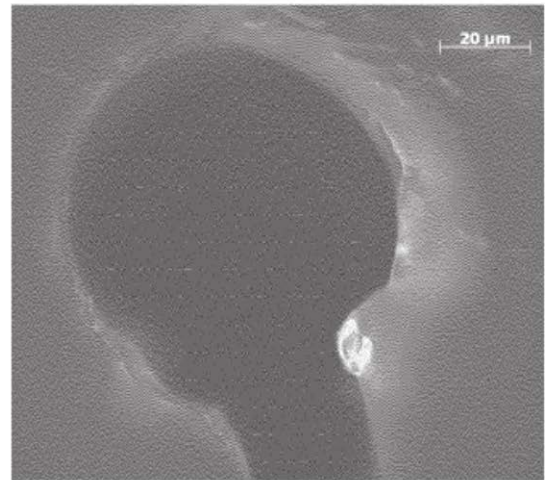


FIG. 31B



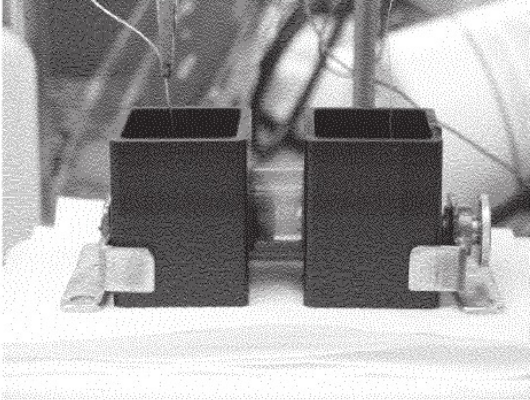


FIG. 32A

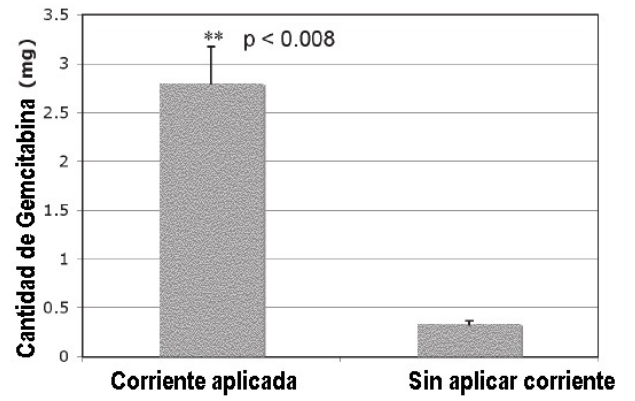
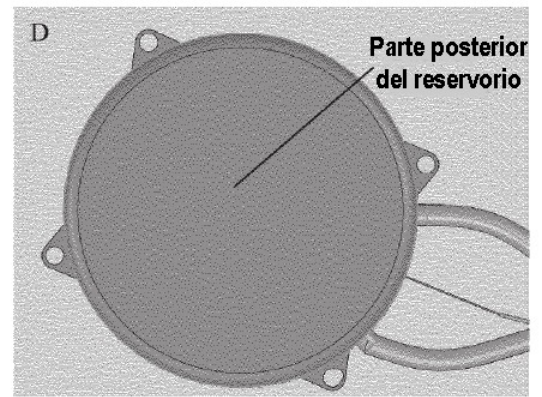
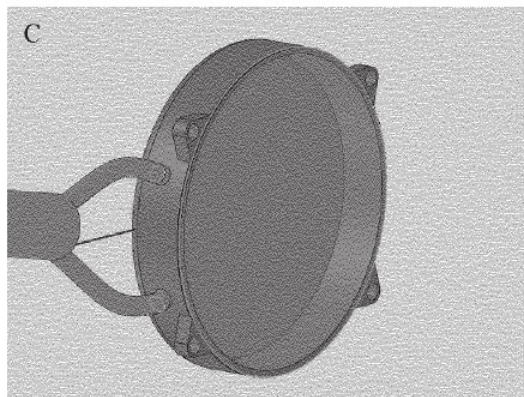
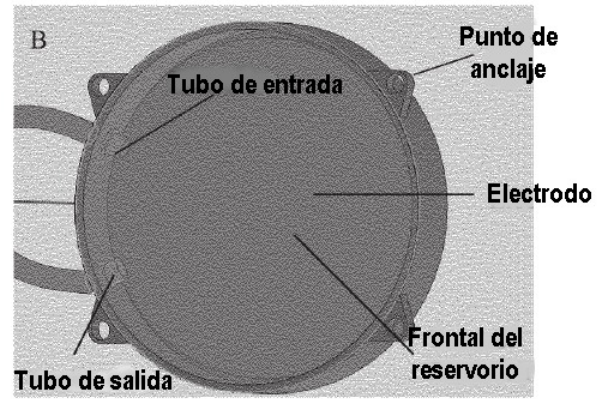
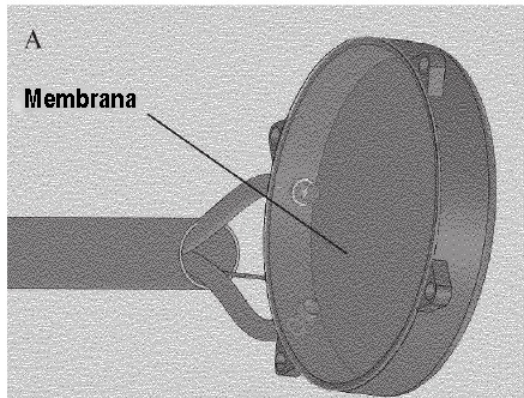


FIG. 32B



FIGS. 33A-D

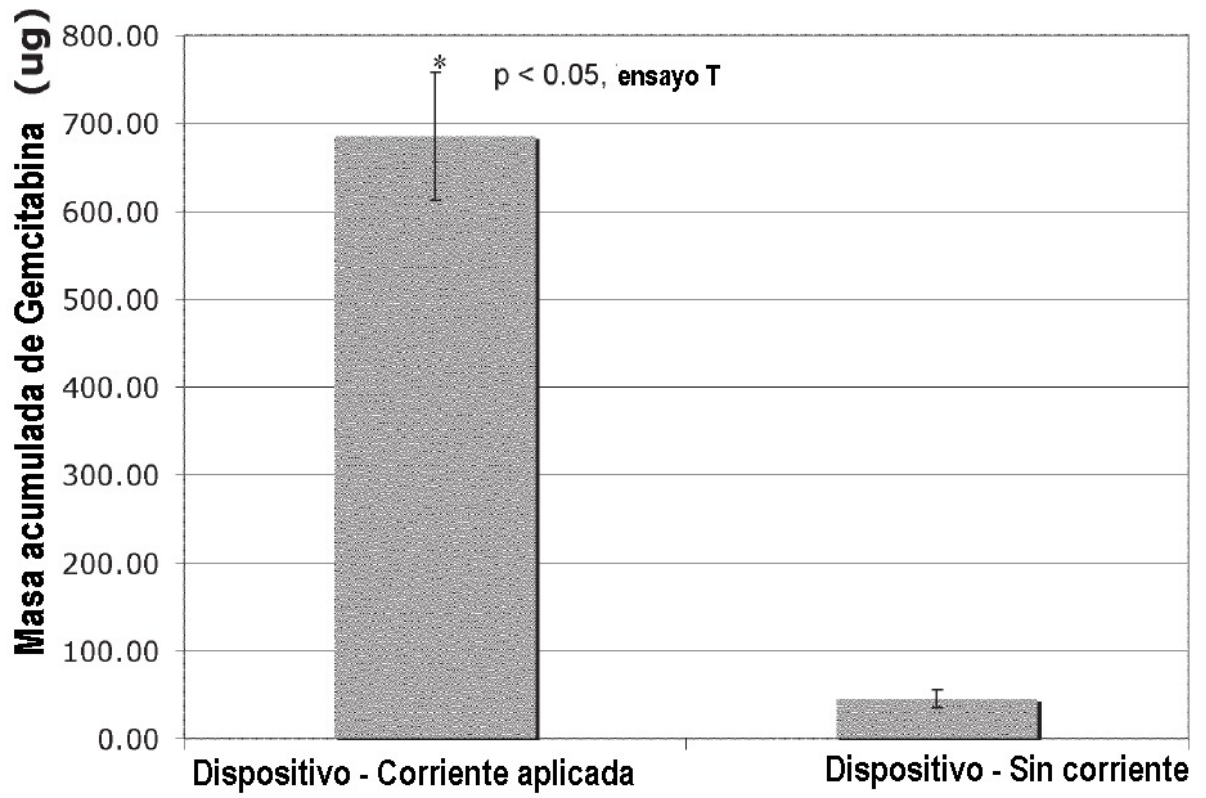


FIG. 34

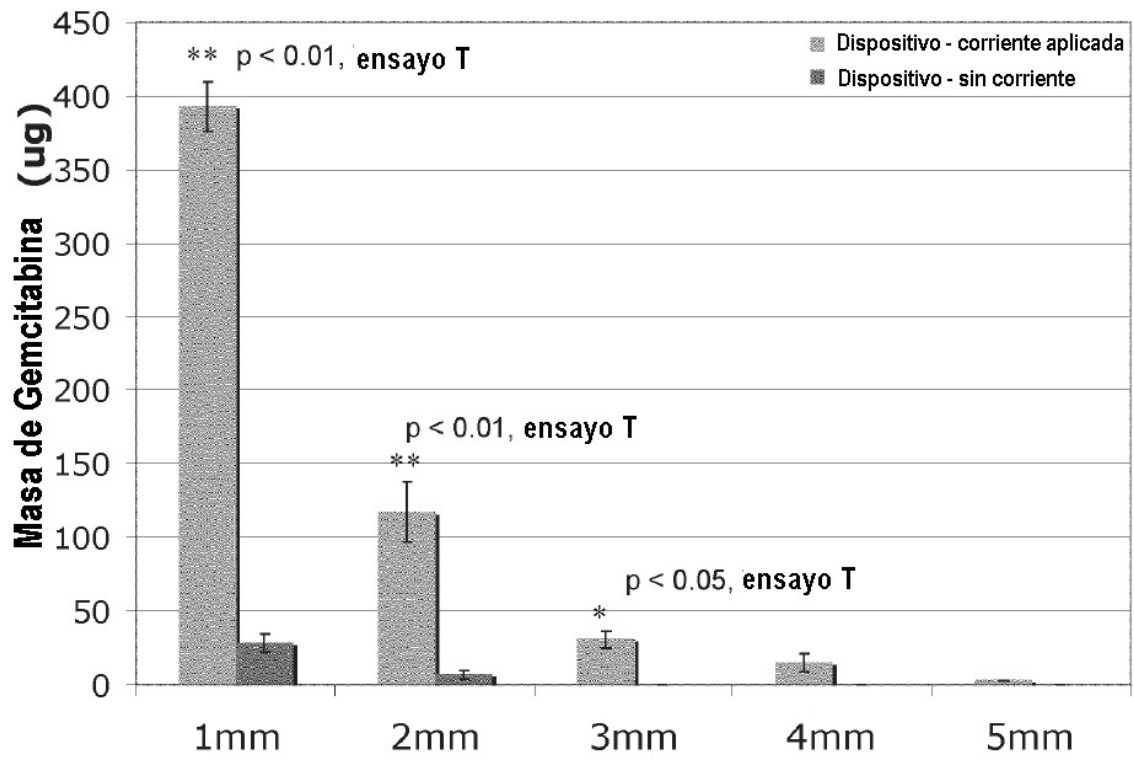


FIG. 35

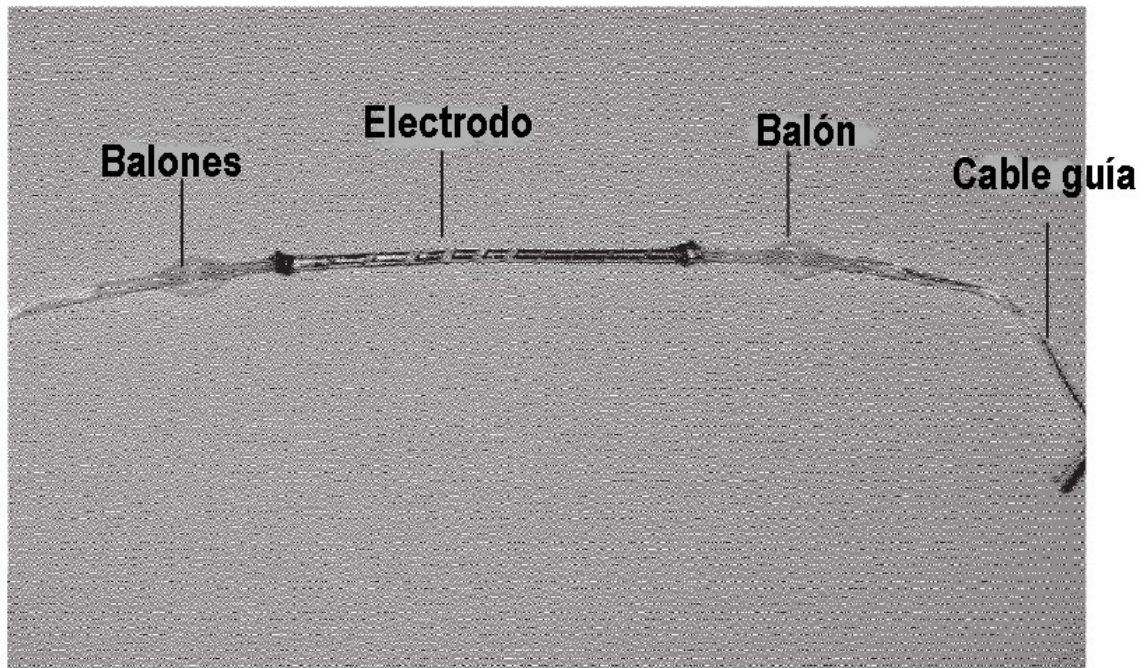


FIG. 36

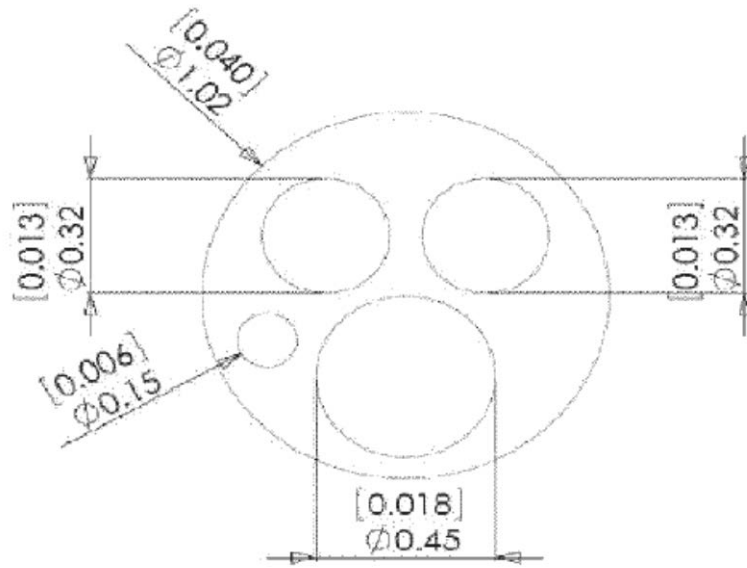


FIG. 37