

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 504**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2015** **PCT/US2015/037887**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015** **WO15200752**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2015** **E 15734801 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019** **EP 3160442**

54 Título: **Dispositivos de administración de fármacos por vía intravesical y métodos que comprenden sistemas matriciales polímero-fármaco elásticos**

30 Prioridad:

26.06.2014 US 201462017775 P

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

25.10.2019

73 Titular/es:

TARIS BIOMEDICAL LLC (100.0%)
113 Hartwell Avenue
Lexington, Massachusetts 02421, US

72 Inventor/es:

LEE, HEEJIN y
DANIEL, KAREN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 728 504 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos de administración de fármacos por vía intravesical y métodos que comprenden sistemas matriciales polímero-fármaco elásticos

Campo técnico

La presente divulgación se encuentra generalmente en el campo de los dispositivos de administración de fármacos y más particularmente en el campo de los dispositivos para la utilización en un paciente, por ejemplo en la vejiga urinaria, para la liberación controlada del fármaco durante un periodo prolongado.

Antecedentes

Se conocen dispositivos para la administración local de fármacos a la vejiga. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 8.679.094 describe dispositivos intravesicales para la administración de fármacos que pueden insertarse y retenerse de manera efectiva y tolerable en la vejiga urinaria de un paciente para la liberación controlada del fármaco durante un periodo prolongado. El documento WO 2012/048104 A1 desvela un dispositivo intravesical para la administración de fármacos controlada, en el que el dispositivo comprende: (a) una estructura de dispositivo que comprende un cuerpo de dispositivo que tiene una luz de depósito de fármaco alargado, siendo la estructura del dispositivo deformable entre una forma de retención y una forma de perfil bajo para utilización en la vejiga de un paciente, y (b) una formulación farmacológica colocada en la luz del depósito de fármaco, comprendiendo la formulación farmacológica un fármaco y al menos una parte de retención de flotabilidad que comprende un volumen de aire atrapado.

Sin embargo, sería deseable proporcionar diseños de dispositivos de administración de fármacos alternativos, por ejemplo, proporcionar cinéticas de liberación adecuadas para diferentes tipos de fármacos.

Además, sería deseable proporcionar diseños alternativos a los sistemas convencionales de administración de fármacos para reducir o eliminar problemas potenciales, tales como la absorción rápida de la dosis, el desperdicio de ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) u otros problemas que pueden estar asociados con la administración continua y extendida de fármacos de alta potencia de dispositivos insertados o implantados en el cuerpo de un paciente. En particular, sería deseable proporcionar un dispositivo o sistema que sea relativamente fácil de fabricar/ensamblar, y que no afecte negativamente a la cinética de liberación del fármaco.

Finalmente, sería deseable, en algunos casos, proporcionar un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical elástico que sea capaz de mantener una forma de retención en la vejiga sin el uso de un elemento de marco de retención para impartir las características de polarización de la forma del dispositivo.

Sumario

En un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical que incluye un cuerpo alargado formado por un sistema matricial de un fármaco disperso en una silicona, en el que el cuerpo alargado tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto y una parte intermedia entre los primer y segundo extremos, y en el que la silicona del sistema matricial se cura para impulsar el cuerpo alargado a una forma de retención enrollada, de manera que el dispositivo es deformable elásticamente entre una forma relativamente enderezada adecuada para la inserción del dispositivo a través de una uretra y en la urinaria vejiga de un paciente y la forma de retención enrollada que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga urinaria. En otro aspecto, se proporciona un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical que incluye el mismo que el anterior pero con el fármaco disperso en un polímero elastomérico biocompatible.

En otro aspecto no de acuerdo con la invención, se proporciona un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical que incluye un cuerpo alargado que tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto y una parte intermedia entre los primer y segundo extremos, en el que el cuerpo alargado incluye (i) una primera luz que se extiende a través de la parte intermedia en una dirección entre los primer y segundo extremos y que contiene un fármaco, y (ii) una segunda luz que se extiende a través de la parte intermedia en una dirección entre los primer y segundo extremos y que contiene una primera silicona curada para impulsar el cuerpo alargado a una forma de retención enrollada, de manera que el dispositivo es elásticamente deformable entre una forma relativamente enderezada adecuada para la inserción del dispositivo a través de una uretra y en la vejiga urinaria de un paciente y la forma de retención enrollada que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga urinaria. El fármaco en la primera luz puede estar en un sistema matricial en el que el fármaco se dispersa en una segunda silicona, que puede tener un valor de durómetro inferior a la primera silicona.

En otro aspecto no de acuerdo con la invención, se proporciona un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical que incluye un cuerpo alargado formado por un sistema matricial de un fármaco disperso en una silicona, en el que el cuerpo alargado tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto y una parte intermedia entre los primer y segundo extremos; y un marco de retención elástico asociado con el cuerpo alargado y eficaz para

impulsar el cuerpo alargado a una forma de retención enrollada. El marco de retención elástico puede incluir un alambre de nitinol u otro alambre superelástico, que puede estar dispuesto dentro de una luz a través del cuerpo alargado o dentro de una luz adyacente al cuerpo alargado.

- 5 Otro aspecto descrito en la presente memoria proporciona los dispositivos para su uso en la administración de un fármaco a un paciente en necesidad del mismo por medio de la inserción en un sitio de tejido dentro del paciente de uno de los dispositivos de administración de fármacos por vía intravesical anteriores; y luego liberación del fármaco del dispositivo al sitio del tejido dentro del paciente. La etapa de inserción puede incluir pasar el dispositivo a través de la uretra del paciente y en la vejiga urinaria del paciente. Por ejemplo, la etapa de inserción puede incluir
10 deformar elásticamente el dispositivo en una forma relativamente enderezada adecuada para el paso del dispositivo a través de la uretra y luego permitir que el dispositivo se deforme elásticamente en la forma de retención enrollada en la vejiga urinaria.

- En otro aspecto, se proporciona un método para fabricar un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical. El método de acuerdo con la invención incluye proporcionar un tubo polimérico elástico alargado que
15 tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto y una parte intermedia entre los primer y segundo extremos, comprendiendo la parte intermedia una luz alargada que se extiende entre los primer y segundo extremos; preparar un sistema matricial fluido que comprende un fármaco disperso en un material de silicona; inyectar el sistema matricial fluido en la luz alargada; formar el tubo polimérico alargado, con el sistema matricial fluido en el mismo, en una forma enrollada de retención de vejiga; y curar el sistema matricial fluido en un sistema matricial sólido y elástico para impulsar el tubo alargado a la forma enrollada de retención de vejiga, de modo que un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical, que comprende el sistema matricial sólido y elástico, es elásticamente deformable entre una forma relativamente enderezada adecuada para la inserción del dispositivo a través de la uretra y la vejiga urinaria de un paciente y la forma de retención enrollada que es adecuada para retener
25 el dispositivo en la vejiga urinaria. La silicona del sistema matricial se puede curar a una temperatura de 15 °C a 30 °C, opcionalmente utilizando un sistema de curado con platino. El tubo polimérico elástico alargado puede incluir además una segunda luz alargada que se extiende entre los primer y segundo extremos, que opcionalmente puede (i) llenarse con gas y sellarse en sus extremos para promover la flotabilidad del dispositivo en la vejiga, (ii) contiene un marco de retención elástico que comprende un alambre de nitinol u otro alambre superelástico, o (iii) contiene
30 una silicona con alto durómetro sin el fármaco.

- En otra realización no de acuerdo con la invención, el método para fabricar incluye proporcionar un cuerpo de dispositivo que tiene un depósito de fármacos y un tubo polimérico elástico alargado que tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto y una parte intermedia entre los primer y segundo extremos, en el que la parte intermedia
35 comprende primer y segundo lúmenes alargados que se extienden entre los primer y segundo extremos; cargar un fármaco en la primera luz alargada; inyectar un material de silicona fluida en la segunda luz alargada; formar el tubo polimérico alargado, con la silicona fluida en su interior, en una forma enrollada de retención de vejiga; y curar el material de silicona fluida en un material de silicona sólida y elástica para impulsar el cuerpo del dispositivo a la forma enrollada de retención de vejiga, de manera que un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical, que comprende el cuerpo del dispositivo, es elásticamente deformable entre una forma relativamente enderezada adecuada para la inserción del dispositivo a través de la uretra y la vejiga urinaria de un paciente y la forma de retención enrollada que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga urinaria. El material de silicona se puede curar a una temperatura de 15 °C a 30 °C, utilizando opcionalmente un sistema de curado con platino. El material de silicona comprende una silicona con alto durómetro. El fármaco cargado en la primera luz alargada
45 puede dispersarse en un sistema matricial que incluye una segunda silicona, que puede tener un valor de durómetro inferior al del material de silicona curada en la segunda luz alargada.

Breve descripción de los dibujos

- 50 La descripción detallada se expone con referencia a los dibujos adjuntos. El uso de los mismos números de referencia puede indicar elementos similares o idénticos. Varias realizaciones pueden utilizar elementos y/o componentes distintos de los ilustrados en los dibujos, y algunos elementos y/o componentes pueden no estar presentes en diversas realizaciones. Los elementos y/o componentes en las figuras no están necesariamente dibujados a escala.

- 55 La **FIG. 1A** es una vista en perspectiva de una realización de un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención que tiene un cuerpo alargado que incluye dos lúmenes, con una luz que contiene un sistema matricial de fármacos.

- La **FIG. 1B** es una vista en sección transversal del dispositivo de administración de fármacos mostrado en la **FIG. 1A**, tomada a lo largo de la línea **1B-1B**.

- La **FIG. 2** es una vista en sección transversal de otra realización de un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención que tiene un cuerpo alargado que incluye dos lúmenes, con una luz que contiene un sistema matricial de fármacos.

- La **FIG. 3** es una vista en sección transversal de una realización alternativa del dispositivo de administración de fármacos mostrado en las **FIGS. 1A y 1B**, sin marco de retención.

- La **FIG. 4** es una vista en sección transversal de una realización alternativa del dispositivo de administración de

fármacos mostrado en la **FIG. 2**, sin marco de retención.

La **FIG. 5** es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención que tiene un cuerpo alargado que incluye una luz que se extiende a través de un sistema matricial de fármacos.

La **FIG. 6** es una vista en sección transversal de otra realización de un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención que tiene un cuerpo alargado que incluye una luz que se extiende a través de un sistema matricial de fármacos y una capa de pared exterior dispuesta alrededor del sistema matricial de fármacos.

La **FIG. 7** es una vista en sección transversal de una realización alternativa del dispositivo de administración de fármacos mostrado en la **FIG. 5**, sin marco de retención.

La **FIG. 8** es una vista en sección transversal de una realización alternativa del dispositivo de administración de fármacos mostrado en la **FIG. 6**, sin marco de retención.

La **FIG. 9** es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención que tiene un cuerpo alargado que incluye tres lúmenes, en el que un tubo que define una luz más pequeña se extiende a lo largo de una superficie exterior de un tubo que define la luz más grande.

La **FIG. 10** es una vista en sección transversal de una segunda realización de un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención que tiene un cuerpo alargado que incluye tres lúmenes, en el que un tubo que define una luz más pequeña se extiende a lo largo de una superficie interna (dentro del anillo) de un tubo que define la luz más grande.

La **FIG. 11** es una vista en sección transversal de una realización de un cuerpo alargado en forma de una configuración no cilíndrica, como se describe en la presente memoria.

La **FIG. 12** es una vista en sección transversal de otra realización de un cuerpo alargado en forma de una configuración no cilíndrica, como se describe en la presente memoria.

La **FIG. 13** es una vista en sección transversal de otra realización de un cuerpo alargado en forma de una configuración no cilíndrica, como se describe en la presente memoria.

Descripción detallada

Los dispositivos de administración de fármacos, que en particular pueden estar configurados para la inserción y administración del fármaco por vía intravesical, se han desarrollado e incluyen un sistema matricial de silicona-fármaco, una parte de silicona con alto durómetro impulsada para proporcionar una forma de retención enrollada, o una combinación de los mismos. De acuerdo con la invención, la matriz de silicona-fármaco se desvía para proporcionar la forma de retención enrollada, y la liberación del fármaco se controla mediante la difusión del fármaco desde el sistema matricial de silicona-fármaco. Estos sistemas ofrecen ventajosamente diseños alternativos a los sistemas convencionales de administración de fármacos y pueden reducir o eliminar problemas potenciales, tales como la absorción rápida de la dosis o el desperdicio de API, lo que puede hacer que los dispositivos sean particularmente adecuados para fármacos de alta potencia, como algunos de los utilizados en el tratamiento del cáncer, por ejemplo. Además, los sistemas permiten un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical elástico que es capaz de mantener una forma de retención de vejiga sin el uso de un elemento de marco de retención de alambre elástico para impartir las características de polarización de forma deseadas del dispositivo.

Dispositivos de administración de fármacos

Un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención se muestra en las **FIGS. 1A-1B**. El dispositivo **100** incluye un cuerpo alargado **102** que tiene un primer extremo **104**, un segundo extremo opuesto **106**, y una parte intermedia **108** que se extiende entre los primer y segundo extremos **104**, **106**. El dispositivo **100** incluye además un marco de retención elástica **110** que está asociado con el cuerpo alargado **102**. El marco de retención elástica **110** puede ser un alambre de nitinol u otro alambre superelástico. El marco de retención tiene una forma enrollada superpuesta en ausencia de una carga de compresión. En otras realizaciones, el marco de retención elástica **110** puede estar formado por una silicona con alto durómetro.

El marco de retención elástica **110** es eficaz para impulsar el cuerpo alargado **102** a una forma de retención, tal como la forma ilustrada de "pretzel" de ejemplo u otra forma enrollada adecuada para retener el dispositivo **100** en la vejiga u otra cavidad del cuerpo. Por ejemplo, el marco de retención elástica **110** puede tener un límite elástico, un módulo y/o una constante de resorte que permite que el dispositivo **100** se introduzca en la cavidad del cuerpo en una forma relativamente enderezada, lo que permite que el dispositivo **100** vuelva a la forma de retención una vez dentro del cuerpo, e impide que el dispositivo **100** asuma una forma relativamente enderezada dentro del cuerpo en respuesta a las fuerzas esperadas. Dicha configuración puede limitar o prevenir la expulsión accidental del dispositivo **100** del cuerpo bajo las fuerzas esperadas. Por ejemplo, el dispositivo **100** puede retenerse en la vejiga durante la micción o la contracción del músculo detrusor. En una realización particular, el dispositivo de administración de fármacos **100** es deformable elásticamente entre una forma relativamente enderezada adecuada para la inserción del dispositivo a través de la uretra del paciente y en la vejiga urinaria del paciente y una forma de retención enrollada adecuada para retener el dispositivo en la vejiga. El dispositivo en esta realización está dimensionado y configurado para ajustarse a través de una trayectoria tubular estrecha de un instrumento de utilización, como un catéter o cistoscopio.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "forma de retención enrollada" generalmente denota cualquier forma adecuada para retener el dispositivo en la ubicación prevista dentro del cuerpo, incluyendo, entre otros, la forma enrollada que se muestra en la **FIG. 1A** que es adecuada para retener el dispositivo, por ejemplo, en la vejiga. De manera similar, la expresión "forma relativamente enderezada" generalmente denota cualquier forma adecuada para utilizar el dispositivo de administración de fármacos en el cuerpo. Por ejemplo, una forma lineal o alargada que es adecuada para utilizar el dispositivo a través del canal de trabajo de un catéter, cistoscopio u otro instrumento de utilización colocado en una luz del cuerpo, tal como la uretra. En realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos puede asumir naturalmente la forma de retención y puede deformarse, ya sea manualmente o con la ayuda de un aparato externo, en la forma relativamente enderezada para la inserción en el cuerpo. Una vez utilizado, el dispositivo puede volver espontáneamente o naturalmente a la forma de retención inicial, para la retención en el cuerpo.

Como se muestra en la **FIG. 1B**, el cuerpo alargado **110** incluye una primera estructura tubular elástica, o tubo, **112** que define una primera luz **114** y una segunda estructura tubular elástica, o tubo, **120** que define una segunda luz **122**. La primera luz **114** está cargada con un sistema matricial **124** de un fármaco disperso dentro de silicona (u otro polímero flexible y biocompatible). El sistema matricial **124** generalmente está en contacto directo con la superficie interior **116** del tubo **112**, de modo que el fármaco del sistema matricial se dispersa desde el sistema matricial y a través de la pared del tubo **112** *in vivo*. La segunda luz **122**, en esta realización, incluye el marco de retención elástica **110** situado en el mismo. Los primer y segundo lúmenes **114**, **122** están alineados longitudinalmente, con tubos **112** y **120** acoplados entre sí, o formados integralmente entre sí, en una región de las superficies externas de los tubos, a lo largo de sus longitudes. Los tubos comparten una estructura de pared en esta región. El tubo **120** puede considerarse como conectado a la superficie exterior **118** del tubo **112**. También se prevén otras configuraciones. Por ejemplo, el tubo **112** se puede unir al tubo **120** en puntos discretos y se puede separar o espaciar de éste en otros puntos.

Otra realización no de acuerdo con la invención se ilustra en la **FIG. 2**. El dispositivo de administración de fármacos **200** incluye un cuerpo alargado **202** que tiene una primera estructura tubular elástica, o tubo, **212** que define una primera luz **214** lleno de un sistema matricial **224** y una segunda estructura tubular elástica, o tubo, **220** que define una segunda luz **222**. El sistema matricial **224** incluye un fármaco disperso dentro de silicona (u otro polímero biocompatible flexible) y generalmente está en contacto directo con la superficie interior **216** del tubo **212**, de manera que el fármaco del sistema de matricial se dispersa desde el sistema matricial y a través de la pared del tubo **212** *in vivo*. La segunda luz **222**, en esta realización, incluye el marco de retención elástica **210** situado en el mismo. Los primer y segundo lúmenes **214**, **222** están alineados longitudinalmente, con los tubos **212** y **220** acoplados entre sí, o formados integralmente entre sí, en una región de la superficie interior **216** del tubo **212**, y la superficie exterior del tubo **220**, a lo largo de sus longitudes. Los tubos comparten una estructura de pared en esta región.

El dispositivo **200** puede tener un perfil de sección transversal más pequeño que el dispositivo **100**, ya que el marco de retención y su luz se ubican efectivamente dentro de la misma luz (más grande) que el sistema matricial de fármacos en el dispositivo **200**, mientras que el marco de retención y su luz están ubicados en el exterior de la luz que contiene el sistema matricial de fármacos en el dispositivo **100**. El perfil más pequeño puede facilitar la utilización y recuperación, y por lo tanto puede ser preferible si la pérdida concomitante del volumen del sistema matricial (y la carga útil del fármaco) es aceptable.

Puede ser deseable que un dispositivo intravesical posea una forma de retención enrollada elásticamente deformable sin el uso de un alambre elástico, tal como uno fabricado de nitinol u otra aleación superelástica u otro material. Esto se puede lograr curando una silicona (u otro polímero elástico biocompatible) mientras el material está en la forma de retención enrollada deseada, en la que la silicona curada tiene suficiente resistencia, pero no demasiada, a la deformación elástica. En una realización particular de un dispositivo intravesical, la silicona se selecciona para que tenga un alto valor de durómetro. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alto durómetro" significa Shore 75 A a Shore 88 A. Se puede utilizar una silicona con alto durómetro, por ejemplo, en el sistema matricial, si la silicona es compatible con el fármaco de interés. En realizaciones no de acuerdo con la invención en las que el fármaco es incompatible con la silicona con alto durómetro, entonces la silicona con alto durómetro se puede incluir en el dispositivo intravesical en una región separada del fármaco, por ejemplo, en su propia luz del dispositivo. En un caso, no de acuerdo con la invención, se puede utilizar una silicona con bajo durómetro en un sistema matricial de fármacos en una parte del dispositivo, mientras que se proporciona una silicona con durómetro más alto (y alto) en una parte separada del dispositivo para impartir la propiedad de retención de forma deseada.

Las **FIGS. 3 y 4** ilustran el dispositivo **300** y el dispositivo **400**, respectivamente, en los que los sistemas matriciales de fármacos **324**, **424** son eficaces por sí mismos para impartir la función de forma de retención enrollada elástica del dispositivo **300**, **400**. Los cuerpos alargados **302**, **402**, incluyen sistemas matriciales **324**, **424**, respectivamente, que están formados por un fármaco y una silicona adecuada (u otro material polimérico elástico biocompatible) para impulsar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, p. ej., una silicona con alto durómetro. Los lúmenes **322** y **422** se pueden utilizar para alojar temporalmente un marco de retención elástica durante el curado de la silicona. En una realización particularmente ventajosa, los lúmenes **322** y **422** se llenan con aire u otro gas biocompatible y luego se sellan en sus extremos. El gas atrapado facilita la

flotabilidad del dispositivo en la orina en la vejiga, lo que puede ayudar a retener el dispositivo en la vejiga, y posiblemente promueva aún más la tolerancia, o la imperceptibilidad, del dispositivo por parte del paciente.

Las ventajas relativas y los compromisos de los dispositivos **300** y **400** son como las descritas anteriormente para los dispositivos **100** y **200**. En otra realización, no mostrada, los lúmenes **322** y **422** (y las estructuras de pared que definen estos lúmenes) se omiten.

Otra realización de un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención se muestra en la **FIG. 5**. El dispositivo de administración de fármacos **500** incluye un cuerpo alargado **502** formado por un sistema matricial **524** (p. ej., fármaco dispersado en matriz de silicona) y tiene una estructura de tubo anular elástica **512** que se extiende a lo largo del cuerpo alargado. La estructura de tubo anular define una luz **514** que se extiende entre extremos opuestos, a través de una parte intermedia, del cuerpo alargado **502**. Un marco de retención elástica **510**, tal como un alambre de nitinol, está dispuesto en la luz **514**. En una realización alternativa, el marco de retención elástica **510** se reemplaza con una silicona con alto durómetro curada en una forma de retención enrollada.

La **FIG. 6** ilustra otra posible variación no de acuerdo con la invención del dispositivo de administración de fármacos **500** mostrado en la **FIG. 5**. El dispositivo de administración de fármacos **600** incluye un cuerpo alargado **602** formado por un sistema matricial **624** (p. ej., fármaco disperso en matriz de silicona) que tiene una estructura de tubo anular elástica **612** que se extiende a lo largo del cuerpo alargado. La estructura de tubo anular define una luz **614** que se extiende entre extremos opuestos, a través de una parte intermedia, del cuerpo alargado **602**. Un marco de retención elástica **610**, tal como un alambre de nitinol, está dispuesto en la luz **614**. El dispositivo de administración de fármacos **600** incluye además una capa de pared exterior **626** que cubre al menos la parte intermedia del cuerpo alargado **602**. La capa de la pared exterior **626** es elásticamente deformable con el sistema matricial **624** y puede ser una estructura de tubo anular, por ejemplo formada por silicona, poliuretano u otro material elastomérico permeable al agua y al fármaco. El espesor y la composición de la capa de la pared exterior se pueden seleccionar para facilitar la fabricación del sistema matricial, para controlar la liberación del fármaco, o ambos.

El marco de retención elástico puede ser omitido. Se muestran ejemplos de tales dispositivos en las **FIGS. 7 y 8**. En la **FIG. 7**, el dispositivo de administración de fármacos **700** incluye un cuerpo alargado **702** formado por un sistema matricial **724** (p. ej., fármaco disperso en matriz de silicona) y tiene una estructura de tubo anular elástica **712** que se extiende a lo largo de la longitud del cuerpo alargado. La estructura de tubo anular define una luz **714** que se extiende entre extremos opuestos, a través de una parte intermedia, del cuerpo alargado **702**. Del mismo modo, en la **FIG. 8**, el dispositivo de administración de fármacos **800** incluye un cuerpo alargado **802** formado por un sistema matricial **824** (p. ej., fármaco disperso en una matriz de silicona) y tiene una estructura de tubo anular elástica **812** que se extiende a lo largo de la longitud del cuerpo alargado. La estructura de tubo anular define una luz **814** que se extiende entre extremos opuestos, a través de una parte intermedia, del cuerpo alargado **802**. El dispositivo de administración de fármacos **800** incluye además una capa de pared exterior **826** que cubre al menos la parte intermedia del cuerpo alargado **802**. La capa de la pared exterior **826** es elásticamente deformable con el sistema matricial **824** y puede ser una estructura de tubo anular, por ejemplo formada por silicona, poliuretano u otro material elastomérico permeable al agua y al fármaco.

En estas realizaciones, los sistemas matriciales **724** y **824** pueden estar formados por un fármaco y una silicona adecuada (u otro material polimérico elástico biocompatible) para impulsar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, p. ej., una silicona con alto durómetro. En tales casos, los lúmenes **714** y **814** pueden utilizarse para alojar temporalmente un marco de retención elástica durante el curado de la silicona. En una realización particularmente ventajosa, los lúmenes **714** y **814** se llenan con aire u otro gas biocompatible y luego se sellan en sus extremos. El gas atrapado facilita la flotabilidad del dispositivo en la orina en la vejiga, lo que puede ayudar a retener el dispositivo en la vejiga, y posiblemente promover más tolerancia, o imperceptibilidad del dispositivo por parte del paciente.

El fármaco seleccionado por una razón u otra puede no ser adecuado para dispersarse en una silicona con alto durómetro. En tales casos, puede ser deseable proporcionar un dispositivo de administración de fármacos en el que la silicona con alto durómetro se encuentre en un compartimiento separado de un compartimiento que contiene el fármaco, cuyo fármaco puede estar o no en un sistema matricial. Ejemplos de tales dispositivos se ilustran en las **FIGS. 9 y 10**.

Una realización de dicho dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención se muestra en la **FIG. 9**. El dispositivo de administración de fármacos **900** tiene un cuerpo alargado **902** que incluye tres lúmenes **914**, **922**, **930** que se extienden en la misma dirección entre los extremos del cuerpo alargado. La primera luz **914** se define en parte por una primera estructura tubular elástica, o tubo, **912**, y en parte, por una segunda estructura tubular elástica, o tubo, **920**. La primera luz **914** está cargada con un sistema matricial **924** (p. ej., un fármaco disperso en una matriz de silicona). La segunda luz **922** está definida por el segundo tubo **920** y está cargada con una silicona adecuada **928** (u otro material polimérico elástico biocompatible) para impulsar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, p. ej., una silicona con alto durómetro. En una realización, la silicona **928** tiene un valor de durómetro mayor que el material matricial del sistema matricial **924**. Los primer y segundo tubos **912** y **920** están acoplados entre sí, o formados integralmente entre sí, en una región a lo

largo de sus longitudes. La tercera luz **930** está definida en parte por una tercera estructura tubular elástica, o tubo, **932**, que también está acoplado o formado integralmente junto con los tubos **912** y/o **920** en una región a lo largo de sus longitudes, conectado en una posición fuera de los anillos de tubos **912** y **920**. En la realización ilustrada, los tubos **912**, **920** y **932** comparten una estructura de pared en la misma región. La tercera luz **930** se puede utilizar para alojar temporalmente un marco de retención elástica durante el curado de la silicona **928**. En una realización particularmente ventajosa, la luz **930** se llena con aire u otro gas biocompatible y luego se sella en sus extremos. El gas atrapado facilita la flotabilidad del dispositivo en la orina en la vejiga, lo que puede ayudar a retener el dispositivo en la vejiga, y posiblemente promueva aún más la tolerancia, o la imperceptibilidad, del dispositivo por parte del paciente.

La **FIG. 10** ilustra otra realización de un dispositivo de administración de fármacos no de acuerdo con la invención que tiene tres lúmenes. El dispositivo de administración de fármacos **1000** tiene un cuerpo alargado **1002** que incluye tres lúmenes **1014**, **1022**, **1030** que se extienden en la misma dirección entre los extremos del cuerpo alargado. La primera luz **1014** se define en parte por una primera estructura tubular elástica, o tubo, **1022**, y en parte por una segunda estructura tubular elástica, o tubo, **1020**. La primera luz **1014** está cargada con un sistema matricial **1024** (p. ej., un fármaco disperso en una matriz de silicona). La segunda luz **1022** está definida en parte por el segundo tubo **1020** y en parte por una tercera estructura tubular, o tubo, **1032**. La segunda luz **1022** está cargada con una silicona adecuada **1028** (u otro material polimérico elástico biocompatible) para impulsar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, p. ej., una silicona con alto durómetro. En una realización, la silicona **1028** tiene un valor de durómetro mayor que el material matricial del sistema matricial **1024**. Los primer, segundo y tercer tubos **1012**, **1020** y **1032** están acoplados entre sí, o formados integralmente entre sí, en una o más regiones a lo largo de sus longitudes, con el tubo **1032** conectado a una posición dentro de los anillos de los tubos **1012** y **1020**. La tercera luz **1030** se puede utilizar para alojar temporalmente un marco de retención elástica durante el curado de la silicona **1028**. En una realización particularmente ventajosa, la luz **1030** se llena con aire u otro gas biocompatible y luego se sella en sus extremos. El gas atrapado facilita la flotabilidad del dispositivo en la orina en la vejiga, lo que puede ayudar a retener el dispositivo en la vejiga, y posiblemente promueva aún más la tolerancia, o la imperceptibilidad, del dispositivo por parte del paciente.

Cuando los dispositivos **900** y **1000** funcionan *in vivo*, el fármaco se dispersa desde el sistema matricial **924**, **1024** y a través de la pared del tubo **912**, **1012**, que está formado por un material elastomérico permeable al agua y al fármaco.

En una realización alternativa, el sistema matricial **924**, **1024** se reemplaza con el fármaco en otra forma, que puede no incluir un material matricial. Por ejemplo, el fármaco puede estar en forma de polvo, o en una forma conformada, como una película, que se puede insertar en la luz.

En funcionamiento de las realizaciones del dispositivo mostradas en las **FIGS. 5-8**, el fármaco se dispersa desde la superficie cilíndrica de los sistemas matriciales (y en el caso de los dispositivos de las **FIGS. 6 y 8**, también se dispersa a través de una capa de pared exterior). Con algunos fármacos y sistemas matriciales, puede ser deseable aumentar el área superficial del sistema matricial para alterar las características de liberación del fármaco. Sin embargo, los dispositivos, particularmente los dispositivos intravesicales destinados a ser insertables a través de la uretra, tienen limitaciones generales de tamaño. Por consiguiente, los sistemas matriciales pueden diseñarse con un área superficial exterior aumentada sin aumentar la dimensión máxima de la sección transversal. Ejemplos no limitativos de tales cuerpos alargados no cilíndricos se ilustran en las **FIGS. 11-13**. El dispositivo **1102** está formado por un sistema matricial **1124** que incluye una luz **1114** que se extiende entre los extremos del cuerpo alargado. El dispositivo **1202** está formado por un sistema matricial **1224** que incluye una luz **1214** que se extiende entre los extremos del cuerpo alargado. El dispositivo **1302** está formado por un sistema matricial **1324** que incluye una luz **1314** que se extiende entre los extremos del cuerpo alargado. Se prevén otras formas. La luz **1114**, **1214**, **1314** puede contener un marco de retención (no de acuerdo con la invención), un gas atrapado o una silicona adecuada (u otro material polimérico elástico biocompatible) para impulsar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, p. ej., una silicona con alto durómetro. Los dispositivos **1102**, **1202**, **1302** opcionalmente pueden incluir además una capa de pared exterior (no mostrada) sobre el sistema matricial **1124**, **1224**, **1324**.

La longitud del cuerpo alargado de los dispositivos descritos anteriormente puede seleccionarse dependiendo de una serie de factores que incluyen el sitio específico de utilización, la vía de inserción, el fármaco, el régimen de dosificación y la aplicación terapéutica del dispositivo. En una realización, el cuerpo alargado tiene de 10 cm a 15 cm de longitud. En realizaciones, el material polimérico utilizado para formar el cuerpo alargado, al menos en parte, puede ser elástico o flexible para permitir mover el dispositivo entre una forma relativamente enderezada y una forma de retención. El cuerpo alargado puede estar formado por material o materiales elásticos que tengan el módulo o la constante de resorte necesarios para impulsar el dispositivo a una forma de retención.

Sistema matricial

El sistema matricial incluye uno o más fármacos dispersos en una silicona u otro material de matriz polimérica adecuado. El sistema matricial puede incluir además o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

conocidos en la técnica. La cantidad de fármaco en el sistema matricial puede variar. En una realización, el fármaco está presente en el sistema matricial en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso. Por ejemplo, puede estar entre 5 % y 20 % o entre 5 % y 15 % en peso del sistema matricial. También son posibles cantidades menores o mayores de fármaco, dependiendo, por ejemplo, del fármaco y del material polimérico.

5

Material matricial

En una realización preferida, el material de la matriz polimérica se selecciona para ser uno que se puede mezclar con el fármaco y la configuración de la forma (p. ej., curado) con un efecto nocivo insignificante o nulo sobre el fármaco. El material de matriz polimérica es un elastómero biocompatible. Los ejemplos no limitantes incluyen siliconas y poliuretanos. En una realización preferida, la silicona u otro material matricial es uno que puede curarse a temperatura ambiente o cerca de la misma, p. ej., desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 30 °C. En otra realización, que puede ser adecuada con algunos fármacos, la silicona u otro material matricial es uno que puede curarse a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 65 °C o menos. En una realización preferida, la silicona u otro material matricial se cura utilizando un sistema de curado con platino, que ventajosamente no produce ningún material extraíble, en comparación con un sistema de curado con peróxido.

10

15

En algunas realizaciones, la silicona u otro material matricial tiene un valor de durómetro de 45 Shore A a 88 Shore A. En una realización preferida, la silicona u otro material matricial tiene un alto valor de durómetro, como se ha definido anteriormente.

20

El material matricial puede ser bioerosionable o no bioerosionable. Como se utiliza en la presente memoria, el término "bioerosionable" significa que el material se degrada *in vivo* por disolución, hidrólisis enzimática, erosión, resorción o una combinación de los mismos. Ejemplos de materiales no bioerosionables incluyen poli(éteres), poli(acrilatos), poli(metacrilatos), poli(vinilpirrolidonas), poli(vinilacetatos), poli(uretanos), celulosas, acetatos de celulosa, poli(siloxanos), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno) y otros polímeros fluorados, poli(siloxanos) y copolímeros de los mismos. Los ejemplos de materiales bioerosionables incluyen poli(amidas), poli(ésteres), poli(éster amidas), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), polifosfazenos, pseudo poli(aminoácidos), poli(glicerol-sebacato), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos lácticos-co-glicólicos), poli(caprolactonas), derivados de poli(caprolactona) (PC), poli(éster amidas a base de amino alcohol) (PEA) y poli(octano-citrato de diol) (POC). Los polímeros a base de PC pueden requerir agentes de reticulación adicionales tales como diisocianato de lisina o 2,2-bis(ε-caprolacton-4-il)propano para obtener propiedades elastoméricas.

25

30

En realizaciones en las que el cuerpo alargado incluye una o más estructuras de pared, p. ej., tubos, las estructuras de pared pueden formarse a partir del mismo material polimérico elástico o material polimérico elástico diferente que el material matricial descrito anteriormente. En realizaciones en las que una estructura de pared se coloca sobre el fármaco o el sistema matricial, de modo que la liberación del fármaco al paciente ha de pasar a través de la estructura de la pared o una parte, por lo tanto, entonces la estructura de la pared está formada preferentemente por un material permeable al agua y al fármaco. En una realización preferida, la pared o paredes que definen uno o más lúmenes en el cuerpo alargado están formadas por una silicona.

35

40

Fármaco

El fármaco puede incluir esencialmente cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico, como uno que sería útil para administrar localmente a la vejiga o regionalmente a otro sitio del tejido genitourinario. Como se utiliza en la presente memoria, el término "fármaco" con referencia a cualquier fármaco específico descrito en la presente memoria incluye sus formas alternativas, tales como formas de sal, formas de ácido libre, formas de base libre e hidratos. El fármaco puede ser un fármaco de molécula pequeña o un producto biológico. El fármaco puede ser un metabolito. Los excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica pueden incluirse con el fármaco en el sistema matricial.

45

50

El fármaco se puede dispersar en el material biocompatible en varias formas. Puede estar en forma de polvo o gránulos, por ejemplo. El fármaco y el material de matriz polimérica se pueden mezclar utilizando cualquier proceso y equipo adecuado conocido en la técnica. El fármaco se puede dispersar en el material de matriz polimérica de manera homogénea o heterogénea.

55

En algunas realizaciones, el fármaco es un fármaco de alta solubilidad. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alta solubilidad" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad por encima de aproximadamente 10 mg/ml de agua a 37 °C. En otras realizaciones, el fármaco es un fármaco de baja solubilidad. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "baja solubilidad" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de agua a 37 °C. La solubilidad del fármaco puede verse afectada, al menos en parte, por su forma. Por ejemplo, un fármaco en forma de sal soluble en agua puede tener una alta solubilidad, mientras que el mismo fármaco en forma de base puede tener una baja solubilidad.

60

En una realización, los dispositivos proporcionan alivio del dolor al paciente. Se puede utilizar varios agentes anestésicos, agentes analgésicos y combinaciones de los mismos. En realizaciones, el dispositivo administra uno o

65

más agentes anestésicos. El agente anestésico puede ser un análogo de la cocaína. En realizaciones, el agente anestésico es una aminoamida, un aminoéster, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos de aminoamidas o anestésicos de clase amida incluyen articaína, bupivacaína, carticaína, cincocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Los ejemplos representativos de los aminoésteres o anestésicos de clase éster incluyen amilocaína, benzocaína, butacaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometilamina, dimetocaína, hexilcaína, larocaína, meprilcaína, metabutoxicaína, ortocaína, piperocaína, procaína, proparacaína, propoxicaína, proximetaína, risocaína y tetracaína. Estos anestésicos son normalmente bases débiles y pueden formularse como una sal, tal como una sal de hidrocloreto, para hacerlos solubles en agua, aunque los anestésicos también se pueden utilizar en forma de base libre o hidrato. También se pueden utilizar otros anestésicos, tales como lortocaína. El fármaco también puede ser un compuesto antimuscarínico que exhibe un efecto anestésico, tal como oxibutinina o propiverina. El fármaco también puede incluir otros fármacos descritos en la presente memoria, solo o en combinación con un agente anestésico.

En ciertas realizaciones, el agente analgésico incluye un opioide. Ejemplos representativos de agonistas opioides incluyen alfentanilo, aliprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfin, dextromoramide, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenzocina, fenoperidina, pimínodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Se contemplan otros fármacos opioides, tales como los agonistas de los receptores opioides μ , κ , δ y nocicepción.

Los ejemplos representativos de otros agentes adecuados para aliviar el dolor incluyen agentes tales como alcohol salicílico, clorhidrato de fenazopiridina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina y naproxeno.

En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se utiliza para tratar afecciones inflamatorias tales como cistitis intersticial, cistitis por radiación, síndrome de vejiga dolorosa, prostatitis, uretritis, dolor postquirúrgico y cálculos renales. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos para estas afecciones incluyen lidocaína, glicosaminoglicanos (p. ej., sulfato de condroitina, sulodexida), polisulfato de pentosano sódico (PPS), dimetilsulfóxido (DMSO), oxibutinina, mitomicina C, heparina, flavoxato, ketorolac o una combinación de los mismos. Para los cálculos renales, los fármacos pueden seleccionarse para tratar el dolor y/o para promover la disolución de los cálculos renales.

Otros ejemplos no limitativos de fármacos que pueden utilizarse en el tratamiento de la IC incluyen antagonistas del anticuerpo monoclonal (MAB) del factor de crecimiento nervioso, tal como Tanezumab, y moduladores del canal de calcio α -2- δ , como PD-299685 o gabapentina.

Otros tratamientos para el cáncer intravesical incluyen moléculas pequeñas, tales como apaziquona, adriamicina, AD-32, doxorubicina, doxetaxel, epirubicina, gemcitabina, HTI-286 (análogo de hemiasterlina), idarubicina, ácido γ -linolénico, mitozantrona, meglumina y tiotepa; moléculas grandes, tales como macrófagos activados, células T activadas, EGF-dextrano, HPC-doxorubicina, IL-12, IFN- α 2b, IFN- γ , α -lactoalbúmina, adenovector p53, TNF α ; combinaciones, tales como epirubicina + BCG, IFN + farmarubicina, doxorubicina + 5-FU (oral), BCG + IFN, y toxina Pertussis + cistectomía; células activadas, tales como macrófagos y células T; infusiones intravesicales tales como IL-2 y doxorubicina; quimiosensibilizadores, tales como BCG + antifirínolíticos (ácido parametilbenzoico o ácido aminocaproico) y doxorubicina + verapamil; agentes de diagnóstico/imagen, tales como hexilaminolevulinato, ácido 5-aminolevulínico, yododexiuridina, HMFG1 Mab + Tc99m; y agentes para el manejo de la toxicidad local, tales como formalina (cistitis hemorrágica).

En una realización, el dispositivo de administración de fármacos se utiliza en asociación con la colocación de un endoprótesis vascular ureteral, tal como para tratar el dolor, la urgencia urinaria o la frecuencia urinaria que resulta de la colocación de la endoprótesis vascular ureteral. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos para dicho tratamiento incluyen anti-muscarínicos, bloqueadores beta, narcóticos y fenazopiridina, entre otros.

El dispositivo de administración de fármacos se puede utilizar, por ejemplo, para tratar la incontinencia, la frecuencia o la urgencia urinaria, incluida la incontinencia de urgencia y la incontinencia neurogénica, así como la trigonitis. Los fármacos que se pueden utilizar incluyen agentes anticolinérgicos, agentes antiespasmódicos, agentes antimuscarínicos, agonistas β -2, adrenérgicos α , anticonvulsivos, inhibidores de la captación de norepinefrina, inhibidores de la captación de serotonina, bloqueadores de los canales de calcio, abridores del canal de potasio y relajantes musculares. Entre los ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento de la incontinencia se incluyen oxibutinina, S-oxibutinina, emepironio, verapamil, imipramina, flavoxato, atropina, propantelina, tolteradina, rociverina, clenbuterol, darifenacina, terodilina, trospio, hiosciamina, propiverina,

desmopresina, vamicamida, bromuro de clidinio, diciclomina HCl, glicopirrolato de aminoalcohol éster, bromuro de ipratropio, bromuro de mepenzolato, bromuro de metescopolamina, hidrobromuro de escopolamina, bromuro de iotropio, fumarato de fesoterodina, YM-46303 (Yamanouchi Co., Japón), lanperisona (Nippon Kayaku Co., Japón), inaperisona, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japón/Italia), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Japón), Z D-6169 (Zeneca Co., Reino Unido) y yoduro de estilonio.

En otra realización, el dispositivo de administración de fármacos se utiliza para tratar el cáncer del tracto urinario, tal como el cáncer de vejiga y el cáncer de próstata. Los fármacos que se pueden utilizar incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, o una combinación de los mismos. Los ejemplos representativos de fármacos que pueden ser adecuados para el tratamiento del cáncer del tracto urinario incluyen la vacuna de Bacillus Calmette Guérin (BCG), cisplatino, doxorubicina, valrubicina, gemcitabina, pared complejo de celular micobacteriana-ADN (MCC), metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina fluorouracilo, leuprolida, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (es decir, un SERM, como tamoxifeno), toxinas botulínicas y ciclofosfamida. El fármaco puede ser un agente biológico y puede comprender un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de TNF, una anti-leucina o similares. El fármaco también puede ser un inmunomodulador, tal como un agonista de TLR, que incluye imiquimod u otro agonista de TLR7. El fármaco también puede ser un inhibidor de la quinasa, tal como un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3), un inhibidor de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), o un inhibidor de la proteína quinasa activada por el mitógeno (MAPK), entre otros o combinaciones de los mismos. Otros ejemplos incluyen celecoxib, erlotinib, gefitinib, paclitaxel, polifenón E, valrubicina, neocarzinostatina, apaziquona, Belinostat, mebuto de Ingenol, urocidina (MCC), proxinio (VB 4845), BC 819 (BioCancell Therapeutics), hemocianina de Megathura crenulata, LOR 2040 (Lorus Therapeutics), ácido urocánico, OGX 427 (OncoGenex) y SCH 721015 (Schering-Plough). El tratamiento farmacológico se puede combinar con una radiación convencional o una terapia quirúrgica dirigida al tejido canceroso.

En otra realización, el dispositivo de administración de fármacos se utiliza para tratar infecciones que afectan la vejiga, la próstata y la uretra. Se pueden administrar antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, antiprotosarios, antisépticos, antivirales y otros agentes antiinfecciosos para el tratamiento de dichas infecciones. Entre los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de infecciones se incluyen mitomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, metanamina, nitrofurantoína, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprima, sulfonamidas, trimetoprim sulfamtozazol, eritromicina, doxiciclina, metronidazol, tetraciclina, kanamicina, penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos.

En otras realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se utiliza para tratar la fibrosis de un sitio genitourinario, como la vejiga o el útero. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de fibroides incluyen pentoxifilina (análogo de xantina), antiTNF, agentes antiTGF, análogos de GnRH, progestinas exógenas, antiprogestinas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, danazol y AINEs.

El dispositivo de administración de fármacos también se puede utilizar para tratar la vejiga neurogénica. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de la vejiga neurogénica incluyen analgésicos o anestésicos, tales como lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, articaína y ropivacaína; anticolinérgicos; antimuscarínicos tales como oxibutinina o propiverina; un vaniloide, tal como capsaicina o resiniferatoxina; antimuscarínicos, tales como los que actúan sobre el receptor muscarínico de acetilcolina M3 (mAChRs); antiespasmódicos que incluyen agonistas GABA_B como baclofeno; toxinas botulínicas; capsaicinas; antagonistas alfa-adrenérgicos; anticonvulsivos; inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como amitriptilina; y antagonistas del factor de crecimiento nervioso. En diversas realizaciones, el fármaco puede ser uno que actúe sobre aferentes de vejiga o uno que actúe sobre la transmisión colinérgica eferente, como se describe en Reitz *et al.*, Spinal Cord 42: 267-72 (2004).

En una realización, el fármaco se selecciona entre los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debido a la hiperactividad del detrusor neurológico y/o el detrusor poco compatible. Los ejemplos de estos tipos de fármacos incluyen fármacos relajantes para la vejiga (p. ej., oxibutinina, (agente antimuscarínico con una pronunciada actividad relajante muscular y actividad anestésica local), propiverina, imipratropio, tiotropio, trospio, terodilina, tolterodina, propantelina, oxifrenclimina, flavoxato y antidepresivos tricíclicos; fármacos para bloquear los nervios que inervan la vejiga y la uretra (p. ej., vaniloides (capsaicina, resiniferatoxina), toxina botulínica A); o fármacos que modulan la fuerza de contracción del detrusor, el reflejo miccional, la disinergia del esfínter detrusor (p. ej., agonistas de GABA_B (baclofeno), benzodiazapinas). En otra realización, el fármaco se selecciona entre los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debido a la deficiencia del esfínter neurológico. Los ejemplos de estos fármacos incluyen agonistas alfa adrenérgicos, estrógenos, agonistas beta adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina). En otra realización, el fármaco se selecciona entre los conocidos para facilitar el vaciado de la vejiga (p. ej., antagonistas alfa adrenérgicos (fentolamina) o colinérgicos). En otra realización, el fármaco se selecciona entre los fármacos anticolinérgicos (p. ej., diciclomina), bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., verapamilo) alcaloides de tropano (p. ej., atropina, escopolamina), nociceptina/orfanina FQ y betanecol (p. ej., agonista de muscarina m3, éster de colina).

Marco de retención elástica

Como se ha descrito anteriormente, algunos dispositivos de administración de fármacos incluyen un alambre elástico, es decir, un marco de retención elástica, para impulsar el cuerpo alargado del dispositivo a una forma de retención enrollada.

El marco de retención elástica es operable para impartir elasticidad a la estructura del dispositivo, de manera que el dispositivo es deformable elásticamente entre una forma de retención y una forma relativamente enderezada. En una realización, el marco de retención elástica está impulsado (es decir, asume naturalmente) para tener una forma de retención enrollada, y puede manipularse en la forma relativamente enderezada para su inserción en el cuerpo, y luego vuelve a la forma de retención al insertarlo en la vejiga u otra cavidad corporal en un paciente. El marco de retención elástica en la forma relativamente enderezada puede tener una forma para la inserción en el cuerpo a través del canal de trabajo de un instrumento de utilización, como un catéter o cistoscopio. Para lograr esta funcionalidad, el marco de retención elástica tiene un límite elástico, un módulo y/o una constante de resorte seleccionados para impedir que el dispositivo adquiera la forma relativamente enderezada una vez que se utiliza en el paciente. Dicha configuración puede limitar o prevenir la expulsión accidental del dispositivo del cuerpo bajo las fuerzas esperadas. Por ejemplo, el dispositivo puede retenerse en la vejiga durante la micción o la contracción del músculo detrusor. Varios ejemplos de marcos de retención elástica se describen en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2009/0149833 y en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2011/0152839.

El marco de retención elástica puede estar formado de cualquier material elástico eficaz para impartir un módulo adecuado o constante de resorte al cuerpo alargado, y por ende al dispositivo. El alambre elástico se puede formar a partir de una aleación superelástica, tal como nitinol u otra aleación superelástica.

En realizaciones, el marco de retención elástica puede estar en una forma que tenga una constante de resorte suficientemente alta para retener el dispositivo dentro de una cavidad corporal, tal como la vejiga. Se puede utilizar un material de alto módulo, o un material de bajo módulo. Especialmente cuando se utiliza un material de módulo bajo, el marco de retención elástica puede tener un diámetro y/o forma que proporcione una constante de resorte sin la cual el marco se deformaría significativamente bajo las fuerzas de la micción. Por ejemplo, el marco de retención elástica puede incluir uno o más devanados, bobinas, espirales o combinaciones de los mismos, diseñados específicamente para lograr una constante de resorte deseable, como una constante de resorte en el intervalo de aproximadamente 3 N/m a aproximadamente 60 N/m, o más particularmente, en el intervalo de aproximadamente 3,6 N/m a aproximadamente 3,8 N/m. Un marco de retención elástica que asume una forma de pretzel puede ser relativamente resistente a las fuerzas de compresión. La forma del pretzel comprende esencialmente dos subcírculos, cada uno con su propio arco más pequeño y compartiendo un arco más grande común. Cuando la forma del pretzel se comprime por primera vez, el arco más grande absorbe la mayor parte de la fuerza compresiva y comienza a deformarse, pero con la compresión continua, los arcos más pequeños se superponen y, posteriormente, los tres arcos resisten la fuerza compresiva. La resistencia a la compresión del dispositivo en su conjunto aumenta una vez que los dos subcírculos se superponen, lo que impide el colapso y la anulación del dispositivo cuando la vejiga se contrae durante la micción.

Otras características del dispositivo

El dispositivo de administración de fármacos también puede incluir una cadena de recuperación para facilitar la extracción de un dispositivo del paciente, tal como en los casos en los que el dispositivo no es reabsorbible o si no es necesario retirarlo. Por ejemplo, la cadena de recuperación puede extenderse (o ser extensible selectivamente) desde la uretra del paciente para facilitar la extracción manual del dispositivo que reside en la vejiga del paciente.

En una realización, el dispositivo incluye al menos una parte o estructura radiopaca para facilitar la detección o visualización (p. ej., mediante imágenes de rayos X o fluoroscopia) del dispositivo por parte de un médico como parte del procedimiento de implantación, inserción o recuperación. En una realización, el dispositivo está construido, al menos en parte, de un material que incluye un material de relleno radioopaco, tal como sulfato de bario u otro material radioopaco conocido en la técnica. La fluoroscopia se puede utilizar durante la utilización y/o recuperación del dispositivo al proporcionar imágenes precisas en tiempo real de la posición y orientación del dispositivo al profesional que realiza el procedimiento.

Métodos para fabricar el dispositivo

Los dispositivos descritos en la presente memoria pueden fabricarse generalmente ensamblando el fármaco y los materiales poliméricos, y opcionalmente un marco de retención elástica.

El método incluye proporcionar un tubo anular, polimérico, elástico y alargado que tiene una luz alargada que se extiende entre los extremos del tubo; preparar un sistema matricial fluido que comprende un fármaco disperso en un material de silicona (u otro material elastomérico o precursor adecuado); inyectar el sistema matricial fluido en la luz alargada; formar el tubo polimérico alargado, con el sistema matricial fluido en el mismo, en una forma enrollada de

retención de vejiga; y curar el sistema matricial fluido en un sistema matricial sólido y elástica para impulsar el tubo alargado a la forma enrollada de retención de vejiga. El tubo anular puede ser silicona, producido por un proceso de extrusión conocido en la técnica. La silicona del sistema matricial puede curarse a una temperatura de 15 °C a 30 °C, opcionalmente utilizando un sistema de curado con platino conocido en la técnica. Otros materiales y sistemas de curado que pueden ser adecuados también se conocen en la técnica. El tubo polimérico elástico alargado puede incluir además una segunda luz alargada que se extiende a través del tubo. Esa segunda luz puede llenarse opcionalmente con un gas (p. ej., aire) y luego sellarse en sus extremos. La segunda luz también puede cargarse opcionalmente con un marco de retención elástica, tal como un alambre de nitinol u otro cable superelástico, y luego sellarse para mantener el marco en el interior de la luz. En otra realización, la segunda luz se puede llenar con silicona con alto durómetro, sin el fármaco, que luego se cura en una forma sólida y elástica eficaz para impulsar el tubo alargado a la forma enrollada de retención de vejiga, por ejemplo, cuando el sistema matricial del fármaco no es tan eficaz.

En algunas realizaciones, se puede utilizar un marco de retención elástica para mantener la forma del material matricial fluido, la forma de la silicona fluida (sin fármaco), o ambos, durante el curado del material matricial, silicona u otro material elastomérico que proporciona la forma de retención enrollada. En realizaciones particulares, el marco de retención elástica se inserta temporalmente en una luz separada, es decir, uno que no contiene un material en proceso de curado. En otra realización, la forma del material fluido se mantiene durante el curado manteniéndose temporalmente en un molde u otra estructura de soporte rígida.

En otra realización no de acuerdo con la invención, el método para fabricar un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical incluye proporcionar un cuerpo de dispositivo que tiene un depósito de fármacos y un tubo polimérico elástico alargado que tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto y una parte intermedia entre los extremos, en el que la parte intermedia comprende primer y segundo lúmenes alargados que se extienden entre los primer y segundo extremos; cargar un fármaco en la primera luz alargada; inyectar un material de silicona fluida en la segunda luz alargada; formar el tubo polimérico alargado, con la silicona fluida en su interior, en una forma enrollada de retención de vejiga; y luego curar el material de silicona fluida en un material de silicona sólida y elástica para impulsar el cuerpo del dispositivo a la forma enrollada de retención de vejiga. El fármaco se puede cargar en la primera luz en forma fluidizada o en forma sólida. Una forma fluidizada puede solidificarse posteriormente dentro de la primera luz.

La formación de un marco de retención elástica puede incluir formar un alambre elástico de, por ejemplo, una aleación superelástica o material con memoria de forma y "programar" el alambre elástico para que asuma naturalmente una forma relativamente expandida. El tratamiento térmico se puede utilizar para programar el alambre elástico para que asuma la forma expandida. Por ejemplo, el marco de retención elástica puede formarse formando el alambre elástico en una forma enrollada (p. ej., "pretzel") y tratando térmicamente el alambre elástico a una temperatura superior a 500 °C durante un periodo de más de cinco minutos. En realizaciones en las que el marco de retención elástica comprende un elastómero de alto módulo, la etapa que consiste en formar el marco de retención puede comprender formar uno o más devanados, bobinas, bucles o espirales en el marco para que el marco funcione como un resorte. Por ejemplo, el marco de retención puede formarse por extrusión, moldeo por inyección de líquido, moldeo por transferencia o moldeo por inserción, entre otros. Se pueden utilizar técnicas similares para formar un cuerpo alargado capaz de asumir una forma de retención sin estar asociado con un marco de retención.

Asociar el cuerpo alargado con el marco de retención elástica puede incluir insertar el marco de retención en una luz del cuerpo alargado o fijar el marco de retención elástica a una superficie exterior del cuerpo alargado por medio de un adhesivo, banda elástica o sujetador mecánico.

Algunas etapas o subetapas del método para fabricar un dispositivo de administración de fármacos pueden realizarse en otras órdenes o simultáneamente.

Uso y aplicaciones de los dispositivos de administración de fármacos

En realizaciones, los dispositivos de administración de fármacos descritos en la presente memoria se utilizan para administrar uno o más fármacos a un paciente en necesidad del mismo. Como se utiliza en la presente memoria, el término "paciente" se refiere principalmente a un adulto o niño humano, pero también puede incluir otros animales mamíferos adecuados, por ejemplo, en un ensayo preclínico o en atención veterinaria. Ventajosamente, los métodos permiten la administración local y continua de uno o más fármacos en el cuerpo en cantidades terapéuticamente eficaces durante un periodo prolongado.

El dispositivo puede implantarse, insertarse o utilizarse en cualquier sitio deseado, incluso en la vejiga urinaria u otra cavidad corporal o luz de un paciente en necesidad del mismo. Los dispositivos de administración de fármacos proporcionados en la presente memoria también pueden configurarse para la implantación subcutánea, intramuscular, intraocular, intraperitoneal y/o intrauterina. Posteriormente, el dispositivo puede liberar uno o más fármacos para el tratamiento de una o más afecciones, localmente a uno o más tejidos en el sitio de utilización y/o regionalmente a otros tejidos distales del sitio de utilización. Posteriormente, el dispositivo se puede recuperar, reabsorber, excretar o alguna combinación de los mismos.

En un ejemplo, el dispositivo se inserta en un paciente pasando el dispositivo de administración de fármacos a través de un instrumento de utilización y liberando el dispositivo del instrumento de utilización al cuerpo. En los casos en que el dispositivo se inserta en una cavidad corporal como la vejiga, el dispositivo adquiere una forma de retención una vez que el dispositivo emerge del instrumento de utilización hacia la cavidad.

Una vez insertado, el dispositivo puede liberar el fármaco, por ejemplo, mediante la difusión del fármaco desde el sistema matricial. El dispositivo puede proporcionar una liberación prolongada, continua, intermitente o periódica de una cantidad deseada de fármaco durante un periodo de tiempo deseado, predeterminado. En realizaciones, el dispositivo puede administrar la dosis deseada de fármaco durante un periodo prolongado, tal como 12 horas, 24 horas, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días o 20, 25, 30, 45, 60 o 90 días, o más. En una realización, el fármaco se libera de forma continua durante un periodo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 30 días en una cantidad terapéuticamente eficaz. La tasa de administración y la dosificación del fármaco se pueden seleccionar en función del fármaco que se administra y la enfermedad o afección que se está tratando.

En los casos en que el dispositivo se inserta en la vejiga, el dispositivo se puede utilizar en un procedimiento independiente o junto con otro procedimiento urológico u otro procedimiento o cirugía, ya sea antes, durante o después del otro procedimiento. El dispositivo puede liberar uno o más fármacos que se administran a los tejidos locales y/o regionales para terapia o profilaxis, ya sea de forma perioperatoria, postoperatoria o ambas.

En una realización, el dispositivo está configurado para la inserción por vía intravesical para su uso en la administración local de uno o más fármacos en la vejiga para tratar la cistitis intersticial, la cistitis por radiación, el dolor pélvico, el síndrome de vejiga hiperactiva, el cáncer de vejiga, la vejiga neurogénica, la vejiga neuropática o no neuropática, disfunción del esfínter, infección, dolor postquirúrgico u otras enfermedades, trastornos y afecciones tratadas con fármacos administrados en la vejiga. El dispositivo puede administrar fármacos que mejoran la función de la vejiga, tal como la capacidad de la vejiga, el cumplimiento y/o la frecuencia de las contracciones no inhibidas, que reducen el dolor y el malestar en la vejiga u otras áreas cercanas, o que tienen otros efectos, o combinaciones de los mismos. El dispositivo utilizado en la vejiga también puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más fármacos a otros sitios genitourinarios en el cuerpo, como otras ubicaciones dentro de los sistemas urológicos o reproductivos del cuerpo, incluyendo uno o ambos riñones, la uretra, uno o ambos de los uréteres, el pene, los testículos, una o ambas vesículas seminales, uno o ambos de los conductos deferentes, uno o ambos de los conductos eyaculatorios, la próstata, la vagina, el útero, uno o ambos ovarios, o una o ambas trompas de Falopio, entre otros o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical se puede utilizar en el tratamiento de cálculos renales o fibrosis, disfunción eréctil, entre otras enfermedades, trastornos y afecciones.

En algunas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se utiliza en la vejiga de un paciente para la administración regional de fármacos a uno o más sitios genitourinarios cercanos. El dispositivo puede liberar el fármaco localmente a la vejiga y regionalmente a otros sitios cercanos a la vejiga. Dicha administración puede proporcionar una alternativa a la administración sistémica, que puede conllevar efectos secundarios indeseables o dar como resultado una biodisponibilidad insuficiente del fármaco.

La presente invención se puede entender mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1 - Fabricación de prototipo de dispositivo de silicona en forma de bobina (ejemplo de referencia)

Se formaron dos cuerpos de dispositivo diferentes a partir de tubos de silicona de doble luz. Cada uno de los tubos tenía una gran luz (con un diámetro interno de 2,64 mm) y una pequeña luz (con un diámetro interno de 0,51 mm). Cada uno de los tubos tenía un espesor de pared de 0,2 mm y era deformable elásticamente. La gran luz de los tubos de silicona de doble luz se llenó esencialmente por inyección con una silicona: una gran luz con MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) que tiene un durómetro (dureza) de 50 Shore A, y la otra gran luz con MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA) que tiene un durómetro (dureza) de 55 (000) Shore A. La silicona inyectada se curó a 37 °C durante aproximadamente 3 días y los tubos se mantuvieron en forma recta. Luego, se insertó un alambre de nitinol que tenía una forma enrollada bioval y que tenía un diámetro de 0,011 pulgadas (aproximadamente 0,27 mm) en cada luz pequeña para impartir una forma enrollada a los tubos de silicona.

Ejemplo 2 - Fabricación de un dispositivo de administración de fármacos de silicona en forma de bobina (ejemplo de referencia)

En un ejemplo profético, el método descrito en el Ejemplo 1 se repetirá, excepto que el MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) y el MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA) se mezclarán con un fármaco para formar un sistema matricial fluido antes de ser inyectado en la gran luz de los tubos de silicona. La estructura alargada y elástica resultante que comprende un sistema matricial de fármacos sería adecuada como dispositivo de administración de fármacos.

Ejemplo 3 - Fabricación de un prototipo de dispositivo de silicona en forma de bobina (ejemplo de referencia)

Se formaron dos cuerpos de dispositivo diferentes a partir de tubos de silicona de doble luz. Cada uno de los tubos tenía una gran luz (con un diámetro interno de 2,64 mm) y una pequeña luz (con un diámetro interno de 0,51 mm).
 5 Cada uno de los tubos tenía un espesor de pared de 0,2 mm y era deformable elásticamente. Primero, se insertó un alambre de nitinol que tenía una forma enrollada bioval y que tenía un diámetro de 0,011 pulgadas (aproximadamente 0,27 mm) en cada luz pequeña para impartir una forma bioval (enrollada) a los tubos de silicona. Luego, la gran luz de los tubos de silicona de doble luz se llenó esencialmente mediante inyección con una silicona:
 10 una gran luz con MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) y la otra gran luz con MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA). La silicona inyectada se curó luego a 37 °C durante aproximadamente 3 días con los tubos en forma de espiral. Se observó que cada tubo lleno de silicona curada y un alambre de nitinol (forma de alambre) de forma bioval posee características mecánicas adecuadas para funcionar como un dispositivo intravesical.

Ejemplo 4 - Fabricación de un dispositivo de administración de fármacos de silicona con forma de alambre adyacente (ejemplo de referencia)

En un ejemplo profético, el método descrito en el Ejemplo 3 se repetirá, excepto que el MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) y el MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA) se mezclarán con un fármaco para formar un sistema matricial fluido antes de ser inyectado en la gran luz de los tubos de silicona. La estructura alargada y elástica
 20 resultante que comprende un sistema matricial de fármacos sería adecuada como dispositivo de administración de fármacos.

Ejemplo 5 - Fabricación de un prototipo de dispositivo de silicona con forma de alambre central (ejemplo de referencia)

Se insertó un tubo de silicona con un diámetro interno de 0,020 pulgadas y un diámetro externo de 0,037 pulgadas (aproximadamente 0,93 mm) en la luz de un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) sacrificial 9G (Zeus, Standard Wall Tubing) con un diámetro interno de 0,118 pulgadas (aproximadamente 2,99 mm) y un espesor de pared de 0,020 pulgadas (aproximadamente 0,50 mm). Ambos extremos del tubo de silicona se extienden desde el tubo de PTFE. El espacio anular en la luz del tubo de PTFE fuera del tubo de silicona se llenó mediante inyección con
 30 silicona (MED-6015, NuSil, Carpinteria, CA), que luego se curó a 150 °C durante 30 minutos o a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego, el tubo de PTFE se retiró cortando y pelando, dejando el tubo de silicona embebido en el cuerpo definido por la silicona inyectada/curada. Acto seguido, se insertó una forma de alambre de nitinol de forma bioval con un espesor de 0,011 pulgadas (aproximadamente 0,27 mm) en el tubo de silicona para impartir una forma enrollada a la estructura alargada de silicona-silicona.
 35

Ejemplo 6 - Fabricación de un dispositivo de administración de fármacos de silicona con forma de alambre adyacente (ejemplo de referencia)

En un ejemplo profético, el método descrito en el Ejemplo 5 se repetirá, excepto que el MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) se mezclará con un fármaco para formar un sistema matricial fluido antes de ser inyectado en el espacio anular en la luz del tubo de PTFE. La estructura alargada y elástica resultante que comprende un sistema matricial de fármacos sería adecuada como dispositivo de administración de fármacos.

Ejemplo 7 - Fabricación de un prototipo de dispositivo de silicona conformado sin forma de alambre

Para construir un prototipo de dispositivo elástico, se utilizó un tubo de silicona de doble luz con un diámetro interno de gran luz de 1,52 mm, un diámetro interno de pequeña luz de 0,51 mm y un espesor de pared de 0,2 mm. Primero se insertó un alambre de nitinol de forma bioval con un espesor de 0,011 pulgadas (aproximadamente 0,27 mm) en la pequeña luz del tubo de silicona de doble luz, que impartió una forma de retención enrollada al tubo de silicona. Acto seguido, la gran luz del tubo de silicona de doble luz se llenó mediante inyección con silicona (MED-6019, NuSil, Carpinteria, CA) que tiene un durómetro de 75 Shore A. La silicona inyectada se curó a 150 °C durante
 50 aproximadamente 2 horas en la forma de retención enrollada. A continuación, se retiró el alambre de nitinol de pequeña luz, dejando el tubo de silicona en la forma de retención enrollada, impulsado por la silicona inyectada/curada.
 55

Este procedimiento se repitió luego con otros dos tubos de silicona de doble luz, cada uno con un diámetro interno (DI) de gran luz diferente: uno con un DI de 2,16 mm y otro con un DI de 2,64 mm.

Se observó que cada tubo lleno de silicona curada sin el alambre de nitinol (forma de alambre) posee características mecánicas adecuadas para funcionar como un dispositivo intravesical.

Ejemplo 8 - Fabricación de un dispositivo de administración de fármacos de silicona sin forma de alambre

En un ejemplo profético, el método descrito en el Ejemplo 7 se repetiría, excepto que el MED-6019 (NuSil, Carpinteria, CA) se mezclaría con un fármaco para formar un sistema matricial fluido antes de inyectarse en la gran

luz del tubo de silicona. La estructura alargada y elástica resultante que comprende un sistema matricial de fármacos sería adecuada como dispositivo de administración de fármacos.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical que comprende:

5 un cuerpo alargado formado por un sistema matricial de un fármaco disperso en una silicona, teniendo el cuerpo alargado un primer extremo, un segundo extremo opuesto, y una parte intermedia entre los primer y segundo extremos,
 en donde la silicona del sistema matricial se cura para impulsar el cuerpo alargado a una forma de retención enrollada, de manera que el dispositivo es elásticamente deformable entre una forma relativamente enderezada,
 10 adecuada para una inserción del dispositivo a través de la uretra y en la vejiga urinaria de un paciente, y la forma de retención enrollada que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga urinaria.

2. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además una luz adyacente al cuerpo alargado o que se extiende a través del mismo, extendiéndose la luz en una dirección desde el primer extremo al segundo extremo.

15 3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que la luz está definida por un tubo anular que está situado al menos parcialmente dentro del sistema matricial.

4. El dispositivo de la reivindicación 2, que comprende además una capa de pared exterior que cubre al menos la parte intermedia, en donde la capa de pared exterior comprende un material polimérico permeable al agua y a los fármacos.

5. El dispositivo de la reivindicación 4, en el que la luz está definida por un tubo anular que está formado por el material polimérico permeable al agua y a los fármacos.

25 6. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que la luz está llena de gas y sellada en sus extremos para promover la flotabilidad del dispositivo en la vejiga.

7. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además una capa de pared externa que cubre al menos la parte intermedia, en donde la capa de pared externa comprende un material polimérico permeable al agua y a los fármacos.

8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el fármaco comprende entre el 1 % y el 20 % en peso del sistema matricial.

35 9. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la silicona es una silicona con alto durómetro.

10. Un método para fabricar un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical que comprende:

40 proporcionar un tubo polimérico elástico alargado que tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto, y una parte intermedia entre los primer y segundo extremos, comprendiendo la parte intermedia una luz alargada que se extiende entre los primer y segundo extremos;
 preparar un sistema matricial fluido que comprende un fármaco disperso en un material de silicona;
 45 inyectar el sistema matricial fluido en la luz alargada;
 dar al tubo polimérico alargado, con el sistema matricial fluido en el mismo, una forma enrollada de retención de vejiga; y
 curar el sistema matricial fluido dando un sistema matricial sólido elástico para impulsar el tubo alargado a la forma enrollada de retención de vejiga, de manera que un dispositivo de administración de fármacos por vía
 50 intravesical, que comprende el sistema matricial sólido elástico, es elásticamente deformable entre una forma relativamente enderezada adecuada para una inserción del dispositivo a través de la uretra y la vejiga urinaria de un paciente y la forma de retención enrollada que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga urinaria.

11. El método de la reivindicación 10, en el que la silicona del sistema matricial se cura a una temperatura de 15 °C a 30 °C.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en el que el fármaco comprende entre el 1 % en peso y el 20 % en peso del sistema matricial.

60 13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la silicona es una silicona con alto durómetro.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el tubo polimérico elástico alargado comprende además una segunda luz alargada que se extiende entre los primer y segundo extremos.

65

15. El método de la reivindicación 14, en el que la segunda luz:
está llena de gas y sellada en sus extremos para promover la flotabilidad del dispositivo en la vejiga,
contiene un marco de retención elástica que comprende un alambre de nitinol u otro cable superelástico, o
contiene una silicona con alto durómetro sin el fármaco.

5

16. Un dispositivo de administración de fármacos por vía intravesical que comprende:

un cuerpo alargado formado por un sistema matricial de un fármaco disperso en un polímero elastomérico
biocompatible, teniendo el cuerpo alargado un primer extremo, un segundo extremo opuesto, y una parte
intermedia entre los primer y segundo extremos,
en donde el polímero del sistema matricial se cura para impulsar el cuerpo alargado a una forma de retención
enrollada, de modo que el dispositivo es elásticamente deformable entre una forma relativamente enderezada
adecuada para una inserción del dispositivo a través de la uretra y en la vejiga urinaria de un paciente y la forma
de retención enrollada que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga urinaria.

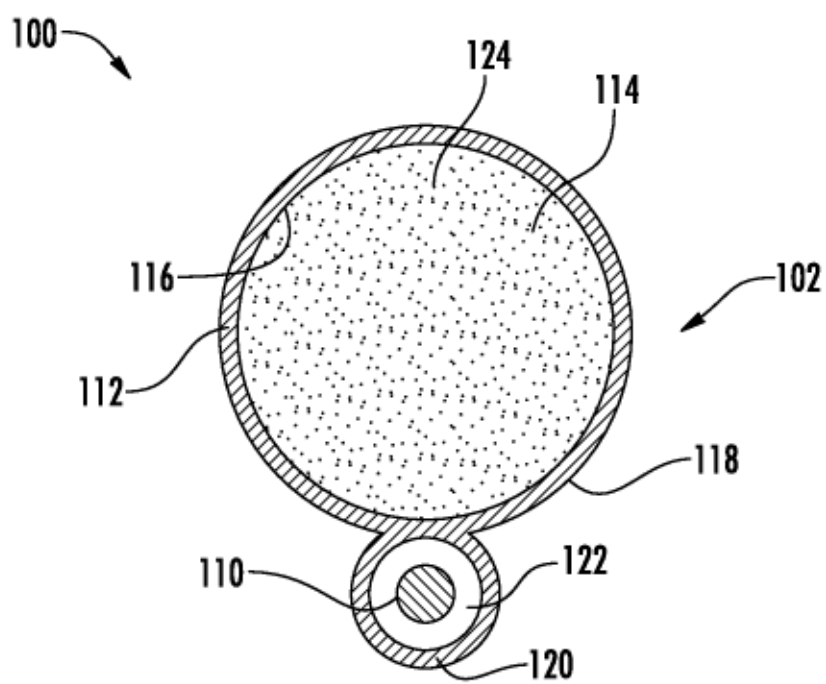
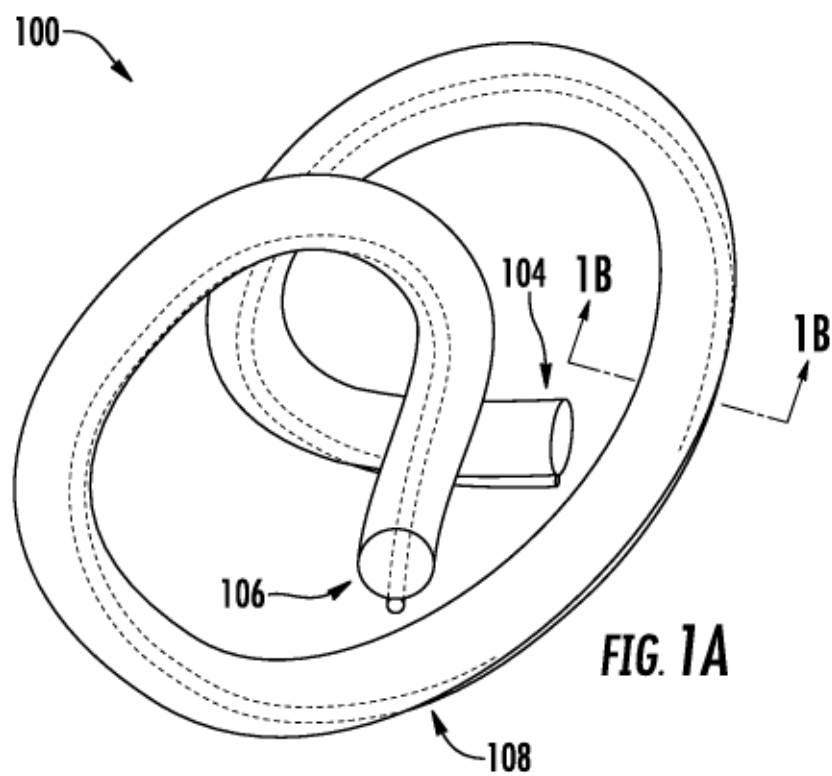
10

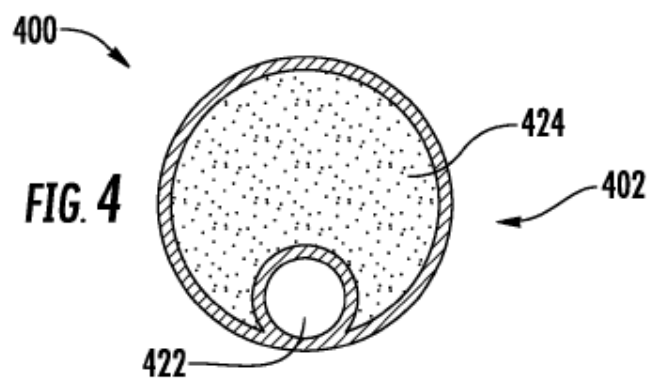
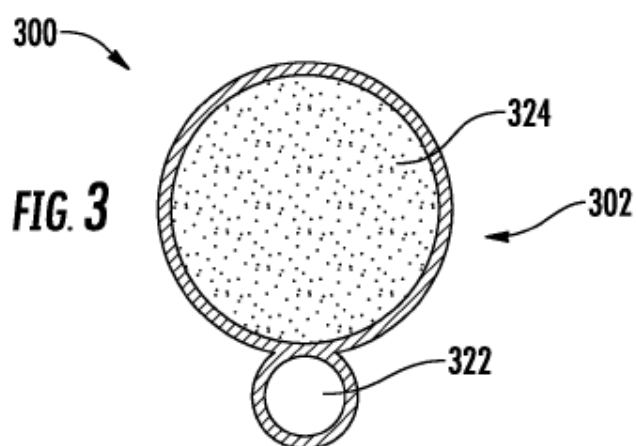
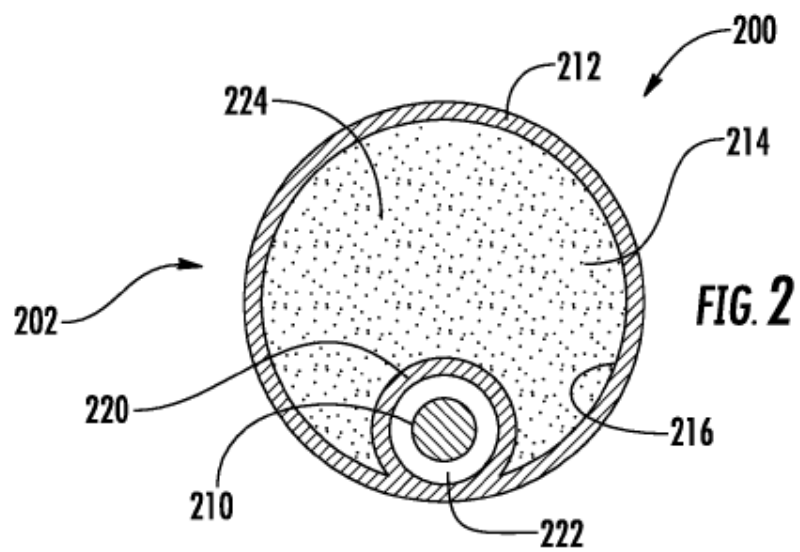
15

17. El dispositivo de la reivindicación 16, en el que el polímero biocompatible comprende un poliuretano.

18. El dispositivo de la reivindicación 16, en el que el polímero biocompatible del sistema matricial tiene un valor de
durómetro de 45 Shore A a 88 Shore A.

20





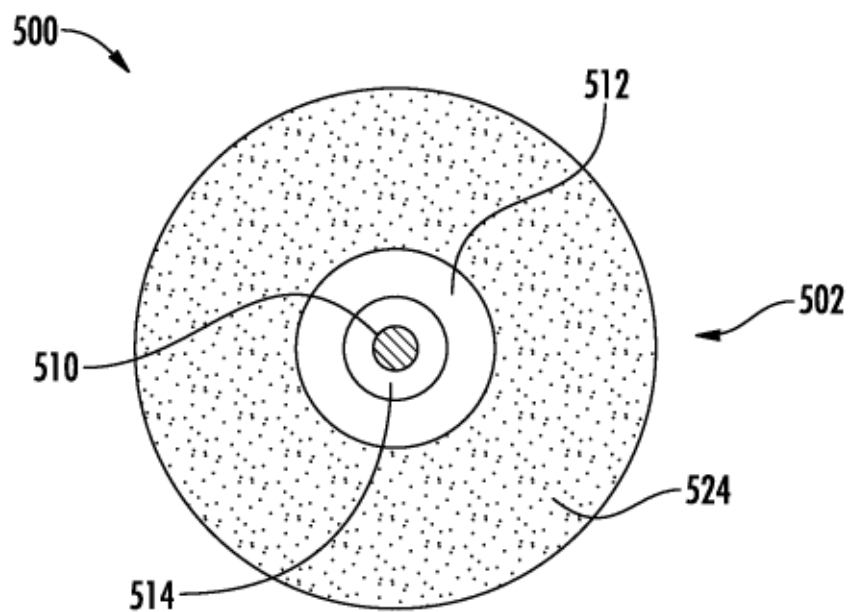


FIG. 5

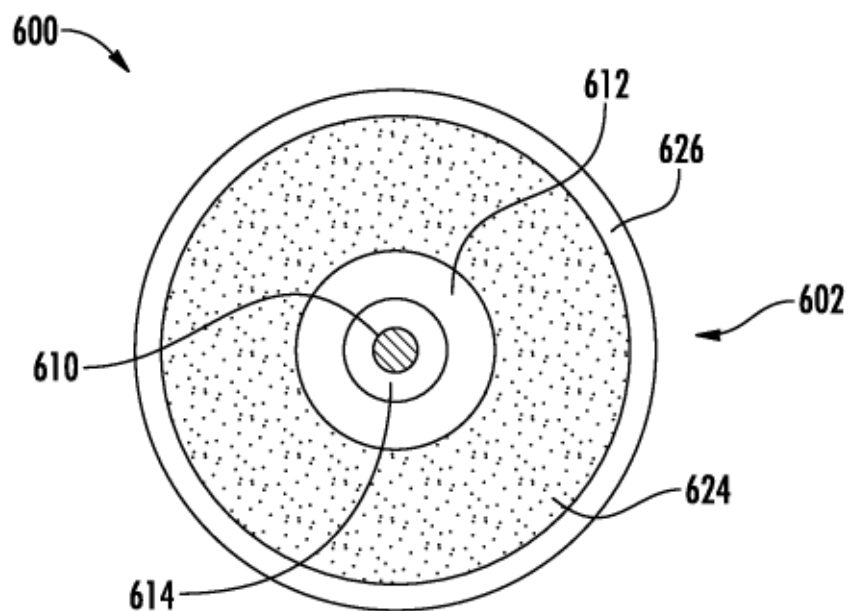


FIG. 6

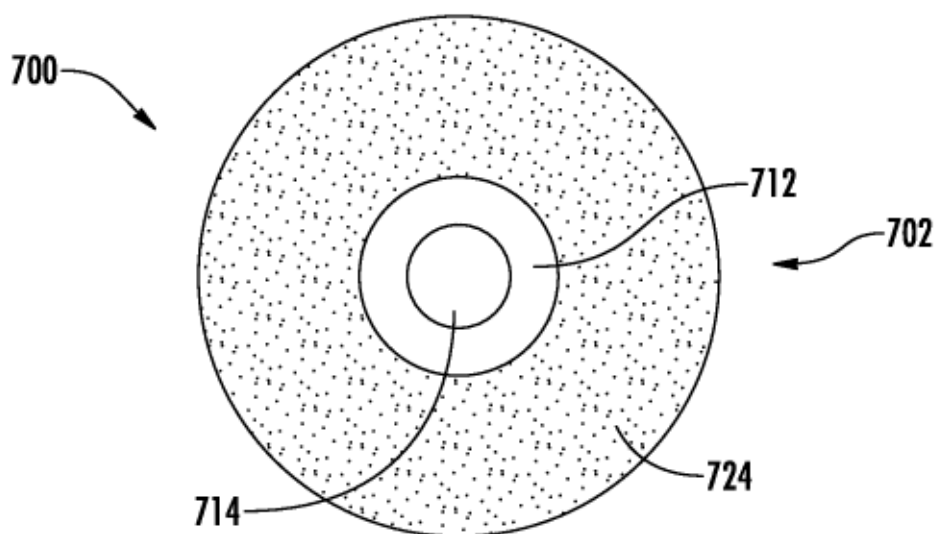


FIG. 7

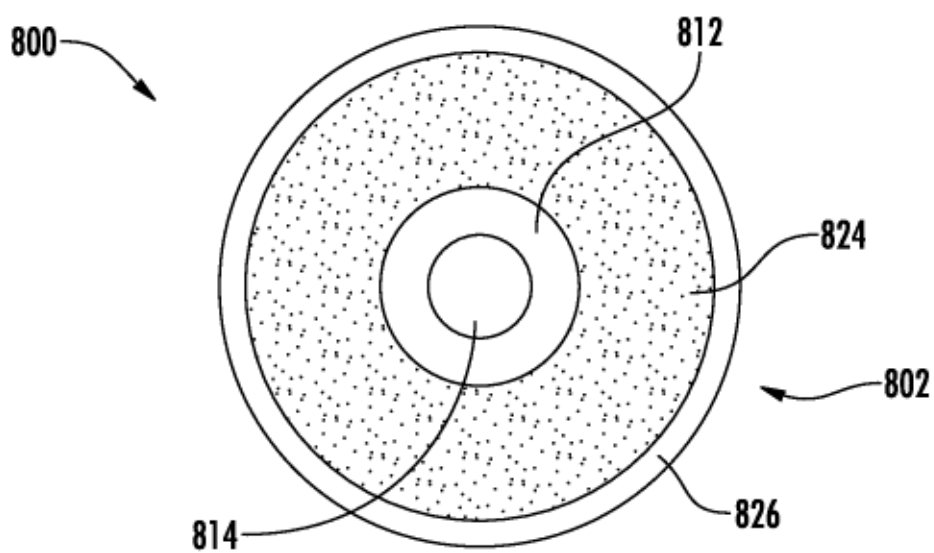
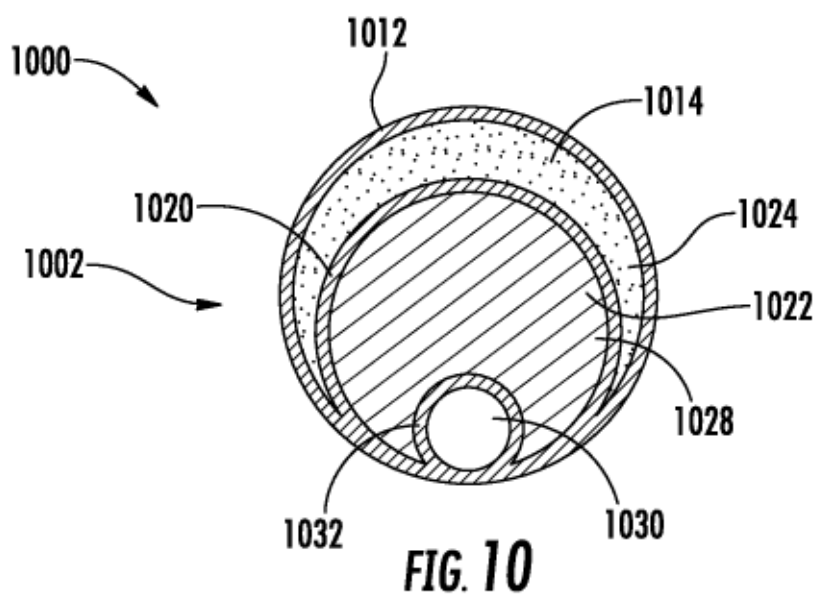
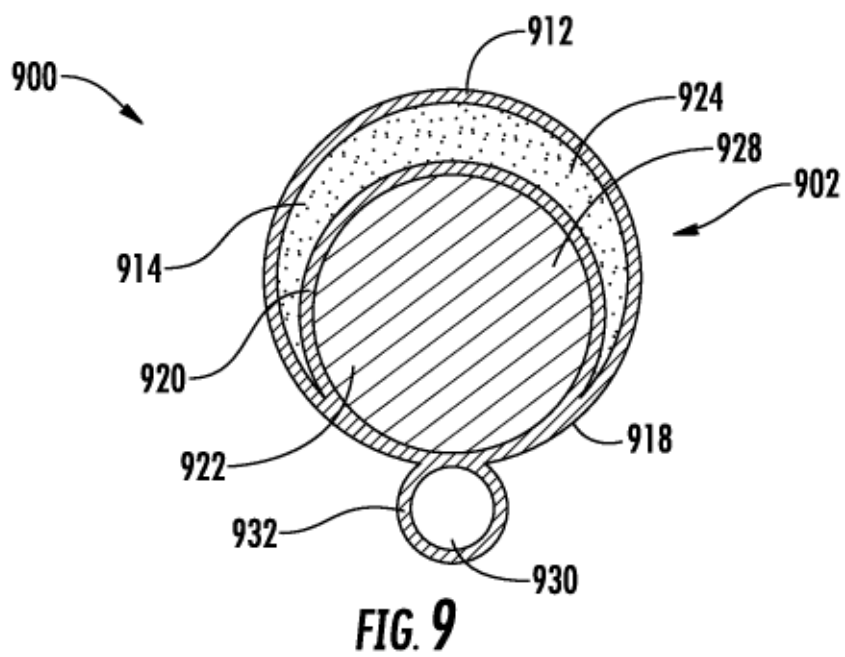


FIG. 8



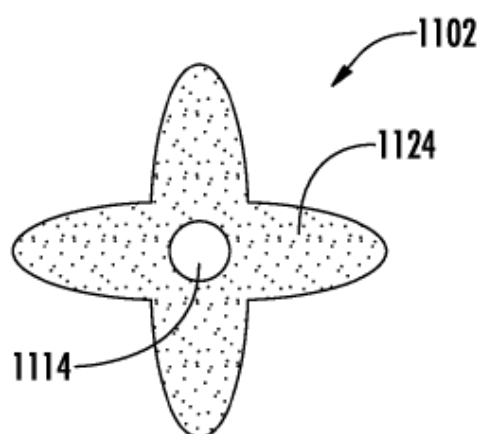


FIG. 11

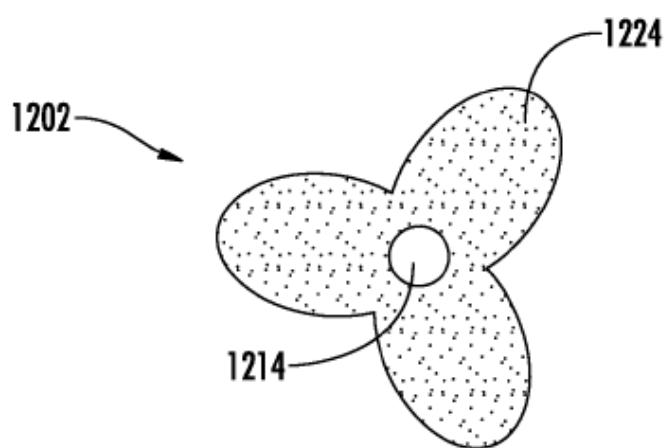


FIG. 12

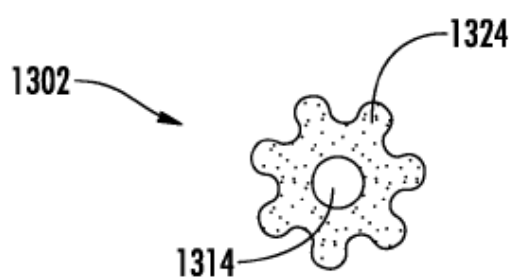


FIG. 13