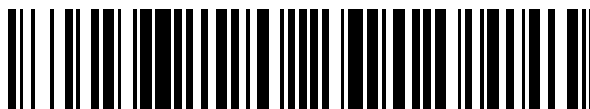


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 301**

51 Int. Cl.:

A61M 31/00 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2015** **PCT/US2015/045687**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016** **WO16028774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2015** **E 15833347 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3183026**

54 Título: **Implantes de administración localizada de fármacos y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

19.08.2014 US 201462039302 P

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

27.04.2020

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**MUNSTER, PAMELA;
KIRIAKIS, JIM;
SBITANY, HANI y
THOMAS, SCOTT**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 756 301 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

Implantes de administración localizada de fármacos y métodos de uso de los mismos

5 **Antecedentes**

Los sistemas basados en depósitos para la administración de fármacos proporcionan una forma de administración de fármacos a un paciente usando mecanismos pasivos o activos, e incluyen los sistemas orales, dérmicos e implantables. Los sistemas pasivos utilizan la difusión, el potencial osmótico o los gradientes de concentración como sus fuerzas de accionamiento, mientras que los sistemas activos incluyen el bombeo mecánico, la electrólisis y otros métodos de accionamiento. Los implantes basados en depósitos se pueden usar para aplicaciones de administración de fármacos tanto sistémicas como dirigida.

El cáncer de mama es el cáncer más común diagnosticado en las mujeres estadounidenses, y la segunda causa principal de mortalidad por cáncer en las mujeres estadounidenses. Más de 200.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama cada año en Estados Unidos, y 5-10 % de ellos están relacionados con mutaciones hereditarias tales como las mutaciones del gen BRCA 1 y 2. Los tratamientos para estas mujeres incluyen la extirpación quirúrgica de las mamas o la supresión farmacológica sistémica de estrógenos, tal como a través de antiestrógenos administrados por vía sistémica.

La carga de padecer cáncer de próstata en Estados Unidos es significativa. En 2009, aproximadamente 192.000 varones fueron diagnosticados de cáncer de próstata, y se esperaba que 27.000 varones fallecieran por esta enfermedad. Aproximadamente 2,2 millones de varones estadounidenses vivos han sido diagnosticados de cáncer de próstata, y algunos viven con enfermedad metastásica, una etapa dolorosa y funcionalmente limitante de la enfermedad. El cáncer de próstata es, con mucho, el cáncer más comúnmente diagnosticado entre los varones estadounidenses, y sigue siendo la segunda causa principal de mortalidad por cáncer en los varones. La terapia hormonal del cáncer de próstata incluye una amplia variedad de tratamientos diseñados para afectar a las células cuyo funcionamiento normal depende de los andrógenos, que incluyen la testosterona y la dihidrotestosterona, entre otras. Las células de cáncer de próstata, en general, son muy susceptibles a los tratamientos que reducen los niveles de andrógenos o afectan a la acción normal de estas hormonas. La patente US-20120130300 describe un implante (Fig. 4), pero el armazón no es impermeable al agente activo hidrófobo, y el primer y segundo extremo del tubo de silicona no se extienden desde la primera superficie, la primera longitud (del tubo de silicona) no es sinuosa.

Sumario

En el presente documento, se proporciona un implante de administración de un agente activo hidrófobo a un tejido diana. El implante puede incluir un armazón que defina una primera superficie y una segunda superficie opuesta a la primera superficie, en donde el armazón es esencialmente impermeable a un agente activo hidrófobo, y un tubo de silicona que tiene una pared permeable al agente activo, en donde una longitud del tubo de silicona está fija a la primera superficie del armazón, en donde los dos extremos del tubo de silicona se extienden desde la primera superficie, y en donde una trayectoria perfilada por una segunda longitud del tubo dentro de la primera longitud es sinuosa. También se proporciona un método de uso del implante de administración local de un agente activo hidrófobo a un tejido diana, y kits que encuentran uso en la realización del presente método. En algunas realizaciones, el tubo de silicona es un tubo SILASTIC.

En cualquier realización, el implante puede definir una primera, segunda y tercera dimensión ortogonal, y en donde la longitud del tubo de silicona es más larga que la dimensión más larga de la primera, segunda y tercera dimensión ortogonal.

En cualquier realización, la trayectoria sinuosa puede incluir uno o más zigzag en la primera superficie del armazón. En algunas realizaciones, la trayectoria sinuosa incluye un diseño en espiral.

En cualquier realización, la primera longitud del tubo de silicona puede cubrir el 30 % o más de la primera superficie del armazón.

En cualquier realización, una cantidad de líquido introducida en el implante desde el primer extremo del tubo de silicona bajo una presión suficiente avanza a través del tubo hasta llegar al segundo extremo cuando un volumen de líquido del implante aproximadamente igual a un volumen interno del tubo de silicona entre el primer y el segundo extremo es desplazado por la presión aplicada.

En cualquier realización, el armazón es esencialmente plano.

En cualquier realización, el armazón puede ser un armazón polimérico.

En cualquier realización, el tubo de silicona incluye una cantidad del agente activo suficiente para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo al tejido diana. En algunas realizaciones, la pared del tubo de

silicona incluye una cantidad del agente activo suficiente para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo al tejido diana. En algunos casos, el tubo de silicona incluye el agente activo en una cantidad suficiente para lograr la administración sostenida del agente activo en el tejido diana.

- 5 En cualquier realización, el agente activo es un esteroide. En algunos casos, el esteroide es colesterol, estradiol, progesterona, testosterona. En algunas realizaciones, el esteroide es un antiestrógeno. En algunos casos, el antiestrógeno es fulvestrant.

En cualquier realización, el implante puede incluir una o más lengüetas de sutura.

- 10 En cualquier realización, el implante puede incluir además uno o más accesos de llenado unidos al primer y al segundo extremo del tubo de silicona. En algunos casos, el implante incluye un acceso de llenado que contiene una primera cámara en comunicación fluida en el acceso de llenado con el primer extremo del tubo de silicona, y una segunda cámara en comunicación fluida en el acceso de llenado con el segundo extremo del tubo de silicona. En algunas realizaciones, el acceso de relleno incluye un soporte del que se pueden obtener imágenes. En determinadas realizaciones, el acceso de llenado incluye una o más lengüetas de sutura.

- 20 También se proporciona en el presente documento un método de administración de un agente activo hidrófobo a un tejido diana en un sujeto, incluyendo el método la etapa de implantar un implante de cualquiera de las realizaciones desveladas anteriormente en un tejido diana, de manera suficiente para administrar localmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo hidrófobo en el tejido diana, en donde el implante implantado incluye el agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo hidrófobo es esencialmente indetectable en el tejido no diana tras la implantación del implante. En determinadas realizaciones, el agente activo hidrófobo es esencialmente indetectable en un tejido no diana durante una semana o más después de la implantación del implante. En algunos casos, el tejido no diana incluye sangre circulante. En determinadas realizaciones, el sujeto es un sujeto diagnosticado de tener o estar predispuesto a tener cáncer. En ciertos casos, el tejido diana comprende tejido mamario, prostático, uterino, cerebral, cutáneo, ovárico, gastrointestinal, de vejiga, muscular, hepático, renal o pancreático. En algunas realizaciones, la implantación incluye cambiar la configuración del implante a una configuración de administración, colocar el implante en la configuración de administración en el tejido y cambiar la configuración del implante colocado en una configuración funcional. En algunos casos, el tubo de silicona del implante implantado incluye el agente activo hidrófobo en forma seca o líquida. En algunos casos, el agente activo hidrófobo en forma líquida está en un disolvente orgánico.

- 35 En cualquier realización, el método puede incluir además cargar el tubo de silicona con el agente activo hidrófobo. En algunos casos, la carga incluye introducir una solución que contenga el agente activo hidrófobo en un primer extremo del tubo de silicona, y aplicar presión a la solución en el tubo de manera suficiente para hacer avanzar la solución a través del tubo de silicona hasta el segundo extremo. En algunos casos, la carga se realiza tras la implantación. En algunos casos, el método incluye cargar el tubo de silicona con un primer agente activo hidrófobo antes de la implantación y cargar el tubo de silicona con un segundo agente activo hidrófobo después de la implantación.

- 40 En cualquier realización, el método puede incluir además eliminar el agente activo hidrófobo del tubo de silicona después de la implantación.

- 45 También se proporciona en el presente documento un implante de administración de un agente activo hidrófobo a un tejido diana, conteniendo el implante un depósito para contener el agente activo hidrófobo, en donde el depósito incluye un tubo de silicona que define un primer extremo y un segundo extremo distal al primer extremo, en donde el tubo de silicona incluye una pared permeable al agente activo, y el tubo de silicona incluye un zigzag, en donde el zigzag y el primer extremo definen una primera longitud del tubo, y el zigzag y el segundo extremo definen una segunda longitud del tubo, y en donde la primera y la segunda longitud están entrelazadas esencialmente entre sí a lo largo de sus respectivas longitudes. En algunos casos, una cantidad de líquido introducida en el implante desde el primer extremo bajo una presión suficiente avanza a través del tubo hasta llegar al segundo extremo cuando un volumen de líquido del implante aproximadamente igual a un volumen interno del tubo de silicona entre el primer y el segundo extremo es desplazado por la presión aplicada.

- 55 También se proporcionan kits que incluyen un implante de la presente divulgación y que encuentran uso en la implementación del presente método.

Breve descripción de las figuras

- 60 El experto en la técnica comprenderá que los dibujos, descritos más adelante, son solo para fines ilustrativos. Los dibujos no pretenden limitar el alcance de las presentes enseñanzas de ninguna manera.

Las FIG. 1A-C son ilustraciones que muestran un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

- 65 Las FIG. 2A-B son ilustraciones que muestran un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 3** es una ilustración que muestra un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 4** es una ilustración que muestra un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 5** es una ilustración que muestra un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 6** es una ilustración que muestra un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 7** es una ilustración que muestra un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 8** es una ilustración que muestra un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 9** es una ilustración que muestra un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

Las **FIG. 10A-B** son ilustraciones que muestran un acceso de llenado de uso en un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

Las **FIG. 11A-C** son ilustraciones esquemáticas que muestran un método de carga de un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 12** es un diagrama esquemático que muestra un implante para la administración del agente activo implantado en un tejido diana *in situ*, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

Las **FIG. 13A-B** son ilustraciones que muestran un implante para la administración del agente activo implantado en un tejido mamario, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

Las **FIG. 14A-D** son ilustraciones que muestran diferentes configuraciones de un implante para la administración del agente activo, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 15** es una ilustración que muestra un implante para la administración del agente activo implantado en un tejido prostático, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 16, paneles A y B**, es una colección de gráficos que muestran la actividad medida de fulvestrant eluido en medios de un tubo silastic® cargado con fulvestrant, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 17** es una imagen que muestra la actividad de fulvestrant eluido en medios de un tubo silastic® cargado con fulvestrant, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 18** es una colección de imágenes que muestran la actividad de fulvestrant eluido en medios de un tubo silastic® cargado con fulvestrant, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 19** es un gráfico que muestra cantidades medidas de fulvestrant eluidas en medios de un tubo silastic® cargado con fulvestrant, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 20** es un gráfico que muestra las cantidades medidas de fulvestrant eluidas en solución salina de un tubo silastic® cargado con fulvestrant, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 21** es un gráfico que muestra cantidades de fulvestrant medidas en tejido mamario de ratones implantados con un implante cargado de fulvestrant en tejido mamario, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 22** muestra la Tabla 1, que muestra cantidades de fulvestrant medidas en sangre de ratones implantados con un implante cargado de fulvestrant en tejido mamario, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

La **FIG. 23** es un gráfico que muestra la actividad medida de estradiol eluido en medios de un tubo silastic® cargado con estradiol, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

DEFINICIONES

A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y/o científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece la divulgación. Aunque también se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento para poner en práctica o a prueba las presentes enseñanzas, ahora se describen algunos métodos y materiales ilustrativos.

"Sujeto" se refiere a cualquier animal, por ejemplo, un ratón, una rata, una cabra, un perro, un cerdo, un mono, un primate no humano o un ser humano.

"Biocompatible" como se usa en el presente documento, se refiere a una propiedad de un material que permite el contacto prolongado con un tejido en un sujeto sin causar toxicidad ni daño significativo.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" "tratamiento", "tratando" y similares, se refieren a la obtención del efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento", como se usa en el presente documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un sujeto, en particular, en un ser humano, e incluye: (a) evitar que la enfermedad se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero que aún no ha sido diagnosticado de tenerla; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, por ejemplo, produciendo la regresión de la enfermedad, por ejemplo, para eliminar total o parcialmente los síntomas de la enfermedad.

"Agente activo" y "fármaco" se usan indistintamente para referirse a cualquier compuesto químico que pueda tener un efecto terapéutico y/o preventivo para una enfermedad cuando se administra adecuadamente a un sujeto.

- 5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado.

10 "Diana", como se usa en referencia a un tejido o sitio, se refiere a un tejido o a una ubicación dentro del cuerpo de un sujeto en el que un agente activo es, o está destinado a ser, administrado mediante un implante de la presente divulgación. El tejido diana puede incluir tejido patológico, por ejemplo, tejido canceroso, que debe tratarse con el agente activo o puede incluir tejido en el que ocurre o reaparece la patología, por ejemplo, el cáncer, que se debe prevenir o retrasar. Un "tejido no diana" puede referirse a cualquier tejido que no sea la diana prevista para la administración de un agente activo usando el implante. En algunos casos, el tejido no diana es un tejido adyacente al tejido diana. En algunos casos, el tejido no diana incluye un tejido que circula sistémicamente, tal como sangre.

15 "Local", como se usa en referencia a la administración de un agente activo a un tejido diana, pretende caracterizar la distribución del agente activo en el cuerpo de un sujeto preferentemente en el tejido diana en comparación con el tejido no diana. En algunos casos, la administración local del agente activo al tejido diana incluye que el agente activo esté esencialmente ausente de un tejido no diana.

20 "Hidrófobo" y "lipófilo" se usan indistintamente para referirse a una propiedad de un compuesto para disolverse más fácilmente en un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, metanol, dimetilformamida (DMF), octanol, aceite de ricino, etc.) en comparación con una solución acuosa a temperatura ambiente. La hidrofobia o lipofilia del compuesto hidrófobo, según lo definido por el coeficiente de distribución (logD) entre el agua y el octanol, puede ser de 4 o superior.

30 "Tubo" como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura alargada que tiene una pared cilíndrica que define un espacio interior. Un tubo puede tener un diámetro interior esencialmente constante a lo largo del tubo que forma el implante. La longitud de la estructura alargada puede ser superior al ancho en un factor de 20 o mayor.

Un "extremo", como se usa en referencia a un extremo de un tubo, pretende indicar una extremidad o una parte final del tubo. El extremo de un tubo no necesariamente se refiere a una terminación física del tubo, aunque el extremo del tubo puede, en algunos casos, coincidir con una ruptura física en el tubo, dependiendo del contexto.

35 El "volumen interno", como se usa en referencia a un tubo, se refiere al volumen del espacio en el tubo unido por la pared interior.

40 "Remoto", como se usa en el presente documento, se refiere a una ubicación físicamente distinta en relación con un componente de un implante de la presente divulgación que es, o debe ser, implantado en un tejido diana en el que el implante debe administrar un agente activo.

45 "Contorno", como se usa en referencia a un contorno de una estructura alargada, se refiere a una línea que representa la estructura alargada formada al reducir la estructura solo a su dimensión longitudinal, por ejemplo, estructurando el perfil de la estructura alargada en todos los puntos a lo largo de la estructura.

50 "Sinuoso", como se usa en el presente documento, se refiere a una trayectoria perfilada por una longitud del tubo que no es una trayectoria recta. El contorno sinuoso puede formar un diseño en dos o tres dimensiones. En algunos casos, una trayectoria sinuosa perfilada por una longitud del tubo puede cambiar las direcciones en 180 ° o más, por ejemplo, 270 ° o más, 360 ° o más, 540 ° o más, incluyendo 720 ° o más entre dos puntos a lo largo de la longitud.

"Dimensiones ortogonales", como se usa en el presente documento, se refiere a los tres ejes independientes del espacio tridimensional, comúnmente conocidos como ejes x, y y z.

55 Un "zigzag", como se usa en referencia a una longitud del tubo, se refiere a un diseño formado por la longitud del tubo en el que la trayectoria a lo largo del tubo experimenta un giro de aproximadamente 180 ° dentro de una parte corta de la longitud del tubo. Un zigzag en un tubo hace que las dos secciones del tubo adyacentes al zigzag sean esencialmente paralelas entre sí. La curvatura del zigzag puede ser una magnitud esencialmente superior a la curvatura de las dos secciones del tubo adyacentes al zigzag (es decir, es un máximo o un mínimo local de curvatura), medida en el plano de las dos secciones del tubo.

60 "Unidireccional", como se usa en referencia a la administración localizada de un agente activo a un tejido diana, pretende indicar que la difusión o migración del agente activo a través del tejido está desviada a favor de una primera dirección con respecto a una superficie, por ejemplo, una superficie del armazón sobre la que se fija un tubo de silicona, en comparación con una segunda dirección en relación con la superficie que es opuesta a la primera dirección.

65 Antes de describir las diferentes realizaciones, se ha de entender que las enseñanzas de la presente divulgación no

se limitan a las realizaciones descritas en particular, y como tales, pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento solo tiene el fin de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante, ya que el alcance de las presentes enseñanzas estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Los encabezados de apartado usados en el presente documento son solo para fines organizativos y, bajo ningún concepto, deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita. Si bien las presentes enseñanzas se describen junto con distintas realizaciones, no se pretende que las presentes enseñanzas se limiten a dichas realizaciones. Por el contrario, las presentes enseñanzas abarcan distintas alternativas, modificaciones y equivalentes, como será apreciado para un experto en la materia.

Cuando se proporcione un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor expuesto o intermedio en ese intervalo expuesto se incluye dentro de la presente divulgación.

Hay que señalar que, como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Por tanto, dicha afirmación tiene la intención de servir como base antecedente para el uso de una terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con la enumeración de elementos de la reivindicación, o el uso de una limitación "negativa".

Como será evidente para los expertos en la materia al leer la presente divulgación, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en el presente documento tiene componentes y características diferenciados que pueden separarse fácilmente o combinarse con las características de cualquiera de las otras realizaciones sin apartarse del alcance ni del espíritu de las presentes enseñanzas. Cualquier método citado se puede llevar a cabo en el orden de los hechos citados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible.

Un experto en la materia apreciará que las realizaciones de la presente divulgación no se limitan en su aplicación a los detalles de construcción, la disposición de los componentes, las selecciones de categorías, los pesos, los límites de señal predeterminados o las etapas expuestas en la descripción o en los dibujos del presente documento. La presente divulgación puede abarcar otras realizaciones y puede ponerse en práctica o llevarse a cabo de muchas maneras diferentes.

Descripción detallada

Como se ha resumido anteriormente, la presente divulgación proporciona un implante de administración de un agente activo hidrófobo a un tejido diana, incluyendo el implante un almacén que define una primera superficie y una segunda superficie opuesta a la primera superficie, en donde el almacén es esencialmente impermeable a un agente activo hidrófobo, y un tubo de silicona que tiene una pared permeable al agente activo, en donde una longitud del tubo de silicona está fija a la primera superficie del almacén, en donde los dos extremos del tubo de silicona se extienden desde la primera superficie, y en donde una trayectoria perfilada por una segunda longitud del tubo dentro de la primera longitud es sinuosa.

El tubo de silicona del presente implante es permeable a un agente activo hidrófobo, por ejemplo, un antiestrógeno o un esteroide, y sirve como depósito del agente activo hidrófobo cuando el implante se implanta en un sujeto. El tubo de silicona puede tener una forma tal que la trayectoria perfilada por el tubo forme un diseño sinuoso, por ejemplo, en la superficie de un almacén, como se describe más adelante. Una vez implantado, un agente activo hidrófobo que se carga en el tubo de silicona se eluye del tubo de silicona al tejido circundante. Por lo tanto, el implante de la presente divulgación puede proporcionar la administración sostenida a largo plazo del agente activo hidrófobo sin que el tubo de silicona esté conectado a una cámara o un depósito en el tejido diana para retener, por ejemplo, una solución que contenga el agente activo hidrófobo. Además, con el uso de un solo tubo como conducto para cargar el implante con distintas soluciones, así como el depósito para el agente activo, se facilita el intercambio de solución, ya que el tubo proporciona un flujo circular de solución, entrando al implante desde un extremo del tubo y saliendo desde el otro extremo.

Un implante de la presente divulgación proporciona la administración localizada del agente activo hidrófobo desde el tubo de silicona para el tratamiento del tejido diana, mientras reduce la propagación del agente activo hidrófobo al tejido no diana y, por lo tanto, reduce los efectos secundarios sistémicos y/o la toxicidad. Esto se puede lograr uniendo el tubo de silicona a un almacén, por ejemplo, un soporte, que sirve como barrera para la difusión del agente activo hidrófobo. Por lo tanto, el presente implante puede proporcionar la liberación unidireccional, localizada y sostenida del agente activo hidrófobo en el sitio de la implantación.

IMPLANTES DE ADMINISTRACIÓN DE UN AGENTE ACTIVO

En las **FIG. 1A-C**, se muestra una realización del implante de administración de un agente activo a un tejido diana. El implante **1** incluye una longitud del tubo de silicona **2** sujeto a una superficie de un armazón **4**. El tubo contiene un zigzag central **21** de modo que una primera longitud **22** del tubo se encuentra junto a una segunda longitud **23** del tubo. La primera y la segunda longitud del tubo forman conjuntamente un diseño en espiral que se origina en la ubicación del zigzag central. Un diseño en espiral regular permite que el tubo se distribuya a intervalos regulares sobre la superficie del armazón entre la ubicación del zigzag central y la longitud del tubo en el borde más exterior del diseño en espiral. La primera longitud del tubo define un primer extremo **24** distal a la segunda longitud, y la segunda longitud del tubo define un segundo extremo **25** distal a la primera longitud. El primer y el segundo extremo del tubo se extienden desde el implante. El tubo sirve como depósito para contener un agente activo, por ejemplo, un fármaco, en el implante, desde el que el fármaco se eluye en el tejido circundante.

El tubo de silicona puede ser un tubo silastic® Ax 50, como se ve en la **Fig. 1C**. Este tubo es un polímero de silicona de grado biomédico aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) como un dispositivo médico seguro para la implantación en el cuerpo humano. El tubo tiene un diámetro interior de 0,76 mm y un diámetro exterior de 1,65 mm.

El armazón **4** puede tener una forma esencialmente circular y puede dimensionarse hasta el diámetro deseado para cubrir el tejido diana. El armazón puede extenderse más allá del diseño en espiral formado por el tubo de silicona. El armazón **4** está hecho de cualquier material adecuado que sea esencialmente impermeable al agente activo que se eluye del tubo de silicona **2**, para evitar la difusión del agente activo en la dirección del armazón desde el tubo y lograr la administración unidireccional del agente activo desde el implante (véase además, la **FIG. 12**).

Para una longitud dada del tubo en la superficie del armazón, la longitud del tubo puede definir un primer lado exterior a la pared exterior del tubo dentro de un plano paralelo a la superficie del armazón, y un segundo lado exterior a la pared exterior del tubo opuesto al primer lado. Para el tubo de silicona que tiene un zigzag central y un diseño en espiral de una primera y una segunda longitud del tubo, como se ha descrito anteriormente, la distancia entre la primera y la segunda longitud, así como la velocidad a la que la primera y la segunda longitud del tubo se alejan de la ubicación del zigzag central puede definir la distancia entre una parte de la primera longitud del tubo y una parte de la segunda longitud del tubo en un primer lado de la parte de la primera longitud del tubo y la distancia entre la parte de la primera longitud del tubo y una parte de la segunda longitud del tubo en un segundo lado de la parte de la primera longitud del tubo, enfrente del primer lado. Por ejemplo, en las **FIG. 2A-B**, la distancia entre la primera longitud **22** y la segunda longitud **23** del tubo de silicona **2** y la velocidad a la que la primera y la segunda longitud del tubo se alejan de la ubicación del zigzag central **21** son tales que una parte de la primera longitud del tubo y una parte de la segunda longitud del tubo en el primer lado de la parte de la primera longitud del tubo están en contacto entre sí esencialmente a lo largo del diseño en espiral, y la parte de la primera longitud de tubo y una parte de la segunda longitud de tubo en el segundo lado de la parte de la primera longitud de tubo, enfrente del primer lado, están en contacto entre sí esencialmente a lo largo del diseño en espiral. Al ajustar la distancia entre la primera y la segunda longitud del tubo y la velocidad a la que la primera y la segunda longitud del tubo se alejan de la ubicación del zigzag central, se puede modificar la longitud total del tubo de silicona **2** fijado al armazón **4** en un diseño en espiral, para controlar el tamaño del área diana que se va a tratar y la cantidad de fármaco que se encuentra en el depósito del implante **1**, y contribuir a lograr el perfil deseado de liberación de fármaco. La distribución del tubo de silicona en el armazón también se puede ajustar para mejorar la flexibilidad del implante y facilitar el enrollamiento o plegamiento del implante durante las operaciones quirúrgicas, como se describe en el presente documento.

El presente implante puede ser un implante del que se pueden obtener imágenes, que se puede obtener mediante cualquier método de formación de imágenes adecuado tras su implantación. Por lo tanto, el implante puede contener material del que se pueden obtener imágenes usando cualquier método adecuado, por ejemplo, mamografía, ultrasonografía, resonancia magnética (MRI), etc. El material del que se pueden obtener imágenes puede estar contenido en cualquier componente adecuado del implante, por ejemplo, en el tubo de silicona, el armazón y/o el acceso de llenado, descritos más adelante. El material del que se pueden obtener imágenes puede ser cualquier material adecuado para su uso en la formación de imágenes. En algunas realizaciones, el material del que se pueden obtener imágenes incluye metales, incluyendo metales no magnéticos, cerámica o un material radiopaco. Los materiales radiopacos pueden incluir acero inoxidable, platino, oro, iridio, tantalio, tungsteno, plata, rodio, níquel, bismuto u otros metales radiopacos, mezclas de metales radiopacos, óxidos de metales radiopacos, sales de bario, sales de yodo, materiales yodados y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el material del que se pueden obtener imágenes es un agente de contraste, por ejemplo, gadolinio, hierro, platino, manganeso y sus compuestos.

Con referencia a las **FIG. 3, 4, 5 y 6** que ilustran realizaciones alternativas del presente implante, el tubo de silicona **2** incluye una pluralidad de zigzag **21**, un primer zigzag **21'** proximal a un primer extremo **24** del tubo que define una primera longitud **22** del tubo entre el primer extremo y el primer zigzag, un segundo zigzag **21''** distal al primer zigzag y proximal a un segundo extremo **25** del tubo que define una segunda longitud **23** del tubo entre el segundo extremo y el segundo zigzag, y pares de zigzag consecutivos, incluyendo el primer y el segundo zigzag, que definen distintas longitudes interiores del tubo **26**, donde la primera longitud, la segunda longitud y la longitud interior del tubo están tendidas a lo largo entre sí para formar, por ejemplo, filas en cascada de longitudes arqueadas (**FIG. 3 y 5**) o paralelas (**FIG. 4 y 6**) del tubo. La distancia entre las paredes exteriores de la primera longitud, la segunda longitud y la longitud interior adyacentes del tubo puede variar, dependiendo del perfil de elución del fármaco deseado y de las propiedades

de manejo del implante, como se ha analizado anteriormente. En algunos casos, las paredes exteriores de la primera longitud, la segunda longitud y la longitud interior adyacentes del tubo están en contacto entre sí esencialmente a lo largo de la longitud del tubo. En algunos casos, puede haber espacios entre las paredes exteriores de la primera longitud, la segunda longitud y la longitud interior adyacentes del tubo.

La superficie sobre la que se fija el tubo de silicona define una forma, que puede ser cualquier forma adecuada para unir el tubo de silicona, y puede ajustarse en función del tejido diana que se vaya a tratar mediante el agente activo y/o las dimensiones físicas del sitio de la implantación. La forma del armazón, en algunos casos, es esencialmente circular (**FIG. 1A, 2A, 3, 5, 6**), o es rectangular (**FIG. 4**).

Las **FIG. 7 y 8** ilustran otra realización del presente implante para la administración de fármacos. El implante puede incluir un tubo de silicona **2**, que contiene un zigzag en forma de bucle terminal **27** que define una primera longitud **22** del tubo y una segunda longitud **23** del tubo. La segunda longitud del tubo puede ser esencialmente recta y definir un eje central alrededor del que la primera longitud del tubo forma una estructura helicoidal al enrollarse a lo largo del eje central. El paso, o la distancia entre la pared exterior de las partes adyacentes de la primera longitud del tubo en vueltas completas consecutivas de la hélice, puede ajustarse como se desee, y puede ser tal que haya un espacio entre las partes (**FIG. 7**) o de modo que las paredes exteriores de las partes adyacentes de la primera longitud del tubo en vueltas completas consecutivas de la hélice puedan estar en contacto entre sí (**FIG. 8**). Por lo tanto, el paso de la hélice se puede ajustar para controlar la cantidad de fármaco contenido en el implante **1**, y contribuir a lograr el perfil deseado de liberación de fármaco.

La **FIG. 9** muestra una realización del presente implante **1** de administración de fármacos, en el que el tubo de silicona **2** incluye un solo zigzag **21** ubicado en el extremo distal. El zigzag define una primera longitud **22** del tubo y una segunda longitud **23** del tubo, en donde la primera y la segunda longitud del tubo están entrelazadas entre sí en forma de doble hélice. El paso de las hélices y la longitud total del tubo desde el extremo de la primera y la segunda longitud hasta el zigzag puede ajustarse para adaptarse a las dimensiones del tejido diana y para controlar la cantidad de fármaco contenido en el depósito del implante **1**, a fin de lograr el perfil deseado de liberación de fármaco.

Con referencia a las **FIG. 10A-B**, se muestra el diseño para un acceso de llenado remoto **8**, que puede estar conectado al tubo de silicona **2** para formar un sistema cerrado recargable. El acceso de llenado remoto contiene un soporte sólido detectable **9**, que permite, por ejemplo, la localización percutánea del acceso con un buscador imantado si el soporte es magnético. Hay dos cámaras separadas en el acceso **10, 11**, alimentándose cada una en un primer extremo **24** y un segundo extremo **25** del tubo de silicona, por ejemplo, tubo de silicona silastic®, respectivamente. El acceso también contiene lengüetas de sutura **14** en su base para permitir la sutura del tejido blando tras la implantación, ayudando así a resistir el giro o movimiento del acceso.

Las **FIG. 11A-C** ilustra una manera en la que el tubo de silicona **2** del presente implante puede llenarse con una solución de desplazamiento **204** mediante el desplazamiento de un contenido inicial **202**, por ejemplo, para cargar el tubo con un fármaco. El contenido inicial puede ser un gas, por ejemplo, aire, o una solución inicial, por ejemplo, un disolvente orgánico, y la solución de desplazamiento puede ser una solución farmacológica. El tubo de silicona está conectado a un acceso de llenado remoto, como se describe en las **FIG. 10A-B**, y la solución de desplazamiento se introduce en el tubo (**FIG. 11A**) a través de un primer extremo **24** del tubo mediante la introducción de la solución en una primera cámara de acceso de llenado remoto conectada al primer extremo del tubo. La solución se desplaza a través del tubo mediante cualquier método adecuado, incluyendo el flujo por gravedad, la contrapresión positiva aplicada proximalmente al primer extremo **24** del tubo y/o la presión de vacío negativa aplicada proximalmente al segundo extremo **25** del tubo. A medida que la solución migra hacia el tubo de silicona del implante (**FIG. 11B**), el contenido inicial del tubo de silicona se desplaza, se empuja a través del segundo extremo del tubo y se retira a través de una segunda cámara de acceso de llenado remoto. Finalmente, El contenido inicial del tubo se desplaza por completo (**FIG. 11C**), sin introducir bolsas de aire ni otras sustancias no homogéneas a través del tubo.

En ciertos casos, por ejemplo, cuando el líquido que fluye a través del tubo de silicona no es turbulento, el primer y el segundo extremo están conectados dentro del implante de modo que una cantidad de líquido introducida en el implante desde el primer extremo bajo presión sostenida saldrá del implante desde el segundo extremo cuando un volumen de líquido del implante aproximadamente igual al volumen interno del tubo de silicona entre el primer y el segundo extremo sea desplazado por la presión aplicada.

Como se ilustra en la **FIG. 12**, El implante **1**, que tiene un tubo de silicona **2** fijado a un armazón **4**, cuando se carga con un fármaco, como se describe en las **FIG. 11A-C**, puede proporcionar la administración unidireccional, localizada, del fármaco en un tejido en el que se coloque el implante. El implante se coloca de modo que el fármaco del implante se difunda preferentemente hasta un tejido diana **32**, mientras que el armazón evita la difusión del fármaco en un tejido no diana **34**.

Con referencia a la **FIG. 13A**, se muestra un implante **1**, que tiene un armazón **4**, por ejemplo, un implante mamario, implantado en la mama **42**. El implante se coloca superficialmente al músculo pectoral **44**. El tubo de silicona **2**, por ejemplo, el tubo silastic®, que funciona como el sistema de administración de elución de fármaco, se ve en la superficie anterior del armazón **4**, en contacto directo con el tejido mamario suprayacente. Un fármaco, por ejemplo, un fármaco

antiestrógeno, se eluye de una solución que contiene fármaco en el tubo hacia el tejido mamario **42**, pero el implante mamario dificulta la difusión del fármaco al músculo pectoral **44** y evita la circulación sistémica del fármaco.

Con referencia a la **FIG. 13B**, se muestra un implante **1** con un tubo de silicona **2**, por ejemplo, tubo de silicona silastic®, fijado al mismo, en vista de pájaro anterior. La continuación del tubo en cada dirección se dirige al acceso de llenado remoto **8**. El acceso de llenado remoto puede implantarse por vía subcutánea, donde proporciona acceso fácil al contenido del tubo de silicona en el implante para introducir y/o eliminar soluciones. El relleno remoto se puede implantar en cualquier ubicación conveniente, tal como en la axila (como se muestra en la **FIG. 13B**) o en el pliegue mamario.

El presente implante tiene suficiente flexibilidad para permitir a un médico, por ejemplo, un cirujano, plegar o enrollar el implante en una estructura más compacta y facilitar la colocación del implante durante la cirugía. Las **FIG. 14A-D** ilustran diferentes formas en las que el presente implante puede enrollarse para su implantación. A partir de la configuración plana inicial (**FIG. 14A**), en un caso, dos extremos opuestos del armazón **4** se enrollan en el lado del tubo de silicona **2** para formar una configuración adecuada para la administración a un sitio de implantación (**FIG. 14B**). Además de enrollarse los extremos, se puede plegar el centro del armazón para reducir aún más la anchura del perfil transversal del implante a fin de formar una configuración adecuada para la administración (**FIG. 14C**). Además, todo el armazón se enrolla de un extremo a otro en el lado del tubo de silicona para formar una configuración adecuada para la administración (**Figura 14D**). Una vez que el implante se ha colocado en el tejido de interés, el implante se despliega en su configuración funcional, que puede ser similar a la configuración plana inicial (**Figura 14A**). El implante se puede fijar en su lugar mediante cualquier medio adecuado, tal como una o más lengüetas de sutura fijadas al implante.

La **FIG. 15** ilustra la colocación de una realización del presente implante **1** en la glándula prostática **52**, en vista sagital. El tubo de silicona **2** tiene una forma de doble hélice, entrelazada, como se describe en **FIG. 9**, y tiene el tamaño adecuado para la glándula prostática. Un doble acceso de llenado **8** se une a los extremos del tubo de silicona y se implanta debajo de la piel para permitir el llenado y la eliminación de los fármacos, según se desee.

Tubo de silicona

El tubo de silicona puede ser cualquier tubo biocompatible que sea permeable a un agente activo hidrófobo de interés y que permita la difusión del agente activo a través de la pared del tubo. El tubo de silicona puede ser un tubo elastomérico de silicona, curado con platino, de grado biomédico. Los tubos de silicona adecuados incluyen tubos de silicona SILASTIC disponibles en Dow Corning Co. En algunos casos, el tubo de silicona es SILASTIC-Rx50, que tiene un valor de Shore de aproximadamente 50. Otros tubos de silicona ilustrativos se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n.º 3.279.996 y 4.012.497.

Sin desear quedar sujetos a teoría alguna, el polímero silastic® puede permitir la difusión de distintos esteroides bajo la ley de difusión de Fick. La velocidad de difusión de los esteroides desde el tubo está limitada principalmente por la solubilidad del soluto en la matriz polimérica, más que por la capa límite de fluido, y estará orientada por la solubilidad y la cantidad del agente activo, por ejemplo, un agente quimiopreventivo.

El tubo de silicona puede tener cualquier propiedad física y de materiales (por ejemplo, diámetro interior, espesor de la pared, flexibilidad, resistencia a la tracción, etc.) adecuada para su uso en el presente implante. Las propiedades físicas y de materiales pueden, en algunos casos, ser esencialmente uniformes a lo largo de todo el tubo que está unido al armazón y/o está en contacto directo con el tejido diana para proporcionar la administración controlada del agente activo.

El tubo de silicona puede tener cualquier dimensión adecuada para la administración del agente activo a un tejido diana durante el tiempo deseado. El diámetro interior del tubo de silicona puede ser de 0,1 mm o superior, por ejemplo, de 0,3 mm o superior, de 0,5 mm o superior, incluyendo 0,6 mm o superior, y puede ser de 5,0 mm o inferior, por ejemplo, de 3,0 mm o inferior, de 1,0 mm o inferior, incluyendo 0,9 mm o inferior. En algunos casos, el diámetro interior del tubo de silicona está en el intervalo de 0,1 a 5,0 mm, por ejemplo, de 0,1 a 3,0 mm, de 0,3 a 1,0 mm, incluyendo de 0,5 a 0,9 mm. El diámetro exterior del tubo de silicona puede ser de 0,5 mm o superior, por ejemplo, de 0,8 mm o superior, de 1,0 mm o superior, incluyendo 1,2 mm o superior, y puede ser de 10 mm o inferior, por ejemplo, de 5,0 mm o inferior, de 3,0 mm o inferior, incluyendo 2,0 mm o inferior. En algunos casos, El diámetro interior del tubo de silicona está en el intervalo de 0,5 a 10 mm, por ejemplo, de 0,8 a 5,0 mm, de 1,0 a 3,0 mm, incluyendo de 1,2 a 2,0 mm. El espesor de la pared del tubo de silicona puede ser de 0,1 mm o superior, por ejemplo, de 0,2 mm o superior, de 0,3 mm o superior, incluyendo 0,4 mm o superior, y puede ser de 3,0 mm o inferior, por ejemplo, de 1,0 mm o inferior, de 0,8 mm o inferior, incluyendo 0,6 mm o inferior. En algunos casos, El espesor de la pared del tubo de silicona está en el intervalo de 0,1 a 3,0 mm, por ejemplo, de 0,1 a 1,0 mm, de 0,2 a 0,8 mm, incluyendo de 0,3 a 0,6 mm.

La longitud del tubo de silicona puede variar dependiendo de la cantidad deseada de tubo (volumen de la pared y/o volumen interno), del tamaño del implante, del tejido diana y/o del sitio de implantación, El perfil deseado de liberación del fármaco desde el implante, etc.

El tubo de silicona está conformado en el presente implante para servir como depósito para el agente activo, una fuente de liberación sostenida del agente activo y para permitir un intercambio sencillo y eficaz de contenido del tubo. El tubo de silicona puede contener al menos un zigzag entre el primer y el segundo extremo del tubo, y la longitud del tubo puede perfilar una trayectoria sinuosa, de modo que una longitud total más larga del tubo puede estar contenida en un espacio cuyas dimensiones son inferiores a la longitud total del tubo que si el tubo fuera recto o no sinuoso. En algunos casos, el tubo forma un solo zigzag y las dos longitudes del tubo definidas en relación con el zigzag están entrelazadas entre sí en una doble forma helicoidal. En algunos casos, el tubo está fijado a un armazón y perfila una trayectoria sinuosa en la superficie del armazón, como se describe con mayor detalle en el presente documento.

10 Armazón

El armazón puede ser cualquier armazón biocompatible sólido, pero flexible, que sea esencialmente impermeable a un agente activo hidrófobo de interés y que evite la difusión del agente activo de un lado del armazón al otro. El armazón puede estar hecho de un material, por ejemplo, un material polimérico, que sea esencialmente impermeable al agente activo hidrófobo, y/o puede tener características estructurales (espesor, forma, etc.) que evitan de manera eficaz que el agente activo hidrófobo se difunda de un lado del armazón al otro. El armazón puede ser una membrana, una película o una lámina flexible. En algunos casos, el armazón puede ser un implante mamario.

El armazón puede ser no degradable cuando se implanta en un entorno fisiológico. Por lo tanto, el armazón puede ser suficientemente resistente a la degradación por medios químicos, físicos y/o enzimáticos cuando se implanta en el tejido diana, para mantener su función como armazón y barrera para la difusión del agente activo mientras dure el uso del implante.

En algunas realizaciones, el armazón está hecho de un material polimérico biocompatible. Algunos factores relevantes que se han de considerar al escoger un material polimérico para el armazón incluyen: compatibilidad del polímero con el entorno biológico del implante, compatibilidad del agente activo con el polímero, facilidad de fabricación, una semivida en el ambiente fisiológico, etc. Dependiendo de la importancia relativa de estas características, las composiciones pueden ser variadas. Varios de dichos polímeros y sus métodos de preparación son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, en las patentes de los EE.UU. n.º 4.304.765; 4.668.506; 4.959.217; 4.144.317 y 5.824.074, "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", Vol. 3, publicada por Interscience Publishers, Inc., Nueva York, última edición, y "Handbook of Common Polymers", de Scott, J. R. y Roff, W. J., publicado por CRC Press, Cleveland, Ohio, última edición.

Los polímeros de interés pueden ser homopolímeros, copolímeros, derivados de cadena lineal, ramificada o reticulados. Los polímeros adecuados incluyen: policarbonatos o poliureas, poli(acetato de vinilo) reticulado y similares, copolímeros de etileno-éster vinílico que tienen un contenido de éster del 4 al 80 %, tales como copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), copolímero de etileno-hexanoato de vinilo, copolímero de etileno-propionato de vinilo, copolímero de etileno-butilato de vinilo, copolímero de etileno-pentanoato de vinilo, copolímero de etileno-trimetilacetato de vinilo, copolímero de etileno-dietilacetato de vinilo, copolímero de etileno-3-metilbutanoato de vinilo, copolímero de etileno-3-3-dimetil-butanoato de vinilo y copolímero de etileno-benzoato de vinilo, o mezclas de los mismos.

Otros ejemplos adicionales incluyen polímeros tales como: poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, poli(amidas) plastificadas, nylon plastificado, nylon suave plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, silicona, poli(isopreno), poli(isobutileno), poli(butadieno), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno), poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), poli(vinilpirrolidona) reticulada, poli(etileno) clorado, poli(trifluorocloroetileno), poli(etileno-clorotrifluoroetileno), poli(tetrafluoroetileno), poli(etileno-tetrafluoroetileno), poli(carbonato de 4,4'-isopropilideno-difenileno), poliuretano, poli(perfluoroalcoxi), poli(vinilideno-fluoruro), copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo y copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo.

Algunos ejemplos adicionales de polímeros incluyen: poli(dimetilsiloxanos), caucho de etilenpropileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, poli(olefinas), poli(vinil-olefinas), poli(estireno), poli(haloolefinas), poli(vinilos) tales como acetato de polivinilo, alcohol polivinílico reticulado, butirato de polivinilo reticulado, copolímero de etileno-etilacrilato, hexilacrilato de polietilo, cloruro de polivinilo, acetales de polivinilo, copolímero plastificado de etileno-acetato de vinilo, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, copolímero de etileno-cloruro de vinilo, ésteres de polivinilo, polivinilbutirato, polivinilformal, poli(acrilato), poli(metacrilato), poli(óxidos), poli(ésteres), poli(amidas) y poli(carbonatos), o mezclas de los mismos.

La forma y las dimensiones del armazón pueden variar según el tamaño del tejido diana y/o el sitio de la implantación, la cantidad de tubo necesaria para lograr el perfil deseado de liberación del fármaco desde el implante, etc. En algunas realizaciones, el armazón es esencialmente plano. El armazón puede tener cualquier espesor adecuado, y un espesor medio de 0,01 mm o superior, por ejemplo, de 0,1 mm o superior, de 0,5 mm o superior, de 1 mm o superior, de 5 mm o superior, de 10 mm o superior, incluyendo 20 mm o superior, y puede tener un espesor medio de 40 mm o inferior, por ejemplo, de 30 mm o inferior, de 20 mm o inferior, de 10 mm o inferior, de 5 mm o inferior, de 1 mm o inferior, incluyendo 0,5 mm o inferior. En algunas realizaciones, el armazón tiene un espesor en el intervalo de 0,01 a 30 mm,

por ejemplo, de 0,1 a 20 mm, de 0,1 a 10 mm, de 0,5 a 10 mm, incluyendo de 1 a 5 mm. El armazón puede ser circular, ovalado, rectangular, cuadrado, etc. En algunos casos, el armazón es esencialmente circular, con un diámetro medio de 0,1 cm o superior, por ejemplo, de 1 cm o superior, de 2 cm o superior, de 5 cm o superior, de 8 cm o superior, de 10 cm o superior, incluyendo de 30 cm o superior, y tiene un diámetro medio de 100 cm o inferior, por ejemplo, de 50 cm o inferior, de 20 cm o inferior, de 10 cm o inferior, incluyendo de 5 cm o inferior. En algunas realizaciones, un armazón esencialmente circular tiene un diámetro medio en el intervalo de 0,1 cm a 100 cm, por ejemplo, de 1 cm a 50 cm, incluyendo de 1 cm a 20 cm.

El armazón puede ser lo suficientemente flexible como para que el implante se pueda plegar y/o enrollar en una configuración adecuada para su administración en el sitio de la implantación a través de, por ejemplo, una incisión realizada quirúrgicamente.

En realizaciones de la presente divulgación en las que el tubo de silicona se fija a una primera superficie que es opuesta a una segunda superficie de un armazón, el tubo de silicona puede perfilar una trayectoria sinuosa a lo largo de la primera superficie. La trayectoria sinuosa puede ser de cualquier diseño adecuado, incluyendo una espiral, longitudes de tubo en cascada, etc.

La distancia entre las partes del tubo que se encuentran una al lado de la otra en el diseño sinuoso puede variar. En algunos casos, la menor distancia entre las paredes exteriores de longitudes adyacentes del tubo en una posición a lo largo de la trayectoria sinuosa es, 0 veces o más, por ejemplo, 0,1 veces o más, 0,2 veces o más, 0,3 veces o más, 0,5 veces o más, 0,75 veces o más, incluyendo 1,0 veces o más el diámetro exterior del tubo, y es 2,0 veces o menos, por ejemplo, 1,5 veces o menos, 1,0 veces o menos, 0,8 veces o menos, 0,6 veces o menos, 0,5 veces o menos, 0,4 veces o menos, incluyendo 0,3 veces o menos el diámetro exterior del tubo. En algunos casos, la menor distancia entre las paredes exteriores de longitudes adyacentes del tubo en una posición a lo largo de la trayectoria sinuosa está en el intervalo de 0 a 2,0 veces, por ejemplo, de 0 a 1,0 veces, de 0 a 0,8 veces o de 0,1 a 0,6 veces, incluyendo de 0,1 a 0,4 veces el diámetro exterior del tubo.

En algunas realizaciones, al perfilar una trayectoria sinuosa, el tubo de silicona cubre una gran fracción del área de la primera superficie del armazón. En algunos casos, el tubo de silicona cubre el 10 % o más, por ejemplo, el 20 % o más, el 30 % o más, el 40 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, incluyendo el 80 % o más, y cubre el 100 % o menos, por ejemplo, el 90 % o menos, el 80 % o menos, el 70 % o menos, el 60 % o menos, incluyendo el 50 % o menos de la primera superficie del armazón. En algunos casos, el tubo de silicona cubre del 10 % al 100 %, por ejemplo, del 20 % al 90 %, del 30 % al 80 %, incluyendo del 40 % al 70 % del área de la primera superficie del armazón.

El tubo de silicona se puede unir a la superficie del armazón usando cualquier método conveniente. En algunas realizaciones, el tubo de silicona se puede unir a la superficie del armazón con un adhesivo biocompatible dispuesto entre la superficie y el tubo, o mediante el uso de un dispositivo de fijación tal como una sutura para suturar o coser el tubo al armazón, etc.

El implante puede incluir cualquier elemento adecuado para fijar el implante al tejido en el sitio de la implantación. En algunos casos, el implante incluye una o más lengüetas de sutura. Se puede usar cualquier lengüeta de sutura adecuada. En algunas realizaciones, el armazón incluye una o más lengüetas de sutura que se pueden usar para fijar el implante al sitio de la implantación. En algunos casos, se pueden fijar una o más lengüetas de sutura al tubo de silicona para su uso en la fijación del implante en el sitio de la implantación.

Agentes activos

Los agentes activos que encuentran uso en el presente implante de administración son agentes activos hidrófobos/lipófilos. La hidrofobia o lipofilia del compuesto hidrófobo, según lo definido por el coeficiente de distribución (logD) entre el agua y el octanol, puede ser de 4 o superior, por ejemplo, de 4,5 o superior, de 5 o superior, y puede ser de 10 o inferior, por ejemplo, de 9,5 o inferior, incluyendo de 9 o inferior. Por lo tanto, la hidrofobia del compuesto hidrófobo, según lo definido por el logD entre el agua y el octanol, puede estar en el intervalo de 4 a 10 o de 4,5 a 9.

El agente activo puede ser cualquier agente activo adecuado para su administración local a un sitio de implantación por el presente implante. En algunos casos, el agente activo es un fármaco contra el cáncer o un fármaco quimiopreventivo contra el cáncer, para, por ejemplo, el cáncer de mama, cáncer de próstata, etc.

En algunas realizaciones, el agente activo hidrófobo es un esteroide. En algunas realizaciones, un agente activo esteroide es un estrógeno, incluyendo estradiol u otros agonistas del receptor de estradiol. El agente activo esteroideo puede incluir 17-beta-estradiol, 17-alfa-estradiol y sus metabolitos hidroxilados con o sin la posterior glucuronidación, sulfatación, esterificación u O-metilación; un precursor de estradiol; un metabolito de estradiol activo tal como estrona y estriol; un análogo activo tal como micoestrógenos y fitoestrógenos, incluyendo cumestanos, flavonoide prenilado, isoflavonas (por ejemplo, genisteína, daidzeína, biocanina A, formononetina y cumestrol).

En algunas realizaciones, un agente activo esteroideo es un modulador capaz de influir positivamente en la actividad

del/de los receptor/es de estradiol o de potenciar la unión y/o la actividad del estradiol hacia su receptor, tal como un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), incluyendo tamoxifeno y un derivado del mismo, incluyendo 4-hidroxitamoxifeno, clomifeno, raloxifeno, toremifeno, bazedoxifeno, lasofoxifeno, ormeloxifenem, tibolona e idoxifeno; un regulador a la baja selectivo del receptor de estrógeno (SERD) incluyendo fulvestrant, etamoxitriptol y nafoxidina; y una dosis alta de estradiol tal como dietilestilbestrol y etinilestradiol; y testosterona. El logD para el fulvestrant es de aproximadamente 8,47, el del tamoxifeno es de aproximadamente 6,122 y el del raloxifeno es de aproximadamente 5,406.

En algunas realizaciones, un agente activo esteroideo es un progestágeno, tal como progesterona o análogos de progesterona. Otros progestágenos adecuados pueden incluir, por ejemplo, aliloestrenol, didrogesterona, linestrenol, norgestrel, noretindrel, noretisterona, acetato de noretisterona, gestodeno, levonorgestrel, medroxiprogesterona y acetato de megestrol.

En algunas realizaciones, un agente activo esteroideo es un modulador o inhibidor del receptor de progesterona. El agente activo esteroideo adecuado puede incluir mifepristona (RU-486 o análogos de la misma tales como 11p-(4-dimetilaminofenil)-17p-hidroxi-17a-(e-metil-1-butilil)-4,9-estradien-3-ona y 11p-(4-acetofenil)-17p-hidroxi-17a-(3-metil-1-butilil)-4,9-estradien-3-ona.

En algunas realizaciones, un agente activo esteroideo es una testosterona, o precursores o derivados de la misma, tales como 17- β -alcanoilésteres de testosterona, incluyendo alcanoilésteres C₁₋₁₅ de cadena lineal o ramificada saturados o insaturados, tales como testosterona-17-acetato y testosterona-17-propionato, metiltestosterona, androstenadiona, adrenosterona, deshidroepiandrosterona, oximetolona, fluoximesterona, metandrostenolona, testolactona, pregnenolona, 17- α -metilnortestoster-uno, noretandrolona, dihidrotestosterona, danazol, oximetolona, androsterona, nandrolona, estanozolol, etiltestrenol, oxandrolona, bolasterona y mesterolona, propionato de testosterona, cipionato de testosterona, fenilacetato de testosterona y enantato de testosterona, acetato de testosterona, buciclato de testosterona, heptanoato de testosterona, decanoato de testosterona, caprato de testosterona, isocaprato de testosterona, isómeros y derivados de los mismos, y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente activo esteroideo es un corticosteroide. Los ejemplos de corticosteroides incluyen fluocinolona, triamcinolona, cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, hexacetonida de riamcinolona, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente activo lipídico es colesterol o derivados del mismo. Los derivados del colesterol pueden incluir 7-p-hidroxicoolesterol 7-cetocolesterol, acetato de 7-cetocolesterol, 25-hidroxicoolesterol, 24,25-epoxicolesterol, colesterol diacetilénico, colest-4-en-3,6-diona, colest-4-en-3-ona, behenato de colesterol, benzoato de colesterol, butirato de colesterol, caprato de colesterol, caproato de colesterol, caprilato de colesterol, colesteril-3,5-dinitrobenzoato, formiato de colesterol, colesteril- β -D-glucósido, hemisuccinato de colesterol, heptilato de colesterol, heptadecanoato de colesterol, hidrógeno-ftalato de colesterol, isobutirato de colesterol, isovalerato de colesterol, laurato de colesterol, linoleato de colesterol, metilsuccinatos de colesterol, miristato de colesterol, nervonato de colesterol, p-nitrobenzoato de colesterol, oleato de colesterol, oleil-carbonato de colesterol, palmitato de colesterol, palmitilaidato de colesterol, palmitoleato de colesterol, fosforil-colina de colesterol, polietilenglicoles de colesterol, propionato de colesterol, N-propil-carbonato de colesterol, 1-pirecarbonato de colesterol, (piren-1-il)-hexanoato de colesterol, estearato de colesterol, P-tosilato de colesterol, valerato de colesterol, tiocolesterol y sulfato de colesterol.

Los derivados de colesterol pueden incluir además lanosterol, 14-norlanosterol, 14-nor,24,25-dihidrolanosterol, Δ^7 -colestenol, 4 α -metil- Δ^7 -colestenol, 4 α -metil- Δ^8 -colestenol, deshidrocolesterol, colesteno, colestano, colestanol, coprosterol (coprostanol), coprostanona, la-hidroxicoolesterol, 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona, 5 β -colestano-3 α 7 α 12 α 26-tetrol, 7 α 12 α -dihidroxi-4-colesten-3-ona, 5 β -p-colestan-3 α 7 α 12 α -triol, 5 β -colestan-3a,7a-diol, 5 β -colestan-3 α 7 α 26-triol, 5-colesten-3 β 7 β diol, 5-colesten-3 β 20 α -diol, 5-colesten-3 β 22(R)-diol, 5-colesten-3 β 22(S)-diol, 5-colesten-3 β 25-diol, 5 α -coles-7-en-3 β -ol, 5 α -coles-3 β -ol-7-ona, 5 β -colestan-3 β -ol, 5 β -colestan-3 α -ol, α 1-sitosterol, β -sitosterol, γ -sitosterol, estigmasterol, estigmastanol, fucosterol, campesterol, ergosterol, α -ergosterol, β -ergosterol, γ -ergosterol, dinosterol, ergosterol, colestano, colesteno, coprostanol, ergostano, lanostano y campestanol.

Los derivados del colesterol pueden incluir además acetato de colesterol, araquidonato de colesterol, behenato de colesterol, butirato de colesterol, docosanoato de colesterol, dodecanoato de colesterol, eicosapentanoato de colesterol, elaidato de colesterol, erucado de colesterol, heptadecanoato de colesterol, heptanoato de colesterol, hexanoato de colesterol, linoleato de colesterol, α -linolenato de colesterol, γ -linolenato de colesterol, nonanoato de colesterol, octanoato de colesterol, oleato de colesterol, palmitato de colesterol, palmitoleato de colesterol, pentanoato de colesterol, propanoato de colesterol, tetracosanoato de colesterol, tetracosenoato de colesterol, metiléter de colesterol, etiléter de colesterol, *n*-propiléter de colesterol, 2-propiléter de colesterol, 1-*n*-butiléter de colesterol, 2-*n*-butiléter de colesterol, isobutiléter de colesterol y *terc*-butiléter de colesterol.

En algunas realizaciones, el agente activo hidrófobo es un inhibidor de los mediadores de las vías de señalización

celular, tal como un inhibidor de la poliadenosina difosfato (ADP) ribosa polimerasa (PARP), diana en mamíferos de la rapamicina (m-TOR), Raf quinasa y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En algunas realizaciones, el agente activo hidrófobo es un modificador de la metilación del ADN, tal como un inhibidor de histona desacetilasa o un agente de desmetilación. En algunas realizaciones, el agente activo hidrófobo es un inmunomodificador, tal como un inhibidor de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTL-4), proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y linfoma quinasa anaplásica (ALK).

El agente activo hidrófobo se puede formular de cualquier manera adecuada para cargar el tubo de silicona del presente implante, antes o después de la implantación del implante en un tejido diana de un sujeto. El agente activo hidrófobo puede solubilizarse en cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, un solvente orgánico. El disolvente orgánico puede incluir etanol, metanol, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), aceite de ricino, etc., y combinaciones de los mismos. Otros disolventes orgánicos incluyen glicofulol, propilenglicol, polietilenglicol 400, Lutrol® y ácido dihidrolipoico.

En algunas realizaciones, el agente activo hidrófobo está presente en el tubo de silicona del presente implante. El agente activo hidrófobo puede estar presente dentro de la pared del tubo de silicona, en la superficie de la pared interior del tubo de silicona y/o presente en el volumen interior del tubo de silicona en forma líquida, por ejemplo, disuelto en una solución en el tubo. En algunas realizaciones, el agente activo está presente en el tubo a una concentración, por cm de tubo, de 0,0001 mg o superior, por ejemplo, de 0,001 mg o superior, de 0,005 mg o superior, de 0,01 mg o superior, de 0,05 mg o superior, de 0,1 mg o superior, incluyendo de 1 mg o superior, y está presente en el tubo a una concentración, por cm de tubo, de 10 mg o inferior, por ejemplo, de 5 mg o inferior, de 1 mg o inferior, de 0,1 mg o inferior, de 0,5 mg o inferior, incluyendo de 0,1 mg o inferior. En algunas realizaciones, el agente activo está presente en el tubo a una concentración, por cm de tubo, en el intervalo de 0,0001 a 10 mg, por ejemplo, de 0,001 a 1 mg, incluyendo de 0,01 a 0,1 mg.

Acceso de llenado

En algunas realizaciones, el presente implante incluye un acceso de llenado configurado para proporcionar acceso al volumen interior del tubo de silicona, antes y después de la implantación. El acceso de llenado puede incluir una o más cámaras/luces, en donde cada luz se puede conectar a un extremo del tubo de silicona que se extiende desde la parte del implante que reside o está destinada a residir en el tejido diana. Por lo tanto, cada uno de los dos extremos del tubo de silicona del presente implante puede estar conectado a una cámara de un acceso de llenado. Se puede introducir cualquier solución adecuada en el tubo de silicona del implante aplicando la solución a un acceso de llenado, permitiendo que la solución desplace el contenido del tubo y retirando el contenido desplazado a través del segundo acceso de llenado. En algunas realizaciones, el acceso de llenado es un acceso de llenado de doble luz que tiene dos cámaras, estando cada cámara en comunicación fluida en el acceso de llenado con un extremo del tubo de silicona. El acceso de llenado puede implantarse por vía subcutánea en cualquier sitio conveniente sobre el sujeto.

El acceso de llenado puede tener otros elementos que pueden facilitar el uso del implante. En algunas realizaciones, el acceso de llenado incluye un soporte detectable. En algunos casos, el acceso de llenado incluye un soporte magnético para facilitar la localización del acceso de llenado usando un buscador imantado. En algunos casos, el soporte detectable es un soporte del que se pueden obtener imágenes, por ejemplo, un soporte que es compatible con un sistema de generación de imágenes, tal como mamografía, ultrasonografía, resonancia magnética (MRI), etc. En algunos casos, el acceso de relleno incluye lengüetas de sutura en su base para suturar el acceso de relleno al tejido tras la implantación.

MÉTODOS

Método de administración de un agente activo hidrófobo

También se proporciona en el presente documento un método de administración local de un agente activo hidrófobo a un tejido diana en un sujeto, colocando un implante de la presente divulgación en un tejido diana. El implante se coloca en el tejido diana de manera que el agente activo se libera del tubo de silicona y se administra al tejido diana de manera sostenida durante un período de tiempo. Cuando el implante incluye un armazón al que se une el tubo de silicona, el implante puede orientarse de manera que el armazón sirva para evitar o reducir la difusión del agente activo al tejido no diana, tal como el músculo y otros tejidos altamente vascularizados, a fin de reducir los efectos secundarios fuera de la diana y/o los efectos secundarios sistémicos. Por lo tanto, el implante de la presente divulgación puede realizar la administración localizada del agente activo al tejido diana.

En algunas realizaciones, la implantación incluye plegar o enrollar el implante en una configuración adecuada para la administración del implante en el sitio de implantación. Dicha configuración de administración dependerá de las propiedades del material del tubo de silicona y, si está presente, del armazón, y de la forma del tubo de silicona y/o del armazón. Por lo tanto, en algunos casos, se pueden enrollar dos bordes opuestos de un armazón hacia el centro, envolviendo el tubo de silicona dentro del pliegue, para reducir la anchura del implante. En algunas realizaciones, el centro del implante puede plegarse más para formar una cresta para reducir aún más la anchura del implante. En otros casos, el armazón puede enrollarse de un extremo al otro, envolviendo el tubo de silicona dentro del pliegue, para

reducir la anchura del implante. Se puede usar cualquier otro método adecuado para reducir la longitud de la dimensión más larga del armazón y facilitar la inserción del implante en el sitio de implantación.

Una vez que el implante se ha colocado en el sitio de implantación en su configuración de administración, el armazón puede desplegarse en su configuración funcional. La configuración funcional es aquella que proporciona la administración unidireccional, localizada, del agente activo al tejido diana, como se describe en el presente documento. El implante en su configuración funcional también puede fijarse en el sitio de implantación usando cualquier medio adecuado, incluyendo la sutura al tejido diana.

El implante puede cargarse o no con el agente activo antes del procedimiento de implantación.

El tejido diana puede ser cualquier tejido diana adecuado para implantar el presente implante de administración de un agente activo hidrófobo. En algunas realizaciones, el tejido diana es tejido mamario. En algunos casos, se puede colocar quirúrgicamente un implante con un armazón sobre el músculo pectoral y debajo del tejido mamario, con la superficie del armazón al que se une el tubo de silicona mirando hacia la dirección ventral (o anterior), hacia el tejido mamario, y la superficie opuesta del armazón, hacia la dirección dorsal (o posterior), hacia el músculo pectoral. En algunas realizaciones, el tejido diana es tejido prostático. En algunos casos, el implante sin armazón puede colocarse en la próstata a través de una incisión rectal. En algunas realizaciones, el tejido diana es tejido uterino, cerebral, cutáneo, ovárico, gastrointestinal, de vejiga, muscular, hepático, renal o pancreático.

Un tejido no diana al que el agente activo no se administra o se administra a un nivel reducido en comparación con el tejido diana mediante el presente implante puede incluir sangre (por ejemplo, sangre entera, suero sanguíneo, etc.), y también puede incluir otros tejidos que dependan del tejido diana. En algunos casos, cuando el tejido diana es tejido mamario, el tejido no diana puede incluir el músculo pectoral.

El sujeto puede ser cualquier sujeto adecuado, por ejemplo, sujeto humano, que pueda necesitar tratamiento mediante la administración del agente activo hidrófobo. En algunos casos, el sujeto es un sujeto diagnosticado con una enfermedad, por ejemplo, un cáncer, tal como cáncer de mama o cáncer de próstata. En algunos casos, el sujeto es un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad, por ejemplo, cáncer, tal como cáncer de mama. En dichos casos, el agente activo puede ser un fármaco contra el cáncer que pueda reducir la carga tumoral, ralentizar la progresión del cáncer, retardar o prevenir la tumorigénesis y/o retardar o prevenir la recurrencia de un tumor en el sujeto.

El presente implante proporciona la liberación de una cantidad del agente activo en el entorno circundante, por ejemplo, tejido circundante, cuando se carga con el agente activo. En algunos casos, el implante libera el agente activo a una velocidad media de 1 ng por cm de tubo al día o superior, por ejemplo, de 3 ng por cm de tubo al día o superior, de 5 ng por cm de tubo al día o superior, de 7 ng por cm de tubo al día o superior, incluyendo 10 ng por cm de tubo al día o superior, y libera el agente activo a una velocidad media de 50 ng por cm de tubo al día o inferior, de 40 ng por cm de tubo al día o inferior, de 30 ng por cm de tubo al día o inferior, de 20 ng por cm de tubo al día o inferior, incluyendo 10 ng por cm de tubo al día o inferior. En algunos casos, el implante libera el agente activo a una velocidad media de 1 a 50 ng por cm de tubo al día, por ejemplo, de 1 a 30 ng por cm de tubo al día, de 2 a 20 ng por cm de tubo al día, incluyendo de 3 a 10 ng por cm de tubo al día.

En algunas realizaciones, el implante alcanza un nivel medio del agente activo en el tejido diana de 50 nM o superior, por ejemplo, 75 nM o superior, 100 nM o superior, 125 nM o superior, incluyendo 150 nM o superior, y logra un nivel medio del agente activo en el tejido diana de 1.000 nM o inferior, por ejemplo, 800 nM o inferior, 600 nM o inferior, 400 nM o inferior, incluyendo 300 nM o inferior. En algunas realizaciones, el implante alcanza un nivel medio del agente activo en el tejido diana en el intervalo de 50 a 1.000 nM, por ejemplo, de 75 a 600 nM, de 100 a 400 nM, incluyendo de 100 a 300 nM.

El implante puede administrar el agente activo en una cantidad eficaz para modificar funcionalmente la función celular y/o las vías de señalización bioquímica en el tejido diana. La función celular y las vías de señalización bioquímica pueden incluir el nivel de expresión (proteína o ARNm) de un receptor dirigido directa o indirectamente por el agente activo y/o la proliferación de células tumorales.

En algunas realizaciones, el implante administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo al tejido diana.

El agente activo administrado específicamente a un tejido diana usando el presente implante puede estar presente en un tejido no diana a un nivel significativamente inferior que en el tejido diana. En algunas realizaciones, el agente activo administrado específicamente a un tejido diana está presente en el tejido no diana, tal como en la sangre, en un porcentaje inferior en comparación con el tejido diana en un 50 % o más, por ejemplo, el 75 % o más, el 80 % o más, el 85 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 98 % o más, el 99 % o más, hasta aproximadamente el 100 %, y está presente en un porcentaje inferior en un 100 % o menos, el 99 % o menos, el 98 % o menos, el 97 % o menos, el 95 % o menos, el 90 % o menos, el 85 % o menos, incluyendo el 80 % o menos. En algunas realizaciones, el agente activo administrado específicamente a un tejido diana está presente en el tejido no diana, tal como en la sangre, en un porcentaje inferior en comparación con el tejido diana en el intervalo del 50 al 100 %, por ejemplo, del 75 al 100 %, del 85 al 100 %, del 90 al 100 %, incluyendo del 95 al 100 %.

En algunas realizaciones, el agente activo administrado específicamente a un tejido diana puede estar presente en el tejido no diana, tal como en la sangre, a un nivel medio de 10 nM o inferior, por ejemplo, 8 nM o inferior, 5 nM o inferior, incluyendo 4 nM o inferior. En algunas realizaciones, el agente activo administrado específicamente a un tejido diana puede ser esencialmente indetectable en el tejido no diana, tal como en la sangre.

El implante de la presente divulgación puede proporcionar una liberación sostenida del agente activo en el tejido diana con una sola dosis cargada del agente activo. En algunos casos, el agente activo se libera durante 5 días o más, por ejemplo, 1 semana o más, 5 semanas o más, 10 semanas o más, 20 semanas o más, 50 semanas o más, 2 años o más, 5 años o más, incluyendo 10 años o más, y se libera durante 60 años o menos, por ejemplo, 50 años o menos, 40 años o menos, 10 años o menos, 1 año o menos, incluyendo 26 semanas o menos, en el tejido diana con una sola dosis cargada del agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se libera en el tejido diana con una sola dosis cargada del agente activo durante un período de tiempo de 5 días a 60 años, por ejemplo, de 1 semana a 50 años, de 5 semanas a 40 años, de 10 semanas a 10 años, incluyendo de 20 semanas a 1 año.

Método de carga y recarga del implante

El presente implante que incluye un depósito de tubo de silicona para un agente activo hidrófobo se puede cargar y recargar, antes o después de la implantación. Esto permite el control de la dosis, del tipo de fármaco o de la eliminación de un agente activo del implante de manera sencilla. En algunos casos, el tubo puede estar conectado por los extremos a un acceso de llenado, como se ha descrito anteriormente. El tubo se puede llenar aplicando una solución por un extremo del tubo, por ejemplo, a través de una cámara en el acceso de llenado, dejando que la solución fluya a través del tubo hacia el extremo opuesto del tubo. La solución puede avanzar a través del tubo por flujo gravitacional, o se puede aplicar una presión al tubo. La presión puede ser una presión positiva que empuje la solución desde el extremo en el que se aplica inicialmente la solución, o puede ser una presión negativa aplicada en el extremo opuesto del tubo para extraer la solución dentro del tubo.

Cuando el tubo tiene un diámetro interior esencialmente uniforme en todo el implante, un flujo gradual, constante, de la solución permite que la solución llene el tubo sin introducir burbujas de aire o inhomogeneidades locales.

Usando dicho método, el tubo puede llenarse con una solución que contenga un agente activo. La eliminación del disolvente tras el llenado, por ejemplo, mediante evaporación, puede hacer que el agente activo se deposite en la superficie interior de la pared del tubo, cargando así el tubo con el agente activo. También se puede dejar la solución en el tubo, y se puede sellar el tubo por ambos extremos, cargando así el tubo con el agente activo. Un agente activo cargado en el tubo puede retirarse del tubo llenando el tubo con una solución en la que el agente activo pueda difundirse fuera de la pared del tubo. También es posible cambiar la concentración de agente activo en el tubo, cambiar el tipo de agente activo presente en el tubo, etc.

Se pueden obtener imágenes del implante, incluyendo el tubo de silicona y/o el acceso de llenado y el agente activo cuando se implanta, por ejemplo, mediante mamografía, ultrasonografía, resonancia magnética (MRI), etc. Así pues, la naturaleza que posibilita la obtención de imágenes del implante y del agente activo puede facilitar el rellenado y/o la eliminación de la solución del implante.

En algunas realizaciones, el tubo puede cargarse con un agente activo durante la fabricación del tubo, tal como a través de la vulcanización a temperatura ambiente del elastómero de silicona.

UTILIDAD

El presente implante de administración de un agente activo hidrófobo y los métodos de uso del mismo encuentran aplicaciones en las que es deseable proporcionar una administración sostenida del agente activo localmente a un tejido diana con efectos secundarios reducidos y una administración con una pauta de frecuencia reducida. Por ejemplo, el presente implante puede encontrar uso en la intervención preventiva para el cáncer de mama. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un implante de la presente divulgación puede cargarse con un antiestrógeno, tal como fulvestrant, y colocarse quirúrgicamente en tejido mamario de pacientes predispuestas o con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. La exposición al fármaco sistémico y la toxicidad resultante pueden reducirse sustancialmente mediante la administración localizada, aumentando la observancia del tratamiento. Para las pacientes que no están dispuestas a renunciar a su oportunidad de concebir o a que les extirpen el pecho en una etapa de su vida, el presente implante podría proporcionar la reducción del riesgo necesaria hasta un momento futuro en el que la cirugía de reducción del riesgo sea más aceptable. Por otra parte, un tubo rellenable y reversible, así como la naturaleza que permite la obtención de imágenes del implante, permitirá modificar la dosis o eliminarla por completo y, por lo tanto, permitirá la plasticidad necesaria para ajustarse a los distintos acontecimientos vitales.

En determinadas realizaciones, el presente implante encuentra uso en el tratamiento del cáncer mediante la administración local de un agente activo hidrófobo al tejido canceroso. El resultado del tratamiento puede incluir la reducción del tamaño del tumor, la ralentización de la progresión del cáncer y/o la eliminación del tumor. En algunos casos, el cáncer es un cáncer sensible a las hormonas, tal como el cáncer de mama y el cáncer de próstata. En

algunos casos, el cáncer es cáncer uterino, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de ovario, cáncer gastrointestinal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de riñón o cáncer de páncreas.

KITS

También se proporciona en el presente documento un kit que incluye el presente implante y que encuentra uso en la realización de métodos de la presente divulgación. El kit también puede incluir un envase que incluye un compartimento, por ejemplo, un compartimento estéril, para contener el implante. El envase puede ser cualquier envase adecuado para contener el presente implante. Los ejemplos de envases de implantes y métodos de envasado de un implante se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 3.755.042, 4.482.053, 4.750.619; las publicaciones de solicitud de EE.UU. n.º 20050268573, 20100133133.

En algunos casos, el implante en el envase está precargado con un agente activo. En algunas realizaciones, el kit incluye una o más de distintas soluciones que encuentran uso en la carga, recarga o descarga del tubo de silicona del presente implante, como se ha descrito anteriormente. Los diferentes componentes del kit se pueden proporcionar en recipientes separados, según corresponda.

El presente kit también puede incluir instrucciones de uso del presente implante y de puesta en práctica de los presentes métodos. Las instrucciones, en general, se encuentran registradas en un medio de registro adecuado. Por ejemplo, las instrucciones pueden estar impresas en un sustrato, tal como papel o plástico, etc. Por tanto, las instrucciones pueden estar presentes en los kits en forma de un prospecto, en el etiquetado del recipiente del kit o de los componentes del mismo (es decir, asociadas al envase o subenvase) etc. En otras realizaciones, las instrucciones están presentes en forma de un archivo de datos de almacenamiento electrónico presente en un medio de almacenamiento legible por ordenador adecuado, por ejemplo, CD-ROM, disco versátil digital (DVD), unidad flash, Blue-ray Disc™, etc. En otras realizaciones más, las instrucciones reales no están presentes en el kit, pero se proporcionan métodos de obtención de las instrucciones de una fuente remota, por ejemplo, a través de Internet. Un ejemplo de esta realización es un kit que incluye una dirección web en donde se pueden ver las instrucciones y/o desde donde se pueden descargar las instrucciones. Al igual que con las instrucciones, los métodos de obtención de las instrucciones se registran en un sustrato adecuado.

Ejemplos

Como se puede apreciar a la luz de la divulgación proporcionada anteriormente, la presente divulgación tiene una amplia variedad de aplicaciones. Por consiguiente, los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y una descripción completas de cómo hacer y usar las realizaciones de la presente divulgación, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni pretenden representar que los experimentos que se presentan a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no fundamentales que podrían cambiarse o modificarse para producir resultados esencialmente similares. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, dimensiones, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

EJEMPLO 1: MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación, se describe la descripción general de los materiales y los métodos usados en los ejemplos, a menos que se indique lo contrario.

Preparación de fulvestrant

Se disolvió fulvestrant (25 mg) en 1,5 ml de etanol en condiciones asépticas. La solución resultante era 27,4 mM, y se usó para todos los experimentos descritos a continuación.

Tubo Silastic®

El tubo silastic® usado era el tubo de silicona silastic®, translúcido, curado con platino. Se trata de un producto aprobado por la FDA.

Carga del fármaco

Se cortó el tubo Silastic® (0,76 mm de diámetro interior y 1,65 mm de diámetro exterior) en tubos de 10 cm de longitud, y se cargó la solución de fulvestrant usando una jeringa de tuberculina de 1 ml con una aguja de calibre 20 con un hueco de 1 cm. Se dejaron secar los tubos durante un tiempo predeterminado para desecarse, dejando un residuo de fulvestrant dentro del tubo. Estos tubos se sellaron con un adhesivo y se dejaron curar durante 48 horas, dando lugar a un precinto inseparable, o se recortaron con "surgiclips™" de titanio. El precinto se confirmó antes de realizar más pruebas.

Liberación de fármaco en solución salina

Se incubó el tubo silastic® cargado con fulvestrant en solución salina y se agitó a 37 °C. Cada 84 horas se recogió la solución salina y se reemplazó por solución salina nueva. Se determinó la concentración de fulvestrant liberada en cada muestra de solución salina mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (véase más adelante). Los experimentos preliminares se realizaron usando 0,076 mg de fulvestrant por tubo de 1 cm.

Liberación de fármaco en medios de cultivo

Se sumergió cada tubo sellado (10 cm) en un tubo de cultivo de 10 cm que contenía 5 ml de medio de cultivo (medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) + suero bovino fetal al 10 % (FBS) + penicilina y estreptomicina) próximo al tejido intersticial que rodea el tejido mamario. Se dispusieron estos tubos en un balancín de una incubadora a 37 °C durante 1, 2, 5, 10, 15, 21 y 30 días. Después de cada punto de tiempo, se recogieron los medios y se almacenaron a -80 °C para un análisis posterior de transferencia Western, ensayo de viabilidad/proliferación mediante MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio) y cuantificación mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem (LC-MS/MS). Una iteración adicional fue realizar lavados repetidos en el mismo tubo sellado y recoger el medio de cultivo en los días 1, 2, 5, 10, 15, 21 y 30.

Resultados con medios recopilados

Se propagó el cultivo de MCF-7 y se sembró en placas de 6 cm a 300.000 células por placa, permitiéndose la adherencia durante la noche en forma de una monocapa. El día 0, se reemplazó el medio de cada placa por el medio de fármaco recogido (descrito anteriormente) que contenía eluciones de fulvestrant de períodos de tiempo predeterminados (1, 2, 5, 10, 15, 21, 30 días). Las muestras de referencia apropiadas incluyeron medio exento de fármaco y la administración directa de fulvestrant 100 nM (control). Se evaluaron las concentraciones del fármaco y los efectos biológicos del fármaco eluido de tubos específicos mediante espectroscopía de masas, análisis de transferencia Western y métodos antiproliferativos tras la exposición durante 3 días.

Transferencia Western

Se usaron los lisados celulares (descritos anteriormente) para evaluar la regulación a la baja del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y los intentos iniciales de PS2.

Ensayo de MTS

Se establecieron cultivos separados en un formato de 96 pocillos (1.000 células/pocillo) para una exposición de 3 días al medio recogido de los tubos incubados durante 1, 2, 5, 10, 15, 21, 30 días junto con un conjunto de controles no tratados y cultivo tratado con fulvestrant 100 nM. Al final de la exposición, se reemplazó el medio por colorante MTS diluido (200 µl por pocillo) en medio de cultivo y se incubó durante hasta 2 horas a 37 °C. Se midió la densidad óptica (490 nm) al final de los puntos de tiempo (1, 1,5 y 2 horas) y se representó como una proporción de la absorbancia (día/sin tratamiento).

LC-MS/MS

Se usó un método de LC-MS/MS validado para la cuantificación de fulvestrant. La muestra se preparó mediante procedimientos de extracción líquido-líquido con *n*-hexano-isopropanol (90:10, v/v). Se concentraron los extractos (usando una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente) y se derivatizaron con 2 volúmenes de tampón de fase móvil, y se inyectaron en una cromatografía líquida de ultra-rendimiento Sciex (UPLC) junto con un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API 5000™. Los datos fueron adquiridos y analizados por el software Analyst® MS.

Ensayos *in vivo*

Se implantó el depósito Silastic® con fulvestrant seco por vía subcutánea y adyacente al depósito de grasa mamaria inguinal de ratones CD-1 hembra. Los ratones se controlaron para determinar la pérdida de peso corporal, la actividad, el acicalamiento adecuado y el comportamiento general todos los días durante la primera semana, seguido de días alternos hasta 10 meses. Se sacrificaron los ratones, y se extrajeron la sangre y los órganos tras 1, 2, 3, 4, 6 y 9 semanas (FIG. 21 y 22). Se determinó el nivel de fulvestrant en sangre para garantizar que se había alcanzado el nivel estimado de fulvestrant. Se examinaron los órganos a simple vista para determinar la patología manifiesta (por ejemplo, el color, el tamaño y el estado general), y no se expuso ninguno durante el período de 9 semanas.

Extracción y procesamiento de plasma y tejidos

Se recogió sangre de ratones CD-1 hembra anestesiados en tubos Vacutainer® recubiertos con ácido etilendiaminotetraacético K₂ (EDTA) por punción cardíaca. Se separó el plasma mediante centrifugación a 6.000 xg durante 10 minutos y se almacenó a -80 °C. Después de la extracción de la sangre, se extrajeron los depósitos de grasa mamaria de ratones expuestos a la administración de fulvestrant a través de tubos y se cuantificó la cantidad

de fulvestrant absorbida por el tejido. El tejido recogido se homogeneizó en solución salina sobre hielo y luego se sometió a extracción en fase líquido-líquido, y se evaluaron sus niveles de fulvestrant mediante LC-MS/MS como se ha descrito anteriormente.

5 EJEMPLO 2: USO DEL TUBO SILASTIC® COMO DEPÓSITO DE FULVESTRANT

Los presentes datos preliminares muestran que el tubo silastic® es capaz de actuar como un depósito de fulvestrant. Se cargó un tubo Silastic® (9 cm, Rx50 de grado médico, diámetro exterior de 1,65 mm, diámetro interior de 0,76, **FIG. 1C**) con fulvestrant seco (0,076 mg/cm) y se colocó en medios de cultivo tisular durante tiempos crecientes de hasta 30 días. Los medios que contenían el fármaco liberado en tubos en los respectivos puntos de tiempo se añadieron luego a células de cáncer de mama positivo en ER MCF7 cultivadas, y se dejaron crecer durante 72 horas. Se evaluaron las curvas de concentración de fulvestrant que abarcaban concentraciones de fulvestrant clínicamente alcanzables (10-50 nM) y hasta 10 mM para determinar los efectos antiproliferativos a las 72 horas, mostrando que todas las concentraciones fueron suficientes para bloquear la señalización y la proliferación de los receptores de estrógeno. Con un retraso inicial, como se esperaba por la cinética del tubo silastic®, la transferencia de fármaco para el fulvestrant desde el tubo fue comparable a 100 nM de fulvestrant añadido directamente a los medios de cultivo. El equilibrio del tubo fue suficiente en el transcurso de 2-5 días para lograr la inhibición del crecimiento y la regulación a la baja del receptor de estrógeno comparable a las células tratadas directamente con fulvestrant (100 nM) (**FIG. 16, paneles A y B**). Los experimentos de lavado diario demuestran además que la liberación del fármaco desde el tubo silastic® durante cada período de 24 horas es comparable y se mantiene durante al menos 28 días. La liberación semanal de fulvestrant también fue constante durante más de 4 semanas en modelos de cultivo celular, medida por la regulación a la baja de ER y PR (inserción de la **FIG. 16, panel B**), hasta 12 semanas o más (**FIG. 17 y 18**). Otros datos mostraron que este enfoque es adaptable a la transferencia de fármaco para el raloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno y estradiol (véase el Ejemplo 5).

FIG. 16, paneles A-B: se cargó el tubo Silastic® (9 cm) con 0,68 mg de fulvestrant y se incubó en 5 ml de medio a 37 °C durante el tiempo indicado (Panel A) o se recogió cada 24 horas y se repuso con medio nuevo (Panel B). Luego, se usó el medio para cultivar células MCF7 durante 72 h, y se ensayó la proliferación de las células mediante el ensayo de MTS (Panel A), y se recogió para determinar la proteína y se transfirió mediante transferencia Western para determinar la expresión de ER y PR (Panel B). La inserción del Panel B demuestra suficiente liberación de fulvestrant para inhibir la expresión de ER y PR durante al menos 28 días. Como control positivo, se trataron células MCF7 directamente con fulvestrant 100 nM (última barra del Panel A), una concentración suficiente para regular a la baja la expresión de ER y detener el crecimiento celular.

FIG. 17: el fulvestrant liberado del implante silastic® fue suficiente para inhibir la diana (por ejemplo, el receptor de estrógeno (ER)) en las células de cáncer de mama (MCF7) hasta las 12 semanas. Los controles incluían células de cáncer de mama MCF7 no tratadas (-) y células de cáncer de mama MCF7 tratadas con una dosis clínicamente alcanzable (100 nM) de fulvestrant (+).

FIG. 18: el fulvestrant liberado del tubo silastic® mantiene la regulación a la baja de la expresión de ER en células MCF7 y T47D más allá de las 12 semanas. Como controles negativos, las células no fueron tratadas o fueron tratadas con medios incubados con tubos cargados de etanol. Como control positivo, las células se trataron directamente con fulvestrant 100 nM.

La liberación de fulvestrant del tubo silastic® cargado en el medio de cultivo, como se ha descrito anteriormente, se midió usando LC-MS/MS y se mantuvo durante hasta 22 semanas (**FIG. 19**).

FIG. 19: fulvestrant liberado del tubo silastic® en medio de cultivo. Se recogieron los medios cada dos semanas (84 horas).

Se midió la liberación de fulvestrant del tubo silastic® cargado en una solución salina usando LC-MS/MS (**FIG. 20**). Tras 5 semanas, la velocidad de fulvestrant liberado se mantuvo estable con una media de 7,77 ng/cm de tubo al día, superior a los 7 meses. Basándose en dicha velocidad de liberación y en la cantidad de fulvestrant del dispositivo, la duración extrapolada de la liberación supera los 10 años.

FIG. 20: se cargaron cuatro dispositivos silastic® con fulvestrant, y se sumergieron en solución salina y se agitaron de manera continua a 37 °C. Cada 84 horas, se recogió la solución salina y se reemplazó por solución salina nueva. Se cuantificó el fulvestrant de la solución salina recogida mediante cromatografía líquida de espectrometría de masas.

60 EJEMPLO 3: LIBERACIÓN LOCALIZADA Y SOSTENIDA DE FULVESTRANT EN TEJIDO MAMARIO

FIG. 21: se implantó un dispositivo silastic que contenía fulvestrant en ratones hembra (CD-1) adyacente a su tejido mamario inguinal. Los ratones fueron implantados con un tubo silastic RX50 de 2 cm que contenía fulvestrant seco a 0,076 mg/cm adyacente al depósito de grasa mamaria inguinal. Después del número indicado de semanas, los ratones fueron sacrificados y se recogió el tejido. Se midió la concentración de fulvestrant en la sangre y en el tejido mamario de 4 ratones usando cromatografía líquida de espectrometría de masas.

En todos los ratones menos en uno, en la semana 4, el fulvestrant era indetectable en sangre (<4 nM; Tabla 1 de la **FIG. 22**), mientras que se pudo detectar una cantidad significativa de fulvestrant en el tejido mamario de todos los ratones.

EJEMPLO 4: USO DEL TUBO SILASTIC® COMO UN DEPÓSITO DE ESTRADIOL

Se controló el efecto del estradiol liberado del tubo silastic® cargado con estradiol y dispuesto en medio de cultivo, usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 2. Se observó un aumento sostenido en la expresión de ARNm del receptor de progesterona (PgR) durante hasta 15 días (**FIG. 23**).

FIG. 23: se cargó el fármaco (E2) en 3 tubos silastic independientes, que se secaron y se sellaron antes de incubarlos en medio de cultivo tisular durante el número de días indicado. Luego se retiraron los tubos y se trataron las células MCF7 con el medio. Para el experimento de E2, primero se agotaron las células MCF7 de E2 cultivándolas durante 48 horas en medio despojado de FBS. Entonces, tras 24 horas de tratamiento con medios que contenían E2 liberado, se recogieron las células y se cuantificó el ARNm del receptor de progesterona mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real (qRT) usando sondas TaqMan® de Applied Biosystems. Como controles, se procesaron células MCF7 sin tratar y tratadas directamente con E2 10 nM.

EJEMPLO 5: FORMULACIÓN DE TUBOS SILASTIC® CARGADOS CON FULVESTRANT

La solubilidad y la estabilidad son dos aspectos clave de la formulación. El fulvestrant es un compuesto altamente lipófilo que impide su formulación en excipientes de base acuosa. Para un uso clínico, se ha desarrollado el fulvestrant como una formulación intramuscular de acción prolongada (~1 mes) (Faslodex®, AstraZeneca Pharmaceuticals), disolviendo hasta 50 mg/ml en 10 % de etanol, 10 % de alcohol bencílico, 15 % de benzoato de bencilo y hasta el 100 % de aceite de ricino. Se han desarrollado formulaciones adicionales que presentan estabilidad y concentraciones de solubilidad comparables o superiores a las alcanzadas con la formulación Faslodex®. Estas formulaciones usan combinaciones de disolventes orgánicos, glicofuro, ácido dihidrolipoico y poloxámeros. Además de las formulaciones de fulvestrant en polvo seco y Faslodex®, se evalúan tres formulaciones adicionales: (1) 50 % de glicofuro/50 % de propilenglicol (200 mg/ml), (2) 50 % de glicofuro/50 % de polietilenglicol 400 (200 mg/ml) y (3) 20 mg de Lutrol® en ácido dihidrolipoico (350 mg/ml). Por lo tanto, en total, se formulan cinco formulaciones de fulvestrant como se describe a continuación. Para cada formulación, Los parámetros PK incluyendo la C_{máx}, el T_{máx}, la velocidad de eliminación, la semivida y el AUC (área bajo la curva) a lo largo del tiempo se estiman con estadísticas descriptivas para la comparación.

EJEMPLO 6: EVALUACIÓN DE IMPLANTES ANTI-ESTÓGENO EN UN MODELO DE CABRA *IN VIVO*

Para evaluar la efectividad del implante antiestrógeno silastic® en un modelo de animal de gran tamaño corporal que imita el sistema y la anatomía mamaria femenina humana, se usan cabras alpinas hembra. Usando el modelo de cabra alpina, el implante se prueba para determinar: 1) la viabilidad para la colocación quirúrgica subglandular, 2) la administración direccional de fulvestrant distal al tejido mamario, 3) la concentración y la difusión de fulvestrant a través del tejido mamario a lo largo del tiempo, 4) la biodistribución de fulvestrant liberado en los principales órganos y en la sangre, 5) la formación de cápsulas fibróticas cerca del implante y 6) la patología y la toxicidad orgánicas resultantes. Estos seis resultados se evalúan mediante la implantación quirúrgica de un solo dispositivo (10 cm de diámetro que contiene 5 metros de tubo silastic cargado con un tubo de fulvestrant a 0,076 mg/cm) en la región subglandular de la ubre de 3 cabras alpinas hembra. Cada 7 días, se extrae sangre y una biopsia de tejido mamario, y se evalúa la concentración de fulvestrant. El día 28, se sacrifican las cabras y se examinan los órganos en busca de patología manifiesta. Se extraen los órganos principales, sangre y tejido mamario, y se determina la concentración de fulvestrant en cada uno. Además, se realiza un análisis químico de la sangre y un recuento sanguíneo completo al inicio y al final del estudio para evaluar la posible toxicidad. Se mide la difusión de fulvestrant a través del tejido mamario tomando muestras de tejido a distancias intermedias distalmente desde el implante hasta el pezón de la ubre durante cada biopsia. El implante y el tejido circundante se recogieron juntos al final del estudio y se evaluaron para determinar la formación de cápsulas fibróticas mediante análisis inmunohistoquímico.

EJEMPLO 7: DETERMINACIÓN DE LA EFICACIA DEL FULVESTRANT LIBERADO DEL TUBO SILASTIC®

PARA PREVENIR LA FORMACIÓN DE TUMORES

A 2 cohortes de 15 ratones Crl;NU(NCr)-Foxn1^{nu} atímicos desnudos hembra de 4-6 semanas de vida, 30 ratones en total, se implantan 5 x 10⁶ células de cáncer de mama (1:1 v/v con matrigel™) en el depósito de grasa mamaria inguinal. Dos días antes de la implantación de las células tumorales, se implanta por vía subcutánea un microgránulo de estrógeno de liberación durante 60 días en el costado de cada ratón. A la cohorte 1, se le implantan 4 cm de tubo silastic® cargado con vehículo. A la cohorte 2, se le implantan 4 cm de tubo silastic® cargado con fulvestrant formulado. Para ambas cohortes 1 y 2, se coloca el tubo silastic® en el espacio subcutáneo próximo al implante de células del depósito de grasa inguinal 5 días antes del implante celular. Los volúmenes tumorales, medidos mediante un calibrador, y los pesos se evalúan tres veces a la semana. Los animales son controlados diariamente para

determinar la toxicidad y son sacrificados si los tumores superan los 1,5 cm en su diámetro mayor, si el volumen total supera los 2.000 mm³ o cuando los ratones muestran dolor o angustia.

- 5 El trabajo preliminar ha demostrado que el fulvestrant liberado del tubo silastic® es suficiente para anular la señalización de ER y reducir la proliferación celular de las células MCF7 *in vitro*. Para determinar si estos efectos farmacodinámicos se extienden a los tumores *in vivo*, los tumores se extraen inmediatamente después de la eutanasia y se dividen en cuatro partes para el análisis de proteína, ARN, análisis inmunohistoquímico y extracción de fulvestrant. Cada técnica se evalúa para determinar la expresión de ER, los genes de respuesta al ER y los genes/las proteínas proliferativas clave, incluyendo PgR, ciclina D1 y E, pS2, EBAG9, p21, p27, c-Myc y Ki-67. Como se ha descrito
- 10 anteriormente, las concentraciones de fulvestrant en plasma, en los órganos y en el tejido tumoral se determinan mediante LC-MS/MS. El fulvestrant liberado del tubo silastic® se dicotomiza en dos grupos como bajo y alto según la mediana (o desde el punto de corte observado de la distribución de datos). La expresión de ER, los genes de respuesta a ER y la expresión de genes/proteínas proliferativas clave se comparan entre los grupos de fulvestrant dicotomizados. Se usa la prueba t para determinar la diferencia media de cada expresión entre grupos.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un implante de administración de un agente activo hidrófobo a un tejido diana, comprendiendo el implante:

5 un armazón que define una primera superficie y una segunda superficie opuesta a la primera, en donde el armazón es esencialmente impermeable a un agente activo hidrófobo; y
un tubo de silicona que define un primer extremo y un segundo extremo distal al primer extremo, en donde el tubo de silicona comprende una pared permeable al agente activo,
10 en donde una primera longitud del tubo de silicona se fija a la primera superficie del armazón, en donde el primer y el segundo extremo del tubo de silicona se extienden desde la primera superficie, y en donde una trayectoria perfilada por una segunda longitud del tubo dentro de la primera longitud es sinuosa.

2. El implante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el implante define una primera, segunda y tercera dimensión ortogonal, y en donde la longitud del tubo de silicona es más larga que la dimensión más larga de la primera, segunda y tercera dimensión ortogonal.

3. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la trayectoria sinuosa comprende uno o más zigzag en la primera superficie del armazón o un diseño en espiral.

20 4. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la primera longitud del tubo de silicona cubre el 30 % o más de la primera superficie del armazón.

5. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde una cantidad de líquido introducida en el implante desde el primer extremo del tubo de silicona bajo una presión suficiente avanza a través del tubo hasta
25 llegar al segundo extremo cuando un volumen de líquido del implante aproximadamente igual a un volumen interno del tubo de silicona entre el primer y el segundo extremo es desplazado por la presión aplicada.

6. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el armazón es esencialmente plano.

30 7. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el armazón es un armazón polimérico.

8. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el tubo de silicona comprende una cantidad del agente activo suficiente para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo al tejido diana.

35 9. El implante de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la pared del tubo de silicona comprende una cantidad del agente activo suficiente para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo al tejido diana.

40 10. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en donde el tubo de silicona comprende el agente activo en una cantidad suficiente para lograr la administración sostenida del agente activo en el tejido diana.

11. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el agente activo es un esteroide que es opcionalmente un antiestrógeno, colesterol, estradiol, progesterona, testosterona.

45 12. El implante de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el antiestrógeno es fulvestrant.

13. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el implante comprende una o más lengüetas de sutura.

50 14. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el implante comprende además uno o más accesos de llenado unidos al primer y al segundo extremo del tubo de silicona.

15. El implante de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el implante comprende un acceso de llenado que comprende:

una primera cámara en comunicación fluida en el acceso de llenado con el primer extremo del tubo de silicona; y una segunda cámara en comunicación fluida en el acceso de llenado con el segundo extremo del tubo de silicona.

60 16. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, en donde el acceso de llenado comprende un soporte del que se pueden obtener imágenes.

17. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el acceso de llenado comprende una o más lengüetas de sutura.

Fig. 1A

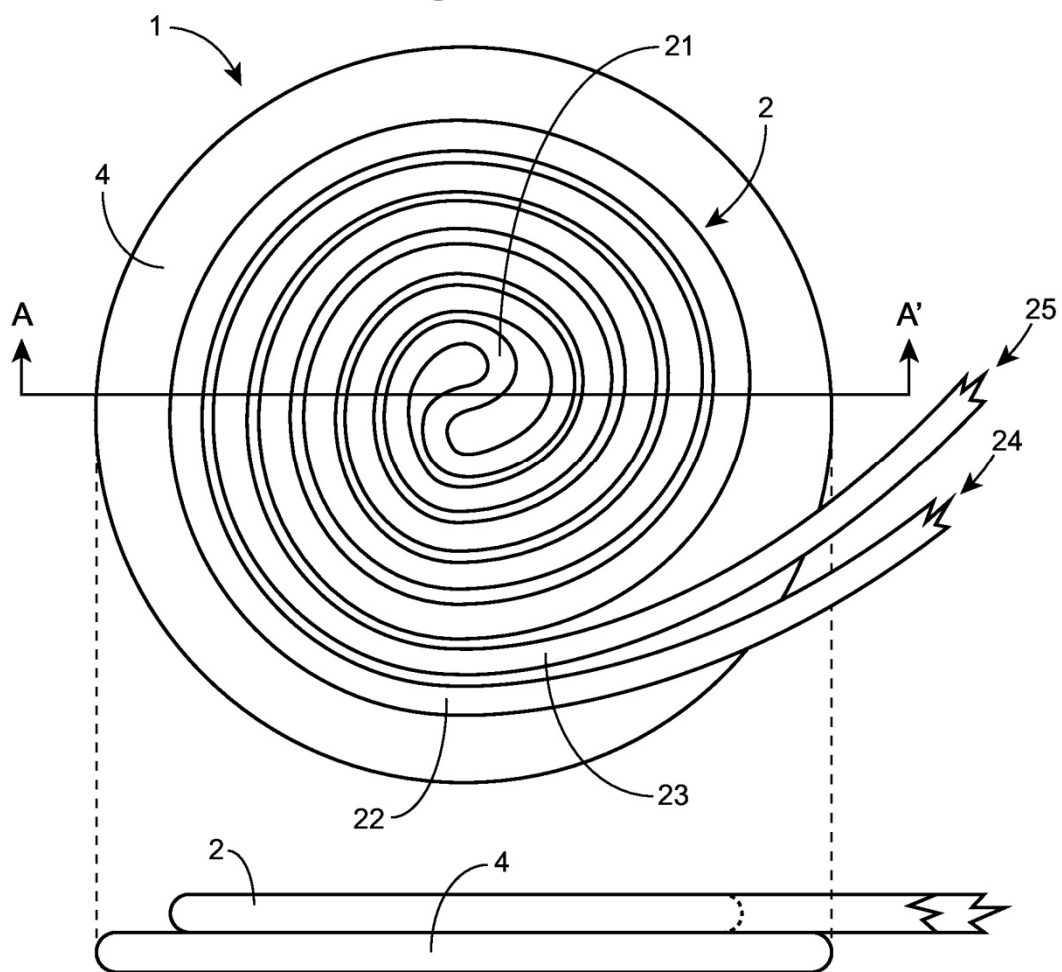


Fig. 1B

Sección A-A'

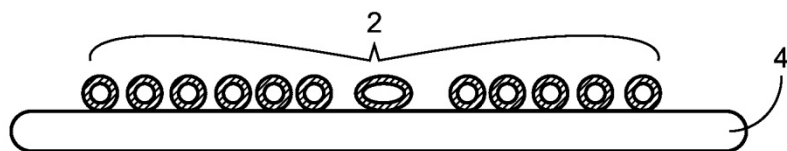


Fig. 1C

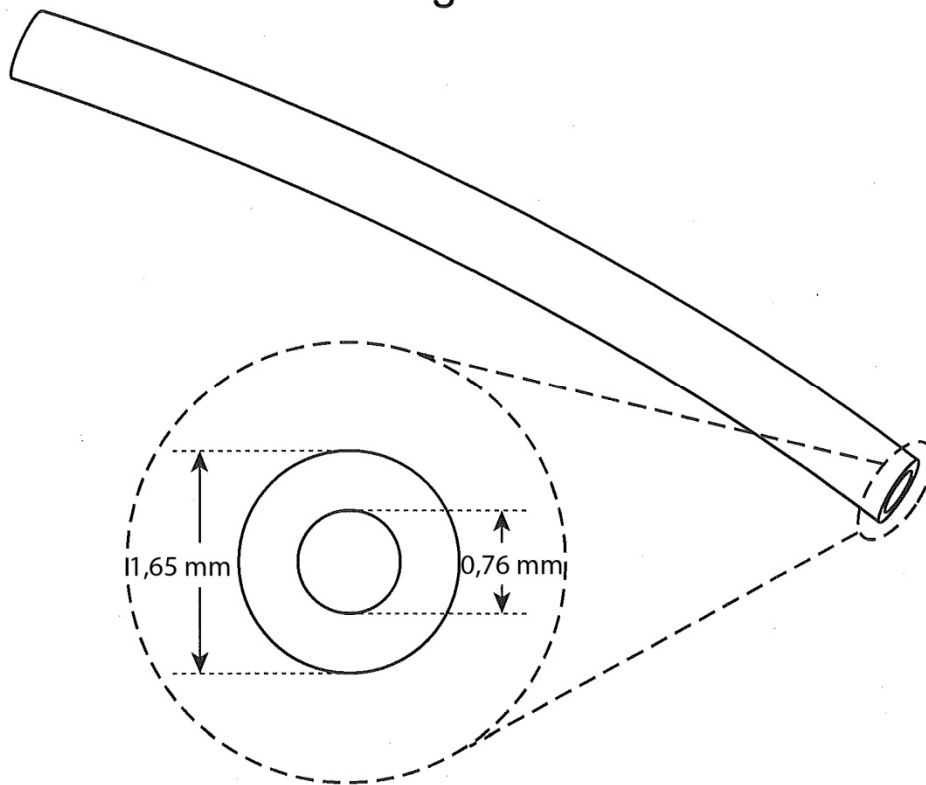


Fig. 2A

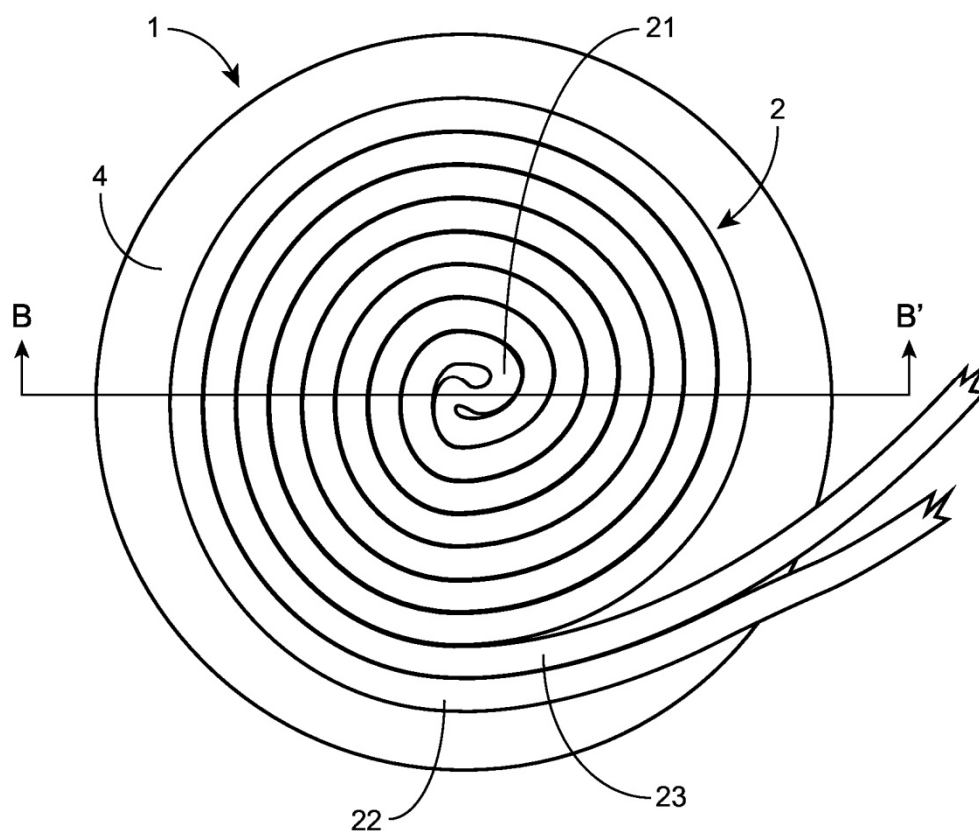


Fig. 2B

Sección B-B'

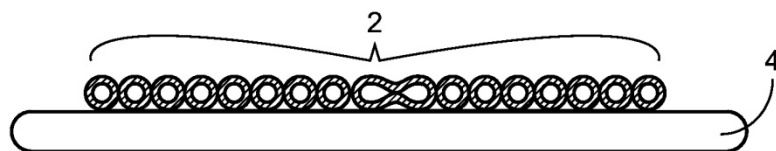


Fig. 3

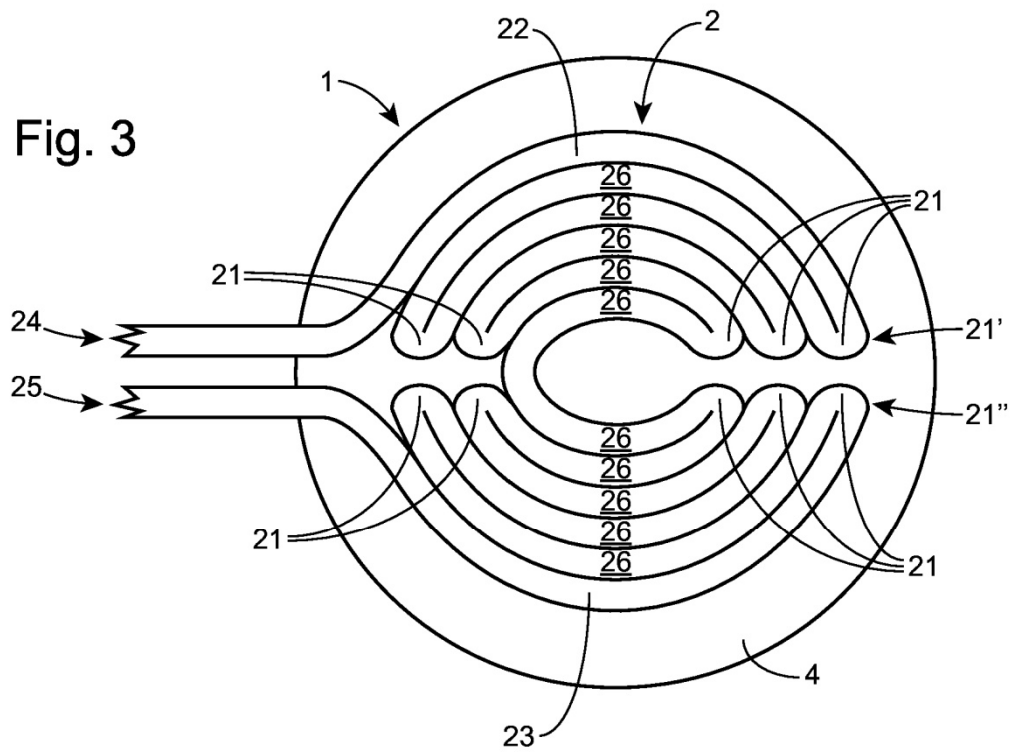


Fig. 4

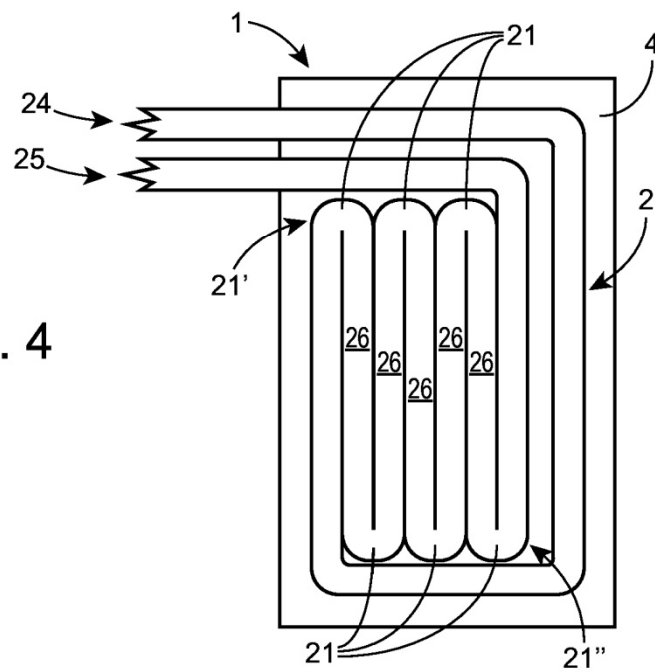


Fig. 5

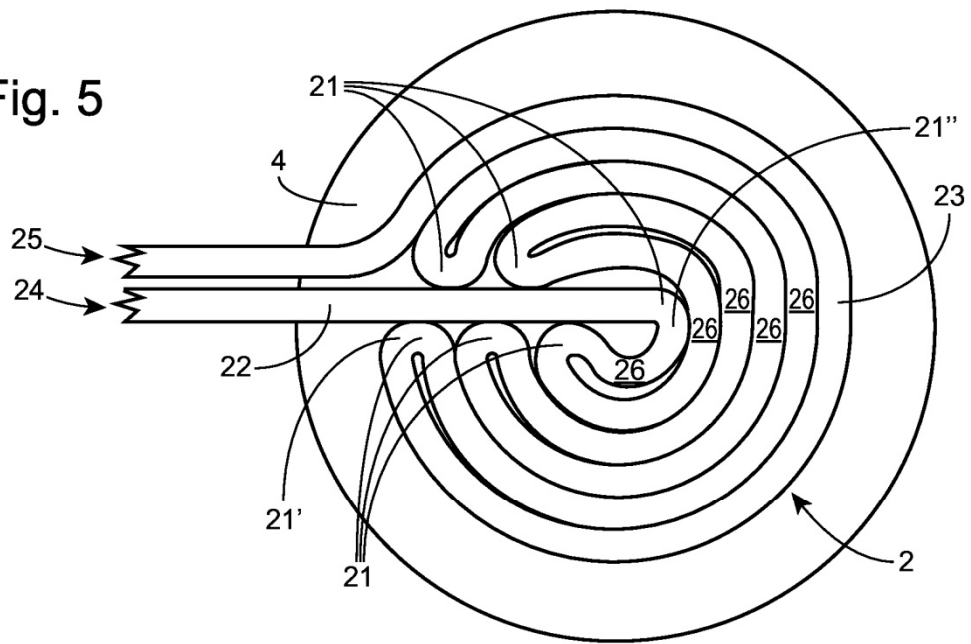
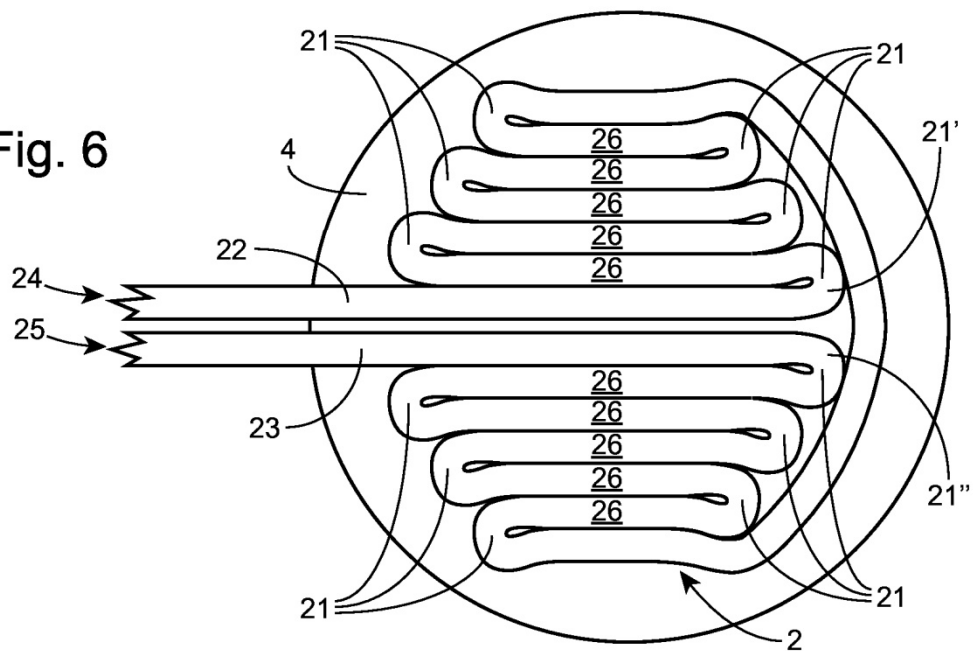


Fig. 6



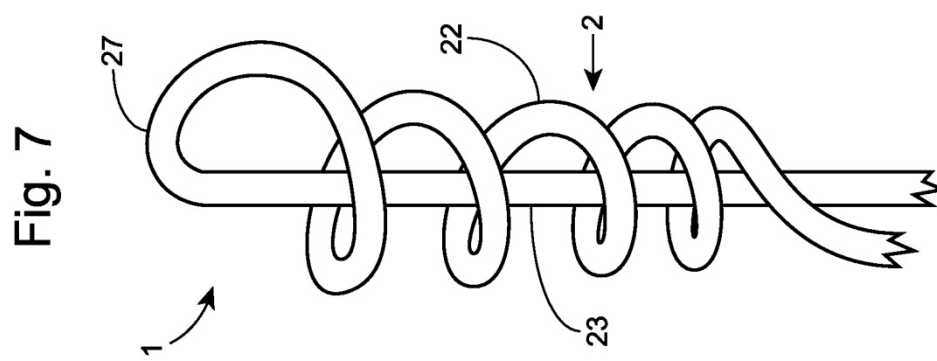
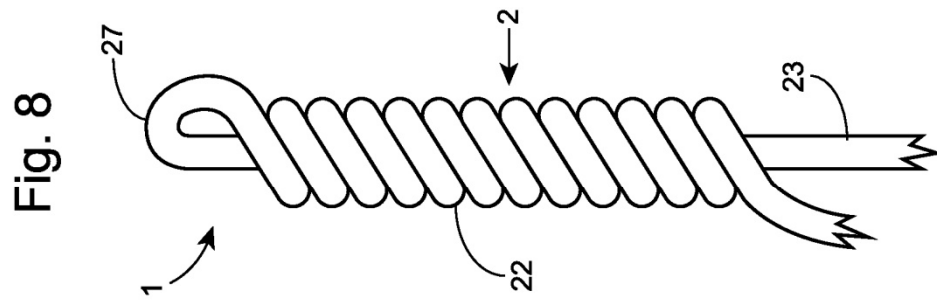
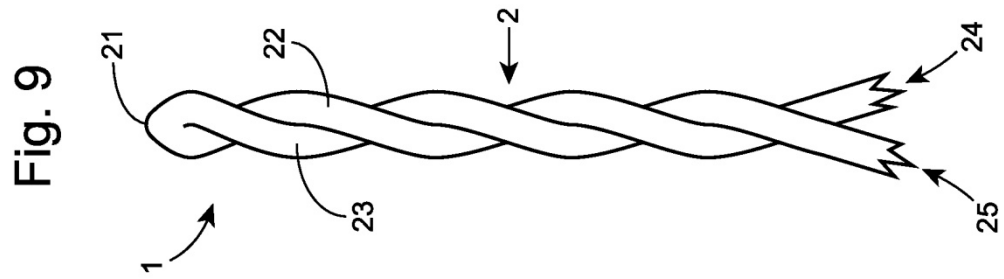


Fig. 10A

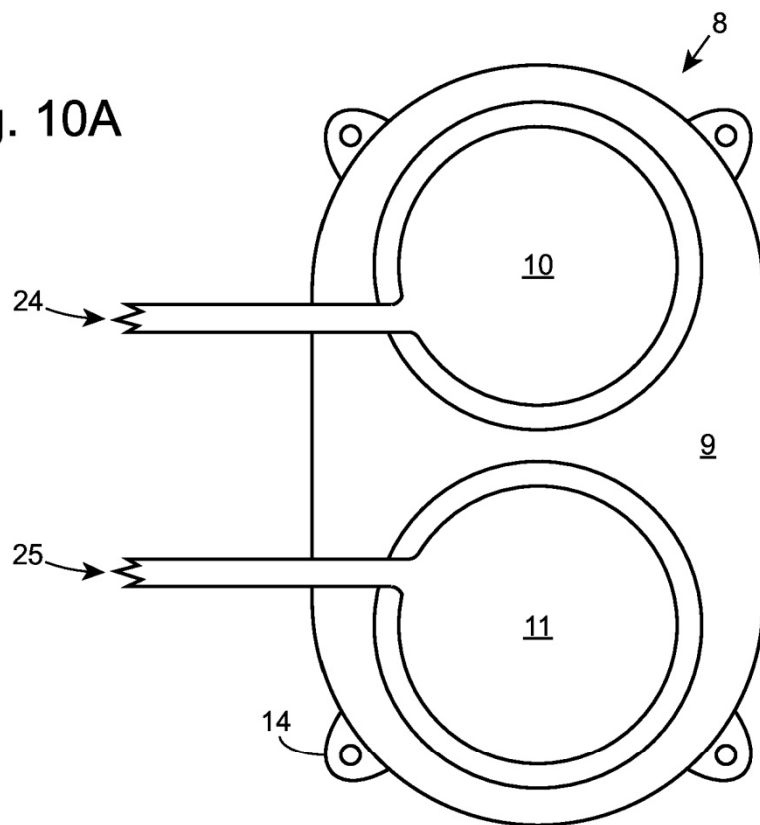
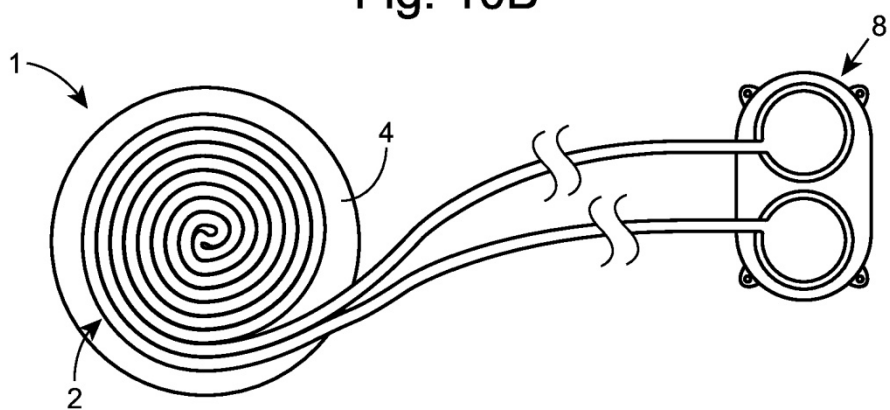


Fig. 10B



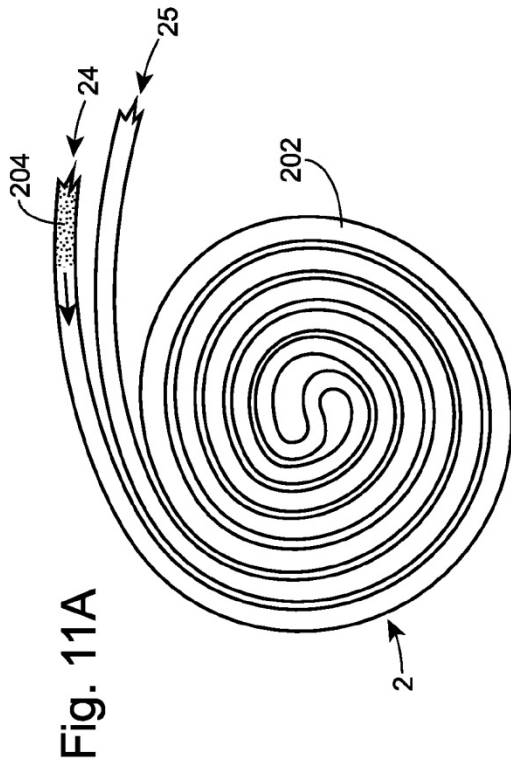


Fig. 11C

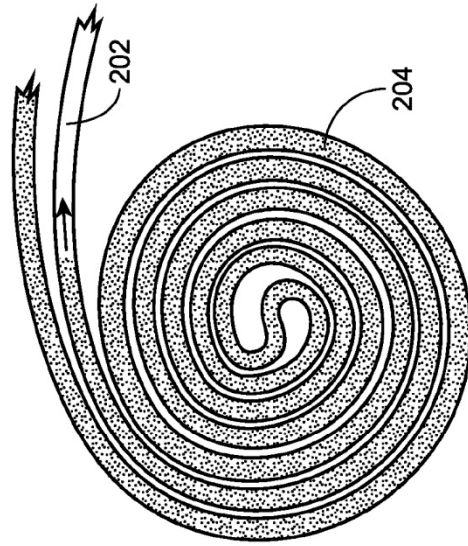


Fig. 11B

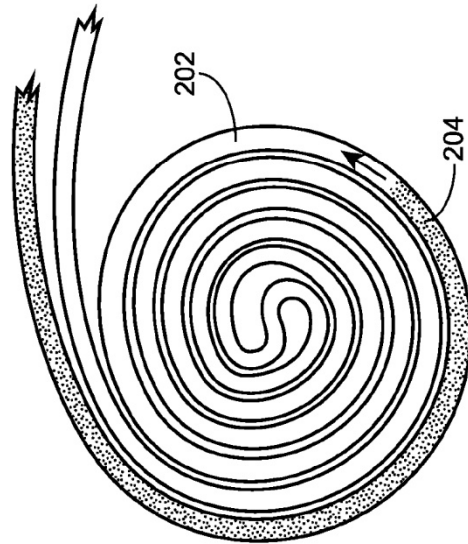


Fig. 12

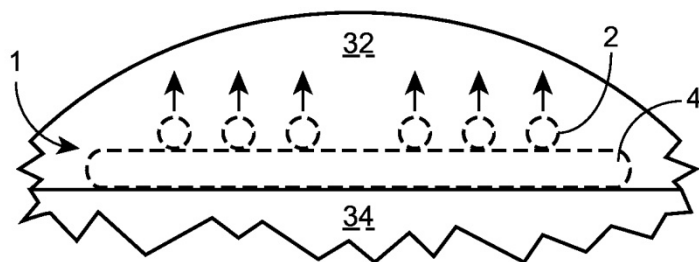


Fig. 13A

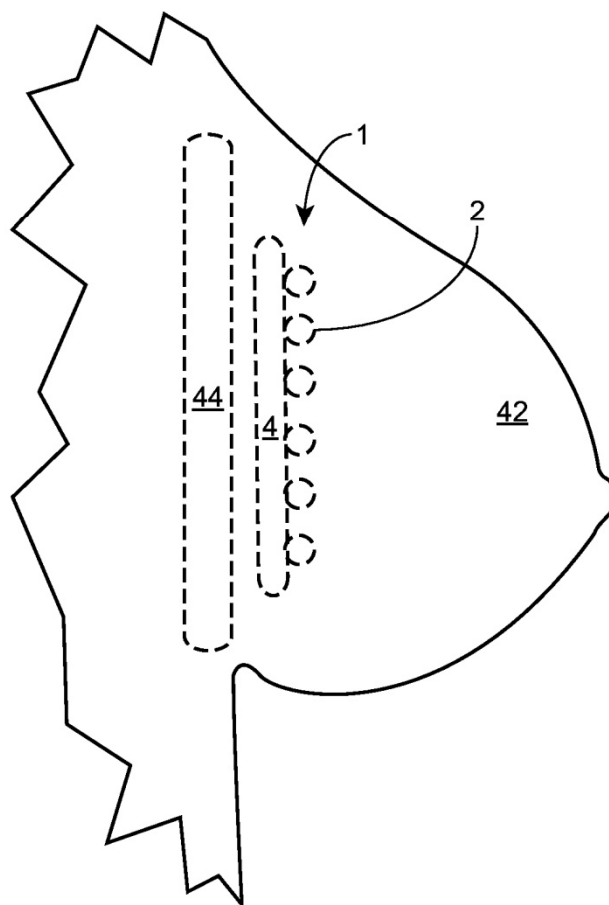
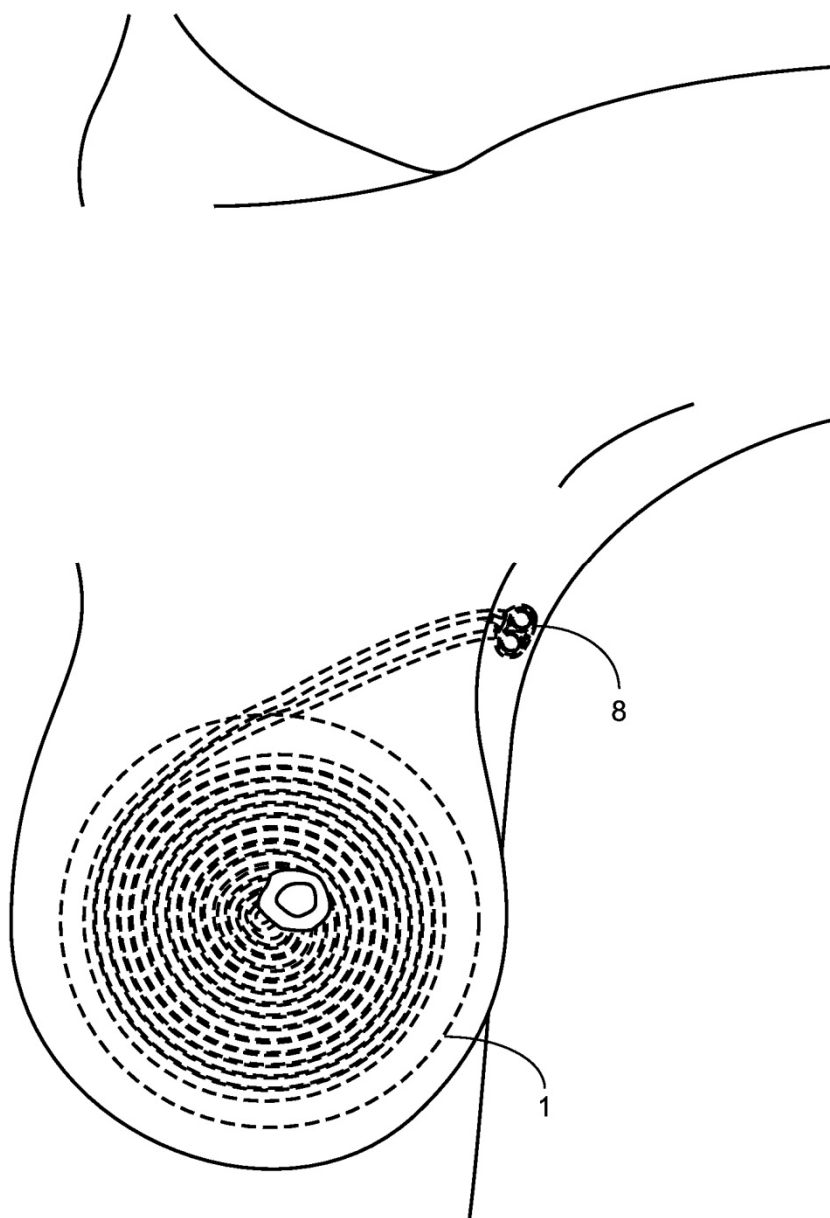


Fig. 13B



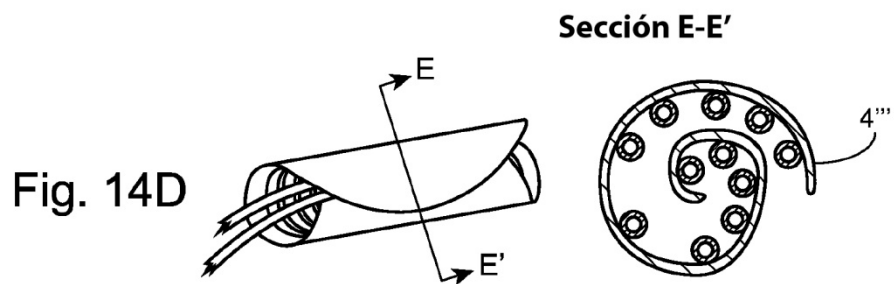
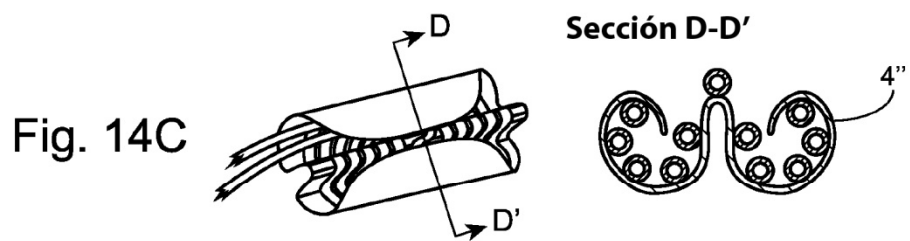
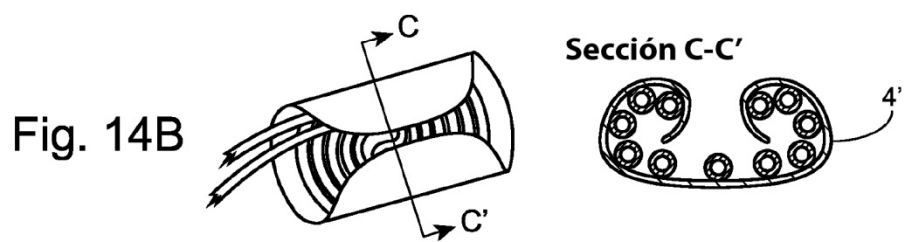
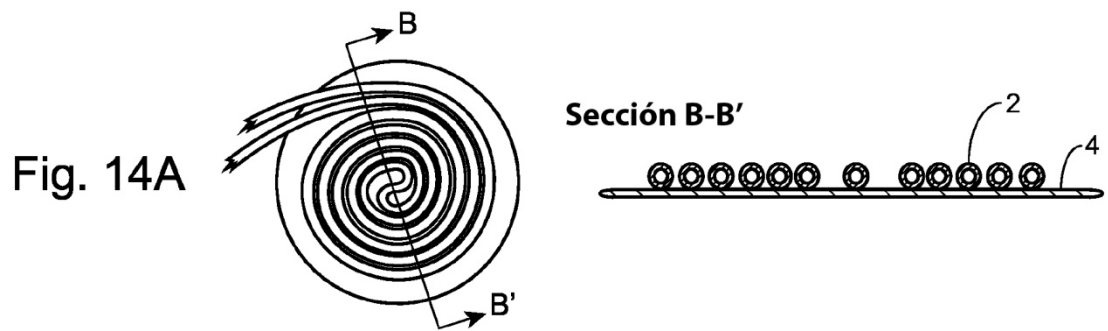


Fig. 15

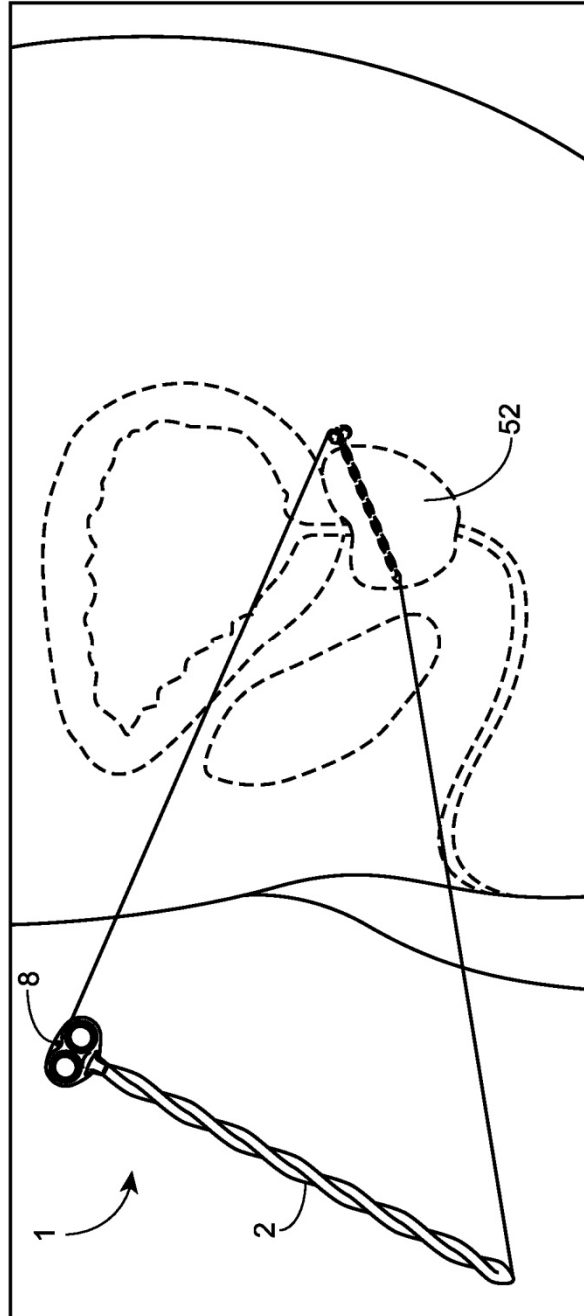


FIG. 16

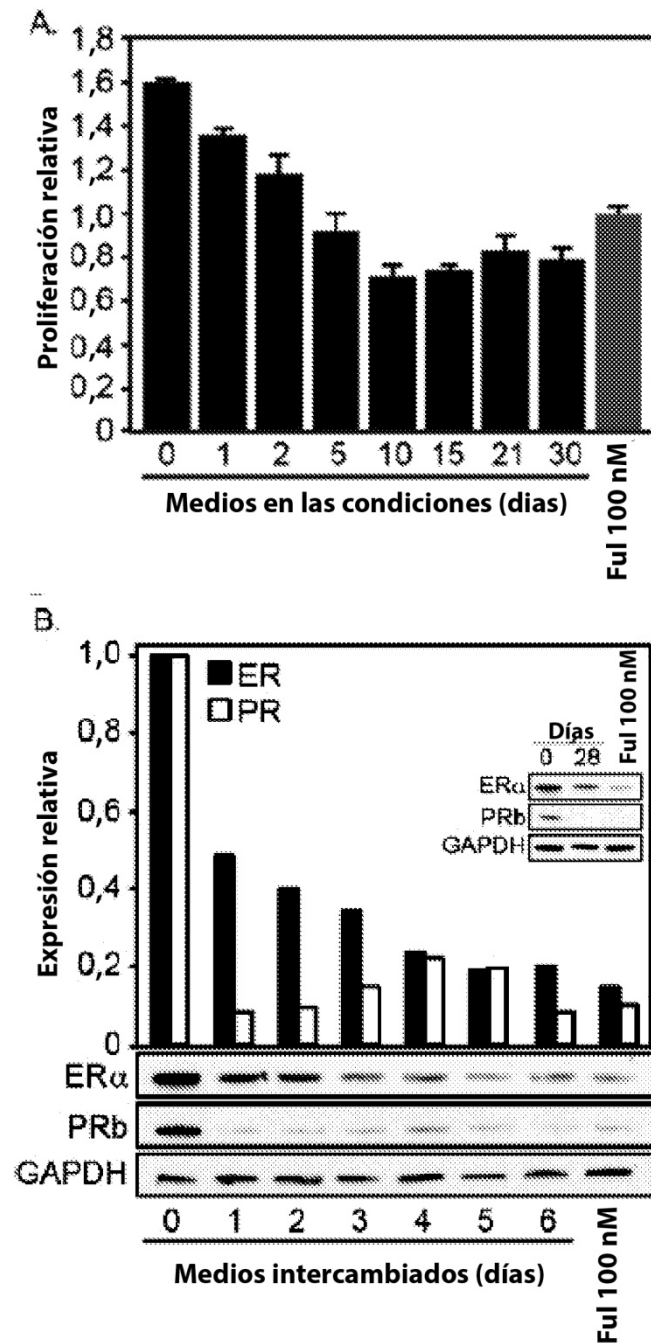


FIG. 17

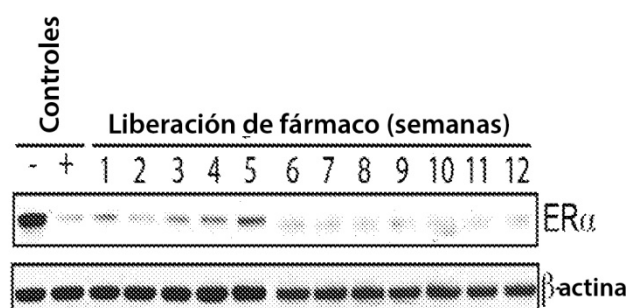
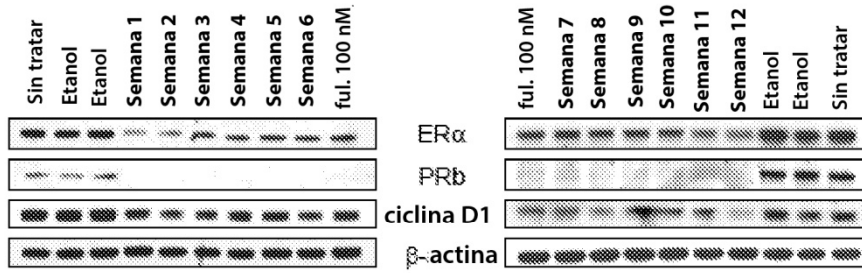


FIG. 18

Células MCF7



Células T47D

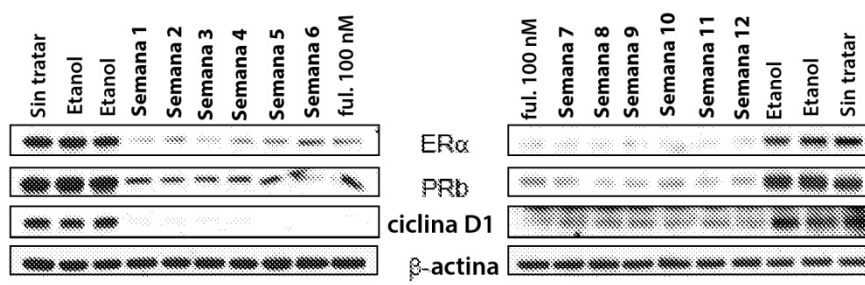


FIG. 19

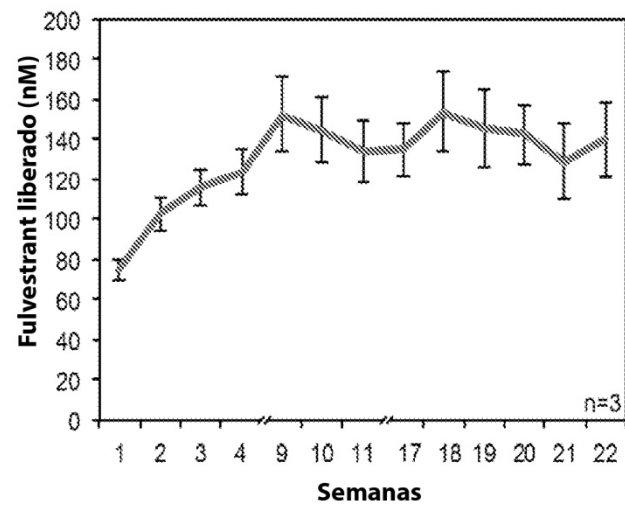


FIG. 20

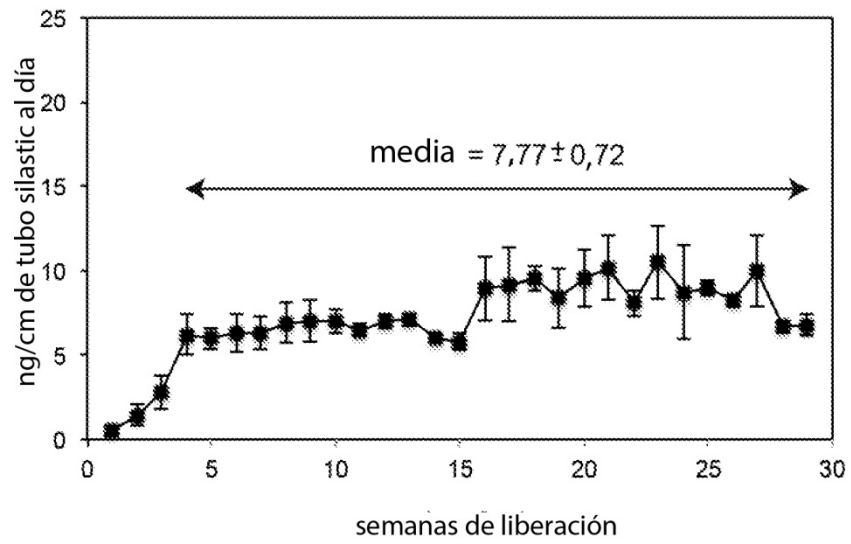


FIG. 21

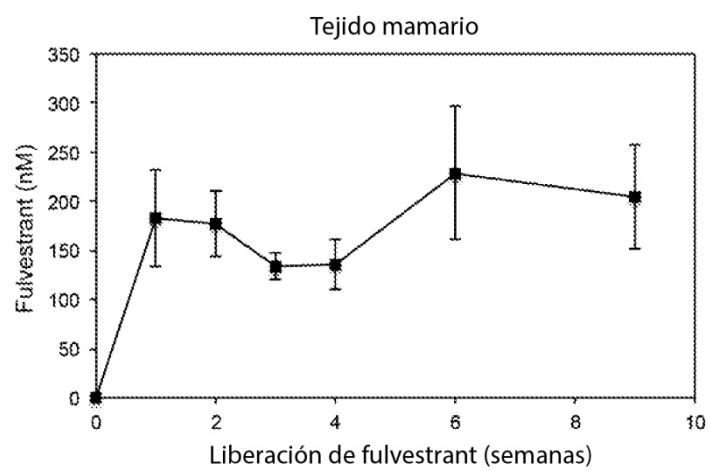


FIG. 22

Tabla 1

Plasma

Semana	Repro- ducción	Fulvestrant (nM)
Semana 1	A	< 4
	B	< 4
	C	< 4
	D	< 4
Semana 2	A	< 4
	B	< 4
	C	< 4
	D	< 4
Semana 3	A	< 4
	B	< 4
	C	< 4
	D	< 4
Semana 4	A	< 4
	B	< 4
	C	< 4
	D	4,22
Semana 5	A	< 4
	B	< 4
	C	< 4
	D	< 4
Semana 6	A	< 4
	B	< 4
	C	< 4
	D	< 4

FIG. 23

