

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 394**

51 Int. Cl.:

A61M 27/00 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61F 2/04 (2013.01)

A61F 2/94 (2013.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2016 PCT/US2016/024935**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16160934**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2016 E 16716369 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3277363**

54 Título: **Dispositivos para la administración local fármacos al tracto urinario superior**

30 Prioridad:

30.03.2015 US 201562140077 P

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

05.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LARRIVEE-ELKINS, CHERYL;
LEE, HEEJIN;
HO DUC, HONG LINH y
MIXTER, COLIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 734 394 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 para la administración local fármacos al tracto urinario superior

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos N.º 62/140.077, presentada el lunes 30 de marzo de 2015.

10 Campo técnico

La presente divulgación se encuentra generalmente en el campo de los dispositivos y métodos de administración de fármacos, y, más particularmente, de los dispositivos y métodos para la administración dirigida de fármacos a una región seleccionada del cuerpo, incluyendo, pero sin limitaciones, la pelvis renal, los uréteres, y/o la vejiga urinaria.

15

Antecedentes

Los enfoques actuales para la administración de fármaco al tracto urinario superior, tal como para tratar infecciones del tracto urinario superior (ITU), carcinoma urotelial del tracto superior (CUTS), y complicaciones relacionadas, son insatisfactorios. Por ejemplo, la instilación tópica del tracto urinario se ha utilizado para tratar la CUTS; sin embargo, tales instilaciones tienen el inconveniente de proporcionar solo una duración relativamente corta e insuficiente de la exposición al fármaco o el tiempo de permanencia (Audenet et al., "Upper Urinary Tract Instillations in the Treatment of Urothelial Carcinomas: A Review of Technical Constraints and Outcome" World J. Urol. 31(1):45-52 (Feb 2013)). Las ITU se tratan actualmente con un tratamiento antibiótico sistémico (por ejemplo, oral), que requieren grandes dosis de fármaco durante varios días o semanas, lo que aumenta indeseablemente el riesgo de efectos secundarios, incluida la nefrotoxicidad y/o el desarrollo de una superinfección y resistencia a fármacos.

Se han propuesto esfuerzos para mejorar los tiempos de permanencia de la instilación del fármaco en el tratamiento de CUTS mediante la instilación de los fármacos con polímeros de hidrogel que tienen propiedades de gelificación térmica inversa (estado líquido a temperaturas frías y estado sólido a temperatura corporal). Sin embargo, se ha descubierto que estos polímeros de hidrogel tienen un potencial de retención relativamente corto y, por lo tanto, similar a los tratamientos de instilación convencionales, se cree que son incapaces de administrar el fármaco a un área de tratamiento durante un período suficiente (por ejemplo, más de un día) para proporcionar un efecto terapéutico.

35

Se conocen endoprótesis de administración de fármacos ureterales. Por ejemplo, se han fabricado algunas endoprótesis ureterales on un polímero impregnado de fármaco. Sin embargo, la liberación de fármaco desde tales sistemas de liberación de material de matriz generalmente ha sido insatisfactoria debido a la carga útil de fármaco relativamente baja que tales sistemas pueden contener y liberar. Adicionalmente, la liberación del fármaco está limitada por la difusión y/o degradación de la matriz polimérica, lo que limita las velocidades de liberación de fármacos que se pueden lograr. Los requisitos mecánicos de la composición de matriz de fármaco limitan aún más la cantidad total de carga útil de fármaco que pueden contener los dispositivos.

40

Otro dispositivo de tipo endoprótesis ureteral se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 9.259.517. El dispositivo requiere una porción de globo, que reside dentro de la vejiga y que debe llenarse con una solución de fármaco después de que el dispositivo se haya desplegado en la vejiga. Esta característica desafortunadamente complica el proceso de uso del dispositivo. También requiere un depósito de fármaco indeseablemente grande y potencialmente intolerable (o al menos altamente incómodo para el paciente) que reside en la vejiga urinaria durante el período de liberación del fármaco, debido al gran volumen necesario para que el globo inflado contenga tanto el fármaco como todo el vehículo líquido necesario para liberar el fármaco. Un dispositivo de administración de fármacos adicional para la administración de fármacos a la pelvis renal, que comprende un cuerpo alargado flexible que tiene una porción terminal vesical, una porción terminal renal y una luz para el fármaco que se extiende entre la porción terminal vesical y la porción terminal renal; y un depósito de fármacos que se encuentra en la porción terminal vesical, contiene un fármaco y está definida al menos en parte por una pared semipermeable, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 conocido del documento WO 2012/019155.

50

55

Por lo tanto, sería deseable proporcionar métodos y dispositivos nuevos y mejorados para la administración controlada del fármaco al área de la pelvis renal en cantidades efectivas durante periodos prolongados. Sería deseable que dichos dispositivos y métodos de administración de fármacos se inserten y extraigan fácilmente del uréter de un paciente, preferentemente, sin requerir una etapa adicional para cargar un vehículo líquido en (o retirar el vehículo líquido de) el depósito de fármacos del dispositivo después de que el dispositivo se haya insertado en la vejiga del paciente.

60

Sumario

65

En un aspecto, se proporcionan dispositivos de administración de fármacos, que pueden utilizarse para la colocación

dentro de un uréter de un paciente. El dispositivo incluye un cuerpo alargado flexible que tiene una porción terminal vesical, una porción terminal renal y una luz para el fármaco que se extiende entre la porción terminal vesical y la porción terminal renal; un depósito de fármaco que se encuentra en la primera porción terminal, contiene un fármaco y está definida al menos en parte por una pared semipermeable; en el que la luz para el fármaco tiene una primera
 5 abertura de extremo en el depósito de fármacos y una segunda abertura en la porción terminal renal del cuerpo alargado flexible, en el que el dispositivo está configurado, en uso, para permitir que el agua entre en el depósito de fármacos a través de la pared semipermeable para crear una presión osmótica para bombear el fármaco desde el depósito de fármacos a través de la luz para el fármaco y fuera del dispositivo a través de la segunda abertura del extremo.

10 En otro aspecto, se proporcionan métodos de tratamiento y métodos de administración de un fármaco a un paciente que lo necesite. En una realización, el método incluye insertar un dispositivo de administración de fármacos que incluye un cuerpo alargado flexible que tiene una porción terminal vesical, una porción terminal renal y una luz para el fármaco que se extiende entre la porción terminal vesical y la porción terminal renal, a través de la uretra y la
 15 vejiga del paciente y en al menos uno de los uréteres del paciente, de tal manera que la porción terminal vesical del dispositivo esté ubicada dentro de la vejiga del paciente y la porción terminal renal del dispositivo esté ubicada dentro de un riñón del paciente, en el que la porción terminal vesical incluye un depósito de fármacos que está definido al menos en parte por una pared semipermeable y contiene un fármaco; y permitiendo que el agua en la vejiga se difunda a través de la pared semipermeable del dispositivo para crear una presión osmótica para bombear el fármaco desde el depósito de fármacos a través de la luz para el fármaco y fuera del dispositivo a través de una
 20 abertura en la porción terminal renal del dispositivo y hacia la pelvis renal. Los métodos proporcionan administración local y continuo de fármacos a la pelvis renal durante un período prolongado.

25 Breve descripción de los dibujos

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. En algunas figuras, el tamaño relativo de ciertos elementos y/o componentes se ha exagerado para facilitar la ilustración. A lo largo de esta descripción, dependiendo del contexto, la terminología singular y plural puede usarse indistintamente.

35 **La Figura 1A** es una vista en sección transversal de un dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos en una forma de despliegue de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 1B es una vista en sección transversal próxima a la porción terminal renal tomada a lo largo de la línea B-B del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos en la **Figura 1A**.

La Figura 1C es una vista en sección transversal de la porción terminal vesical tomada a lo largo de la línea A-A del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos en la **Figura 1A**.

40 **La Figura 1D** es una vista en planta del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos en la **Figura 1A** en una forma de retención de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 2 es una vista en sección transversal próxima a la porción terminal renal de un dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

45 **La Figura 3** es una vista en sección transversal próxima a la porción terminal renal de un dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 4A es una vista en sección transversal de un dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos en una forma de despliegue de acuerdo con otra realización de la presente divulgación.

La Figura 4B es una vista en sección transversal próxima a la porción terminal renal tomada a lo largo de la línea B-B del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos en la **Figura 4A**.

50 **La Figura 4C** es una vista en sección transversal de la porción terminal vesical tomada a lo largo de la línea A-A del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos en la **Figura 4A**.

La Figura 4D es una vista en sección transversal del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos en la **Figura 4A** en una forma de retención de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

55 **La Figura 5A** es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración de fármacos en una forma de despliegue de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 5B es una vista en sección transversal próxima a la porción terminal renal tomada a lo largo de la línea B-B del dispositivo de administración de fármacos en la **Figura 5A**.

La Figura 5C es una vista en sección transversal de la porción terminal vesical tomada a lo largo de la línea A-A del dispositivo de administración de fármacos en la **Figura 5A**.

60 **La Figura 6A** es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración de fármacos en una forma de despliegue de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 6B es una vista en sección transversal próxima a la porción terminal renal tomada a lo largo de la línea B-B del dispositivo de administración de fármacos en la **Figura 6A**.

65 **La Figura 6C** es una vista en sección transversal de la porción terminal vesical tomada a lo largo de la línea A-A del dispositivo de administración de fármacos en la **Figura 6A**.

La Figura 7A es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración de fármacos insertado

dentro de una endoprótesis ureteral en una forma de despliegue de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 7B es una vista en sección transversal próxima a la porción terminal renal tomada a lo largo de la línea B-B del dispositivo de administración de fármacos en la **Figura 7A**.

La Figura 8 es una vista en sección transversal próxima a la porción terminal renal de un dispositivo de administración de fármacos colocado adyacente a una endoprótesis ureteral de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 9 es un gráfico que representa la velocidad de liberación de gemcitabina a lo largo del tiempo de seis sistemas experimentales diferentes que utilizan un dispositivo de administración de fármacos de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 10 es un gráfico que representa la liberación acumulada de gemcitabina a lo largo del tiempo de seis sistemas experimentales diferentes que utilizan un dispositivo de administración de fármacos de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 11A es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración de fármacos en una forma de retención de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 11B es una vista en sección transversal de la porción terminal renal tomada a lo largo de la línea A-A del dispositivo de administración de fármacos en la **Figura 11A**. **La figura 12** es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración de fármacos desplegado en un paciente con una endoprótesis existente, de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 13 es una vista en sección transversal de la porción terminal renal de un dispositivo de administración de fármacos, de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

Descripción detallada

Se han desarrollado dispositivos y métodos mejorados para la administración local prolongada controlada de un fármaco en el tracto urinario superior de un paciente. Los dispositivos y métodos incluyen ventajosamente un depósito de fármacos que reside en la vejiga que está configurado para funcionar como una bomba osmótica para empujar el fármaco desde el depósito a través de un cuerpo luminal alargado flexible (por ejemplo, un tubo capilar) que se extiende desde el depósito de fármacos a través de un uréter para la liberación del fármaco en la pelvis renal/tracto urinario superior. Los dispositivos y métodos pueden usarse para tratar los tejidos de o en la pelvis renal, los cálculos renales y/o los uréteres.

Los dispositivos pueden configurarse para incluir una endoprótesis ureteral o pueden operar junto con una endoprótesis ureteral convencional. En una realización, se proporciona un kit de piezas, que incluye una primera parte que comprende una endoprótesis ureteral que tiene un extremo que reside en la vejiga y un extremo que reside en el riñón; y una segunda parte que comprende un dispositivo de administración de fármacos que comprende un depósito de fármacos configurado para unirse a la endoprótesis ureteral en o alrededor del extremo que reside en la vejiga, en el que el depósito de fármacos contiene un fármaco y está en comunicación fluida con un tubo capilar que tiene un primer extremo conectado al depósito de fármacos y un segundo extremo opuesto que se puede colocar en o alrededor del extremo del riñón de la endoprótesis ureteral.

En las realizaciones, los dispositivos de administración de fármacos descritos en el presente documento incluyen un cuerpo alargado flexible que tiene una porción terminal vesical, una porción terminal renal opuesta, y, opcionalmente, una luz de drenaje que se extiende entre ellos. El dispositivo también incluye un depósito de fármacos dispuesto en la porción terminal vesical del cuerpo alargado flexible y una luz para el fármaco que se extiende desde el depósito de fármacos hasta la porción terminal renal, de tal manera que el dispositivo está configurado ventajosamente, en uso, para bombear osmóticamente un fármaco desde el depósito de fármacos, a través de la luz para el fármaco y fuera del dispositivo en la porción terminal renal y directamente en la pelvis renal del paciente. Esta configuración permite, de manera ventajosa, que el dispositivo almacene el fármaco dentro de la porción terminal vesical de una manera eficiente en el espacio (por ejemplo, sin la necesidad de contener también al mismo tiempo todo el vehículo líquido necesario para la administración del fármaco) y también poder localmente administrar el fármaco directamente a la pelvis renal. En otras palabras, este dispositivo proporciona beneficiosamente una administración local y continua de fármacos a la pelvis renal durante un período prolongado sin estar limitado por los parámetros estructurales del uréter y el riñón del paciente.

Los dispositivos desvelados en el presente documento también están diseñados ventajosamente para permitir que el dispositivo se cargue previamente con la cantidad total de fármaco requerida para un ciclo de terapia antes de la inserción del dispositivo en el paciente, evitando así la necesidad de someter al paciente a procedimientos adicionales o más complicados para cargar o volver a cargar los dispositivos con el fármaco después de que el dispositivo se haya desplegado *in vivo* (por ejemplo, en la vejiga).

Los presentes dispositivos de administración de fármacos también pueden ventajosamente liberar el fármaco directamente en la pelvis renal sin necesidad de ubicar el depósito de fármacos en el riñón. Esto se logra teniendo el depósito de fármacos, con el requisito de volumen/espacio para la carga útil del fármaco ubicado en la vejiga y que proporciona un medio para bombear el fármaco al riñón de manera controlada. De esta manera, de manera beneficiosa no se requiere que el depósito de fármacos tenga un diámetro lo suficientemente pequeño como para

pasar al interior/a través de un uréter.

Los dispositivos de administración de fármacos

5 En determinadas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos incluye un cuerpo alargado flexible que tiene una porción terminal vesical, una porción terminal renal y una luz para el fármaco que se extiende entre la porción terminal vesical y la porción terminal renal. El dispositivo también incluye un depósito de fármacos que contiene un fármaco y está ubicado en la porción terminal vesical. La luz para el fármaco tiene una primera abertura final en el depósito de fármaco y una segunda abertura fina en la porción terminal renal del cuerpo alargado flexible.

10 El depósito de fármacos está definido, al menos en parte, por una pared semipermeable, tal que el dispositivo, durante su uso, puede permitir que el agua (orina) entre en el depósito de fármacos a través de la pared semipermeable y cree una presión osmótica en el depósito. En realizaciones particulares, el agua que entra en el depósito de fármacos solubiliza el fármaco y los excipientes almacenados en él (por ejemplo, que puede estar en comprimidos u otra forma sólida), en el que el fármaco solubilizado y los excipientes no pueden difundirse a través

15 de la pared semipermeable (u otras porciones de pared del dispositivo), que crea la presión osmótica. La presión osmótica se alivia al conducir el fármaco (líquido, solución o suspensión) desde el depósito de fármacos a través de la luz para el fármaco y fuera del dispositivo a través de la segunda abertura del extremo. El dispositivo de administración de fármacos se puede insertar dentro del uréter del paciente, de tal manera que el dispositivo de administración de fármacos actúa como una bomba osmótica para administrar el fármaco directamente a la pelvis

20 renal del paciente.

La referencia o referencias a "realización/es" a lo largo de la descripción que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas representan simplemente posibles ejecuciones de ejemplo y, por lo tanto, no son parte de la presente invención.

25 En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado además para liberar el fármaco de la porción terminal vesical, además de la porción terminal renal. En una realización, el dispositivo de administración de fármacos incluye un segundo depósito de fármacos que contiene un segundo fármaco (que puede ser igual o diferente al fármaco administrado desde la segunda porción terminal) y el segundo fármaco se libera desde la porción terminal vesical del dispositivo. El segundo fármaco puede liberarse por difusión o por presión osmótica, por ejemplo. En un caso, el segundo depósito incluye una abertura de liberación para liberar el fármaco solubilizado después de que el agua/la orina haya penetrado a través de un miembro de pared semipermeable que define al menos parte del segundo depósito de fármacos.

35 Los dispositivos de administración de fármacos pueden tener o estar configurados para su uso con una endoprótesis ureteral. Por ejemplo, el cuerpo alargado flexible puede formar al menos parcialmente una endoprótesis ureteral. Es decir, el cuerpo alargado flexible puede configurarse para su inserción en el uréter para mantener abierto el paso y puede incluir una luz de drenaje para permitir el flujo de orina entre el riñón y la vejiga. En otras realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos está configurado para su uso junto con una endoprótesis ureteral preexistente. Por ejemplo, el cuerpo alargado flexible puede tener un diámetro exterior lo suficientemente pequeño como para insertarlo en una endoprótesis ureteral convencional y aún permitir el drenaje del líquido desde el riñón hasta la vejiga del paciente a través de la endoprótesis ureteral.

45 La frase "dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos" se usa en el presente documento para referirse a dispositivos en los que el cuerpo alargado flexible funciona al menos parcialmente como una endoprótesis ureteral. Una realización del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos se muestra en las **Figuras 1A-1D**. El dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos **100** incluye un cuerpo alargado flexible **102**, que tiene una porción terminal vesical **108**, una porción terminal renal **110** y una luz de drenaje **112** que se extiende entre la porción terminal vesical **108** y la porción terminal renal **110**. Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "que se extiende entre" cuando se usa para describir la ubicación de la luz de drenaje con respecto a las partes del extremo de la vejiga y del riñón del cuerpo alargado flexible incluye realizaciones en las que la luz del drenaje se extiende hacia y/o a través de una o ambas porciones terminales vesical y renal. Los extremos abiertos de la luz de drenaje pueden ubicarse en o cerca de los extremos del cuerpo alargado.

55 En particular, en esta realización, la luz de drenaje **112** tiene aberturas opuestas en los extremos de las dos porciones terminales **108**, **110**. El cuerpo alargado flexible **102** incluye una pared lateral **122** que tiene múltiples orificios de drenaje laterales **124** en comunicación fluida con la luz de drenaje **112**. La porción terminal vesical **108** tiene un depósito de fármacos **104**, que contiene al menos un fármaco **114**. El depósito de fármacos **104** está definido al menos en parte por una pared semipermeable **116**. La pared semipermeable **116** es permeable al agua, para permitir que el agua se difunda en el depósito **104** y para entrar en contacto con el fármaco **114** en su interior. El dispositivo **100** incluye además una luz de fármaco **106** que tiene una primera abertura de extremo **118** en (es decir, en comunicación fluida con) el depósito de fármacos **104** y una segunda abertura de extremo **120** en el extremo de la porción terminal renal **110** del cuerpo alargado flexible **102**. Como se muestra en la **Figura 1B**, la luz para el fármaco **106** está separada y corre sustancialmente paralela a la luz de drenaje **112**. Como se puede ver en la **Figura 1C**, el depósito de fármacos **104** tiene una forma sustancialmente anular y rodea la luz de drenaje **112**. En determinadas realizaciones, el fármaco **114** está en una forma que llena sustancialmente el depósito de fármacos

104 en forma anular. Por ejemplo, el fármaco **114** puede estar en forma de un polvo sólido o uno o más comprimidos u otras unidades de fármaco sólidas, que puede dimensionarse y colocarse para encajar en el depósito. La forma anular del depósito de fármacos en este diseño permite ventajosamente que el fármaco esté rodeado uniformemente por la pared semipermeable, que puede ayudar a proporcionar una exposición más uniforme al agua que se difunde a través de la pared, que puede, a su vez, proporcionar una mejor disolución y control de la liberación del fármaco durante el período de tratamiento.

La **Figura 1A** muestra el dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos **100** en una forma enderezada de bajo perfil, que es adecuado para pasar el dispositivo **100** a través de un cistoscopio u otro instrumento de despliegue durante el procedimiento para insertar el dispositivo **100** en un paciente. La forma enderezada del dispositivo de endoprótesis **100** puede ser mantenida por el instrumento de despliegue, mientras está en un canal de trabajo del instrumento de despliegue. La **Figura 1D** muestra el mismo dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos **100** en su forma enrollada o curva de retención. Es decir, la porción terminal vesical **108** y la porción terminal renal **110** están cada una en una configuración curva, de tal manera que la posición del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos **100** se mantenga dentro del uréter del paciente. Por ejemplo, las porciones terminales **108**, **110** pueden estar sesgadas en la forma de retención, de manera que regresan espontáneamente a la forma enrollada al salir del canal de trabajo del instrumento de despliegue. Para lograr tal resultado, las porciones terminales pueden estar moldeadas de un material polimérico en una forma que tiene un límite elástico, módulo, y/o constante de resorte seleccionada para impedir que las porciones terminales del dispositivo asuman la forma de perfil relativamente más bajo una vez insertado en el uréter. Además, o en la alternativa, una o ambas porciones terminales pueden incluir un alambre de retención de forma que imparte tal límite elástico, módulo, y/o constante de resorte seleccionada para impedir que las porciones terminales del dispositivo asuman la forma de perfil relativamente más bajo una vez insertado en el uréter. Como se muestra en las **Figuras 1A y 1C**, la porción terminal vesical **108** del dispositivo incluye un alambre de retención de forma **126** dentro de una luz del alambre **128**.

Otra realización de un dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos se muestra en las **Figuras 4A-4D**. El dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos **300** incluye un cuerpo alargado flexible **302**, que tiene una porción terminal vesical **308**, una porción terminal renal **310** y una luz de drenaje **312** que se extiende entre la porción terminal vesical **308** y la porción terminal renal **310**. En particular, en esta realización, la luz de drenaje **312** es elíptica en forma de sección transversal y tiene aberturas opuestas en los extremos de las dos porciones terminales **308**, **310**. El cuerpo alargado flexible **302** incluye una pared lateral **322** que tiene múltiples orificios de drenaje laterales **324** en comunicación fluida con la luz de drenaje **312**. La porción terminal vesical **308** tiene un depósito de fármacos **304**, que contiene al menos un fármaco **314**. El depósito de fármacos **304** está definido, al menos en parte, por una pared semipermeable **316**. La pared semipermeable **316** es permeable al agua, para permitir que el agua se difunda en el depósito **304** y poner en contacto con el fármaco **314** en su interior. El dispositivo **300** incluye además una luz para el fármaco **306** que tiene una primera abertura de extremo **318** en (es decir, en comunicación fluida con) el depósito de fármacos **304** y una segunda abertura de extremo **320** en el extremo de la porción terminal renal **310** del cuerpo alargado flexible **302**. Como se muestra en la **Figura 4B**, la luz para el fármaco **306** está separado y corre sustancialmente paralelo a la luz del drenaje **312**. Como se puede ver en la **Figura 4C**, el depósito de fármacos **304** es sustancialmente cilíndrico y está dispuesto en paralelo a un lado de la luz de drenaje **312**. Esta forma no anular del depósito de fármacos puede ser ventajosa para llenarse fácil y eficazmente con ciertas formas del fármaco. Por ejemplo, el depósito de fármacos cilíndrico **304** puede llenarse con uno o más comprimidos de fármaco cilíndricos (apilados) que tienen un diámetro sustancialmente igual al diámetro interior del depósito de fármacos.

La **Figura 4A** muestra el dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos **300** en una forma enderezada de perfil bajo, que es adecuado para pasar el dispositivo **300** a través de un cistoscopio u otro instrumento de despliegue durante el procedimiento para insertar el dispositivo **300** en un paciente. Al igual que con el dispositivo de endoprótesis **100** descrito anteriormente, la forma enderezada del dispositivo de endoprótesis **300** puede ser mantenida por el instrumento de despliegue, mientras está en un canal de trabajo del instrumento de despliegue. La **Figura 4D** muestra el mismo dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos **300** en su forma enrollada o curvada de retención. Es decir, la porción terminal vesical **308** y la porción terminal renal **310** están cada una en una configuración curvada, de tal manera que la posición del dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos **300** se mantenga dentro del uréter del paciente. Al igual que las porciones terminales **108**, **110**, las porciones terminales **308**, **310** pueden estar sesgadas en la forma de retención, de manera que regresan espontáneamente a la forma enrollada al salir del canal de trabajo del instrumento de despliegue. Como se muestra en las **Figuras 4A y 4C**, la porción terminal vesical **308** del dispositivo incluye un alambre de retención de forma **328** dentro de una luz de alambre **326** ubicado dentro de la pared semipermeable **316**.

Una realización de un dispositivo de administración de fármacos que se puede combinar o usar junto con una endoprótesis preexistente se muestra en las **Figuras 5A-5C**. El dispositivo de administración de fármacos **400** incluye un cuerpo alargado flexible **402**, que tiene una porción terminal vesical **408**, una porción terminal renal **410**. La porción terminal vesical **408** tiene un depósito de fármacos **404**, que contiene al menos un fármaco **414**. El depósito de fármacos **404** está definido al menos en parte por una pared semipermeable **416**. La pared semipermeable **416** es permeable al agua, para permitir que el agua se difunda en el depósito **404** y poner en

contacto con el fármaco **414** en su interior. El dispositivo **400** incluye además una luz para el fármaco **406** que tiene una primera abertura de extremo **418** en (es decir, en comunicación fluida con) el depósito de fármacos **404** y una segunda abertura de extremo **420** en el extremo de la porción terminal renal **410** del cuerpo alargado flexible **402**. En determinadas realizaciones, el fármaco **414** está en la forma que llena sustancialmente el depósito de fármacos con forma anular **404**. Por ejemplo, el fármaco **414** puede estar en forma de un polvo sólido o uno o más comprimidos u otras unidades de fármaco sólidas, que puede dimensionarse y colocarse para encajar en el depósito. La forma anular del depósito de fármacos en este diseño permite ventajosamente que el fármaco esté rodeado uniformemente por la pared semipermeable, que puede ayudar a proporcionar una exposición más uniforme al agua que se difunde a través de la pared, que puede, a su vez, proporcionar una mejor disolución y control de la liberación del fármaco durante el período de tratamiento.

Como se muestra en la **Figura 5B**, la luz para el fármaco **406** está centrada en el cuerpo alargado flexible **402**. En otras realizaciones, sin embargo, la luz para el fármaco no necesita estar centrada en el cuerpo alargado flexible, para lograr la fuerza y flexibilidad deseadas del cuerpo, y soporte para la luz para el fármaco. Como se puede ver en la **Figura 5C**, el depósito de fármacos **404** tiene una forma sustancialmente anular y rodea la luz para el fármaco **406**. En determinadas realizaciones, el fármaco **414** está en la forma que llena sustancialmente el depósito de fármacos con forma anular **404**. Por ejemplo, el fármaco **414** puede estar en forma de un polvo sólido o uno o más comprimidos u otras unidades de fármaco sólidas, que puede dimensionarse y colocarse para encajar en el depósito. Como se puede ver en las **Figuras 5A** y **5C**, la porción terminal vesical **408** del dispositivo incluye un alambre de retención de la forma **426** dentro de una luz del alambre **428**.

Otra realización de un dispositivo de administración de fármacos que puede combinarse o usarse junto con una endoprótesis preexistente se muestra en las **Figuras 6A-6C**. El dispositivo de administración de fármacos **500** incluye un cuerpo alargado flexible **502**, que tiene una porción terminal vesical **508** y una porción terminal renal **510**. La porción terminal vesical **508** tiene un depósito de fármacos **504**, que contiene al menos un fármaco **514**. El depósito de fármacos **504** está definido al menos en parte por una pared semipermeable **516**. La pared semipermeable **516** es permeable al agua, para permitir que el agua se difunda en el depósito **504** y haga contacto con el fármaco **514** en su interior. El dispositivo **500** incluye además una luz para fármacos **506** que tiene una primera abertura de extremo **518** en (es decir, en comunicación fluida con) el depósito de fármacos **504** y una segunda abertura de extremo **520** en el extremo de la porción terminal renal **510** del cuerpo alargado flexible **502**. La **Figura 6A** muestra el dispositivo de administración de fármacos **500** en una forma enderezado de bajo perfil, que es adecuado para pasar el dispositivo **500** a través de un cistoscopio u otro instrumento de despliegue durante el procedimiento para insertar el dispositivo **500** en un paciente o en una endoprótesis ureteral tradicional. Como se puede ver en la **Figura 5C**, el depósito de fármacos **504** es sustancialmente cilíndrico. Esta forma no anular del depósito de fármacos puede ser ventajosa para llenarse fácil y eficazmente con ciertas formas del fármaco. Por ejemplo, el depósito de fármacos cilíndrico **504** puede llenarse con uno o más comprimidos de fármaco cilíndricos (apilados) que tienen un diámetro sustancialmente igual al diámetro interior del depósito de fármacos. Como se puede ver en las **Figuras 6A** y **6C**, la porción terminal vesical **508** del dispositivo incluye un alambre de retención de la forma **526** dentro de una luz del alambre **528**.

Otra realización del dispositivo de administración de fármacos que puede combinarse o usarse junto con una endoprótesis preexistente se muestra en las **Figuras 7A-7B**. El dispositivo de administración de fármacos **600** incluye un cuerpo alargado flexible **602**, que tiene una porción terminal vesical **608** y una porción terminal renal **610**. La porción terminal vesical **608** tiene un depósito de fármacos **604**, que contiene al menos un fármaco **614**. El depósito de fármacos **604** está definido al menos en parte por una pared semipermeable **616**. La pared semipermeable **616** es permeable al agua, para permitir que el agua se difunda en el depósito **604** y haga contacto con el fármaco **614** en su interior. El dispositivo **600** incluye además una luz para el fármaco **606** que tiene una primera abertura de extremo **618** en (es decir, en comunicación fluida con) el depósito de fármacos **604** y una segunda abertura de extremo **620** en el extremo de la porción terminal renal **610** del cuerpo alargado flexible **602**. La longitud del cuerpo alargado flexible **602** del dispositivo **600** se puede insertar en una endoprótesis ureteral tradicional **622**, antes o después del despliegue de la endoprótesis en el uréter. Debido a que el cuerpo alargado flexible **602** es sustancialmente más pequeño en diámetro que el diámetro interno de la endoprótesis ureteral **622**, se forma una trayectoria de drenaje **624** entre el cuerpo alargado flexible **602** y la endoprótesis **622**, de modo que la orina pueda drenar desde el riñón hasta la vejiga a través de la trayectoria de drenaje **624**. La **Figura 7A** muestra el dispositivo de administración de fármacos **600** en una forma enderezada de perfil bajo dentro de una endoprótesis ureteral tradicional **622**, que es adecuado para pasar el dispositivo **600** y la endoprótesis ureteral **622** a través de un cistoscopio u otro instrumento de despliegue durante el procedimiento para insertar el dispositivo **600** y la endoprótesis ureteral **622** en un paciente, juntos o por separado. Como se muestra en la **Figura 7B**, el cuerpo alargado flexible **602** no necesita estar centrado dentro de la endoprótesis **622**. Como se puede ver en la **Figura 7A**, la porción terminal vesical **608** del dispositivo incluye un alambre de retención de la forma **626** dentro de una luz del alambre **628**.

En otra realización, como se muestra en la **Figura 8**, el dispositivo de administración de fármacos **700** está configurado para ser dispuesto adyacente a la superficie exterior de una endoprótesis existente **722**. En esta realización, el cuerpo alargado flexible **702** que define la luz para el fármaco **706** está unido a la superficie exterior de la endoprótesis **722** existente, de modo que la trayectoria de drenaje **724** se mantenga totalmente.

Por ejemplo, en realizaciones en las que el dispositivo en sí no está configurado para funcionar como una endoprótesis urinaria, El dispositivo puede estar unido por cualquier medio adecuado a una endoprótesis existente. Por ejemplo, el dispositivo puede estar unido por medios mecánicos o químicos a una endoprótesis existente, durante la fabricación o por el médico, antes o después del despliegue de la endoprótesis en el paciente. Los ejemplos de tales medios de unión incluyen adhesivos biocompatibles, clips, espaciadores, lengüetas de ajuste de fricción y aberturas de acoplamiento, encajes, ajuste por fricción o capuchones unidos de forma adhesiva y bandas elásticas.

En determinadas realizaciones, como se muestra en las Figuras 11 y 12, la porción terminal renal 1110 del dispositivo 1100 está configurada para unirse a la porción del riñón 1123 (por ejemplo, bobina renal) de una endoprótesis 1122 existente por una porción de capuchón 1121. Por ejemplo, la porción de capuchón 1121 puede ser un tubo flexible configurado para encajar sobre la porción de bobina renal 1123 de la endoprótesis existente 1122. La primera abertura de extremo 1118 de la luz para el fármaco 1106 se abre hacia el depósito de fármacos 1104 en la porción terminal vesical 1108 del dispositivo y la segunda abertura de extremo 1120 se abre hacia la porción de capuchón 1121, para liberar en la pelvis renal. La segunda abertura de extremo 1120 puede estar dispuesta en cualquier punto a lo largo de la parte del capuchón 1121, tal como cerca de cualquier extremo de la parte del capuchón o cerca de un punto medio de la parte del capuchón.

Por ejemplo, la luz para el fármaco 1106 puede estar formado por un tubo capilar o una estructura similar. En algunas realizaciones, como se muestra en la Figura 11, la luz para el fármaco 1106 está formada por un tubo capilar que está conectado al extremo de un depósito tubular de fármacos 1104 por uno o más espaciadores anulares 1130 configurados para asegurar el tubo capilar dentro del extremo del depósito de fármacos 1104. En una realización, dos espaciadores están dispuestos en una relación espaciada en un extremo del tubo capilar y el tubo capilar y los espaciadores se deslizan dentro del alojamiento tubular de un depósito de fármacos. Se puede aplicar un adhesivo biocompatible en el espacio entre los espaciadores, tal como con una aguja insertada entre el espaciador y el tubo del depósito de fármacos, para adherir los espaciadores, el tubo capilar y el tubo de depósito de fármacos. El extremo opuesto del tubo capilar (es decir, el extremo que contiene la segunda abertura de extremo) puede configurarse para unirse a una endoprótesis integrada o preexistente, como se ha analizado anteriormente. En una realización, el extremo opuesto del tubo capilar está conectado a una porción de capuchón que está diseñada para ajustarse sobre el extremo del riñón de una endoprótesis preexistente. Por ejemplo, la porción de capuchón puede formarse colocando un mandril dentro del tubo capilar para sostener y mantener la luz para el fármaco durante la fabricación y luego laminar el tubo capilar en la superficie interna o externa de un tubo de polímero que tiene el tamaño y la forma para que se ajuste sobre la porción terminal renal (por ejemplo, bobina renal) de una endoprótesis existente. Por ejemplo, La Figura 11B muestra la luz de fármaco 1106 unida dentro de la porción de capuchón tubular 1121. Por ejemplo, La Figura 13 muestra la luz para el fármaco 1206 unido a la superficie externa de la porción de capuchón tubular 1221. En algunas realizaciones, el extremo de la porción de capuchón configurada para ajustarse sobre el extremo distal de la bobina renal de la endoprótesis puede formarse para tener una superficie exterior cónica.

40 Cuerpo alargado flexible

El cuerpo alargado y flexible tiene el tamaño y la forma para extenderse a través del uréter de un paciente desde el riñón hasta la vejiga. El cuerpo alargado y flexible es elástico/flexible, de modo que el cuerpo puede maniobrarse fácilmente para desplegarse y posicionarse dentro del uréter sin complicaciones indebidas y con una molestia mínima para el paciente. Cuando se implanta el dispositivo, la porción terminal renal se coloca en el riñón, la porción terminal vesical se coloca en la vejiga y, en el dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos, la luz de drenaje se coloca entre ellos. La luz de drenaje facilita el paso de la orina desde el riñón hasta la vejiga.

El cuerpo alargado flexible generalmente está hecho de materiales poliméricos biocompatibles conocidos en la técnica. En determinadas realizaciones, el material polimérico biocompatible es silicona u otros polímeros no reabsorbibles conocidos en la técnica. Los ejemplos de materiales de construcción adecuados incluyen poli(éteres), poli(acrilatos), poli(metacrilatos), poli(vinilpirrolidonas), poli(acetatos de vinilo), poli(uretanos), celulosas, acetatos de celulosa, poli(siloxanos), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno) y otros polímeros fluorados, poli(siloxanos), copolímeros de los mismos, y combinaciones de los mismos.

En una realización alternativa, el material polimérico biocompatible es bioerosionable. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "bioerosionable" significa que el material se degrada *in vivo* por disolución, hidrólisis enzimática, erosión, resorción o una combinación de los mismos. Los ejemplos de materiales bioerosionables adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(amidas), poli(ésteres), poli(ésteramidas), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), polifosfacenos, pseudopoli(aminoácidos), poli(glicerol-sebacato) (PGS), sus copolímeros, y sus mezclas. En una realización preferida, los polímeros sintéticos reabsorbibles se seleccionan de poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos lácticos-co-glicólicos), poli(caprolactonas) y mezclas de los mismos. Otros elastómeros bioabsorbibles curables incluyen derivados de poli(caprolactona) (PC), poli(éster amidas) a base de amino alcohol (PEA) y poli(octano-diol citrato) (POC). Los polímeros basados en PC pueden requerir agentes de reticulación adicionales, tales como diisocianato de lisina o 2,2-bis(8-caprolacton-4-il)propano para obtener propiedades elastoméricas.

En determinadas realizaciones, el cuerpo alargado flexible que define la luz para el fármaco es o incluye un tubo capilar o estructura similar. El tubo que forma la luz para el fármaco puede configurarse para tener una resistencia adecuada de la pared y resistencia a la compresión, de manera que resista el colapso o la constricción cuando se despliega en el uréter.

Como se ha señalado anteriormente, la vejiga o la primera porción terminal y/o el riñón o la segunda porción terminal del cuerpo flexible alargado están sesgados en una configuración de rizo/bobina en la que la porción terminal es deformable entre una forma de retención y una forma de despliegue para facilitar la inserción y colocación del dispositivo dentro de una endoprótesis ureteral tradicional o dentro del uréter de un paciente que usa instrumentos estándar y convencionales, tales como una guía y un cistoscopio. La expresión "forma de retención" como se usa en el presente documento en general denota cualquier forma adecuada para retener el dispositivo de administración de fármacos o el dispositivo de administración de fármacos en la ubicación genitourinaria pretendida, y la expresión "forma de despliegue" como se usa en el presente documento generalmente denota cualquier forma adecuada para desplegar/insertar el dispositivo de administración de fármacos en un catéter ureteral tradicional o para insertar el dispositivo de administración de fármacos en el cuerpo a través del canal de trabajo del catéter, cistoscopio u otro instrumento de despliegue colocado en la uretra.

Como se ha descrito anteriormente, la vejiga, o en primer lugar, la porción terminal del cuerpo flexible alargado puede incluir una luz de alambre de retención de forma en el que se dispone un alambre de retención de forma. Dicho alambre de retención de forma actúa para desviar la vejiga o la primera porción terminal del dispositivo hacia la forma de retención. El alambre de retención de forma puede estar formado por cualquier material elástico eficaz para impartir un módulo adecuado o constante de resorte a la porción terminal vesical del dispositivo. En una realización particular, el alambre de retención de forma es un alambre elástico formado a partir de una aleación superelástica, tal como nitinol. En otra realización, el alambre de retención de forma está formado por un elastómero biocompatible u otro polímero. El alambre de retención de forma se puede formar a partir de un material con memoria de forma, tal como una aleación de memoria de forma o polímero conocido en la técnica. Por ejemplo, el alambre puede estar formado por un elastómero de módulo bajo, incluyendo, pero sin limitaciones, poliuretano, silicona, elastómero termoplástico estirénico y poli (glicerol-sebacato) (PGS).

En algunas realizaciones, en lugar de o además del alambre de retención de forma, al menos la porción terminal vesical del cuerpo flexible alargado está formada por un polímero de configuración de la forma que está configurado para desviar la porción terminal vesical en una forma de retención. Por ejemplo, el depósito de fármacos puede estar térmicamente conformado para tener la forma de retención. Por lo tanto, el depósito de fármacos puede estar formado por uno o más materiales termoplásticos que son adecuados para conformarse térmicamente en la forma de retención. Por ejemplo, la forma de retención puede ser una configuración de rizo o bobina. Por ejemplo, los materiales polímeros de forma adecuada pueden incluir poliéter poliuretano de silicona termoplástico, poliéter poliuretano de silicona termoplástica alifática, poliéter poliuretano segmentado, poliéter poliuretano termoplástico, policarbonato poliuretano termoplástico, otros poliuretanos termoplásticos (TPU), incluyendo alifáticos y aromáticos, poliuretanos termoplásticos a base de policarbonato, y combinaciones o mezclas de los mismos.

En realizaciones preferidas, la vejiga o la primera porción terminal del dispositivo está configurada para promover la tolerabilidad intravesical cuando está en la forma de retención. Por ejemplo, el tamaño y la forma de la vejiga o la primera porción terminal en combinación con su flexibilidad o compresibilidad (por ejemplo, la constante de resorte) se seleccionan, preferentemente, de manera tal que la porción terminal vesical no sea tan rígida e inflexible que cause incomodidad o dolor al paciente cuando la vejiga o la primera porción terminal del dispositivo o dispositivo de administración de fármacos entra en contacto con la pared de la vejiga, que puede ocurrir durante la micción o contracción del músculo detrusor. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 8.679.094 desvela que un dispositivo intravesical puede ser tolerable si es compresible a una dimensión máxima en cualquier dirección de aproximadamente 3 cm con una fuerza de actuación de aproximadamente 1 N o menos, tal como una fuerza de actuación de aproximadamente 0,5 N, aproximadamente 0,2 N, aproximadamente 0,1 N, aproximadamente 0,01 N, o menos.

En determinadas realizaciones, la vejiga o primera porción terminal, al menos sobre el depósito de fármacos, tiene un diámetro exterior que es mayor que el diámetro del cuerpo alargado flexible en el riñón o la segunda porción terminal, como se ilustra en las **Figuras 1A, 4A, 5A y 6A**.

El cuerpo alargado flexible del dispositivo de administración de fármacos incluye una luz de fármaco que conecta las porciones finales del dispositivo y sirve como un conducto para el flujo de fármaco desde la parte final de la vejiga hasta la porción terminal renal. La luz para el fármaco tiene una primera abertura final en el depósito de fármaco y una segunda abertura fina en la porción terminal renal del cuerpo alargado flexible.

En el dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos, la luz para el fármaco generalmente se extiende paralela a la luz del drenaje, como se ilustra en las **Figuras 1A y 4A**. En realizaciones en las que el cuerpo alargado flexible es una endoprótesis, el cuerpo flexible puede incluir orificios de drenaje en la pared lateral, como se muestra en las **Figuras 1A y 4A**, o, como alternativa, tales agujeros de drenaje pueden omitirse.

En las realizaciones, la luz para el fármaco se define generalmente en el cuerpo alargado flexible. En algunas realizaciones, mostradas en las **Figuras 1B** y **4B**, la luz para el fármaco **104** y **304** están posicionadas dentro del cuerpo alargado flexible **102** y **302**, respectivamente, próxima a la luz de drenaje **112** y **312**, respectivamente, en una configuración en la que las formas de sección transversal de las paredes laterales **122** y **322**, respectivamente, son circulares. La forma circular puede facilitar la inserción ureteral y el funcionamiento de la endoprótesis ureteral y puede fabricarse fácilmente mediante un proceso de extrusión, por ejemplo. En otra realización, mostrado en la **Figura 2**, el dispositivo de administración de fármacos **200** tiene un cuerpo alargado flexible **202** en el que la luz para el fármaco **206** se desplaza relativamente más (en comparación con el dispositivo de la **Figura 1B**) desde la luz de drenaje **212**. La luz para el fármaco se puede definir con la misma pared o paredes diferentes de la luz de drenaje.

En otra realización, como se muestra en la **Figura 3**, el dispositivo de administración de fármaco **250** tiene un cuerpo alargado flexible **252** que define una luz de drenaje **262** y se proporciona una luz para el fármaco **256** definida por un cuerpo alargado separado **257** dispuesto adyacente al cuerpo alargado flexible **252**. Por ejemplo, la luz para el fármaco **256** puede estar dispuesta dentro o sobre la superficie externa del cuerpo alargado flexible **252**. Estas realizaciones pueden proporcionar un grosor de pared/soporte estructural adicional para las luces para el fármaco y de drenaje, aumentando así la integridad mecánica del dispositivo de endoprótesis.

Depósito para fármacos y pared semipermeable

El depósito para fármacos es el espacio en el que se encuentra el fármaco en la vejiga, o primero, la porción terminal del dispositivo. El depósito de fármacos se define por (es decir, está limitado por) una o más paredes, al menos una de las cuales está formada por un material semipermeable, que es eficaz para permitir que la orina (o al menos parte del agua de la orina) en la vejiga penetre a través de ella y entre al depósito de fármacos. La pared semipermeable es semipermeable en cuanto a que, si bien es permeable al agua, es sustancial o completamente impermeable al fármaco en el depósito y/o un excipiente, de modo que el fármaco solubilizado y los excipientes no puedan difundirse a través de la pared. De esta manera, el agua entra en el depósito de fármacos, solubiliza el fármaco contenido en él, así como el excipiente (por ejemplo, un excipiente osmótico), creando una presión osmótica en el depósito de fármacos. Esta presión hace que el fármaco solubilizado se bombee desde el depósito hacia y a través de la luz para el fármaco, y salga del riñón, o segundo, la porción terminal del dispositivo.

La pared o paredes que definen el depósito de fármacos pueden estar formadas por cualquier material adecuado y, normalmente, están formadas por un material polimérico biocompatible. La pared o paredes pueden estar formadas por un material que es igual o diferente al material que forma el cuerpo flexible alargado del dispositivo. La pared o paredes que definen el depósito de fármacos pueden ser integrales con el cuerpo flexible alargado, o las paredes que definen el depósito de fármacos pueden estar formadas como una estructura separada que luego se une al cuerpo flexible alargado. El cuerpo alargado flexible y las paredes que definen el depósito de fármacos se pueden hacer, por ejemplo, mediante extrusión, moldeo o una combinación de los mismos.

En una realización de montaje del dispositivo antes de su uso, una cantidad específica de una forma sólida del fármaco se carga en una abertura en el depósito de fármacos (que puede estar en el extremo de la vejiga del dispositivo, por ejemplo) y luego la abertura se sella con un tapón mecánico o una sustancia adhesiva, está cerrado por un mecanismo de sujeción, o está cerrado por una combinación de estos medios. En otra realización, la abertura es parte de una válvula que se puede volver a cerrar adecuada para recibir una aguja para inyectar una cantidad de una forma semisólida o líquida del fármaco.

Los ejemplos no limitantes de materiales de construcción adecuados para la pared semipermeable incluyen siliconas y poliuretanos conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, el dispositivo puede incluir múltiples depósitos de fármacos para administrar el fármaco a la pelvis renal, en el que cada depósito de fármacos puede contener el mismo fármaco o un fármaco diferente. En dichas realizaciones, el dispositivo puede incluir además una luz para el fármaco separada para cada depósito de fármacos. El fármaco del depósito de fármacos adicional puede ser bombeado osmóticamente a la porción terminal renal del dispositivo en la pelvis renal, o como alternativa, bombeado directamente en la vejiga.

Por ejemplo, el depósito de fármacos puede ser un dispositivo flexible de administración de fármacos o incluir varias características del mismo, como se describe en las patentes de Estados Unidos n.º 8.801.694, n.º 8.182.464 y n.º 8.343.516; las publicaciones de solicitud de Estados Unidos n.º 2009/0149833, N.º 2010/0003297, N.º 2010/0331770, N.º 2010/0060309, N.º 2011/0202036, N.º 2011/0152839, N.º 2012/0089121, N.º 2012/0089122, N.º 2012/0203203 y N.º 2016/000827; y las publicaciones PCT N.º WO2015/026813 y N.º WO2015/069723.

En algunas realizaciones, el depósito de fármacos incluye un alojamiento alargado flexible. En dichas realizaciones, el dispositivo puede incluir una característica de forma de retención en el depósito de fármacos, para evitar que el alojamiento flexible cuelgue flácido de la porción de luz para el fármaco del dispositivo e impedir el colapso y la anulón del depósito de fármacos cuando la vejiga se contrae durante la micción. Por ejemplo, como se describe en el presente documento, la forma de retención puede incluir un alambre de retención y/o un polímero de forma

establecida que están sesgadas en la forma de retención deseada. Por ejemplo, la forma de retención puede incluir una forma enrollada o de "pretzel". La forma de pretzel comprende esencialmente al menos dos subcírculos, teniendo cada uno su propio arco más pequeño y comparte un arco más grande común. Cuando la forma de pretzel se comprime por primera vez, el arco más grande absorbe la mayor parte de la fuerza de compresión 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 depósito de fármacos en su conjunto aumenta una vez que los dos subcírculos se superponen.

En otras realizaciones, el depósito de fármacos puede ser pequeño y/o lo suficientemente rígido como para que la característica de forma de retención no sea necesaria. Es decir, el depósito de fármacos puede configurarse para colgar libremente de la parte de luz para el fármaco del dispositivo. Por ejemplo, en realizaciones en las que la cantidad de fármaco a liberar es baja (por ejemplo, 5 mg/día durante 7 días), el volumen requerido para el depósito de fármacos es relativamente pequeño. En dichas realizaciones, una característica de retención de forma puede no ser necesaria y el depósito de fármacos puede ser tubular con una sección transversal circular, elíptica, anular o rectangular y configurada para conectarse a la abertura de la luz para el fármaco, sin un alambre de retención u otra característica de retención.

En determinadas realizaciones, como se muestra en la **Figura 11**, el depósito de fármacos **1104** es un dispositivo cerrado, que se abre solo en el punto donde la luz para el fármaco **1106** entra en el dispositivo. De esta manera, la presión osmótica conduce el agua/orina en la vejiga hacia la parte del depósito, donde el fármaco se solubiliza. Más comportamiento osmótico continúa extrayendo agua al depósito de fármacos, en cuyo punto la solución del fármaco solo puede escapar a través de la luz para el fármaco, viajar por el uréter hasta la salida que se encuentra en la porción terminal renal del dispositivo. A continuación, el fármaco sale del dispositivo hacia la pelvis renal.

El fármaco

El fármaco puede ser cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico. El fármaco almacenado y liberado del dispositivo puede consistir solo en el ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) u otro agente de interés, o el fármaco puede formularse con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El fármaco puede ser un producto biológico. El fármaco puede ser un metabolito. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fármaco" con referencia a cualquier fármaco específico descrito en el presente documento incluye sus formas alternativas, tales como las formas de sal, las formas de ácido libre, las formas de base libre, e hidratos. En algunas realizaciones, el fármaco es un fármaco de alta solubilidad. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "alta solubilidad" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad superior a aproximadamente 10 mg/ml de agua a 37 °C. En otras realizaciones, el fármaco es un fármaco de baja solubilidad. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "baja solubilidad" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad de aproximadamente 0,001 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 y el pH del medio de disolución. 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.

Los ejemplos específicos y no limitativos de fármacos que pueden almacenarse y liberarse a partir de los dispositivos presentes se describen en la sección *Métodos de tratamiento* a continuación.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica y pueden incluir lubricantes, modificadores de la viscosidad, agentes tensioactivos, agentes osmóticos, diluyentes y otros ingredientes no activos de la formulación destinados a facilitar el manejo, la estabilidad, la dispersabilidad, la humectabilidad y/o la liberación de la cinética del fármaco. El excipiente puede facilitar la carga de unidades de fármaco sólidas en el depósito de fármaco del dispositivo. Por ejemplo, los excipientes pueden aumentar la lubricidad de las unidades de fármaco de modo que las unidades de fármaco puedan deslizarse con referencia a las paredes de la luz interior del depósito de fármaco del dispositivo. El excipiente también puede facilitar la formación de un agente terapéutico en un comprimido de fármaco sólido que puede cargarse en el depósito de fármacos. Los excipientes también pueden afectar a la cinética de liberación del fármaco desde el dispositivo, tal como aumentando o retrasando la solubilidad o la velocidad de disolución del fármaco. En algunas realizaciones, sin embargo, la tasa de liberación del fármaco está controlada predominantemente por las características del depósito de fármacos, tales como el espesor de la pared y la permeabilidad al agua u orina, mientras que el contenido de excipiente de las unidades de fármacos se selecciona principalmente para permitir una producción fiable del fármaco, tales como permitir la producción de comprimidos u otras unidades sólidas que son uniformes, reproducibles e incluyen una fracción relativamente alta en peso del fármaco.

En algunas realizaciones, el depósito de fármacos es similar a los dispositivos de administración de fármacos descritos en la publicación PCT N.º WO2015/026813 y contiene comprimidos distintos de fármaco y un excipiente, que es un agente funcional que facilita la liberación del fármaco, tal como un agente osmótico. En determinadas realizaciones, el agente osmótico es lactosa, urea u otro agente adecuado.

En otras realizaciones, el depósito de fármacos contiene una serie de comprimidos que tienen una formulación

similar, tal como un comprimido que contiene tanto el agente activo como un agente osmótico. Por ejemplo, en tales comprimidos, la cantidad de fármaco puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 por ciento.

5 El fármaco debe ser liberado desde el dispositivo de administración de fármacos a una tasa terapéuticamente efectiva. Para algunos fármacos, esto puede requerir la adición de uno o más excipientes, por ejemplo, un agente osmótico para aumentar el flujo de agua, agente solubilizante o potenciador de la solubilidad, agente de ajuste de pH o agente de mejora de la estabilidad. En general, la combinación de la solubilidad del fármaco seleccionado en presencia o ausencia de agentes funcionales, si lo hay, y el flujo de presión osmótica determinará la tasa de liberación y la duración, y dicha combinación puede configurarse para que la tasa y la duración estén dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz. En realizaciones en las que el fármaco es un fármaco de baja solubilidad, el fármaco puede formularse con un agente osmótico que tenga una solubilidad más alta que el fármaco, de tal manera que el agente osmótico acelera la solubilización, causa el flujo de presión osmótica y/o la liberación posterior del fármaco. Esto permite de manera beneficiosa la administración de fármacos de baja solubilidad u otros fármacos que normalmente solo se administran por difusión, a partir de dispositivos basados en la administración osmótica como se describe en el presente documento.

10 El fármaco se puede cargar y almacenar en los dispositivos en cualquier forma adecuada. En una realización preferida, el fármaco está en una formulación de fármaco sólida o semisólida para reducir el volumen total de la formulación de fármaco y reducir así el tamaño de la porción terminal vesical del dispositivo, facilitando la inserción a través de la uretra del paciente y la tolerabilidad en la vejiga. La forma semisólida puede ser, por ejemplo, una emulsión o suspensión; un gel o una pasta. La forma sólida puede ser, por ejemplo, comprimidos, minicomprimidos, aglomerados, perlas, gránulos o un polvo. Los ejemplos no limitantes de métodos adecuados de formación de comprimidos de fármacos se describen en la publicación de solicitud de Estados Unidos n.º 2010 03301 49. En una realización alternativa, el fármaco se carga en el depósito de fármacos en forma líquida.

25 Ventajosamente, el fármaco se carga en el depósito del dispositivo de administración de fármacos antes de que el dispositivo se inserte en el paciente. Es decir, el depósito de fármacos no necesita llenarse con un fármaco o un vehículo líquido después de que el dispositivo se inserta en el paciente. Esta característica evita, de manera ventajosa, someter al paciente a etapas de intervención adicionales o prolongadas durante el procedimiento de despliegue del dispositivo en su ubicación operativa prevista (vejiga/uréter/pelvis renal) dentro del paciente, minimizando así el riesgo de infección y la incomodidad del paciente.

30 En una realización, las unidades de fármacos tienen la forma de alinearse en una fila cuando están alojadas en el depósito de fármacos, tal como el depósito de fármacos ilustrado en las **Figuras 4A y 6A**. Cada unidad de fármaco tiene una forma de sección transversal que corresponde a la forma de sección transversal del depósito de fármacos y cada unidad de fármaco puede tener formas de cara de extremo que corresponden a las caras de extremo de las unidades de fármaco adyacentes. Por lo tanto, una vez que los comprimidos de fármaco se cargan en el depósito de fármacos, la línea o fila de comprimidos de fármaco puede llenar sustancialmente el depósito de fármacos con intersticios o roturas formadas entre unidades de fármaco adyacentes. Los intersticios o roturas se adaptan a la deformación o al movimiento del dispositivo, tal como durante el despliegue, mientras que permite que las unidades de fármaco individuales conservan su forma sólida. Por lo tanto, el depósito de fármacos puede ser relativamente flexible o deformable a pesar de estar cargado con un fármaco sólido, ya que se puede permitir que cada unidad de fármaco se mueva con referencia a las unidades de fármaco adyacentes.

45 Métodos de uso de los dispositivos de administración de fármacos

Los métodos que describen la administración de un fármaco a un paciente no forman parte de la invención reivindicada.

50 En las realizaciones, los dispositivos de administración de fármacos descritos en el presente documento se utilizan para administrar uno o más fármacos a un paciente que lo necesite. Tal como se utiliza en el presente documento, 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 continua local del uno o más fármacos en la pelvis renal en cantidades terapéuticamente efectivas durante un período prolongado.

60 En una realización, el método incluye primero colocar o fijar el dispositivo de administración de fármacos en o sobre una endoprótesis ureteral y luego insertar el dispositivo de administración de fármacos y la endoprótesis ureteral a través de la uretra y la vejiga del paciente y en uno de los uréteres del paciente, de tal manera que la porción terminal vesical del dispositivo esté ubicada dentro de la vejiga del paciente y la porción terminal renal del dispositivo esté ubicada dentro de un riñón del paciente; y luego permitir que el agua en la vejiga se difunda en un depósito de fármacos en el dispositivo a través de una pared semipermeable del dispositivo para crear una presión osmótica para bombear el fármaco desde el depósito de fármacos, a través de la luz para el fármaco en el cuerpo del dispositivo, fuera de la porción terminal renal del dispositivo, y en la pelvis renal. En otras realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos puede colocarse dentro o adyacente a la endoprótesis ureteral después del despliegue de la endoprótesis en el paciente.

En una realización, el método incluye la inserción de un dispositivo de endoprótesis de administración de fármacos (es decir, un dispositivo en el que el cuerpo alargado flexible es una endoprótesis) a través de la uretra y la vejiga del paciente y en uno de los uréteres del paciente, de tal manera que la porción terminal vesical del dispositivo esté ubicada dentro de la vejiga del paciente y la porción terminal renal del dispositivo esté ubicada dentro de un riñón del paciente; y luego permitir que el agua en la vejiga se difunda en un depósito de fármacos en el dispositivo a través de una pared semipermeable del dispositivo para crear una presión osmótica para bombear el fármaco desde el depósito de fármacos, a través de una luz para el fármaco en el cuerpo del dispositivo, fuera del dispositivo en la porción terminal renal del dispositivo y hacia el interior de la pelvis renal.

En determinadas realizaciones, el paciente puede tener una vejiga reconstruida, una vejiga nueva, una bolsa de estoma u otro medio para recoger y almacenar la orina. En tales pacientes, los presentes dispositivos pueden utilizarse desplegando el dispositivo en el riñón y el uréter, como se ha descrito anteriormente, y ubicar la parte del depósito de fármaco del dispositivo en el lugar donde se recolecta la orina para el paciente. Por lo tanto, el término "vejiga" no se limita a vejigas intactas anatómicamente.

En algunas realizaciones del método, se usan dos dispositivos de administración de fármacos, con un dispositivo ubicado en cada uréter del paciente. En otras realizaciones del método, solo se usa un dispositivo, ubicado en el uréter correspondiente al área de la pelvis renal derecha o izquierda que necesita tratamiento. Ventajosamente, los métodos no requieren ningún tipo de etapa de llenado *in vivo*, tal como llenar el depósito de fármacos del dispositivo con el fármaco y/o con un vehículo líquido para el fármaco después de que el dispositivo se inserte en el paciente.

En las realizaciones, la etapa de insertar el dispositivo en el paciente incluye pasar el dispositivo a través de la uretra y la vejiga del paciente y en un uréter utilizando instrumentos de despliegue adecuados bajo guía fluoroscópica, guía citoscópica o ambas. Por ejemplo, los instrumentos de despliegue pueden incluir un cistoscopio y una guía, que puede ser de un diseño convencional o un diseño específicamente configurado para la inserción de los dispositivos presentes. En una realización, el extremo distal de un alambre guía se inserta a través de la luz de un cistoscopio, que se coloca en la uretra con un extremo distal del cistoscopio ubicado en la vejiga y, luego, el extremo distal del alambre guía se inserta en un uréter en el paciente. A continuación, el dispositivo se pasa a través de la luz del cistoscopio sobre el alambre guía y, después, se coloca dentro del uréter, con o sin la ayuda de una funda de acceso ureteral y/o un empujador. El alambre guía se extiende normalmente a través de la luz de drenaje del dispositivo o una endoprótesis asociada durante esta etapa de inserción. Una vez colocado el dispositivo en el uréter, el alambre guía se retira del dispositivo y, en consecuencia, se retira del uréter. Al retirar el alambre guía, la porción terminal vesical y/o la porción terminal renal pueden enrollarse o curvarse en una forma de retención para mantener el dispositivo posicionado en el uréter. La forma de retención enrollada o curvada puede ser la forma del dispositivo en ausencia de una fuerza de desviación para mantener el dispositivo en una forma relativamente enderezada para la inserción. Por ejemplo, la forma de retención se puede establecer durante la fabricación del dispositivo, tal como moldeando el material polimérico del que está formado el cuerpo. La forma de retención alternativa o adicionalmente puede ser impartida por un alambre de retención de la forma, tal como un alambre de nitinol u otro alambre superelástico que está desviado en una configuración de rizo/bobina. En una realización, el dispositivo incluye una luz del alambre de retención de la forma en la porción terminal vesical del dispositivo, y el nitinol o alambre superelástico está dispuesto en la luz del alambre de retención de la forma. Una vez insertado el dispositivo en la posición deseada, el cistoscopio y/u otros instrumentos de despliegue se retiran de la vejiga y la uretra del paciente.

Por ejemplo, como se muestra parcialmente en la **Figura 12**, antes de que una endoprótesis existente **1122** se enhebre sobre la guía de alambre, la parte de capuchón **1121** del dispositivo **1100** se puede enroscar primero en la guía de alambre, seguido por la propia endoprótesis. El capuchón **1121** está acoplado sobre el extremo anterior de la endoprótesis **1122** (como un guante), después se puede usar un empujador para empujar la endoprótesis **1122** y, por extensión, la porción de capuchón **1121** del dispositivo, en la pelvis renal **1111**. La luz para el fármaco **1106** y las porciones del depósito de fármacos **1104** del dispositivo, se abren camino a través de la uretra, siguiendo a la endoprótesis **1122**. Una vez que la endoprótesis **1122** y la porción de capuchón **1121** están en su lugar, la porción del depósito de fármacos **1104** del dispositivo **11000** está ubicada en la vejiga **1109**, completando la colocación del dispositivo **1100**, con el capuchón **1121** en la pelvis renal **1111**, el depósito de fármacos **1104** en la vejiga **1109** y la luz para el fármaco **1106** conectándolos a través del uréter **1142**. Por ejemplo, una endoprótesis existente puede tener una bobina en uno o ambos extremos de la vejiga y el riñón.

Una vez que el dispositivo de administración de fármacos se coloca en el uréter, la endoprótesis del dispositivo (o una endoprótesis asociada en las realizaciones en las que el propio dispositivo no incluye una endoprótesis) mantiene la permeabilidad de la luz ureteral y facilita el flujo de orina desde el riñón a la vejiga, a través de una luz de drenaje en la endoprótesis y/o alrededor del exterior del cuerpo de la endoprótesis que se encuentra en la luz ureteral.

El agua que se difunde a través de la pared semipermeable y al depósito de fármacos puede provenir de la orina en la vejiga y en diversas realizaciones, todo, algunos o ninguno de los otros solutos/componentes en la orina también pueden difundirse a través de la pared. El agua/orina en la vejiga entra en el depósito de fármacos del dispositivo de administración de fármacos a través de una pared semipermeable. En una realización, el agua/orina que entra en el

depósito de fármacos solubiliza una formulación de fármaco sólida o semisólida que se encuentra en el depósito de fármacos. En una realización alternativa, el fármaco se proporciona inicialmente en el depósito de fármacos en forma fluida, tal como una solución o suspensión. La solución de fármaco resultante no puede salir del depósito a través de la pared semipermeable y, por lo tanto, se genera una presión osmótica. Esta presión hace que la solución del fármaco fluya desde el depósito de fármacos hacia, a través de una luz del fármaco en el dispositivo, y fuera del dispositivo a través de una abertura de liberación en la porción terminal renal del dispositivo. Por lo tanto, el dispositivo actúa efectivamente como una bomba osmótica para bombear el fármaco desde el depósito de fármacos a la pelvis renal del paciente.

En las realizaciones, el dispositivo está configurado para liberar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del fármaco durante un período prolongado. En diversas realizaciones, el fármaco se administra al paciente en un período de un día a 90 días. En ciertas realizaciones de los métodos, el período es de 2 días a 80 días, de 3 días a 60 días, de 5 días a 45 días, de 7 días a 30 días, de 3 días a 21 días, o de 3 días a 14 días. Se prevén otros periodos de liberación de fármacos. Se seleccionarán las cantidades y tasas de administración de fármacos, en parte, dependiendo de la enfermedad o afección en particular a tratar. En determinadas realizaciones, el fármaco se libera del dispositivo a una tasa de orden cero durante un período de 1 día a 30 días, tal como de 2 días a 21 días o de 2 días a 14 días.

En determinadas realizaciones, el dispositivo está configurado para administrar el fármaco al tejido de un uréter en el que se implementa el dispositivo. En dichas realizaciones, el dispositivo puede configurarse de tal manera que una cantidad deseada de drenaje desde el riñón se desplace a lo largo de la superficie exterior de la endoprótesis/cuerpo alargado del dispositivo, para que haga contacto con el tejido del uréter circundante. Por ejemplo, el dispositivo puede configurarse de tal manera que la cantidad de fármaco administrado al riñón sea eficaz para generar una concentración terapéutica del fármaco en la orina que se drena desde el riñón hasta la vejiga.

Después de la finalización o finalización sustancial de la liberación de fármacos o en ciertas circunstancias anteriores, el dispositivo de administración de fármacos se extrae del paciente. La etapa de extracción puede llevarse a cabo por cualquier procedimiento adecuado. En una realización, la extracción se realiza con la ayuda de un cistoscopio o un catéter uretral y un fórceps de agarre que pasa a través del cistoscopio o catéter. Tales instrumentos son conocidos en la técnica. El dispositivo puede incluir una cadena de recuperación que puede extenderse desde la porción terminal vesical del dispositivo hasta la uretra. Dicha cadena de recuperación puede extenderse fuera de la uretra del paciente para facilitar la extracción del dispositivo.

En una realización, el dispositivo está formado al menos en parte por un material bioabsorbible, de tal manera que el dispositivo, o una parte del dispositivo, se biodegradará después de la liberación del fármaco, facilitando así la descomposición del dispositivo, de tal manera que los componentes del dispositivo pueden ser extraídos más fácilmente de la vejiga y/o pueden romperse en pedazos lo suficientemente pequeños como para ser excretados con la orina de la vejiga.

40 Métodos de tratamiento con los dispositivos de administración de fármacos

El dispositivo de administración de fármacos desplegado puede liberar uno o más fármacos localmente a la pelvis renal de un paciente para el tratamiento local, regional o sistémico de enfermedades o afecciones. Los ejemplos no limitantes incluyen infecciones del tracto urinario, infecciones renales (pielonefritis), carcinoma de células renales, hiperfibrinólisis, carcinoma urotelial del tracto superior y cálculos urinarios, tales como cálculos renales, cálculos ureterales y piedras en la vejiga. También se contemplan tratamientos de otras enfermedades y afecciones.

En una realización, el paciente necesita tratamiento y/o profilaxis de los cálculos. Los ejemplos no limitantes del fármaco que se administrará mediante el dispositivo incluyen antimicrobianos, agentes alcalinizantes, agentes de acidificación, inhibidores de la ureasa, antiinflamatorios y antifibróticos. En una realización particular, el dispositivo de administración de fármacos se inserta en el paciente después de tratar al paciente con litotricia extracorpórea por ondas de choque (ESWL) para el tratamiento de cálculos renales en el paciente. Se ha observado que después del tratamiento de ESWL se producen migración de fragmentos de piedra más pequeños a la parte inferior del riñón o al cáliz del polo inferior debido a la gravedad y la configuración anatómica (BBourdoumis, et al., "Lower Pole Stone Management" Med Surg Urol S1:002 (2012)). Estos fragmentos de piedra se reubican en los cálices inferiores y actúan como un núcleo para la formación de nuevas piedras que conducen a la litiasis calicial del polo inferior. Por consiguiente, en realizaciones del presente método, un fármaco que inhibe la formación de cálculos se libera desde la porción terminal renal del dispositivo y también puede volverse más concentrado y efectivo en estos cálices inferiores debido a la gravedad y la configuración anatómica.

En una realización, el paciente necesita tratamiento o profilaxis de una infección del tracto urinario (ITU) o pielonefritis. En una realización particular, el método de tratamiento o profilaxis incluye administrar a través del dispositivo de administración de fármacos un agente antimicrobiano. El agente antimicrobiano puede ser un antibiótico, antibacteriano, antimicótico, antivírico, antiparasitario, desinfectante o antiséptico conocido en la técnica. En determinadas realizaciones, el antimicrobiano puede ser un aminoglucósido, un penem o un mimético de hierro. Los ejemplos no limitantes de agentes antimicrobianos específicos que pueden usarse en los métodos de

tratamiento o profilaxis de la ITU o la pielonefritis incluyen trimetoprima/sulfametoxazol, trimetoprima, ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, nitrofurantoina, fosfomicina, pivmecillinam, cefpodoxima proxetilo, ceftibuteno, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, gentamicina, ampicacina, ertapenem, imipenem/cilastatina, meropenem, doripenem, aztreonam, un mimético de hierro a base de galio y combinaciones de los mismos. En otra realización, el "fármaco" administrado al paciente incluye una bacteria/patógeno atenuados para colonizar el tracto genitourinario con una bacteria no patógena para prevenir la infección recurrente del tracto urinario o la pielonefritis.

En otra realización, el paciente necesita tratamiento de carcinoma de células renales. En realizaciones particulares, el método de tratamiento incluye administrar a través del dispositivo de administración de fármacos un agente antiangiogénesis, un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor de mTOR o una combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos que pueden usarse en los métodos de tratamiento para el carcinoma de células renales incluyen everolimus, aldesleucina, bevacizumab, axitinib, tosilato de sorafenib, clorhidrato de pazopanib, aldesleucina, malato de sunitinib, temsirolimus y combinaciones de los mismos. Se pueden usar otros tratamientos junto con el uso de los dispositivos de administración de fármacos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el método de tratamiento puede incluir además cirugía, por ejemplo una nefrectomía parcial; radiación; o quimioterapia sistémica.

En otra realización más, el paciente necesita tratamiento de carcinoma urotelial del tracto superior o cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos que pueden usarse en los métodos de tratamiento para el carcinoma urotelial del tracto superior incluyen el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), mitomicina C, BCG/interferón, interferón (IFN)-2a, epirubicina, tiotepa, doxorubicina, gemcitabina y combinaciones de los mismos. Se pueden usar otros tratamientos junto con el uso de los dispositivos de administración de fármacos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el método de tratamiento puede incluir además cirugía; radiación; o quimioterapia sistémica.

En otra realización más, el paciente necesita tratamiento de hiperfibrinólisis. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos que pueden usarse en los métodos de tratamiento para la hiperfibrinólisis incluyen ácido tranexámico, ácido aminocaproico y combinaciones de los mismos.

En otras realizaciones más, los métodos de tratamiento pueden incluir la liberación de un agente antiinflamatorio, un agente antifibrótico o una combinación de los mismos, desde los dispositivos de administración de fármacos desplegados.

35 Ejemplos

Para los ejemplos 1-6, se diseñó un sistema experimental para simular un dispositivo ureteral de administración de fármacos que tiene un cuerpo alargado flexible con una porción terminal vesical y una porción terminal renal, un depósito de fármacos ubicado en la porción terminal vesical que contiene un fármaco y tiene una pared semipermeable y una luz para el fármaco (tubo capilar) que tiene una primera abertura en el depósito de fármacos y una segunda abertura del extremo en la porción terminal del cuerpo alargado flexible. El dispositivo de administración de fármacos ureteral utilizado en los experimentos se configuró para permitir que el agua entre en el depósito de fármacos a través de la pared semipermeable para crear una presión osmótica para bombear el fármaco desde el depósito de fármacos a través del tubo capilar y salir del dispositivo a través de la segunda abertura final.

En cada uno de estos ejemplos, el depósito de fármacos (un tubo de silicona permeable al agua) se llenó primero con comprimidos activos que contienen clorhidrato de gemcitabina y comprimidos osmóticos que contienen urea, que facilitan la generación de una presión osmótica en el depósito de fármacos y aumentan la solubilidad de la gemcitabina. Un agregado de comprimidos osmóticos se colocó en serie junto al de comprimidos activos, estando los comprimidos activos adyacentes a la abertura en la luz para el fármaco. Cada comprimido tenía un diámetro de 2,6 mm. Las longitudes del comprimido agregado, cuando la superficie circular de cada comprimido se colocó en contacto con la de un comprimido, fueron de aproximadamente 11 y 4 cm para los comprimidos osmóticos y los comprimidos activos, respectivamente. La masa de los comprimidos osmóticos fue de aproximadamente 700 mg y la de los comprimidos activos fue de aproximadamente 345 mg. Una vez hecho el sistema experimental, la porción terminal vesical del dispositivo de administración de fármacos ureterales se sumergió en un vial de agua desionizada desgasificada y la porción terminal renal del dispositivo ureteral de administración de fármacos se conectaron a un vial de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) que se elevó por encima del depósito de fármacos en aproximadamente 10 cm, para simular el movimiento ascendente del fármaco desde la vejiga a través del uréter hasta la pelvis renal. Los viales y el dispositivo de administración de fármacos ureterales se dejaron en una cámara mantenida a 37 °C para simular las condiciones de temperatura dentro del cuerpo.

En cada uno de los ejemplos descritos a continuación, se tomaron mediciones periódicas del peso del vial de HPLC que contiene la porción terminal renal del dispositivo de administración de fármacos ureteral para determinar el volumen de líquido en este vial, usando la densidad conocida de la solución de gemcitabina (aproximadamente 1 g/ml) de una manera que será evidente para los expertos en la técnica. Se hicieron las diluciones necesarias y la concentración de gemcitabina se calculó mediante HPLC. Estas concentraciones se utilizaron para determinar la

tasa de liberación de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo ureteral y la liberación acumulativa de gemcitabina desde el dispositivo ureteral.

Los medidores de los tubos capilares de politetrafluoroetileno (PTFE) utilizados para definir la luz para el fármaco y las agujas dispensadoras utilizadas para conectar el depósito de fármacos al tubo capilar variaron entre los experimentos para probar su capacidad para administrar gemcitabina desde la porción terminal renal del dispositivo de administración de fármacos ureteral y para probar su efecto sobre la liberación de gemcitabina desde el dispositivo de administración de fármacos ureteral. Una visión general de estas condiciones experimentales se proporciona en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1: Condiciones experimentales para los ejemplos 1-6

Ejemplo	Medidor de tubo capilar	Diámetro interno del tubo capilar	Medidor de la aguja de dispensación	Diámetro interno de la aguja de dispensación	Contenido del vial de HPLC	Duración del experimento (días)
1	28	0,015 pulgadas (0,38 mm)	21	0,023 pulgadas (0,58 mm)	vacío	14
2	28	0,015 pulgadas (0,38 mm)	27	0,008 pulgadas (0,20 mm)	agua	8
3	26	0,018 pulgadas (0,46 mm)	25	0,012 pulgadas (0,30 mm)	agua	8
4	26	0,018 pulgadas (0,46 mm)	27	0,008 pulgadas (0,20 mm)	agua	4
5	28	0,015 pulgadas (0,38 mm)	27	0,008 pulgadas (0,20 mm)	vacío	4
6	28	0,015 pulgadas (0,38 mm)	27	0,008 pulgadas (0,20 mm)	agua	4

Ejemplo 1

El dispositivo de administración de fármacos ureteral descrito anteriormente se formó conectando el depósito de fármacos a un tubo capilar de PTFE de calibre 28 de 30 cm de largo utilizando una aguja de dispensación de calibre 21 en el depósito de fármacos y luer lock. La porción terminal renal del dispositivo de administración de fármacos ureteral se conectó mediante una aguja de dispensación a un vial de HPLC vacío. El dispositivo de administración de fármacos ureteral se dejó en esta configuración durante 14 días.

La tasa de liberación de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo de administración de fármacos ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-1-1 en la **Figura 9**. La liberación acumulada de gemcitabina a lo largo del tiempo desde el dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-1-1 en la **Figura 10**. Las **figuras 9 y 10** muestran que este dispositivo es eficaz en la administración de gemcitabina a través de la porción terminal renal del dispositivo.

Como se muestra en la **Figura 9**, se observó un perfil de tasa de liberación bifásica para este ejemplo, con un tiempo de retardo desde el momento en que se insertó el dispositivo en los viales hasta que el dispositivo comenzó a liberar gemcitabina en la parte final del riñón, seguido de un fuerte aumento en la primera fase, después de lo cual la tasa de liberación disminuye constantemente con el tiempo. Como se muestra en la **Figura 10**, En comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC contenía agua, este ejemplo exhibe un tiempo de retardo relativamente largo, tomando más tiempo para administrar la misma cantidad de gemcitabina de la porción terminal del riñón como otros ejemplos, pero finalmente libera una mayor cantidad total de gemcitabina.

Ejemplo 2

El dispositivo de administración de fármacos ureteral descrito anteriormente se formó conectando el depósito de fármaco a un tubo capilar de PTFE de calibre 28 de 30 cm de largo utilizando la parte de acero de una aguja de dispensación de calibre 27. La porción terminal renal del dispositivo de administración de fármacos ureteral se conectó a un vial de HPLC que contenía agua. La porción terminal renal del dispositivo de administración de fármacos ureteral se conectó al vial de HPLC sin el uso de una aguja de dispensación. El dispositivo de administración fármacos ureteral se dejó en esta configuración durante 8 días.

La tasa de liberación de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se

muestra en los puntos etiquetados como SS-2-1 en la **Figura 9**. La liberación acumulada de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-2-1 en la **Figura 10**. **Las figuras 9 y 10** muestran que este dispositivo es eficaz en la administración de gemcitabina a través de la porción terminal renal del dispositivo de administración de fármacos ureteral.

5 Como se muestra en la **Figura 9**, un perfil de tasa de liberación bifásica para este ejemplo, con un tiempo de retardo desde el momento en que se insertó el dispositivo en los viales hasta que el dispositivo comenzó a liberar gemcitabina en la parte final del riñón, seguido de un fuerte aumento en la primera fase, después de lo cual la tasa de liberación disminuye constantemente con el tiempo. Como se muestra en la **Figura 10**, en comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC no contenía agua, Este ejemplo muestra un tiempo de retardo relativamente corto, que requiere menos tiempo para administrar la misma cantidad de gemcitabina desde la porción terminal renal como otros ejemplos. Sin embargo, en comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC no contenía agua, este ejemplo finalmente libera una cantidad total más baja de gemcitabina.

15 Ejemplo 3

El dispositivo de administración de fármacos ureteral descrito anteriormente se formó conectando el depósito de fármacos a un tubo capilar de PTFE de calibre 26 de 30 cm de largo utilizando la porción de acero de una aguja de dispensación de calibre 25. La porción terminal renal del dispositivo de administración de fármacos ureteral se conectó a un vial de HPLC que contenía agua. La porción terminal renal del dispositivo ureteral se conectó al vial de HPLC sin el uso de una aguja de dispensación. El dispositivo de administración fármacos ureteral se dejó en esta configuración durante 8 días.

25 La tasa de liberación de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-2-2 en la **Figura 9**. La liberación acumulada de gemcitabina a lo largo del tiempo desde el dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-2-2 en la **Figura 10**. **Las figuras 9 y 10** muestran que este dispositivo es eficaz en la administración de gemcitabina a través de la porción terminal renal del dispositivo de endoprótesis ureteral.

30 Como se muestra en la **Figura 9**, se observó un perfil de tasa de liberación bifásica para este ejemplo, con un tiempo de retardo desde el momento en que se insertó el dispositivo en los viales hasta que el dispositivo comenzó a liberar gemcitabina en la parte final del riñón, seguido de un fuerte aumento en la primera fase, después de lo cual la tasa de liberación disminuye constantemente con el tiempo. Como se muestra en la **Figura 10**, en comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC no contenía agua, Este ejemplo muestra un tiempo de retardo relativamente corto, que requiere menos tiempo para administrar la misma cantidad de gemcitabina desde la porción terminal renal como otros ejemplos. Sin embargo, en comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC no contenía agua, este ejemplo finalmente libera una cantidad total más baja de gemcitabina.

40 Ejemplo 4

La endoprótesis ureteral descrita anteriormente se formó conectando el depósito de fármacos a un tubo capilar de PTFE de calibre 26 de 30 cm de largo utilizando la porción de acero de una aguja de dispensación de calibre 27. La porción terminal renal del dispositivo de endoprótesis ureteral se conectó a un vial de HPLC que contenía agua. La porción terminal renal de la endoprótesis ureteral se conectó al vial de HPLC sin el uso de una aguja de dispensación. El dispositivo de endoprótesis ureteral se dejó en esta configuración durante 4 días.

50 La tasa de liberación de gemcitabina a lo largo del tiempo desde el dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-3-1 en la **Figura 9**. La liberación acumulada de gemcitabina a lo largo del tiempo desde el dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-3-1 en la **Figura 10**. **Las figuras 9 y 10** muestran que este dispositivo es eficaz en la administración de gemcitabina a través de la porción terminal renal del dispositivo de endoprótesis ureteral.

55 Como se muestra en la **Figura 9**, se observó un perfil de tasa de liberación bifásica para este ejemplo, con un tiempo de retardo desde el momento en que se insertó el dispositivo en los viales hasta que el dispositivo comenzó a liberar gemcitabina en la parte final del riñón, seguido de un fuerte aumento en la primera fase, después de lo cual la tasa de liberación disminuye constantemente con el tiempo. Como se muestra en la **Figura 10**, en comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC no contenía agua, Este ejemplo muestra un tiempo de retardo relativamente corto, que requiere menos tiempo para administrar la misma cantidad de gemcitabina desde la porción terminal renal como otros ejemplos. Sin embargo, en comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC no contenía agua, este ejemplo finalmente libera una cantidad total más baja de gemcitabina.

60 Ejemplo 5

65 El dispositivo de administración de fármacos ureteral descrito anteriormente se formó conectando el depósito de fármaco a un tubo capilar de PTFE de calibre 28 de 30 cm de largo utilizando la parte de acero de una aguja de dispensación de calibre 27. La porción terminal renal del dispositivo de endoprótesis ureteral se conectó a un vial de

HPLC vacío. La porción terminal renal de la endoprótesis ureteral se conectó al vial de HPLC sin el uso de una aguja de dispensación. El dispositivo de endoprótesis ureteral se dejó en esta configuración durante 4 días.

5 La tasa de liberación de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-3-2 en la **Figura 9**. La liberación acumulada de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-3-2 en la **Figura 10**. Las figuras 9 y 10 muestran que este dispositivo es eficaz en la administración de gemcitabina a través de la porción terminal renal del dispositivo de endoprótesis ureteral.

10 Como se muestra en la **Figura 9**, se observó un perfil de tasa de liberación bifásica para este ejemplo, con un tiempo de retardo desde el momento en que se insertó el dispositivo en los viales hasta que el dispositivo comenzó a liberar gemcitabina en la parte final del riñón, seguido de un fuerte aumento en la primera fase, después de lo cual la tasa de liberación disminuye constantemente con el tiempo. Como se muestra en la figura 10, En comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC contenía agua, este ejemplo exhibe un tiempo de retardo relativamente largo, tomando más tiempo para administrar la misma cantidad de gemcitabina de la porción terminal del riñón como otros ejemplos, pero finalmente libera una mayor cantidad total de gemcitabina.

Ejemplo 6

20 El dispositivo de administración de fármacos ureteral descrito anteriormente se formó conectando el depósito de fármaco a un tubo capilar de PTFE de calibre 28 de 30 cm de largo utilizando la parte de acero de una aguja de dispensación de calibre 27. La porción terminal renal del dispositivo de administración de fármacos ureteral se conectó a un vial de HPLC que contenía agua. La porción terminal renal del dispositivo ureteral se conectó al vial de HPLC sin el uso de una aguja de dispensación. El dispositivo de administración de fármacos ureteral se dejó en esta configuración durante 4 días.

30 La tasa de liberación de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-3-3 en la **Figura 9**. La liberación acumulada de gemcitabina a lo largo del tiempo del dispositivo ureteral descrito en este ejemplo se muestra en los puntos etiquetados como SS-3-3 en la **Figura 10**. Las figuras 9 y 10 muestran que este dispositivo es eficaz en la administración de gemcitabina a través de la porción terminal renal del dispositivo de endoprótesis ureteral.

35 Como se muestra en la figura 9, se observó un perfil de tasa de liberación bifásica para este ejemplo, con un tiempo de retardo desde el momento en que se insertó el dispositivo en los viales hasta que el dispositivo comenzó a liberar gemcitabina en la parte final del riñón, seguido de un fuerte aumento en la primera fase, después de lo cual la tasa de liberación disminuye constantemente con el tiempo. Como se muestra en la **Figura 10**, en comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC no contenía agua, Este ejemplo muestra un tiempo de retardo relativamente corto, que requiere menos tiempo para administrar la misma cantidad de gemcitabina desde la porción terminal renal como otros ejemplos. Sin embargo, en comparación con otros ejemplos en los que el vial de HPLC no contenía agua, este ejemplo finalmente libera una cantidad total más baja de gemcitabina.

45 En general, el perfil de la tasa de liberación básica para cada uno de los seis sistemas fue sustancialmente el mismo. La tasa de liberación a lo largo del tiempo mostró un perfil de liberación bifásico. Hubo un tiempo de retardo, seguido de un fuerte aumento en la primera fase, después de lo cual la tasa de liberación se redujo con el tiempo. Además, el perfil de liberación acumulada, después del tiempo de retardo, parecía ser una curva logarítmica constante en los seis sistemas.

50 Como se muestra en la **Figura 9**, los seis sistemas casi no mostraron casi administración de gemcitabina el primer día. Pero después de ello, el segundo día se observó una variación más drástica entre los seis sistemas. Esto mostró que el tiempo de retardo asociado con cada uno de los sistemas variaba. Parecía que los sistemas sin agua añadida a los viales de antemano (SS-1-1, SS-3-2) tenían un tiempo de retardo más largo en comparación con los sistemas que tenían agua. En otras palabras, tardaron más tiempo en administrar las mismas cantidades de gemcitabina que los otros sistemas. Sin embargo, los sistemas sin agua administraron gemcitabina a un ritmo más rápido durante su pico (~ 74 mg/día), que aquellos con agua (~ 50 mg/día). Dado que los sistemas sin agua tuvieron un tiempo de retardo más largo y una tasa de administración máxima más alta en comparación con los sistemas con agua, es posible que la presencia de agua suavice el perfil de liberación. También se sospecha que la reducción en el volumen muerto contribuye a la disminución del tiempo de retardo experimentado entre SS-1-1 y los otros sistemas. También parecía que el tamaño del tubo tiene un efecto muy pequeño, si no despreciable, sobre las tasas de liberación.

60 Mirando a la **Figura 10**, los sistemas con mayor tiempo de retardo (SS-1-1, SS-3-2) administraron la menor cantidad de gemcitabina los primeros días, de acuerdo con la observación de que tenían un mayor tiempo de retardo, que derivó de la **Figura 9**. Sin embargo, con el tiempo, los sistemas con un mayor tiempo de retardo administraron más gemcitabina que aquellos con menos tiempo de retardo. Se postula que este fenómeno surge del hecho de que los sistemas con menos tiempo de retardo inicialmente administran el fármaco más rápidamente que los otros. Sin embargo, la presión osmótica que llevó a la administración de gemcitabina dependió de la cantidad de agente

osmótico que quedaba en el dispositivo. Dado que el dispositivo con menos tiempo de retardo administró más fluido inicialmente, el agente osmótico en esos dispositivos se agotó más rápidamente. Sin embargo, en aquellos sistemas con mayor retardo, el agente osmótico no se agotó tan rápidamente. Por lo tanto, mientras que los sistemas con más tiempo de retardo pueden administrar más fármacos a corto plazo, a largo plazo, la tasa de administración de esos sistemas disminuye más baja que la tasa de los sistemas, que el tiempo de retardo más inicial, ya que a dichos sistemas les queda más agente osmótico.

Por lo tanto, estos sistemas demuestran que, de hecho, es posible conducir un fluido hacia arriba a través de un tubo capilar hacia un lugar de administración. Se demostró que la base para un dispositivo para administrar fármacos desde la vejiga, a través del uréter, a la pelvis renal era factible *in vitro*. Se mostró un perfil bifásico para la tasa de liberación al día de gemcitabina y se mostró un perfil logarítmico para la liberación acumulada. Se postuló que una reducción en el volumen muerto del sistema se correlaciona con un tiempo de retardo reducido en la administración. También se señaló que la presencia de agua en el sitio de administración suavizó el gráfico de la tasa de liberación al día, reduciendo el tiempo de retardo, así como la tasa máxima de administración. Se observó que los sistemas con más tiempo de retardo administraban menos gemcitabina a corto plazo, pero más gemcitabina a largo plazo.

Ejemplo 7

Se diseñó otro sistema experimental para simular un dispositivo ureteral de administración de fármacos que tiene un cuerpo alargado flexible con una porción terminal vesical y una porción terminal renal, un depósito de fármacos ubicado en la porción terminal vesical que contiene un fármaco y tiene una pared semipermeable y una luz para el fármaco (tubo capilar) que tiene una primera abertura en el depósito de fármacos y una segunda abertura del extremo en la porción terminal del cuerpo alargado flexible. El dispositivo de administración de fármacos ureteral utilizado en los experimentos se configuró para permitir que el agua entre en el depósito de fármacos a través de la pared semipermeable para crear una presión osmótica para bombear el fármaco desde el depósito de fármacos a través del tubo capilar y salir del dispositivo a través de la segunda abertura final.

En este experimento, se preparó un depósito de fármaco similar al ilustrado en la **Figura 11A**. En particular, se adhirió una pieza final espaciadora usando adhesivo de silicona dentro de una carcasa de silicona tubular. Se cargaron 10,5 cm de comprimidos de urea, 4 cm de comprimidos de lactosa y un comprimido que contenía azul de metileno en la carcasa tubular. Un tubo capilar (36 cm) que tiene dos espaciadores dispuestos en una relación espaciada en un extremo se deslizó dentro de la carcasa tubular del depósito de fármacos, adyacente al comprimido de azul de metileno. Se aplicó adhesivo de silicona en el espacio entre los espaciadores con una aguja insertada entre el espaciador y el tubo del depósito de fármacos, para asegurar los espaciadores, el tubo capilar y el tubo de depósito de fármacos. Por lo tanto, el depósito de fármacos no contenía abertura ni orificio, además del tubo capilar.

El depósito de fármacos se sumergió en 125 ml de agua desionizada desgasificada y el tubo capilar se extendieron verticalmente y se aseguraron. El extremo abierto del tubo capilar se insertó en un vial sellado que contenía 13,5 ml de agua desionizada desgasificada para simular el movimiento ascendente del fármaco desde la vejiga a través del uréter hasta la pelvis renal. Se observó movimiento del azul de metileno por el tubo capilar, demostrando la capacidad de la presión osmótica dentro del depósito de fármacos para conducir el agua/orina en la vejiga hacia la porción del depósito de fármacos, donde el fármaco se solubiliza. Más comportamiento osmótico continúa extrayendo agua al depósito de fármacos, en cuyo punto la solución del fármaco solo puede escapar a través del tubo capilar, viajar por el uréter hasta la salida que se encuentra en la porción terminal renal del dispositivo.

Las modificaciones y variaciones de los dispositivos y métodos descritos en el presente documento serán obvias para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada anterior. Dichas modificaciones y variaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármacos (100, 300, 400, 500, 600, 700) para la administración fármacos a la pelvis renal, que comprende
- 5 un cuerpo alargado flexible (102, 302, 402, 502, 602) que tiene una porción terminal vesical (108, 308, 408, 508, 608), una porción terminal renal (110, 310, 410, 510, 610) y una luz para el fármaco (106, 306, 406, 506, 606, 706) que se extienden entre la porción terminal vesical (108, 308, 408, 508, 608) y la porción terminal renal (110, 310, 410, 510, 610); y
- 10 un depósito de fármacos (104, 304, 404, 504, 604), que está ubicado en la porción terminal vesical (108, 308, 408, 508, 608), contiene un fármaco (114, 314, 414, 514, 614) y está definido al menos en parte por una pared semipermeable (116, 316, 416, 516, 616),
- 15 **caracterizado por que** la luz para el fármaco (106, 306, 406, 506, 606, 706) tiene una primera abertura final (118, 318, 418, 518, 618) hacia el depósito de fármacos (104, 304, 404, 504, 604) y una segunda abertura final (120, 320, 420, 520, 620) en la porción terminal renal (110, 310, 410, 510, 610) del cuerpo alargado flexible (102, 302, 402, 502, 602), en donde el dispositivo (100, 300, 400, 500, 600, 700) está configurado, en uso, para permitir que el agua entre en el depósito de fármacos (104, 304, 404, 504, 604) a través de la pared semipermeable (116, 316, 416, 516, 616) para crear una presión osmótica dentro del depósito de fármacos (104, 304, 404, 504, 604) para bombear el fármaco desde la porción terminal vesical (108, 308, 408, 508, 608) a través
- 20 de la luz para el fármaco (106, 306, 406, 506, 606, 706) y fuera del dispositivo (100, 300, 400, 500, 600, 700) a través de la segunda abertura final (120, 320, 420, 520, 620) en la porción terminal renal (110, 310, 410, 510, 610).
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el cuerpo alargado flexible (102, 302, 402, 502, 602) tiene un diámetro exterior mayor en la porción terminal vesical (108, 308, 408, 508, 608) que en la porción terminal renal (110, 310, 410, 510, 610).
- 25
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la porción terminal vesical (108, 308, 408, 508, 608) comprende además un alambre de retención de la forma (128, 326, 428, 528, 628) que está desviado en una configuración de rizo/bobina, en donde opcionalmente la porción terminal vesical (108, 308, 408, 508, 608) del cuerpo alargado flexible (102, 302, 402, 502, 602) comprende una luz del alambre en la que está dispuesto el alambre de retención de la forma.
- 30
4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la porción terminal vesical (108, 308) comprende un conjunto de polímeros que establece la forma para desviar la porción terminal vesical en una configuración de rizo/bobina.
- 35
5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el fármaco está en forma sólida o semisólida, y el agua que puede, en uso, entrar en el depósito de fármacos (104, 304, 404, 504, 604) a través de la pared semipermeable (116, 316, 416, 516, 616), solubiliza el fármaco (114, 314, 414, 514, 614) y la presión osmótica bombea el fármaco solubilizado desde el depósito de fármacos (104, 304, 404, 504, 604) a través de la luz para el fármaco (106, 306, 406, 506, 606, 706) y sale del dispositivo a través de la segunda abertura final (120, 320, 420, 520, 620).
- 40
6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de fármacos (104, 304, 404, 504, 604) contiene además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un agente osmótico.
- 45
7. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la pared semipermeable (116, 316, 416, 516, 616) comprende silicona, poliuretano o una combinación de los mismos.
- 50
8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el fármaco (114, 314, 414, 514, 614) se selecciona entre agentes eficaces en el tratamiento o la profilaxis de infecciones del tracto urinario, pielonefritis, carcinoma de células renales, hiperfibrinólisis, carcinoma urotelial del tracto superior o cálculos.
- 55
9. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el cuerpo alargado flexible (102, 302, 402, 502, 602) tiene una porción media sustancialmente recta entre el extremo de la vejiga y las porciones terminales renales y una o ambas de las porciones terminales renal y vesical están enrolladas.
- 60
10. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de fármacos (104, 304, 404, 504, 604) está configurado para ser cargado con el fármaco antes de que el dispositivo de administración de fármacos se inserte en un paciente.
- 65
11. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el dispositivo de administración de fármacos (400, 500, 600, 700) está configurado para ser desplegado dentro o adyacente a una endoprótesis ureteral (622, 722).
12. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el cuerpo alargado flexible (102, 302) es

una endoprótesis ureteral y comprende además una luz de drenaje (112, 312) que se extiende entre la porción terminal vesical (108, 308) y la porción terminal renal (110, 310).

5 13. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que la luz para el fármaco está definida en el cuerpo alargado flexible (102, 302) y se extiende paralela a la luz de drenaje (112, 312), en donde, opcionalmente, el depósito de fármacos (104, 304) tiene una forma anular y rodea la luz de drenaje o es no anular y está situado a lo largo de un lado de la luz de drenaje (112, 312).

10 14. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que el cuerpo alargado flexible (02, 302) tiene una pared lateral (112, 312) que tiene una pluralidad de orificios de drenaje laterales (124, 324) abiertos a la luz de drenaje (112, 312).

15. Un kit de piezas, **caracterizado por que** comprende:

15 una primera pieza que comprende una endoprótesis ureteral (1122) que tiene un extremo que reside en la vejiga y un extremo que reside en el riñón (1123); y
una segunda pieza que comprende un dispositivo de administración de fármacos (1100) que comprende un depósito de fármacos (1104) configurado para unirse a la endoprótesis ureteral (1122) en o alrededor del extremo que reside en la vejiga, en donde el depósito de fármacos (1104) contiene un fármaco y está en comunicación fluida con un tubo capilar (1106) que tiene un primer extremo (1118) conectado al depósito de fármacos (1104) y un segundo extremo opuesto (1120) posicionable en o cerca del extremo (1123) que reside en el riñón de la endoprótesis ureteral (1122), de manera que, en uso, el dispositivo de administración de fármacos (1100) está configurado para permitir que el agua entre en el depósito de fármacos (1104) para crear una presión osmótica dentro del depósito de fármacos (1104) en el extremo que reside en la vejiga, para bombear el fármaco desde el depósito de fármacos (1104), a través del tubo capilar (1106), y fuera del segundo extremo (1120) en el extremo que reside en el riñón (1123).
20
25

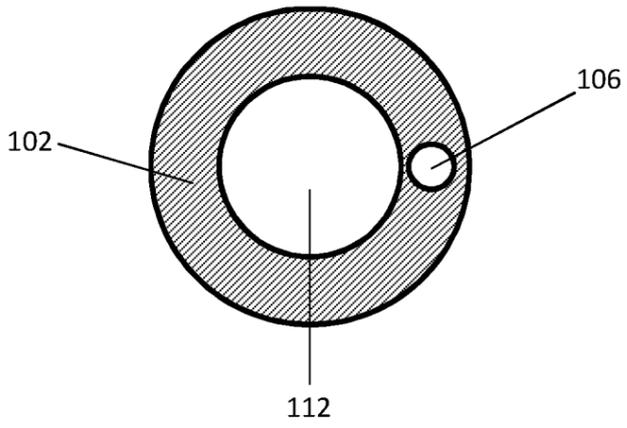


FIG. 1B

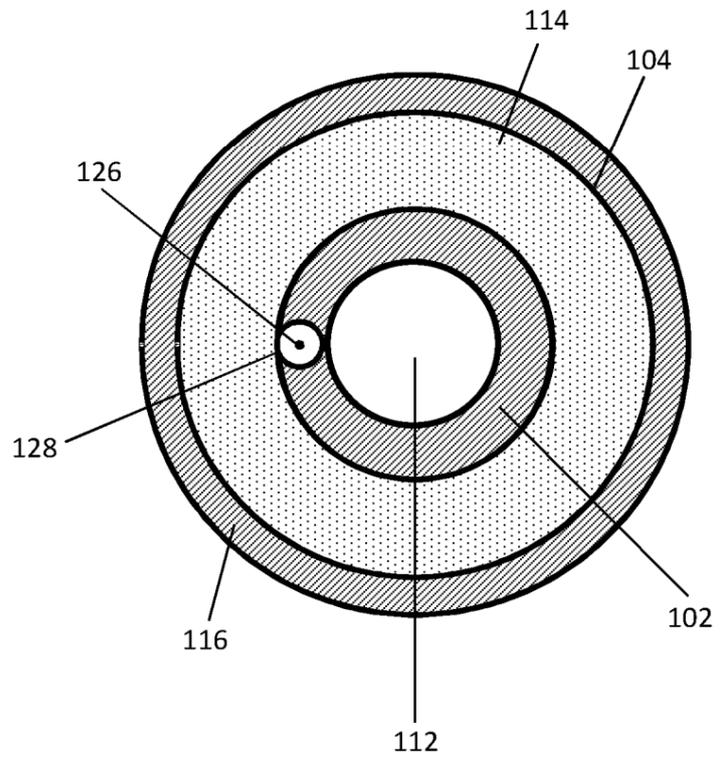


FIG. 1C

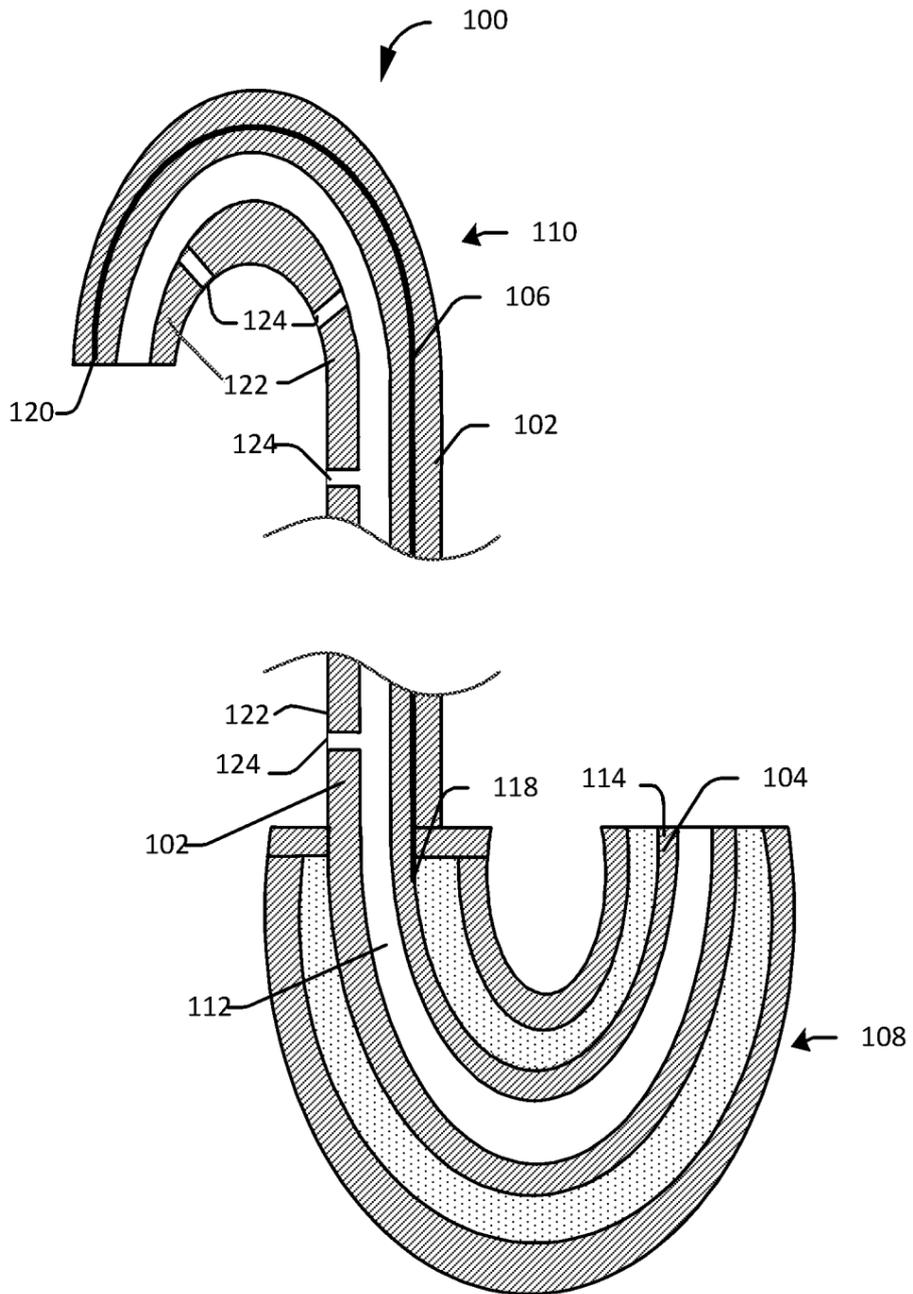


FIG. 1D

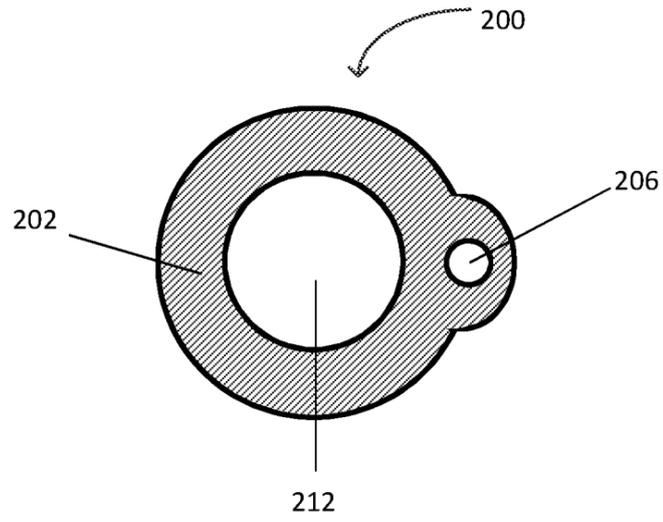


FIG. 2

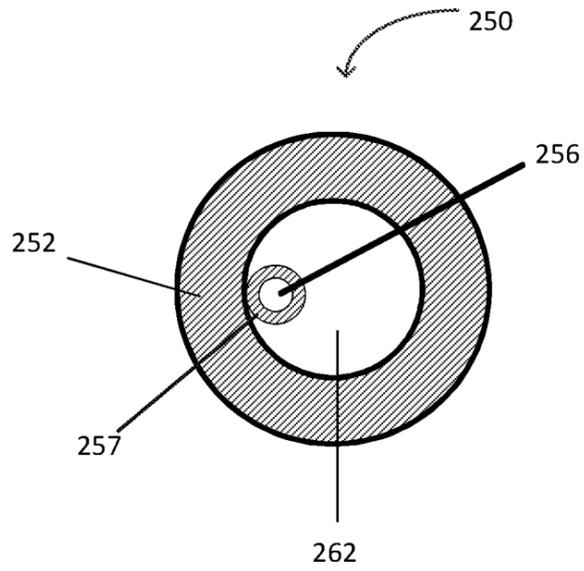


FIG. 3

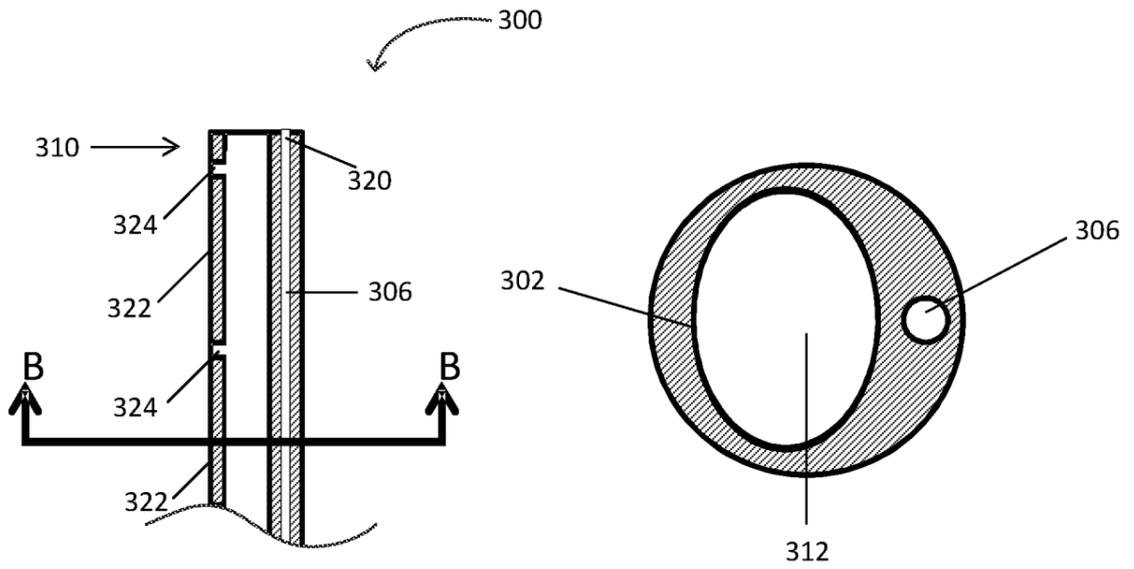


FIG. 4B

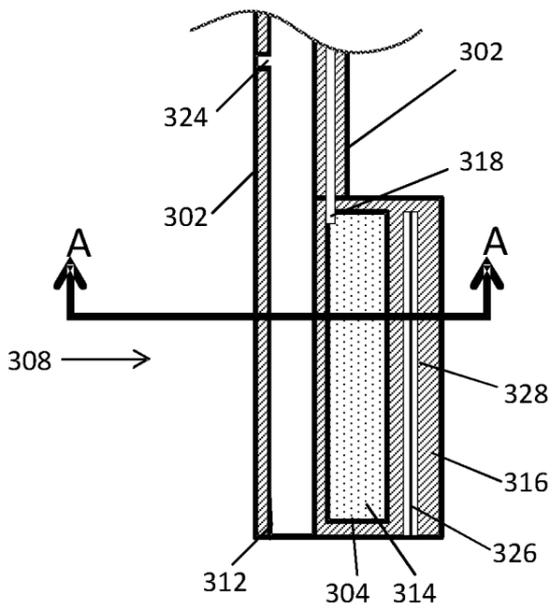


FIG. 4A

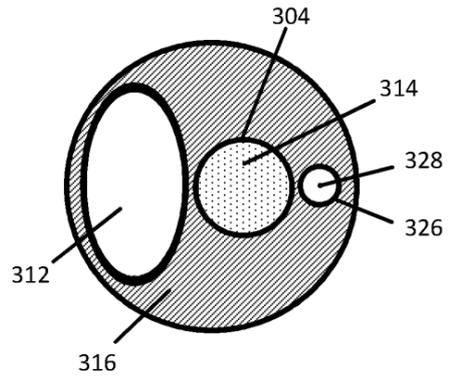
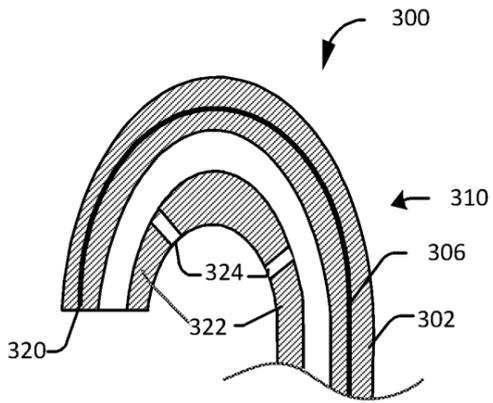


FIG. 4C

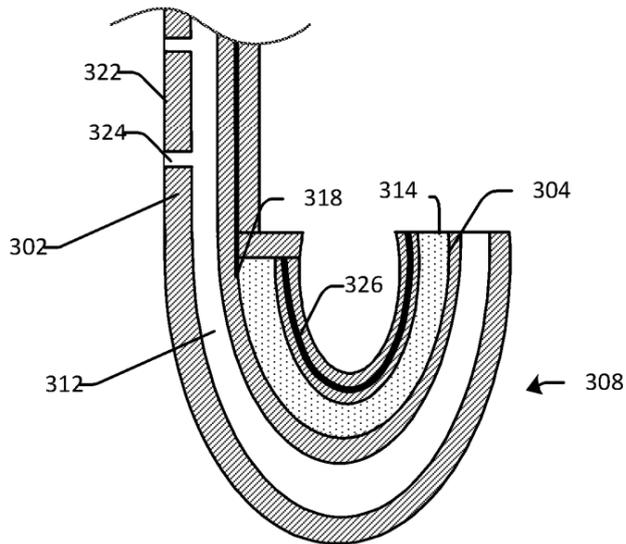


FIG. 4D

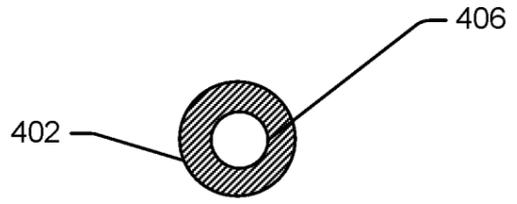
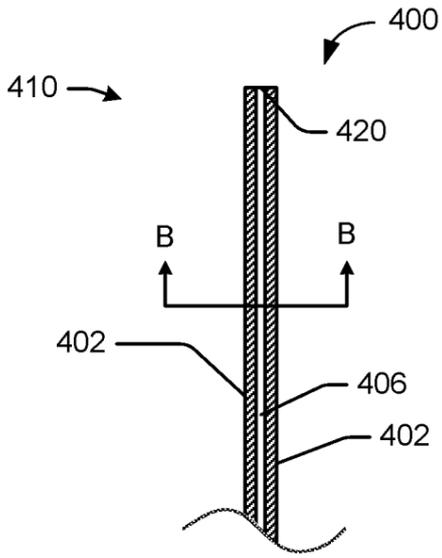


FIG. 5B

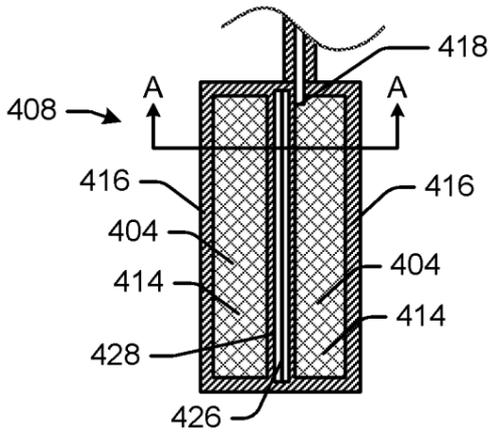


FIG. 5A

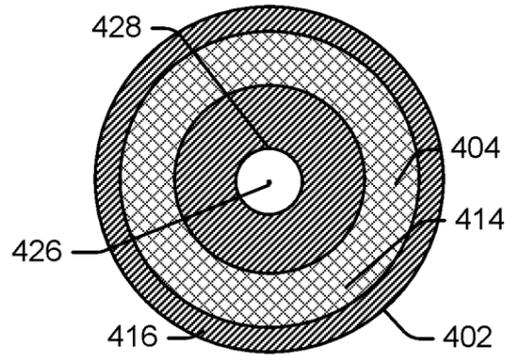


FIG. 5C

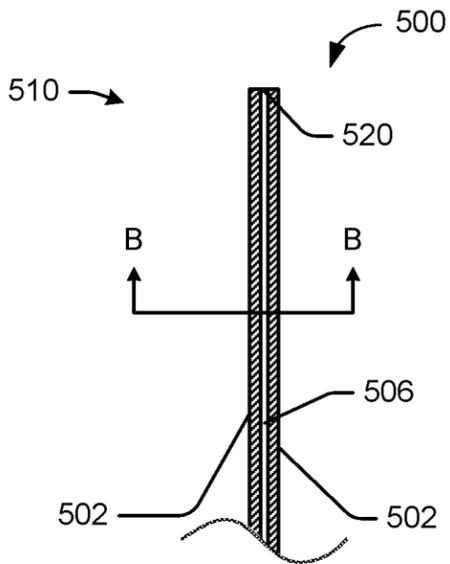


FIG. 6A

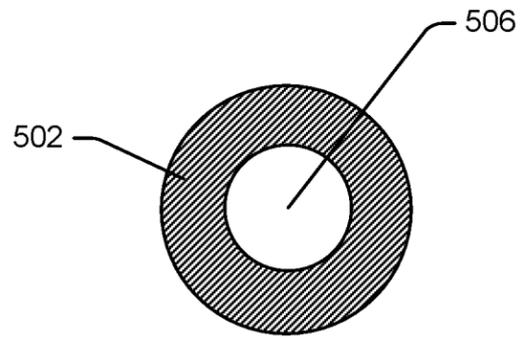


FIG. 6B

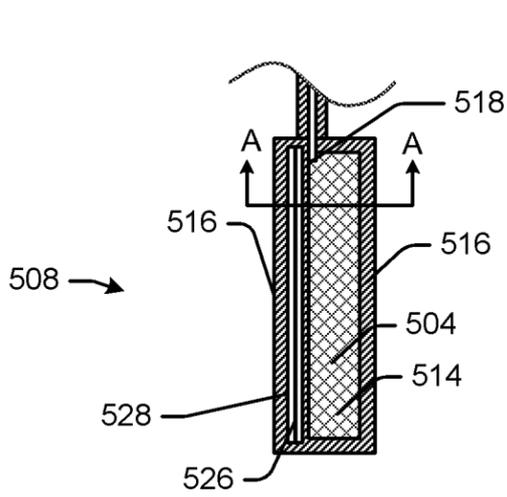


FIG. 6C

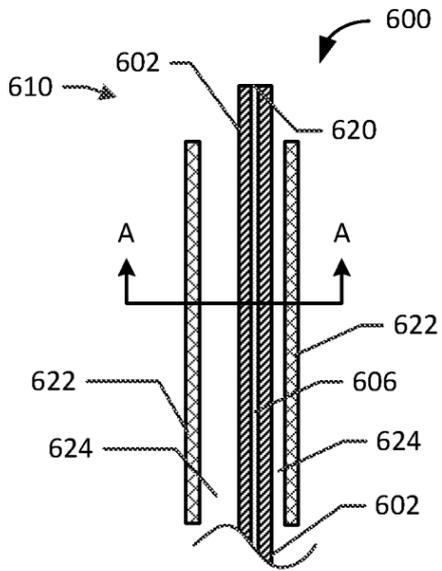


FIG. 7A

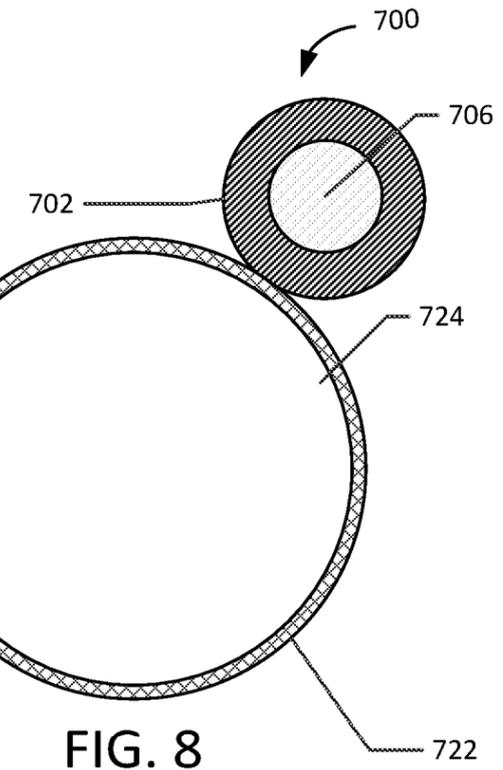
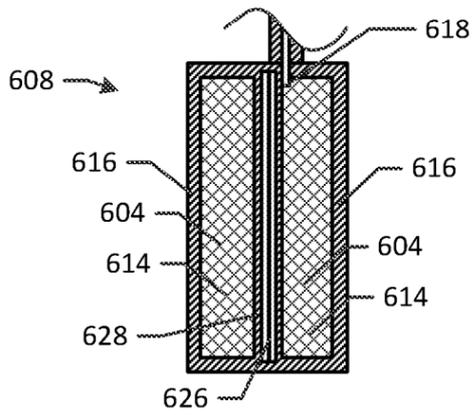


FIG. 8

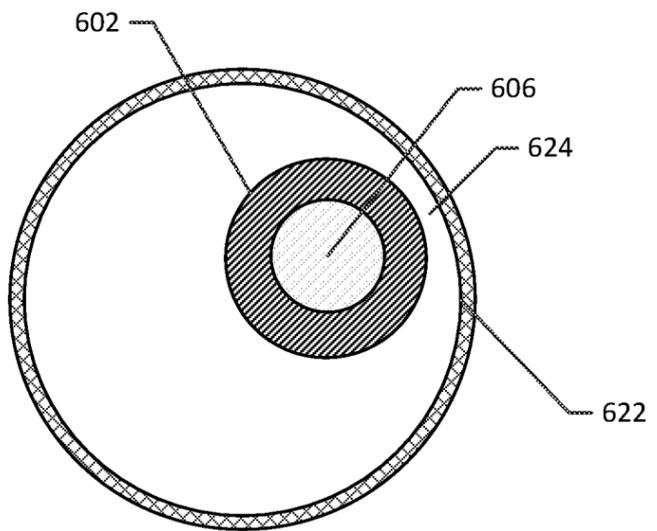


FIG. 7B

Tasa de liberación de gemcitabina en el tiempo

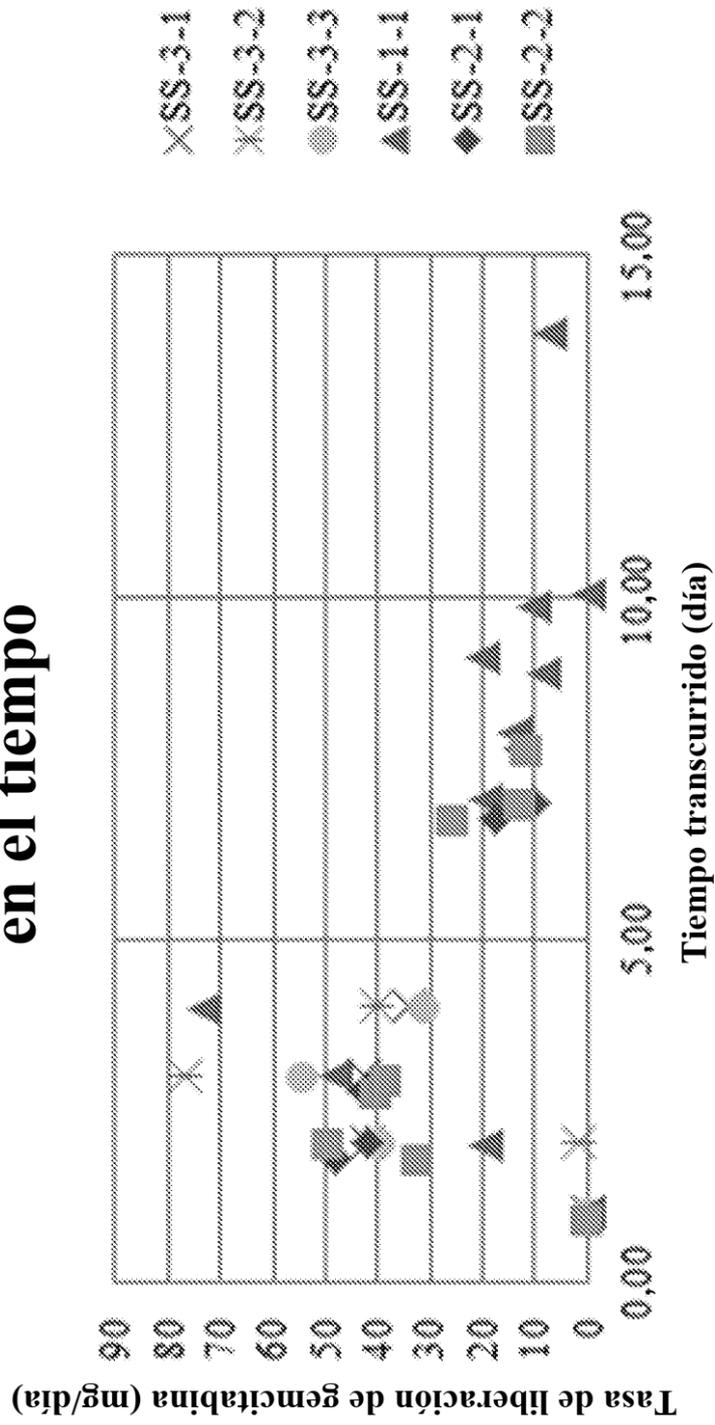


FIG. 9

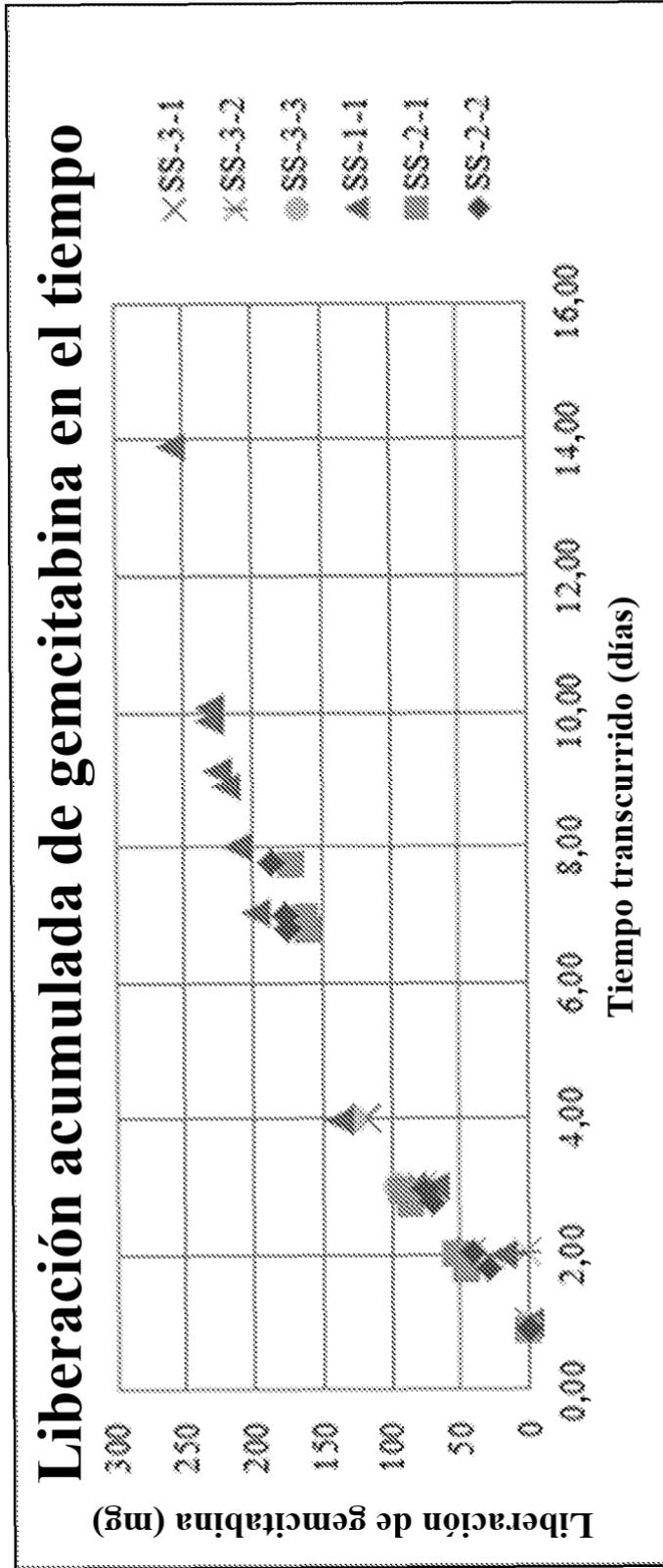


FIG. 10

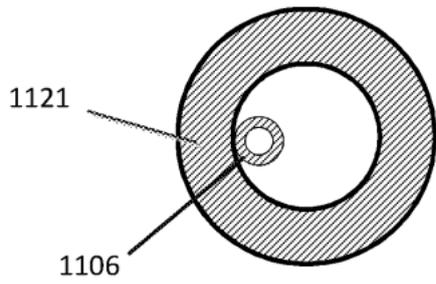


FIG. 11B

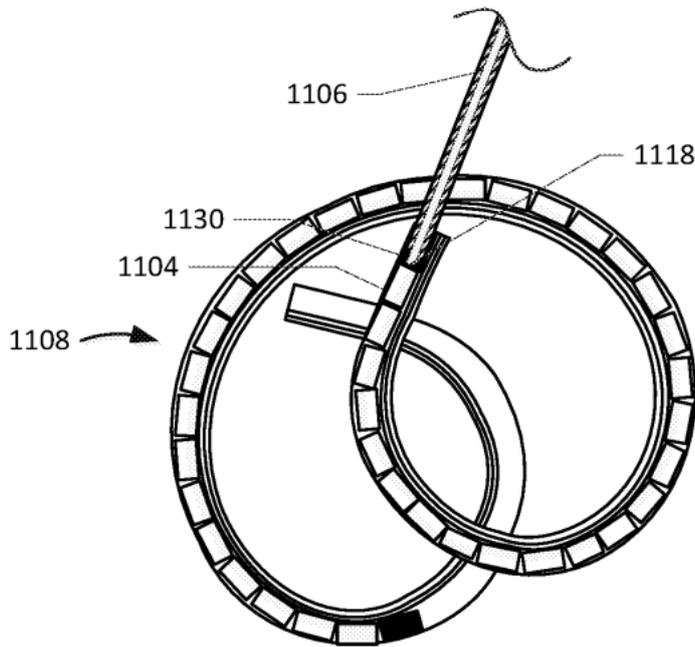
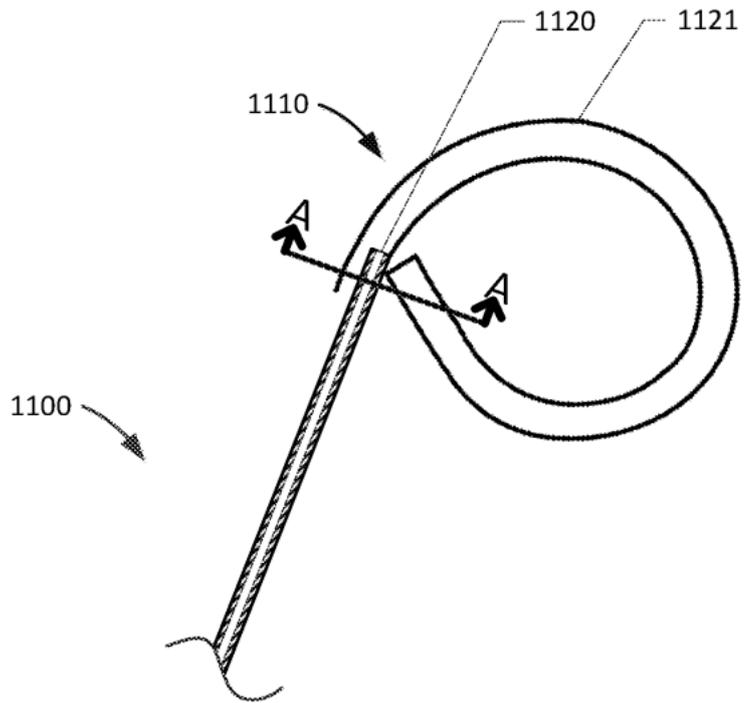


FIG. 11A

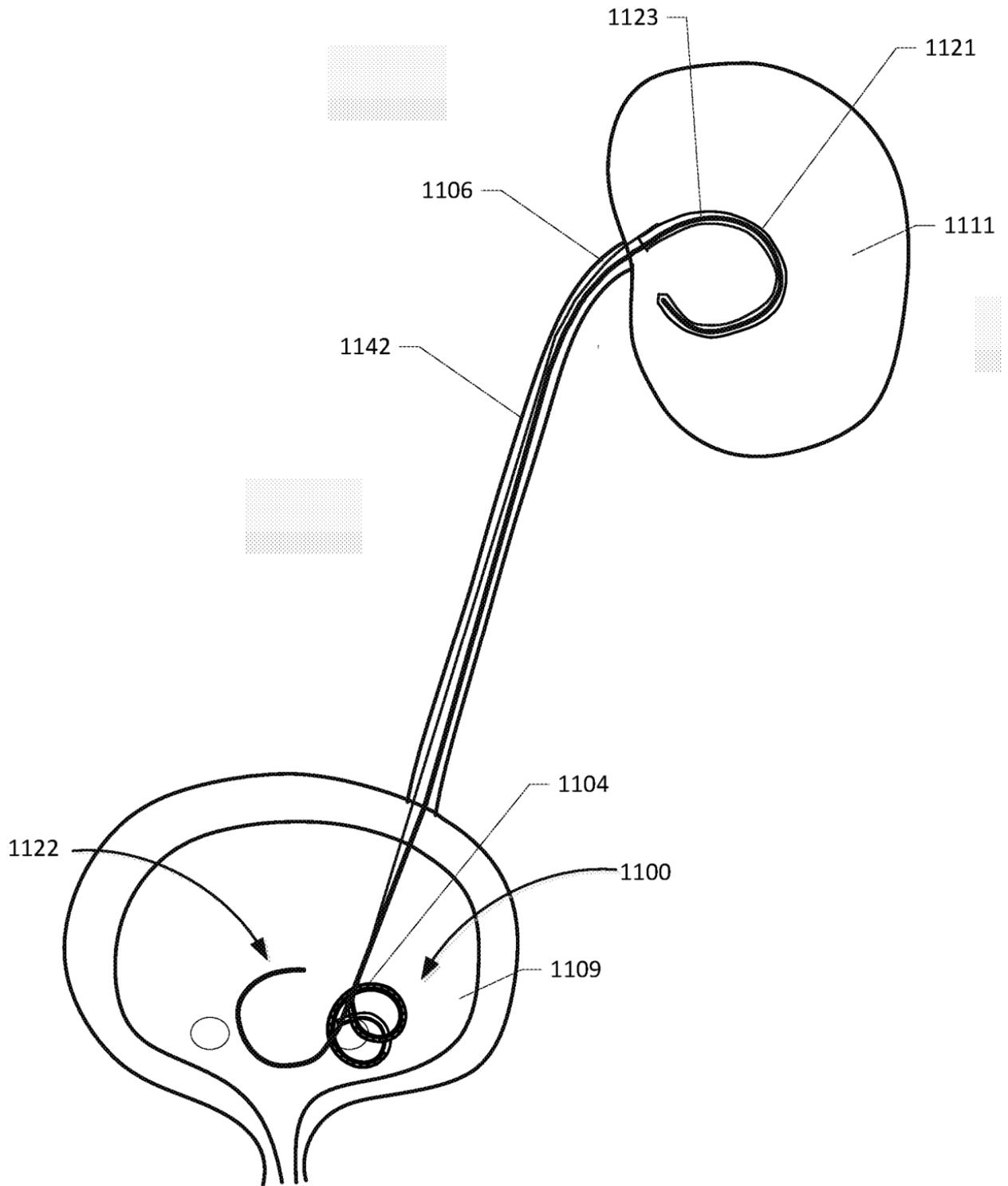


FIG. 12

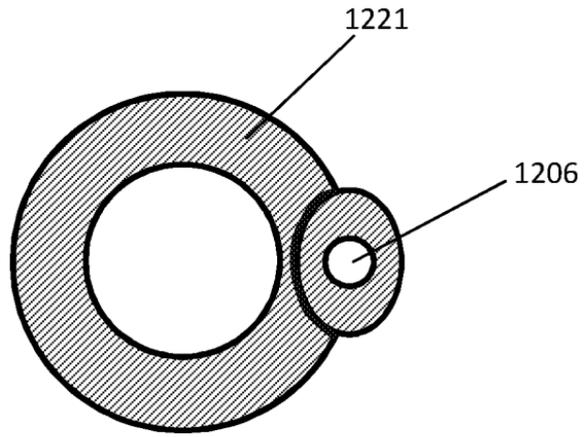


FIG. 13