

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 840**

51 Int. Cl.:

**A61M 31/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 13/02** (2006.01)

**A61P 13/10** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2014 E 20174754 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023 EP 3736015**

54 Título: **Dispositivos de administración de fármacos de múltiples unidades**

30 Prioridad:

**19.08.2013 US 201361867245 P**

**13.09.2013 US 201361877610 P**

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

**29.12.2023**

73 Titular/es:

**TARIS BIOMEDICAL LLC (100.0%)**

**113 Hartwell Avenue**

**Lexington, Massachusetts 02421, US**

72 Inventor/es:

**LEE, HEEJIN;**

**DANIEL, KAREN y**

**SANSONE, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 956 840 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivos de administración de fármacos de múltiples unidades

5 **Campo técnico**

[0001] Esta divulgación se refiere en general a la administración controlada de fármacos a pacientes, y más particularmente se refiere a dispositivos médicos para la liberación controlada de fármacos, incluyendo, pero no limitado a, dispositivos desplegados en la vejiga urinaria para la liberación de fármacos en la vejiga.

10

**Antecedentes**

[0002] En la técnica se conocen varios dispositivos de administración de fármacos implantables. Por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de U.S. n.º 2007/0202151 de Lee et al. y la Publicación de Solicitud de Patente de U.S. n.º 2009/0149833 de Cima et al. describe dispositivos de administración de fármacos para el despliegue y retención mínimamente invasivos en una cavidad o lumen en un paciente, tal como la vejiga. Los dispositivos resisten la excreción, como en respuesta a las fuerzas asociadas con la micción. Por ejemplo, los dispositivos pueden incluir un marco de retención, que puede configurarse con un perfil relativamente bajo para desplegarse en el cuerpo y, una vez implantado, puede asumir un perfil relativamente expandido para facilitar la retención. Los dispositivos pueden proporcionar una liberación controlada de fármaco durante un período prolongado de una manera predefinida. En algunas realizaciones, los dispositivos incluyen un tubo permeable al agua que define un depósito de fármaco para alojar un fármaco y al menos una abertura para liberar el fármaco. El bombeo osmótico o la difusión pueden ser el mecanismo dominante por el cual el fármaco se libera del reservorio. Los fármacos altamente solubles en agua, como el clorhidrato de lidocaína, pueden liberarse a través de la presión osmótica a tasas terapéuticamente útiles durante un período prolongado. En otras realizaciones, el dispositivo puede configurarse para liberar una solubilidad más baja u otros fármacos principalmente o exclusivamente a través de la difusión.

[0003] Sin embargo, sería deseable proporcionar dispositivos y sistemas de administración de fármacos mejorados. Por ejemplo, sería deseable proporcionar dispositivos, sistemas y métodos en los que se puedan liberar fármacos de solubilidad relativamente más baja a velocidades terapéuticamente útiles mediante un medio de presión osmótica durante un período prolongado. También sería deseable proporcionar dispositivos y sistemas de administración de fármacos implantables capaces de administrar una variedad de agentes activos en un perfil cinético de liberación seleccionado y proporcionar técnicas, estructuras y/o formulaciones adicionales para mejorar el control de la liberación de fármacos in vivo, por ejemplo, de un dispositivo desplegado en la vejiga. El documento WO2007021964A2 describe un dispositivo y un método de administración de fármacos por vía intravesical. El documento US2011/0218488A1 describe sistemas y métodos para implantar dispositivos en la vejiga y otros sitios genitourinarios. El documento US 2010/0330149A1 describe comprimidos sólidos de fármacos para dispositivos implantables de administración de fármacos. El documento WO2012096985A1 describe un régimen de lidocaína para el uso del tratamiento sostenido del dolor vesical y la micción irritativa. El documento US2011/0317244A1 describe un expansor de tejido configurado para la administración de fármacos.

40

**Sumario**

[0004] La invención se define mediante la reivindicación 1. Otras realizaciones de la invención se definen mediante las reivindicaciones dependientes 2 a 9. No se reivindica un método.

45

**Breve descripción de los dibujos**

## [0005]

50

La figura 1 es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de administración de fármacos.

La figura 2 es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de administración de fármacos de múltiples unidades.

55

La figura 3 es una vista en sección transversal de otra realización de un dispositivo de administración de fármacos de múltiples unidades.

La figura 4 es una vista en sección transversal de otra realización de un dispositivo de administración de fármacos de múltiples unidades.

60

La figura 5 es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de administración de fármacos de múltiples unidades.

La figura 6 es una vista en perspectiva de una porción del dispositivo de administración de fármacos de múltiples unidades de la figura 5.

La figura 7 ilustra configuraciones de ejemplo para dispositivos de administración de fármacos que tienen más de una porción de carcasa de fármacos.

65

La figura 8 es una vista en planta de una realización de un dispositivo de administración de fármacos que tiene más de una porción de carcasa de fármacos.

**La figura 9** es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación de fármaco a lo largo del tiempo de un dispositivo de administración del fármaco de un solo comprimido y un dispositivo de administración del fármaco de dos comprimidos.

**La figura 10** es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del fármaco a lo largo del tiempo de un dispositivo de administración de un solo comprimido y un dispositivo de dos comprimidos.

**La figura 11** es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación de fármaco a lo largo del tiempo de un dispositivo de administración del fármaco que tiene un orificio perforado con láser y un dispositivo de administración del fármaco que tiene un orificio espaciador.

**La figura 12** es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del fármaco a lo largo del tiempo de un dispositivo de administración del fármaco que tiene un orificio perforado con láser y un dispositivo de administración del fármaco que tiene un orificio espaciador.

**La figura 13** es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación de fármaco a lo largo del tiempo de un dispositivo de administración del fármaco que contiene un fármaco en polvo y un comprimido de agente osmótico, y un dispositivo de administración del fármaco que contiene un comprimido de fármaco y un comprimido de agente osmótico.

**La figura 14** es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del fármaco a lo largo del tiempo de un dispositivo de administración del fármaco que contiene un fármaco en polvo y un comprimido de agente osmótico, y un dispositivo de administración del fármaco que contiene un comprimido de fármaco y un comprimido de agente osmótico.

**Las figuras 15A-15B** son vistas en perspectiva y en sección transversal, respectivamente, de una realización de la carcasa para un dispositivo de administración de fármacos.

**La figura 16** es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de suministro de fármacos en el que el depósito incluye un modulador de canal de flujo.

**La figura 17** es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de administración de fármacos de múltiples unidades.

**La figura 18** es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de administración de fármacos de múltiples unidades.

**La figura 19** es un gráfico que muestra la cantidad de fármaco liberado a lo largo del tiempo desde dispositivos de suministro de fármaco que tienen varios espesores de pared de carcasa y durómetros.

**La figura 20** es un gráfico que muestra la cantidad de fármaco liberado a lo largo del tiempo desde dispositivos de suministro de fármaco que tienen varios espesores de pared de carcasa y durómetros.

**La figura 21** es un gráfico que muestra la cantidad de fármaco liberado a lo largo del tiempo desde dispositivos de suministro de fármaco que tienen un revestimiento de carcasa de varias longitudes.

### Descripción detallada

**[0006]** Se proporcionan dispositivos que se pueden insertar en una cavidad corporal o lumen de un paciente con el fin de administrar el fármaco local o regionalmente alrededor de un sitio de implantación. En una realización, los dispositivos contienen unidades de fármaco y unidades separadas de un segundo agente que promueve la liberación del fármaco. Los ejemplos in vitro muestran mejoras en los perfiles de liberación de fármacos tanto a corto como a largo plazo en comparación con dispositivos comparables de una sola unidad. Además, estos dispositivos permiten ventajosamente la administración de fármacos de baja solubilidad a los pacientes a través de dispositivos de liberación osmótica. Esto es especialmente útil para fármacos que son difíciles de reformular en formas más altamente solubles. Además, la liberación osmótica es generalmente preferible a la liberación basada en la difusión cuando la solubilidad del fármaco depende significativamente del pH del medio de liberación y es deseable reducir la dependencia del pH de la liberación del fármaco.

**[0007]** Para los fines de la presente divulgación, el término "sitio de implantación" generalmente se refiere a un sitio dentro del cuerpo de un paciente humano u otro animal. El sitio de implantación puede ser cualquier sitio genitourinario, como la vejiga, la uretra, los uréteres, los riñones, la próstata, las vesículas seminales, el conducto eyaculador, los conductos deferentes, la vagina, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios o cualquier otro lugar dentro de un sistema urológico o reproductivo del cuerpo, entre otros lugares. En realizaciones particulares, el sitio de implantación es la vejiga.

**[0008]** En ciertas realizaciones, los dispositivos están diseñados para desplegarse a través de orificios y lúmenes naturales del cuerpo en procedimientos de despliegue mínimamente invasivos. Por ejemplo, los dispositivos pueden tener una forma de despliegue adecuada para el despliegue a través de un lumen natural del cuerpo. Los dispositivos también están diseñados para ser retenidos en el cuerpo una vez implantados, por ejemplo, logrando una forma de retención tras la implantación o anclándolos dentro del cuerpo. En realizaciones particulares, los dispositivos pueden desplegarse a través de la uretra hacia la vejiga y pueden vencer las fuerzas de la micción una vez implantados para retención en la vejiga.

**[0009]** Una vez implantados, los dispositivos pueden liberar uno o más fármacos durante un período prolongado. El fármaco puede liberarse por bombeo osmótico a través de una abertura en el dispositivo, por difusión a través de una superficie del dispositivo, por difusión desde una abertura en el dispositivo, o una combinación de los mismos. La liberación del fármaco puede ser continua y de acuerdo con un perfil de liberación predefinido.

**[0010]** En ciertas realizaciones, los dispositivos se cargan con una o más unidades de fármaco y una o más unidades de agente funcional. Como se usa en el presente documento, el término "agente funcional" se refiere a agentes o excipientes que facilitan la liberación controlada in vivo de un fármaco desde el dispositivo. Por ejemplo, los agentes

funcionales pueden incluir agentes osmóticos, agentes solubilizantes de fármacos, agentes estabilizadores de fármacos, agentes potenciadores de la permeación o combinaciones de los mismos. El agente funcional puede seleccionarse basándose en el (los) fármaco(s) que se administrará(n) desde el dispositivo. Por ejemplo, el fármaco a administrar puede ser un fármaco de baja solubilidad y el agente funcional puede incluir un agente osmótico para facilitar la liberación osmótica in vivo del fármaco.

**[0011]** Como se usa en el presente documento, el término "baja solubilidad" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml en agua a 37 °C. Como se usa en el presente documento, el término "alta solubilidad" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad superior a aproximadamente 10 mg/ml en agua a 37 °C. La solubilidad del fármaco puede verse afectada, al menos en parte, por su forma. Por ejemplo, un fármaco en forma de sal soluble en agua puede tener una alta solubilidad, mientras que el mismo fármaco en forma de base puede tener una baja solubilidad.

**[0012]** Con los dispositivos de administración de fármacos convencionales, los fármacos de alta solubilidad generalmente pueden ser adecuados para la liberación de acuerdo con un gradiente de presión osmótica inducida, mientras que los fármacos de baja solubilidad pueden ser adecuados para la liberación por difusión a través de la pared o pasaje en la carcasa del fármaco. Los dispositivos divulgados en el presente documento pueden administrar una variedad de fármacos a través de varios modos de liberación y perfiles cinéticos de liberación, y proporcionar técnicas, estructuras y/o formulaciones adicionales para mejorar el control de la liberación de fármacos in vivo.

**[0013]** Ya sea que el fármaco seleccionado tenga una solubilidad alta o baja, debe administrarse (es decir, liberarse del dispositivo de administración) a una velocidad terapéuticamente eficaz, lo que puede requerir la adición de uno o más agentes funcionales (por ejemplo, un agente osmótico agente para aumentar el flujo de agua, agente solubilizante o potenciador de la solubilidad, agente de ajuste del pH o agente potenciador de la estabilidad). En general, la combinación de la solubilidad del fármaco seleccionado en presencia o ausencia de agentes funcionales, si los hay, y el flujo de agua osmótica determinarán la tasa de liberación y la duración, y dicha combinación se puede configurar para que la tasa y la duración estén dentro de un rango terapéuticamente efectivo.

**[0014]** Los dispositivos y métodos divulgados en el presente documento (no se reivindica un método) se basan en los descritos en la publicación de solicitud de patente de U.S. n.º 2010/0331770 de Lee et al., la publicación de solicitud de patente de U.S. n.º 2011/0152839 de Cima et al. y la publicación de solicitud de patente de U.S. 2012/0203203 de Lee et al.

## 35 I. Dispositivos implantables de administración de fármacos

**[0015]** Las realizaciones de dispositivos implantables de administración de fármacos divulgados en el presente documento generalmente incluyen una carcasa que define un depósito, y primera y segunda unidades contenidas dentro del depósito. Por ejemplo, la carcasa puede ser un tubo anular alargado y el depósito puede ser el lumen del tubo anular.

**[0016]** La(s) primera(s) unidad(es) incluye(n) un fármaco o ingrediente farmacéutico activo para administrar a un paciente, y la(s) segunda(s) unidad(es) incluye(n) un agente funcional que facilita la liberación in vivo del fármaco desde la carcasa. La primera y segunda unidades están situadas en posiciones distintas dentro del depósito. Es decir, la primera y segunda unidades son distintas y están separadas entre sí. Por ejemplo, la primera y segunda unidades pueden ser comprimidos sólidos que se colocan de forma adyacente en el depósito.

**[0017]** Como se muestra en la **figura 1**, un dispositivo convencional de administración de fármacos **100** incluye múltiples comprimidos idénticos **102** colocados en un depósito **104**. (Para fines de claridad y facilidad de comparación con otras realizaciones ilustradas, el dispositivo **100** se muestra en forma lineal, lo que puede ser útil durante el proceso de inserción del dispositivo en el paciente). Los comprimidos **102** incluyen el fármaco a administrar y, opcionalmente, uno o más excipientes. Una vez implantado, el dispositivo **100** libera el fármaco por bombeo osmótico a través de una abertura **106** en el dispositivo **100**. Sin embargo, el modo de liberación y la cinética del fármaco están limitados por la formulación del comprimido, así como por las características de los materiales de construcción de la carcasa.

**[0018]** En la **figura 2** se muestra una realización de la presente divulgación. El dispositivo de administración de fármacos implantable **200** incluye una carcasa **208**, que define un depósito **204**. A diferencia del dispositivo **100**, el dispositivo **200** incluye una pluralidad de primeras unidades **202**, que incluyen un fármaco, y una pluralidad de segundas unidades **210**, que incluyen un agente funcional, que están contenidas dentro del depósito **204**. La primera y segunda unidades **202**, **210** están ubicadas en distintas posiciones dentro del depósito **204**. Esta disposición puede ser particularmente ventajosa, como se detalla a continuación.

**[0019]** La estructura del dispositivo, en combinación con las formulaciones de fármaco y agente funcional, puede diseñarse para liberar el fármaco y el agente funcional mediante ósmosis y/o difusión.

**[0020]** La **figura 2** ilustra un dispositivo **200** que está configurado para operar como una bomba osmótica. La carcasa del dispositivo **208** incluye una pared que es fácilmente permeable al agua, pero no al fármaco que se administrará, y un

- fármaco que no puede difundirse fácilmente a través de la pared de la carcasa **208**. Es decir, la porción permeable al agua puede ser sustancialmente impermeable al fármaco en solución acuosa. La porción de pared permeable al agua puede definir al menos parte del depósito **204**. Después de que el dispositivo se despliega en un paciente, el agua (u orina si está en la vejiga) penetra a través de la pared, ingresa al depósito **204** y solubiliza la primera y/o la segunda unidad **202**, **210**. Alternativamente, o en combinación con una porción de pared permeable al agua, la carcasa puede incluir al menos una abertura configurada para permitir que un fluido entre en el depósito in vivo. Por ejemplo, la carcasa y/o cualquier porción de pared permeable al agua puede ser de silicona, un poliuretano termoplástico, etileno-co-acetato de vinilo (EVA) o una combinación de los mismos.
- [0021]** La inyección de alguna porción de un fluido de solubilización en el depósito antes de la implantación puede acelerar el proceso de hidratación de los comprimidos o formulaciones en el mismo si es necesario. En una realización, el dispositivo está configurado para recibir al menos una porción del fluido acuoso necesario para solubilizar el agente funcional y el fármaco antes de la implantación. Por ejemplo, el fluido puede administrarse al depósito del dispositivo a través de una aguja y una jeringa. En una realización, una porción de carcasa incluye un material de dureza baja adecuado para la penetración de una aguja u otro instrumento. Por ejemplo, la carcasa puede incluir un espaciador coaxial que incluye una porción de material de dureza baja rodeada por una porción de material de dureza alta. En otro ejemplo, la carcasa puede incluir una característica de cierre hermético unidireccional.
- [0022]** Después de la implantación, se desarrolla un gradiente de presión osmótica entre el interior y el exterior de la carcasa del dispositivo **208**, y una vez que se alcanza la presión suficiente, el fármaco solubilizado se libera del depósito **204** a través de al menos un orificio de liberación de fármaco **206**, que está en comunicación de fluido con el depósito **204**, a una velocidad controlada, impulsada por la presión osmótica en el depósito **204**. Dicho modo de liberación puede denominarse en el presente documento "liberación osmótica" o "bombeo osmótico".
- [0023]** Como se muestra en la **figura 2**, el orificio de liberación de fármaco **206** puede proporcionarse en un tapón de extremo ubicado en un extremo de la carcasa tubular **208**. Dichos tapones finales, también denominados "orificios espaciadores", se describen con más detalle en el documento WO2014138214 (Solicitud PCT n.º PCT/US 14/20703), presentada el 5 de marzo de 2014. La **figura 3** ilustra otra realización de un dispositivo osmótico **300**, que incluye un orificio de liberación de fármaco **306** en la pared lateral de la carcasa **308**, estando configurada la abertura para permitir que el fármaco solubilizado pase a su través.
- [0024]** Como se muestra en la **figura 17**, el dispositivo de administración de fármacos **1700** puede incluir un tapón de contención **1707** en un extremo de la carcasa tubular **1708**. En esta realización, el tapón de contención **1707** controla la liberación del fármaco mediante la formación transitoria de uno o más microcanales entre la porción elástica de la carcasa **1708** y el tapón de contención. Por ejemplo, los comprimidos osmóticos **1710** y los comprimidos de fármacos **1702** pueden estar contenidos en el depósito **1704**, que está delimitado por un extremo sellado **1713** y el tapón de contención **1707**, que puede mantenerse en su lugar mediante el adhesivo **1709**, que asegura una parte del tapón de contención a la carcasa sin impedir la formación transitoria de microcanales entre otra parte del tapón de contención y la carcasa (por ejemplo, en un área alejada del adhesivo). Dichos microcanales/tapón de contención se describen con más detalle en el documento WO2014144066 (Solicitud PCT n.º PCT/US14/28317), presentada el 14 de marzo de 2014.
- [0025]** En determinadas realizaciones, la primera unidad, es decir, la unidad de fármaco está situada más cerca que la segunda unidad, es decir, la unidad de agente funcional, del orificio de liberación del fármaco, la porción de pared permeable al fármaco o el tapón de contención. Se ha demostrado que esta disposición es particularmente ventajosa en términos de conseguir velocidades de liberación de fármaco terapéuticamente eficaces para ciertos fármacos, tales como fármacos de baja solubilidad.
- [0026]** Cuando la liberación osmótica es el modo deseado de liberación del fármaco, el agente funcional en las segundas unidades puede incluir un agente osmótico que facilite la liberación osmótica del fármaco. Por ejemplo, el agente osmótico puede tener una mayor solubilidad que el fármaco, de manera que el agente osmótico acelera la solubilización y/o la posterior liberación del fármaco. Esto permite ventajosamente la administración de fármacos de baja solubilidad u otros fármacos que normalmente solo se administran por difusión, desde dispositivos basados en administración osmótica.
- [0027]** El dispositivo **200** puede exhibir un período de inducción mientras se solubiliza un volumen suficiente de agente funcional y/o fármaco para alcanzar el gradiente de presión osmótica. Posteriormente, el dispositivo **200** puede presentar una tasa de liberación de orden cero durante un período prolongado, seguida de una tasa de liberación de orden distinto de cero reducida durante un período de caída. Se puede lograr una tasa de suministro deseada controlando/seleccionando varios parámetros del dispositivo, incluidos, entre otros, el área superficial y el espesor de la pared permeable al agua; la permeabilidad al agua del material utilizado para formar la pared; la forma, tamaño, número y ubicación de las aberturas **206**; y los perfiles de disolución del fármaco y el agente funcional.
- [0028]** Los dispositivos descritos en el presente documento también pueden configurarse para liberar el fármaco por difusión, solos o en combinación con la liberación osmótica. El dispositivo puede configurarse para permitir que el fármaco solubilizado pase a través de una porción de carcasa o una o más aberturas del mismo.

- 5 [0029] En ciertas realizaciones, una porción de pared permeable al agua de la carcasa también es permeable al fármaco en solución acuosa, de modo que el fármaco solubilizado se libera a través de la porción de pared, también denominada en el presente documento "difusión a través de la pared". Una vez implantado el dispositivo, el agua o la orina atraviesan la pared, entran en el depósito y solubilizan el agente funcional y/o el fármaco. El fármaco luego se difunde directamente a través de la pared a un ritmo controlado, debido a un gradiente de concentración de fármaco entre el interior y el exterior del dispositivo. Por ejemplo, la carcasa y/o cualquier porción de pared permeable al agua o al fármaco puede ser de silicona, un poliuretano termoplástico, etileno-co-acetato de vinilo (EVA), o una combinación de los mismos.
- 10 [0030] En ciertas realizaciones, la carcasa no tiene orificio de liberación y está configurada para liberar el fármaco a través de al menos una pared permeable al fármaco que delimita el depósito. Por ejemplo, la pared permeable al fármaco puede incluir un disco estabilizado en el lumen de un tubo en o cerca de un extremo del tubo, opcionalmente intercalado entre una arandela interior y una arandela exterior. Las paredes permeables al fármaco se describen con más detalle en la solicitud de patente U.S. n.º 14/216.112, presentada el 17 de marzo de 2014. En otras realizaciones, la pared permeable al fármaco es parte de una pared lateral de una carcasa tubular, o parte de un tapón de extremo situado en el extremo de una carcasa tubular.
- 15 [0031] Alternativamente, o en combinación con una porción de pared permeable al agua, la carcasa puede incluir al menos una abertura configurada para permitir que un fluido entre en el depósito in vivo. La carcasa también puede incluir una o más aberturas o poros de paso configurados para permitir que el fármaco solubilizado pase a su través.
- 20 [0032] Como se ha descrito anteriormente, el dispositivo también puede configurarse para recibir al menos una porción del agua o fluido necesario para solubilizar el agente funcional y el fármaco antes de la implantación, por ejemplo, a través de una aguja y una jeringa.
- 25 [0033] El dispositivo puede exhibir una tasa de liberación de orden cero durante un período prolongado, seguida de una tasa de liberación de orden distinto de cero reducida durante un período de caída. La liberación de orden cero puede comenzar con relativa rapidez, ya que el fármaco puede estar inmediatamente disponible para difundirse a través de la pared de la carcasa una vez solubilizado. La tasa de entrega se ve afectada por el área superficial y el espesor de la pared; la permeabilidad al agua y a los fármacos del material utilizado para formar la pared; la carga o tamaño de partícula del fármaco; y el perfil de disolución del fármaco y agente funcional, entre otros factores. En las realizaciones en las que el fármaco se libera a través de una o más aberturas o poros de paso, se puede usar un número o una combinación de aberturas o poros de paso, lo que también puede afectar la tasa de liberación global atribuible a la difusión.
- 30 [0034] En ciertas realizaciones, la primera unidad y/o la segunda unidad están en forma de un comprimido sólido. Por ejemplo, como se muestra en la **figura 4**, la primera unidad **402** está en forma de polvo, mientras que las segundas unidades **410** están en forma de comprimidos sólidos. En otras realizaciones, como se muestra en las **figuras 2 y 3**, tanto la primera como la segunda unidad están en forma de comprimidos sólidos. En ciertas realizaciones, los comprimidos sólidos se configuran como "mini-comprimidos" como se describe en la patente U.S. 8.343.516 de Daniel et al. En realizaciones, como se muestra en la **figura 5**, el dispositivo **500** contiene una pluralidad de primeras unidades **502** en forma de comprimido sólido y una pluralidad de segundas unidades **510** en forma de comprimido sólido.
- 35 [0035] En determinadas realizaciones, cada comprimido de unidad de fármaco incluye una fracción de peso relativamente alto del fármaco y una fracción de peso relativamente bajo de excipientes. Por ejemplo, cada comprimido de fármaco puede incluir más del 50 % de fármaco en peso, lo que permite cargar un dispositivo relativamente pequeño con una cantidad de fármaco terapéuticamente eficaz. La velocidad de liberación del fármaco desde el dispositivo puede controlarse principalmente por las propiedades combinadas del agente funcional y la carcasa del fármaco y puede modificarse ajustando las características de la carcasa, como su espesor y permeabilidad, así como la formulación del agente funcional.
- 40 [0036] El dispositivo implantable puede diseñarse para desplegarse y retenerse dentro de una porción del cuerpo, como la vejiga. El dispositivo puede ser flexible para que el dispositivo se pueda deformar para la inserción, aunque una vez implantado el dispositivo puede resistir la excreción en respuesta a las fuerzas de la micción u otras fuerzas. En una realización, el dispositivo cargado con fármaco es flexible o deformable a pesar de estar cargado con comprimidos sólidos de unidad de fármaco y/o unidad de agente funcional, ya que se puede permitir que cada unidad de fármaco se mueva con referencia a las unidades de fármaco adyacentes. En particular, los intersticios o rupturas entre las unidades de fármaco individuales pueden formar relieves que permiten la deformación del dispositivo, al tiempo que permiten que las unidades individuales conserven su forma sólida, como se describe en la publicación de solicitud de patente U.S. n.º 2010/0331770 de Lee et al.
- 45 [0037] Algunas cargas útiles de fármacos sólidos y/o agentes funcionales son flexibles en general, incluidas las unidades en polvo **402**, como se muestra en la **figura 4**, o cargas útiles formadas a partir de comprimidos sólidos individuales **602**, **610** que pueden moverse entre sí, como se muestra en la **figura 6**.
- 50 [0038] Como se ha descrito anteriormente, la carcasa del dispositivo puede estar formada, al menos parcialmente, por un material permeable al agua. Por ejemplo, la carcasa puede estar formada por un material permeable al agua que
- 55
- 60
- 65

permite que el agua se difunda en la carcasa del fármaco a lo largo de toda su longitud, una porción del mismo o uno o ambos extremos del dispositivo.

5 **[0039]** En una realización particular, la carcasa tiene la forma de uno o más tubos anulares alargados, en el que el tubo anular incluye dos porciones de pared, siendo una permeable al agua y la otra impermeable al agua. Una realización del tubo anular se muestra en las **figuras 15A-B**. Aquí, el tubo anular **1500** incluye una porción de pared impermeable al agua **1510** y una porción de pared permeable al agua **1520**. Tras la inserción en el paciente, el agua penetra en el lumen **1530** a través de la porción de pared **1520**, donde contactaría y solubilizaría las cargas útiles de fármaco sólido y/o agente funcional en el mismo (no mostrado). Esta estructura se puede formar por coextrusión, por ejemplo. Las proporciones relativas de las dos porciones de pared se pueden seleccionar, por ejemplo, dependiendo de la tasa de permeación de agua (y, por lo tanto, del área de superficie disponible) y de las propiedades mecánicas necesarias, por ejemplo, para dar al dispositivo los valores de flexibilidad/durómetro necesarios para inserción transuretral y retención y tolerabilidad de la vejiga, como se describe, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de U.S. n.º 2011/0152839 de Cima et al.

15 **[0040]** Como se muestra en la **figura 18**, el dispositivo de administración de fármacos **1800** puede incluir una región de revestimiento impermeable al agua **1809** a lo largo de al menos una porción de carcasa tubular **1808**. Es decir, se puede formar una porción de pared impermeable al agua revistiendo la carcasa con un material impermeable al agua. Por ejemplo, los comprimidos osmóticos **1810** y los comprimidos de fármacos **1802** pueden estar contenidos en el depósito **1804**, que está delimitado por un extremo sellado **1813** y un tapón de orificio de liberación **1806**. Tras la inserción en el paciente, el agua penetra en el depósito **1804** a través de la carcasa permeable al agua **1808** (pero no a través de la región impermeable al agua **1809**), donde contacta y solubiliza las cargas útiles del agente funcional y el comprimido de fármaco en el mismo. La región impermeable al agua permite la solubilización y liberación controladas del fármaco. En particular, un revestimiento de carcasa puede ser útil para dispositivos de liberación osmótica en los que el material de carcasa es permeable al fármaco.

25 **[0041]** Por ejemplo, una región de revestimiento impermeable al agua puede extenderse a lo largo de 4 cm a 11 cm de la longitud de la carcasa, tal como 6,5 cm a lo largo de la longitud de la carcasa. En ciertas realizaciones, una carcasa tubular tiene un diámetro interior de 2,64 mm y contiene de 6 a 11 cm de comprimidos de agente funcional y de 2 a 4,5 cm de comprimidos de fármaco, mientras que tiene una región de recubrimiento impermeable que se extiende de 4 cm a 30 11 cm de la longitud de la carcasa. Por ejemplo, se puede proporcionar un revestimiento de parileno impermeable al agua sobre una silicona u otra carcasa.

**[0042]** Como se mencionó anteriormente, la pared de la carcasa del dispositivo puede tener uno o más pasajes a través de su superficie, proporcionando un camino para el flujo de agua y/o flujo de fármaco desde el depósito. En algunas realizaciones, la pared puede ser porosa, lo que significa que la pared puede tener uno o más poros pasantes formados en ella. En otras realizaciones, la pared puede adoptar la forma de una abertura definida formada completamente a través de la pared, tal como mediante perforación, punzonado o moldeado. La abertura puede tener una forma circular o de otro tipo. La abertura puede tener una pared lateral recta o cónica que se extienda a través de la pared.

40 **[0043]** En algunas realizaciones, la pared está hecha de un material polimérico biocompatible, elástico. El material puede ser no reabsorbible o reabsorbible. Ejemplos de materiales no reabsorbibles incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(éteres), poli(acrilatos), poli(metacrilatos), poli(vinilpirrolidonas), poli(acetatos de vinilo), poli(uretanos), celulosas, acetatos de celulosa, poli(siloxanos), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno) y otros polímeros fluorados, y poli(siloxanos). Ejemplos de materiales reabsorbibles, específicamente polímeros biodegradables o bioerosionables, incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(amidas), poli(ésteres), poli(esteramidas), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), polifosfacenos, pseudo poli(aminoácidos), poli(sebacato de glicerol), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos láctico-co-glicólicos), poli(caprolactonas), derivados de poli(caprolactona) (PC), poli(éster a base de alcohol amino amidas) (PEA) y poli (citrato de octano-diol) (POC), y otros elastómeros bioabsorbibles curables. Los polímeros basados en PC pueden requerir agentes de reticulación adicionales, como diisocianato de lisina o 2,2-bis( $\epsilon$ -caprolacton-4-il)propano para obtener propiedades elastoméricas. También se pueden emplear copolímeros, mezclas y combinaciones de los materiales anteriores.

50 **[0044]** En ciertas realizaciones, la carcasa puede estar formada por un material que sea tanto permeable al agua como flexible. La silicona es un ejemplo de material polimérico que es flexible y puede actuar como una membrana permeable al agua cuando se forma como una pared delgada, con la permeabilidad determinada al menos en parte por el espesor de la pared. Por ejemplo, una pared delgada de silicona puede tener un espesor en el rango de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , aunque se pueden usar otros espesores de pared. Además, una pared delgada de silicona puede ser permeable a algunos fármacos, dependiendo, por ejemplo, de la porosidad de la pared, el tamaño de la molécula del fármaco, su peso molecular o su carga.

60 **[0045]** El tamaño de la carcasa, incluido el espesor de la pared, se puede seleccionar en función del volumen de las formulaciones de fármacos y agentes funcionales que se van a contener, la velocidad deseada de administración del fármaco desde el tubo, el sitio previsto de implantación del dispositivo dentro del cuerpo, la integridad mecánica deseada para el dispositivo, la velocidad de liberación deseada o la permeabilidad al agua y la orina, el tiempo de inducción deseado antes del inicio de la liberación inicial y el método o vía de inserción deseados en el cuerpo, entre otros. El espesor de la pared del tubo puede determinarse en función de las propiedades mecánicas y la permeabilidad al agua del material del

tubo, ya que una pared del tubo demasiado delgada puede no tener suficiente integridad mecánica, mientras que una pared del tubo demasiado gruesa puede experimentar un tiempo de inducción indeseablemente largo para liberación inicial del fármaco del dispositivo y/o puede no tener suficiente flexibilidad para permitir la administración a través de una uretra u otro lumen de cuerpo estrecho.

**[0046]** Por ejemplo, la carcasa puede ser un tubo anular alargado que tiene un diámetro interior de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm. Las primera y segunda unidades pueden ser comprimidos sólidos que tienen un diámetro sustancialmente igual al diámetro interior del tubo anular alargado. Una o más de los comprimidos de la primera unidad pueden llenar una longitud de alrededor de 1 cm a alrededor de 3 cm del lumen del tubo, y una o más de los comprimidos de la segunda unidad pueden llenar una longitud de alrededor de 10 cm a alrededor de 15 cm del lumen del tubo. En una realización, la relación de volumen de la(s) primera(s) unidad(es) al volumen de la(s) segunda(s) unidad(es) es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5. Se prevén otras longitudes y proporciones de las cargas útiles de los comprimidos.

**[0047]** Por ejemplo, la carcasa puede ser un tubo anular alargado que tiene un espesor de pared de 0,1 a 0,4 mm, como un espesor de pared de 0,2 mm. El material de la carcasa se puede seleccionar de modo que la carcasa tenga una dureza de 25A a 80A, como 25A, 50A, 65A, 70A u 80A.

**[0048]** En ciertas realizaciones, el dispositivo es elásticamente deformable entre una forma relativamente enderezada adecuada para la inserción a través de la uretra de un paciente y dentro de la vejiga del paciente y una forma de retención adecuada para retener el dispositivo dentro de la vejiga. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir un lumen del marco de retención que tiene un marco de retención colocado en el mismo. El marco de retención puede estar hecho de una aleación superelástica u otro alambre elástico, como se describe en la publicación de solicitud de patente de U.S. n.º 2010/0331770 de Lee et al.

**[0049]** En la **figura 5** se muestra un ejemplo de realización, en el que el dispositivo **500** incluye una carcasa **508** que aloja las primera y segunda unidades **502**, **510** y un marco de retención **512**. La carcasa del fármaco **508** está alineado axialmente con el marco de retención **512** y está formado por un material flexible que permite mover el dispositivo **500** entre la forma de retención que se muestra en la **figura 5**, y una forma de despliegue enderezada, tal como se muestra en la **figura 3**. "Forma de retención" generalmente denota cualquier forma adecuada para retener el dispositivo en la ubicación de implantación prevista, que incluye, entre otros, la forma similar a un pretzel que se muestra en la **figura 5** que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga, mientras que "forma de despliegue" generalmente denota cualquier forma adecuada para desplegar el dispositivo de administración de fármacos en el cuerpo, incluida la forma lineal o alargada que se muestra en la **figura 3** que es adecuado para desplegar el dispositivo a través de un canal de trabajo de un instrumento de despliegue colocado en la uretra u otro lumen natural. En una realización, el dispositivo está configurado para asumir espontáneamente una forma que tiene un par de bobinas interconectadas y superpuestas, en ausencia de una carga de compresión, como la causada por ser forzado a una forma de despliegue y/o a través de un instrumento de despliegue.

**[0050]** En ciertas realizaciones, como se muestra en la **figura 16**, el depósito **1604** del dispositivo **1600** incluye un canal modulador de flujo **1642** colocado entre la primera y la segunda unidad **1602**, **1610**. Por ejemplo, el canal del modulador de flujo puede ser un pasaje que tenga un diámetro menor que el diámetro del depósito. El canal del modulador de flujo puede servir para limitar el flujo entre canales (es decir, secciones de depósito) y, por lo tanto, ralentizar la liberación del fármaco desde la carcasa al limitar la capacidad del agente funcional para ponerse en contacto con el fármaco. En ciertas realizaciones, el dispositivo puede incluir más de un canal modulador de flujo para un mayor control de la velocidad de liberación del fármaco desde el dispositivo.

**[0051]** En ciertas realizaciones, un dispositivo de administración de fármacos incluye una primera porción de carcasa cargada con una formulación de fármaco y una segunda porción de carcasa cargada con un excipiente, y está configurado para liberar el fármaco de acuerdo con un primer perfil de liberación y está configurado para liberar el excipiente según un segundo perfil de liberación que difiere del primer perfil de liberación. Las porciones de carcasa pueden lograr diferentes tasas de liberación teniendo diferentes configuraciones, alojando diferentes formulaciones o empleando diferentes mecanismos de liberación, entre otros, o combinaciones de los mismos. Las porciones de carcasa pueden combinarse para lograr un perfil de liberación de fármaco deseado. Por ejemplo, el excipiente puede ser un agente funcional configurado para facilitar la liberación y/o el suministro del fármaco, como un agente solubilizador de fármacos, un agente estabilizante de fármacos o un agente potenciador de la permeación. La formulación del fármaco y/o el excipiente pueden estar en forma de uno o más comprimidos.

**[0052]** Por ejemplo, el dispositivo puede incluir porciones de carcasa que muestren diferentes tiempos de inducción o retraso antes del inicio de la liberación inicial, que liberen el fármaco y el excipiente a diferentes velocidades o de acuerdo con diferentes curvas de liberación después del inicio de la liberación, o que liberen el fármaco y el excipiente durante diferentes períodos antes de que se agoten sustancialmente las cargas útiles, entre otros o combinaciones de los mismos. Las porciones dispares de la carcasa pueden combinarse para lograr un perfil de liberación deseado del dispositivo de administración de fármacos como un todo, tal como un perfil de liberación que demuestra un tiempo de retraso inicial relativamente corto y luego demuestra una liberación continua a una tasa relativamente constante durante un período prolongado.



**[0053]** Por ejemplo, el fármaco y el excipiente pueden liberarse mediante bombeo osmótico o difusión, como se describe anteriormente, o alguna combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, el fármaco se libera desde la primera porción de carcasa, a través de una abertura en la primera porción de carcasa, principalmente a través de la presión osmótica, y el excipiente se libera desde la segunda porción de carcasa por difusión. En otra realización, el fármaco se libera desde la primera porción de carcasa por difusión a través de una pared permeable al fármaco en la primera porción de carcasa, y el excipiente se libera desde la segunda porción de carcasa, a través de una abertura en la segunda porción de carcasa, principalmente a través de la presión osmótica.

**[0054]** En realizaciones particulares, el dispositivo de administración de fármacos incluye al menos dos porciones de carcasa discretas o segregadas asociadas con una sola porción de retención. Las porciones de carcasa pueden ser alojamientos de depósito separados, cada uno asociado con la porción de retención, o las porciones de carcasa pueden ser áreas separadas dentro de una sola carcasa que está asociada con la porción de retención. La **figura 7** ilustra porciones de carcasa de ejemplo con alojamientos de depósito separados en los Ejemplos A a C. La **figura 7** también ilustra porciones de carcasa de ejemplo que son áreas segregadas dentro de un solo carcasa en los Ejemplos D a F. La **figura 7** también ilustra porciones de carcasa en los Ejemplos G a I que podrían tener cualquier configuración dependiendo de los materiales y la construcción.

**[0055]** La **figura 8** es una vista en planta de otra realización de un dispositivo de administración de fármacos **800** que tiene una carcasa que está dividida en múltiples porciones de carcasa segregadas. Se muestran tres porciones de carcasa **802, 804 y 806**, aunque se puede utilizar cualquier número. Cada porción de carcasa está definida por una porción de la pared de la carcasa y al menos una estructura divisoria **808**, que separa la porción de carcasa de una porción de carcasa adyacente. La estructura divisoria **808** puede ser un tapón insertado en la carcasa, como un cilindro, esfera, disco, entre otros, que se fija por su tamaño o con un adhesivo. La estructura divisoria **808** también puede ser una porción de carcasa formada directamente en ella, como por moldeo. Por ejemplo, las telas mostradas en los Ejemplos D a E de la **figura 7** son estructuras divisorias que segregan porciones de carcasa a lo largo del dispositivo.

**[0056]** Un dispositivo con al menos dos porciones discretas de carcasa puede ser adecuado para la liberación controlada de al menos una carga útil de fármaco y al menos una carga útil de excipiente o agente funcional desde un número correspondiente de depósitos. Las dos porciones discretas pueden tener las mismas configuraciones o configuraciones diferentes, tal una o cualquier combinación de las configuraciones descritas anteriormente con referencia a las **figuras 1-6**. Las configuraciones de dispositivos de administración de fármacos que tienen dos porciones de fármacos distintas se describen con más detalle en la publicación de solicitud de U.S. n.º 2011/0060309 de Lee et al., que describe un dispositivo que comprende tres porciones de fármaco discretas, en el que las porciones de fármaco discretas son áreas segregadas dentro de una carcasa tubular singular.

## II. Uso y aplicaciones de dispositivos implantables de administración de fármacos

**[0057]** Los dispositivos de administración de fármacos implantables descritos en el presente documento se pueden usar en una variedad de aplicaciones médicas, en particular tratamientos terapéuticos y profilácticos para pacientes. En determinadas realizaciones, el dispositivo está configurado para administrar un fármaco como lidocaína, gemcitabina, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, trospio, tolterodina o mitomicina C.

**[0058]** En algunas realizaciones, los dispositivos pueden aliviar el dolor del paciente. Puede usarse una variedad de agentes anestésicos, agentes analgésicos y combinaciones de los mismos. En realizaciones, el dispositivo puede administrar uno o más agentes anestésicos locales. El agente anestésico local puede ser un análogo de la cocaína. En realizaciones particulares, el agente anestésico local es una aminoamida, un aminoéster o combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos de aminoamidas o anestésicos de clase amida incluyen articaína, bupivacaína, carticaína, cincocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Los ejemplos representativos de anestésicos de tipo éster o aminoéster incluyen amilocaína, benzocaína, butacaína, cloroprocaina, cocaína, ciclometacaína, dimetocaína, hexilcaína, larocaína, meprilcaína, metabutoxicaína, ortocaína, piperocaína, procaína, proparacaína, propoxicaína, proxymetacaína, risocaína y tetracaína. Estos anestésicos locales típicamente son bases débiles y se pueden formular como una sal, como una sal de hidrocloreuro, para hacerlos solubles en agua, aunque los anestésicos también se pueden usar en forma de base libre o de hidrato. También se pueden usar otros anestésicos, como la lontocaína. El fármaco también puede ser un compuesto antimuscarínico que muestra un efecto anestésico, como la oxibutinina o la propiverina. El fármaco también puede incluir otros fármacos descritos en el presente documento, solos o en combinación con un agente anestésico local.

**[0059]** En ciertas realizaciones, el agente analgésico incluye un opioide. Los ejemplos representativos de agonistas opioides incluyen alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, di pipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales

farmacéuticamente aceptable de los mismos, y mezclas de los mismos. Se contemplan otros fármacos opioides, tales como mu, kappa, delta y agonistas de receptores opioides de nocicepción.

5 **[0060]** Ejemplos representativos de otros agentes analgésicos adecuados incluyen agentes tales como alcohol salicílico, clorhidrato de fenazopiridina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina y naproxeno.

10 **[0061]** En realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se puede usar para tratar afecciones inflamatorias tales como cistitis intersticial, cistitis química, cistitis por radiación, cistitis hemorrágica inducida por radiación y quimioterapia, cistitis por ketamina (o síndrome de vejiga por ketamina), síndrome de vejiga dolorosa, prostatitis, uretritis, dolor posquirúrgico y cálculos renales. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos para estas afecciones incluyen lidocaína, agentes inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus, tacrolimus liposomal), glicosaminoglicanos (por ejemplo, sulfato de condroitina, sulodexida), polisulfato de sodio de pentosano (PPS), sulfóxido de dimetilo (DMSO), oxibutinina, mitomicina C, heparina, flavoxato, ketorolaco o una combinación de los mismos. Para los cálculos renales, los fármacos pueden seleccionarse para tratar el dolor y/o promover la disolución de los cálculos.

20 **[0062]** En algunas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se puede usar en asociación con la colocación de una endoprótesis ureteral, como para tratar el dolor, la urgencia urinaria o la frecuencia urinaria resultantes de la colocación de una endoprótesis ureteral. Los ejemplos no limitativos de fármacos específicos para dicho tratamiento incluyen antimuscarínicos, bloqueadores alfa, narcóticos y fenazopiridina, entre otros.

25 **[0063]** El dispositivo de administración de fármacos se puede usar, por ejemplo, para tratar la incontinencia, la polaquiuria o la urgencia urinaria, incluida la incontinencia de urgencia y la incontinencia neurógena, así como la trigonitis. Los fármacos que se pueden usar incluyen agentes anticolinérgicos, agentes antiespasmódicos, agentes antimuscarínicos, agonistas  $\beta$ -2, alfa adrenérgicos, anticonvulsivos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la recaptación de serotonina, bloqueadores de los canales de calcio, abridores de los canales de potasio y relajantes musculares. Ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento de la incontinencia incluyen oxibutinina, S-oxibutitina, emepronio, verapamilo, imipramina, flavoxato, atropina, propantelina, tolterodina, rociverina, clenbuterol, darifenacina, terodilina, tropio, hiosciamina, propiverina, desmopresina, vamicamida, clidinio bromuro, diciclomina HCl, éster de aminoalcohol de glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de mepenzolato, bromuro de metescopolamina, bromhidrato de escopolamina, bromuro de iotropio, fumarato de fesoterodina, YM-46303 (Yamanouchi Co., Japón), lanperisona (Nippon Kayaku Co., Japón), inaperisona, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japón/Italia), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Japón), ZD-6169 (Zeneca Co., Reino Unido) y yoduro de estilonio.

35 **[0064]** En otras realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se puede usar para tratar el cáncer del tracto urinario, como el cáncer de vejiga o el cáncer de próstata. Los fármacos que se pueden usar incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos o una combinación de los mismos. Ejemplos representativos de fármacos que pueden ser adecuados para el tratamiento del cáncer del tracto urinario incluyen la vacuna Bacillus Calmette Guerin (BCG), docetaxel, oxaliplatino, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, valrubicina, gemcitabina, complejo de ADN de pared celular micobacteriana (MCC), metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina, fluorouracilo, leuprolida, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (es decir, un SERM, como el tamoxifeno), toxinas botulínicas, inhibidores de la histona desacetilasa (por ejemplo, ácido suberoilánilida hidroxámico) y ciclofosfamida. El fármaco puede ser un producto biológico y puede incluir un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de TNF, un antileuquina o similares. El fármaco también puede ser un inmunomodulador, como un agonista de TLR, incluido el imiquimod u otro agonista de TLR7. El fármaco también puede ser un inhibidor de la quinasa, como un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3), un inhibidor del fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) o un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), entre otros o combinaciones de los mismos. El tratamiento farmacológico puede combinarse con una radiación convencional o una terapia quirúrgica dirigida al tejido canceroso.

50 **[0065]** En aún otras realizaciones, el dispositivo se puede usar para tratar infecciones que involucran la vejiga, la próstata y la uretra. Se pueden administrar antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antisépticos, antivirales y otros agentes antiinfecciosos para el tratamiento de dichas infecciones. Ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de infecciones incluyen mitomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, metanamina, nitrofurantoína, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprima, sulfonamidas, trimetoprim sulfametoxazol, eritromicina, doxiciclina, metronidazol, tetraciclina, kanamicina, penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos.

60 **[0066]** En otras realizaciones, el dispositivo se puede usar para tratar la fibrosis de un sitio genitourinario, como la vejiga o el útero. Ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de fibromas incluyen pentoxifilina (análogo de xantina), antiTNF, agentes antiTGF, análogos de GnRH, progestágenos exógenos, antiprogestágenos, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, danazol y AINE.

65 **[0067]** El dispositivo de administración de fármacos también se puede usar para tratar la vejiga neurogénica. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de la vejiga neurógena incluyen analgésicos o anestésicos, como lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, articaína y ropivacaína; anticolinérgicos; antimuscarínicos tales como oxibutinina o propiverina; un vanilloide, como capsaicina o resiniferatoxina; antimuscarínicos tales como los que

actúan sobre el receptor muscarínico de acetilcolina M3 (mAChR); antiespasmódicos que incluyen agonistas de GABAB tales como baclofeno; toxinas botulínicas; capsaicinas; antagonistas alfa-adrenérgicos; anticonvulsivos; inhibidores de la recaptación de serotonina como amitriptilina; y antagonistas del factor de crecimiento nervioso. En diversas realizaciones, el fármaco puede ser uno que actúe sobre los aferentes de la vejiga o uno que actúe sobre la transmisión colinérgica eferente, como se describe en Reitz et al., Spinal Cord 42:267-72 (2004).

**[0068]** Los fármacos para el tratamiento de la vejiga neurógena pueden clasificarse en uno de dos tipos generales: los destinados al tratamiento de la vejiga neurógena espástica y los destinados al tratamiento de la vejiga neurógena flácida. En realizaciones, el fármaco se selecciona de los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debida a hiperactividad neurológica del detrusor y/o detrusor de baja distensibilidad. Los ejemplos incluyen fármacos relajantes de la vejiga (por ejemplo, oxibutinina (agente antimuscarínico con una actividad relajante muscular pronunciada y actividad anestésica local), propiverina, imipratropio, tiotropio, trospio, terodilina, tolterodina, propantelina, oxifenciclina, flavoxato y antidepresivos tricíclicos; fármacos para bloquear los nervios que inervan la vejiga y la uretra (por ejemplo, vaniloides (capsaicina, resiniferatoxina), toxina botulínica-A), o fármacos que modulan la fuerza de contracción del detrusor, el reflejo de la micción, disinergia del esfínter del detrusor (por ejemplo, agonistas GABA<sub>B</sub> (baclofeno), benzodiazepinas). En otras realizaciones, el fármaco se selecciona de los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debida a deficiencia neurológica del esfínter. Los ejemplos incluyen agonistas alfa adrenérgicos, estrógenos, agonistas betaadrenérgicos, antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina). En aún otras realizaciones, el fármaco se selecciona de los conocidos por facilitar el vaciado de la vejiga (por ejemplo, antagonistas alfa adrenérgicos (fentolamina) o colinérgicos). En aún otras realizaciones, el fármaco se selecciona entre fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, dicitolmina), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo), alcaloides de tropano (por ejemplo, atropina, escopolamina), nociceptina/orfanina FQ y betanecol (por ejemplo, agonista muscarínico m<sub>3</sub>, éster de colina).

**[0069]** En determinadas realizaciones, los agentes funcionales o excipientes incluyen agentes osmóticos, agentes solubilizantes de fármacos, agentes estabilizadores de fármacos, agentes potenciadores de la permeación o combinaciones de los mismos. En particular, los agentes o excipientes funcionales pueden ser adecuados para facilitar la liberación o administración in vivo del fármaco en el sitio de implantación. Por ejemplo, el fármaco puede ser un fármaco de baja solubilidad y el agente funcional puede ser un agente osmótico, como la urea. Tras la solubilización, el agente osmótico puede facilitar la liberación del fármaco desde la carcasa mediante el flujo de fluido inducido por la presión osmótica. Otros ejemplos de agentes funcionales y excipientes que pueden usarse incluyen ciclodextrinas, glicerol, polietilenglicol, citratos, acetatos, fosfatos, ácido ascórbico y sulfito de sodio.

**[0070]** En realizaciones, la(s) primera(s) unidad(es) contiene(n) un alto porcentaje en peso de fármaco, y la(s) segunda(s) unidad(es) contiene(n) un alto porcentaje en peso de agente funcional o excipiente. Por ejemplo, la primera unidad puede contener al menos 50 por ciento en peso de fármaco, al menos 60 por ciento en peso de fármaco, al menos 75 por ciento en peso de fármaco, de aproximadamente 60 a aproximadamente 99 por ciento en peso de fármaco, o de aproximadamente 75 a aproximadamente 95 por ciento en peso de fármaco. La segunda unidad puede contener al menos 80 por ciento en peso de agente funcional, al menos 85 por ciento en peso de agente funcional, al menos 90 por ciento en peso de agente funcional, de aproximadamente 80 a aproximadamente 99 por ciento en peso de agente funcional, o de aproximadamente 85 a aproximadamente 95 por ciento en peso de agente funcional. El resto de las unidades pueden incluir excipientes tales como lubricantes farmacéuticos, agentes estabilizadores o aglutinantes, por ejemplo, lubricantes a base de aceite, PEG o PVP. Los excipientes también pueden incluir un agente retardador de la liberación. Por ejemplo, se podría proporcionar un agente retardador de la liberación en una porción de las unidades de fármaco, en una porción de las unidades de agente funcional, o en ambas, para controlar aún más la liberación del fármaco.

**[0071]** En una realización particular, la primera unidad contiene al menos un 75 por ciento en peso de gemcitabina HCl, y la segunda unidad contiene al menos un 85 por ciento en peso de urea. Por ejemplo, la primera unidad puede contener alrededor del 80 por ciento en peso de gemcitabina HCl, y la segunda unidad puede contener alrededor del 90 por ciento en peso de urea.

**[0072]** En una realización, la carcasa es permeable al agua, la primera unidad incluye un primer comprimido que contiene un fármaco de baja solubilidad y la segunda unidad incluye un segundo comprimido que contiene un agente osmótico que facilita la liberación del fármaco desde la carcasa por presión osmótica. En una realización, el fármaco es gemcitabina y el agente osmótico es urea.

**[0073]** El dispositivo puede insertarse en una cavidad corporal o lumen del paciente. Una vez implantado, el dispositivo puede liberar uno o más fármacos para el tratamiento de una o más afecciones, localmente a uno o más tejidos en el sitio de despliegue, regionalmente a otros tejidos distales al sitio de despliegue, o ambos. La liberación puede controlarse durante un período prolongado. Posteriormente, el dispositivo puede retirarse, reabsorberse, excretarse o una combinación de los mismos.

**[0074]** En ciertas realizaciones, el dispositivo se puede insertar en un paciente pasando el dispositivo a través de un instrumento de despliegue y liberando el dispositivo del instrumento de despliegue en el cuerpo. El instrumento de despliegue puede ser cualquier dispositivo de lumen adecuado, como un catéter, un catéter uretral, un cistoscopio o una combinación de los mismos, ya sea comercialmente disponible o especialmente adaptado para desplegar el presente dispositivo. En realizaciones particulares, el dispositivo se implanta en la vejiga. A continuación, el dispositivo se retiene

en la vejiga debido a la característica de retención, por ejemplo, adoptando una forma de retención o anclando en la vejiga.

5 **[0075]** El dispositivo puede desplegarse en un procedimiento independiente o junto con otro procedimiento o cirugía urológica o de otro tipo, ya sea antes, durante o después del otro procedimiento. El dispositivo puede liberar uno o más fármacos que se administran a tejidos locales y/o regionales para terapia o profilaxis, ya sea perioperatoriamente, posoperatoriamente o ambas.

10 **[0076]** Después del despliegue in vivo, el dispositivo libera el fármaco. La liberación puede ocurrir, como se describió anteriormente, debido a un gradiente de presión osmótica entre el interior y el exterior del dispositivo, pasando el fármaco a través de uno o más orificios o pasando por los poros del dispositivo bajo la fuerza de la presión osmótica. La liberación también puede ocurrir por difusión, por lo que el fármaco pasa a través de uno o más orificios o poros de paso en el dispositivo y/o a través de una pared del dispositivo permeable al fármaco, debido a un gradiente de concentración del fármaco entre el interior y el exterior del dispositivo. Son posibles combinaciones de estos modos de liberación dentro de un solo dispositivo, y en algunas realizaciones se prefieren para lograr un perfil de liberación de fármaco general que no se puede lograr fácilmente desde cualquier modo individualmente.

15 **[0077]** Después de la inserción del dispositivo en el paciente, el agua o los fluidos corporales acuosos del sitio de implantación pueden ingresar al dispositivo, como a través de una pared permeable al agua o un pasaje en la pared del dispositivo, para solubilizar el agente funcional o excipiente y el fármaco. Por ejemplo, el agente funcional y el fármaco pueden solubilizarse al entrar en contacto con la orina en los casos en los que el dispositivo se implanta en la vejiga. El agente funcional puede ser un agente solubilizante configurado para facilitar la solubilización del fármaco.

20 **[0078]** En realizaciones particulares, la liberación de al menos dos cargas útiles (es decir, una carga útil de fármaco y una carga útil de excipiente y/o agente funcional) puede ocurrir de acuerdo con diferentes perfiles de liberación, incluidos perfiles que exhiben diferentes inicios iniciales de liberación, tales como liberación inmediata y diferida; perfiles que exhiben diferentes duraciones de liberación, como liberación rápida y prolongada; y perfiles que exhiben diferentes tasas de liberación, ya sea una tasa de liberación de orden cero o de otro tipo. De este modo se facilita la liberación continua y prolongada de acuerdo con un perfil deseado. Por ejemplo, el dispositivo puede liberar una carga útil de agente funcional con relativa rapidez, y el dispositivo puede liberar una carga útil de fármaco de manera más continua.

25 **[0079]** El dispositivo puede proporcionar una liberación prolongada, continua, intermitente o periódica de una cantidad deseada de fármaco durante un periodo predeterminado deseado. En varias realizaciones, el dispositivo puede administrar la dosis deseada de fármaco durante un periodo prolongado, como 12 horas, 24 horas, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días o 20, 25, 30, 45, 60 o 90 días o más. La velocidad de administración y la dosificación del fármaco se pueden seleccionar dependiendo del fármaco que se administre y de la enfermedad o afección que se esté tratando. En realizaciones, el dispositivo está configurado para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco durante un periodo de 1 día a 30 días, tal como de 2 días a 30 días, de 1 día a 21 días, de 1 día a 14 días, de 2 días a 14 días, o de 5 días a 7 días, etc. En ciertas realizaciones, el fármaco se libera del dispositivo a una tasa de orden cero durante un periodo de 1 día a 30 días, tal como de 2 días a 14 días, o de 3 días a 7 días.

30 **[0080]** Posteriormente, el dispositivo puede recuperarse del cuerpo, como en los casos en los que el dispositivo no es reabsorbible o necesita ser retirado de otro modo. Los dispositivos de recuperación para este propósito son conocidos en la técnica o pueden fabricarse especialmente. El dispositivo también puede ser total o parcialmente biorreabsorbible, de modo que no sea necesario recuperarlo, ya que se reabsorbe todo el dispositivo o se degrada lo suficiente como para expulsarlo de la vejiga durante la micción, como se describe, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de U.S. n.º 2012/0089122, de Lee et al. Es posible que el dispositivo no se recupere o reabsorba hasta que se haya liberado parte del fármaco, o preferiblemente la mayor parte o todo el fármaco. Si es necesario, se puede implantar posteriormente un nuevo dispositivo cargado de fármaco, durante el mismo procedimiento que la recuperación o en un momento posterior.

35 **[0081]** En una realización, el dispositivo implantable, con una carga útil de fármaco autónoma, puede desplegarse completamente dentro de la vejiga para proporcionar una administración local sostenida de al menos un fármaco localmente a la vejiga en una cantidad eficaz. Después del despliegue in vivo del dispositivo, al menos una parte de la carga útil del fármaco se libera del dispositivo de forma sustancialmente continua durante un periodo prolongado, al urotelio y posiblemente a los tejidos cercanos, en una cantidad eficaz para proporcionar tratamiento o mejorar la función de la vejiga en el paciente. En una realización preferida, el dispositivo reside en la vejiga liberando el fármaco durante un periodo predeterminado, como dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes o más. En tales casos, el dispositivo se puede usar para tratar la cistitis intersticial, la cistitis química, la cistitis por radiación, la cistitis hemorrágica inducida por radiación y quimioterapia, la cistitis por ketamina (o síndrome de vejiga por ketamina), dolor pélvico, síndrome de vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga, vejiga neurogénica, disfunción neuropática o no neuropática del esfínter de la vejiga, infección, dolor posquirúrgico u otras enfermedades, trastornos y afecciones tratadas con fármacos administrados en la vejiga. El dispositivo puede administrar fármacos que mejoran la función de la vejiga, como la capacidad de la vejiga, la distensibilidad y/o la frecuencia de contracciones desinhibidas, que reducen el dolor y la incomodidad en la vejiga u otras áreas cercanas, o que tienen otros efectos o combinaciones de los mismos.

5 [0082] En algunas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se puede desplegar en la vejiga de un paciente para la administración regional de fármacos a uno o más sitios genitourinarios cercanos. El dispositivo puede liberar fármaco localmente a la vejiga y regionalmente a otros sitios cerca de la vejiga. El dispositivo desplegado en la vejiga también puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más fármacos a otros sitios genitourinarios dentro del cuerpo, como otros lugares dentro de los sistemas urológicos o reproductivos del cuerpo, incluidos uno o ambos riñones, la uretra, uno o ambos uréteres, el pene, los testículos, una o ambas vesículas seminales, uno o ambos conductos deferentes, uno o ambos conductos eyaculadores, la próstata, la vagina, el útero, uno o ambos de los ovarios, o una o ambas trompas de Falopio, entre otros o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el dispositivo de administración de fármacos intravesical puede usarse en el tratamiento de cálculos renales o fibrosis, disfunción eréctil, entre otras enfermedades, trastornos y afecciones. Dicho suministro puede proporcionar una alternativa a la administración sistémica, que puede provocar efectos secundarios indeseables o dar como resultado una biodisponibilidad insuficiente del fármaco.

15 [0083] La presente invención puede entenderse mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes son porcentajes en peso.

### Ejemplo 1: Dispositivos de una sola unidad frente a dispositivos de múltiples unidades

20 [0084] Se prepararon modelos de dispositivos de administración de fármacos usando tubos de silicona que tenían un diámetro interior de 2,64 mm.

25 [0085] Se preparó un dispositivo de una sola unidad, de acuerdo con la realización del dispositivo que se muestra en la **figura 1**. El tubo se cargó con una pluralidad de comprimidos que contenían 17,7 por ciento de clorhidrato de gemcitabina (164 mg FBE), 73,6 por ciento de urea, 7,8 por ciento de lubricante farmacéutico a base de aceite LUBRITAB® (disponible comercialmente de JRS PHARMA, Rosenberg, Alemania) y 0,9 por ciento de polivinilpirrolidona (PVP) K29-32 (disponible comercialmente como PLASDONE® de International Specialty Products, New Jersey). Los comprimidos se formaron para que tuvieran un diámetro sustancialmente igual al diámetro interior del tubo, y se cargaron en el tubo en una disposición en serie. Los comprimidos llenaron una longitud de 15,2 cm. El dispositivo incluía un orificio de liberación tipo espaciador con una longitud de 5 mm.

30 [0086] También se preparó un dispositivo de múltiples unidades, de acuerdo con la realización del dispositivo que se muestra en la **figura 2**. El tubo se cargó con una pluralidad de comprimidos de fármaco que contenían 80,0 por ciento de gemcitabina HCl, 13,3 por ciento de urea, 4,2 por ciento de PVP K29-32 y 2,5 por ciento de polietilenglicol (PEG) 8000. Los comprimidos de fármaco llenaron una longitud de 2,8 cm y se colocaron en serie adyacentes a un orificio de liberación de tipo espaciador con una longitud de 5 mm. El tubo también se cargó con una pluralidad de comprimidos de agentes funcionales que contenían 90,0 por ciento de urea y 10,0 por ciento de Lubritab. Los comprimidos de agente funcional llenaron una longitud de 12,0 cm del tubo.

35 [0087] La formulación total del dispositivo de múltiples unidades fue 18,9 por ciento de gemcitabina HCl, 71,8 por ciento de urea, 7,7 por ciento de Lubritab, 1,0 por ciento de PVP K29-32 y 0,6 por ciento de PEG 8000, que fue comparable a la formulación total del dispositivo de unidad única. En particular, el dispositivo de una sola unidad contenía 164,0 mg de gemcitabina FBE, mientras que el dispositivo de múltiples unidades contenía 163,8 mg de gemcitabina FBE.

40 [0088] Los perfiles de liberación de fármacos in vitro se midieron tanto para dispositivos de una sola unidad como de múltiples unidades en agua. Las **figuras 9 y 10** muestran el porcentaje de liberación del fármaco y la velocidad de liberación (medida en mg de gemcitabina FBE por día) frente al tiempo, respectivamente. En general, el dispositivo de múltiples unidades funcionó mejor que el dispositivo de una sola unidad, liberando un mayor porcentaje del fármaco y manteniendo una mayor tasa de liberación del fármaco durante un período más prolongado. Como se muestra en la **figura 9**, el dispositivo de múltiples unidades liberó más del 90 por ciento de su carga útil de fármacos en un período de 7 días, mientras que el dispositivo de una sola unidad liberó menos del 80 por ciento de su carga útil de fármacos en el mismo período. Como se muestra en la **figura 10**, el dispositivo de múltiples unidades también tenía un perfil de liberación "más plano" en el que la tasa de liberación del fármaco se estabilizaba entre los días 2 y 4. Es deseable un perfil plano para la liberación prolongada del fármaco. Por ejemplo, el dispositivo de múltiples unidades funciona mucho mejor que el dispositivo de una sola unidad en la liberación prolongada y continua del fármaco durante 5 a 7 días.

### 55 Ejemplo 2: Orificios de liberación perforados con láser versus tipo espaciador en dispositivos de múltiples unidades

60 [0089] Se preparó un dispositivo de múltiples unidades que tiene un orificio de liberación de tipo espaciador, de acuerdo con la realización del dispositivo que se muestra en la **figura 2**. El orificio de liberación tenía una longitud de 5 mm y un diámetro interior de 0,3 mm. El orificio espaciador estaba ubicado en un extremo del tubo.

65 [0090] Se preparó un dispositivo de múltiples unidades que tiene un orificio de liberación perforado con láser, de acuerdo con la realización del dispositivo que se muestra en la **figura 3**. El orificio de liberación tenía un diámetro interior de 0,150 mm y estaba ubicado en la pared de la carcasa del dispositivo.

5 [0091] Cada tubo se llenó con una pluralidad de comprimidos de fármacos y una pluralidad de comprimidos de agentes funcionales. Los comprimidos de agente funcional contenían 90,0 por ciento de urea y 10,0 por ciento de Lubritab, y llenaron un tubo de 6,0 cm de longitud. Los comprimidos de fármaco contenían 80,0 por ciento de gemcitabina HCl, 13,3 por ciento de urea, 4,2 por ciento de PVP K29-32 y 2,5 por ciento de polietilenglicol (PEG) 8000, y llenaron un tubo de 2,5 cm de longitud. El dispositivo perforado con láser contenía 141,6 mg de gemcitabina FBE y el dispositivo con orificio espaciador contenía 140,5 mg de gemcitabina FBE).

10 [0092] Como se muestra en la **figura 3**, en el dispositivo de orificio perforado con láser **300**, se ubicaron 3 cm de comprimidos de agente funcional **310** a cada lado de 2,5 cm de comprimidos de fármaco **302**, de modo que los comprimidos de fármaco **302** quedaron centradas alrededor del orificio perforado con láser **306**. Como se muestra en la **figura 2**, en el dispositivo de orificio espaciador **200**, 2,5 cm de los comprimidos de fármaco **202** estaban ubicados junto al orificio espaciador **206**, y 6,0 cm de los comprimidos de agente funcional **210** estaban ubicados adyacentes a los comprimidos de fármaco **202**.

15 [0093] Se midieron los perfiles de liberación del fármaco in vitro para los dispositivos de orificio perforado con láser y de orificio espaciador en agua. Las **figuras 11 y 12** muestran el porcentaje de liberación del fármaco y la tasa de liberación (medida en mg de gemcitabina FBE por día) frente al tiempo, respectivamente. En general, ambos dispositivos mostraron perfiles de liberación similares, liberando hasta alrededor del 70 por ciento de la carga útil del fármaco durante 7 días a una tasa de orden sustancialmente cero. Los perfiles de tasa de liberación de los dispositivos también son similares, con una región de meseta en aproximadamente 20 mg de FBE/día de liberación entre los días 1 a 4.

### Ejemplo 3: Dispositivos de múltiples unidades de fármaco en polvo versus de fármaco en comprimidos

25 [0094] Se preparó un dispositivo de múltiples unidades que tiene comprimidos de fármacos y comprimidos de agentes funcionales, de acuerdo con la realización del dispositivo que se muestra en la **figura 2**. Los comprimidos de agente funcional contenían 90,0 por ciento de urea y 10,0 por ciento de Lubritab y llenaban un tubo de 6,0 cm de longitud. Los comprimidos de fármaco contenían 80,0 por ciento de gemcitabina HCl, 13,3 por ciento de urea, 4,2 por ciento de PVP K29-32 y 2,5 por ciento de polietilenglicol (PEG) 8000, y llenaron un tubo de 1,5 cm de longitud. El dispositivo de fármaco en comprimidos contenía 123,4 mg de gemcitabina FBE.

30 [0095] Se preparó un dispositivo de múltiples unidades que tiene comprimidos de agente funcional y una unidad de fármaco en polvo, de acuerdo con la realización del dispositivo que se muestra en la **figura 4**. Los comprimidos de agente funcional **410** contenían 80 por ciento de urea y 20 por ciento de Lubritab, y llenaban un tubo de 7,8 cm de longitud. La unidad de fármaco en polvo **402** contenía 80 por ciento de gemcitabina HCl y 20 por ciento de urea en polvo, y llenaba un tubo de 3,4 cm de longitud. El dispositivo de fármaco en polvo contenía 124,4 mg de gemcitabina FBE.

35 [0096] Cada dispositivo incluía un orificio de liberación de tipo espaciador que tenía un diámetro interior de 0,300 mm y una longitud de 5,0 mm.

40 [0097] Se midieron los perfiles de liberación de fármacos in vitro para los dispositivos de orificio perforado con láser y de orificio espaciador en agua. Las **figuras 13 y 14** muestran el porcentaje de liberación del fármaco y la tasa de liberación (medida en mg de gemcitabina FBE por día) frente al tiempo, respectivamente. En general, ambos dispositivos mostraron perfiles de liberación similares, liberando hasta alrededor del 85 por ciento de la carga útil del fármaco durante 7 días a una tasa de orden sustancialmente cero. Los perfiles de tasa de liberación de los dispositivos también son similares, con una región de meseta por encima de 20 mg de FBE/día de liberación entre los días 1 a 4.

45 [0098] Como se puede ver en los ejemplos anteriores, los dispositivos de administración de fármacos de múltiples unidades proporcionan mejoras en los perfiles de liberación de fármacos tanto a corto como a largo plazo en comparación con los dispositivos de una sola unidad comparables. Estos dispositivos permiten ventajosamente la liberación prolongada y controlada del fármaco, por ejemplo, la liberación de orden cero durante 5 a 7 días. Además, estos dispositivos proporcionan un medio para administrar fármacos de baja solubilidad a los pacientes a través de dispositivos de liberación osmótica. Esto es especialmente útil para fármacos que son difíciles de reformular en formas más altamente solubles. Por lo tanto, estos dispositivos pueden administrar una variedad de fármacos a través de varios mecanismos de liberación y perfiles cinéticos de liberación, y proporcionan un control mejorado de la liberación de fármacos in vivo, por ejemplo, desde un dispositivo desplegado en la vejiga.

### Ejemplo 4: Efecto del espesor de la pared y el durómetro de la carcasa del tubo de silicona en la liberación de fármacos del dispositivo

60 [0099] Se preparó un dispositivo de múltiples unidades que tiene comprimidos de fármacos y comprimidos de agentes funcionales, de acuerdo con la realización del dispositivo que se muestra en la **figura 17**. Los comprimidos de agente funcional eran comprimidos osmóticos. La masa y la longitud del comprimido osmótico fueron de aproximadamente 400 mg y 6 cm, respectivamente, y la masa y la longitud del comprimido del fármaco fueron de aproximadamente 150 mg y 2 cm, respectivamente. La formulación del comprimido del fármaco (gemcitabina) era 85,5 % de gemcitabina HCl, 5 % de urea, 4,5 % de PVP K30, 2,5 % de Neusilin y 2,5 % de estearato de magnesio. La formulación del comprimido osmótico

era 90 por ciento de urea y 10 por ciento de Lubritab. Todos los comprimidos se fabricaron mediante el método de compactación directa de polvo.

**[0100]** En este ejemplo se utilizaron cuatro tipos diferentes de carcassas tubulares de silicona extruida: 1) Diámetro interior de 2,64 mm, pared de 0,13 mm, durómetro Shore A de 65 A (MED-4765, NuSil Technology LLC); 2) 2,64 mm de diámetro interior, 0,1 mm de pared, durómetro 80A Shore A (MED-4780, NuSil Technology LLC); 3) diámetro interior de 2,64 mm, pared de 0,2 mm, durómetro Shore A de 50 A (MED-4750, NuSil Technology LLC); y 4) diámetro interior de 2,64 mm, pared de 0,4 mm, durómetro Shore A de 25 A (MED-4720, NuSil Technology LLC).

**[0101]** En cada dispositivo, como en la **figura 17**, un extremo del tubo estaba sellado con adhesivo de silicona MED3-4213-1 (NuSil Technology LLC) y el otro extremo incluía un tapón de contención hecho de EVA (tubo médico FBK), compuesto por Elvax 760, acetato de etilenvinilo (EVA) copolímero. El tapón de EVA tenía un diámetro exterior de aproximadamente 2,74 mm y una longitud de 5 mm y se hizo un corte de 30 a 60 grados en un extremo del tapón. El espacio vacío creado por la superficie cortada y el tubo de silicona se rellenó con adhesivo de silicona, como se muestra en la **figura 17**, que servía de tapón para evitar el desprendimiento del tapón cuando se acumulaba presión osmótica en el tubo de silicona. La liberación in vitro se realizó en agua desionizada a 37 °C y los resultados se muestran en la **figura 19**. El tamaño de la muestra para cada grupo fue de 2 y las barras de error indican la desviación estándar (DE) alrededor de la media. Algunas barras de error no se ven si son más pequeñas que los símbolos. Como se usa en la leyenda, "O" se refiere a comprimido osmótico y "A" se refiere a ingrediente farmacéutico activo, es decir, fármaco, comprimido.

**[0102]** En particular, la **figura 19** muestra la cantidad de fármaco liberado a lo largo del tiempo desde los dispositivos que tienen varios espesores de pared de carcasa y durómetros. El rendimiento de la liberación de gemcitabina se vio afectado por el espesor de la pared y la dureza de la carcasa del tubo de silicona. Estos resultados indican que el tamaño de la carcasa, incluido el espesor de la pared y la dureza y flexibilidad del material de la carcasa, pueden seleccionarse en función del volumen de las formulaciones de fármacos y agentes funcionales que se incluirán, así como la tasa deseada de entrega del fármaco desde el tubo.

#### **Ejemplo 5: Efecto del espesor de la pared y el durómetro de la carcasa del tubo de silicona en la liberación de fármacos del dispositivo**

**[0103]** Se realizó otro conjunto de experimentos usando la configuración del dispositivo que se muestra en la **figura 17**. En este ejemplo, se utilizaron tres carcassas tubulares de silicona diferentes: 1) Diámetro interior de 2,64 mm, pared de 0,2 mm, durómetro Shore A de 50 A (MED-4750, NuSil Technology LLC); 2) diámetro interior de 2,64 mm, pared de 0,2 mm, durómetro Shore A de 70 A (MED-4770, NuSil Technology LLC); y 3) diámetro interior de 2,64 mm, pared de 0,4 mm, durómetro Shore A de 25 A (MED-4720, NuSil Technology LLC).

**[0104]** Los comprimidos se colocaron uno al lado del otro en el depósito, como en la **figura 17**. La masa y la longitud del comprimido osmótico fueron de aproximadamente 700 mg y 11 cm, respectivamente, y la masa y la longitud del comprimido del fármaco fueron de aproximadamente 300 mg y 4,5 cm, respectivamente. La formulación del comprimido del fármaco (gemcitabina) era 85,5 % de gemcitabina HCl, 5 % de urea, 4,5 % de PVP K30, 2,5 % de Neusilin y 2,5 % de estearato de magnesio. La formulación del comprimido osmótico era 90 por ciento de urea y 10 por ciento de Lubritab. Todos los comprimidos se fabricaron mediante el método de compactación directa de polvo. La liberación in vitro se realizó en agua desionizada a 37 °C y los resultados se muestran en la **figura 20**. El tamaño de la muestra para cada grupo fue de 2 y las barras de error indican la desviación estándar (SD) alrededor de la media. Algunas barras de error no se ven si son más pequeñas que los símbolos. Como se usa en la leyenda, "O" se refiere a comprimido osmótico y "A" se refiere a ingrediente farmacéutico activo, es decir, fármaco, comprimido.

**[0105]** En particular, la **figura 20** muestra la cantidad de fármaco liberado a lo largo del tiempo desde los dispositivos que tienen varios espesores de pared de carcasa y durómetros. El rendimiento de la liberación de gemcitabina se vio afectado por el espesor de la pared y la dureza de la carcasa del tubo de silicona. Estos resultados indican que el tamaño de la carcasa, incluido el espesor de la pared, la longitud y la dureza y flexibilidad del material de la carcasa, puede seleccionarse en función del volumen de las formulaciones de fármacos y agentes funcionales que se van a contener, así como la velocidad deseada de administración del fármaco desde el tubo.

#### **Ejemplo 6: Efecto de la longitud de la región de revestimiento impermeable de la carcasa del tubo de silicona sobre la liberación de fármacos del dispositivo**

**[0106]** Se preparó un dispositivo de múltiples unidades que tiene comprimidos de fármacos y comprimidos de agentes funcionales, de acuerdo con la realización del dispositivo que se muestra en la **figura 18**. A diferencia de las configuraciones anteriores, el parileno C (un revestimiento impermeable al agua) se revistió parcialmente en el tubo de silicona extruido que tenía un diámetro interior de 2,64 mm, una pared de 0,2 mm y una dureza Shore A de 50 A (MED-4750, NuSil Technology LLC). Se colocó un orificio de 0,3 mm de diámetro en un extremo del tubo mientras que el otro extremo se selló con adhesivo de silicona MED3-4213-1. Se probaron tres configuraciones diferentes de la carcasa del tubo de silicona: 1) Masa/longitud del comprimido osmótico: 700 mg/11 cm, masa/longitud de comprimidos de fármaco: 320 mg/4,5 cm, longitud de la región recubierta de parileno: 6,5 cm; 2) Masa/longitud del comprimido osmótico: 700 mg/11 cm, masa/longitud de comprimidos de fármaco: 320 mg/4,5 cm, longitud de la región recubierta de parileno: 11 cm; y 3)

Masa/longitud del comprimido osmótico: 400 mg/6 cm, masa/longitud de comprimidos de fármaco: 150 mg/2 cm, longitud de la región recubierta de parileno: 4cm

5 [0107] La liberación in vitro se realizó en agua desionizada a 37 °C y los resultados se muestran en la **figura 21**. El tamaño de la muestra para cada grupo fue de 2 y las barras de error indican la desviación estándar (SD) alrededor de la media. Algunas barras de error no se ven si son más pequeñas que los símbolos. Como se usa en la leyenda, "O" se refiere a comprimido osmótico y "A" se refiere a ingrediente farmacéutico activo, es decir, fármaco, comprimido.

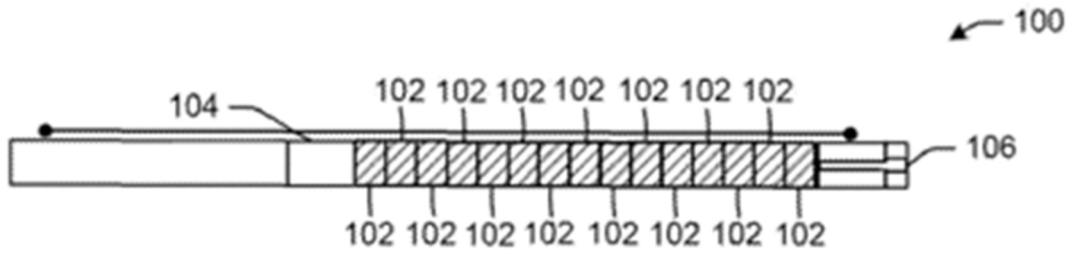
10 [0108] En particular, la **figura 21** muestra la cantidad de fármaco liberado a lo largo del tiempo desde los dispositivos que tienen varias longitudes de región de revestimiento impermeable al agua. El rendimiento de la liberación de gemcitabina se vio afectado por la longitud de la región recubierta de parileno en relación con las longitudes de las regiones osmóticas y del comprimido de fármaco. Estos resultados indican que la longitud de la región impermeable al agua puede seleccionarse basándose en el volumen de las formulaciones de fármaco y agente funcional que se van a contener, así como en la velocidad deseada de administración del fármaco desde el tubo. Además, un revestimiento de carcasa puede ser útil cuando el material de carcasa es permeable al fármaco y se desea una liberación osmótica.

15 [0109] Las modificaciones y variaciones de los dispositivos descritos en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada anterior. Tales modificaciones y variaciones están destinadas a entrar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.



**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de administración de fármacos intravesical (200) que comprende:  
5 una primera porción de carcasa (204) cargada con una formulación de fármaco que comprende un fármaco (202); y  
una segunda porción de carcasa (204) cargada con un excipiente (210),  
en el que el dispositivo está configurado para liberar el fármaco según un primer perfil de liberación y está configurado  
para liberar el excipiente según un segundo perfil de liberación que difiere del primer perfil de liberación, en el que el  
excipiente es un agente solubilizador de fármaco, un agente estabilizante de fármaco o agente potenciador de la  
10 permeación configurado para facilitar la liberación o administración del fármaco.
2. El dispositivo de la reivindicación 1 (200), en el que el fármaco (202) se libera desde la primera porción de carcasa  
(204), a través de una abertura (206) en la primera porción de carcasa (204), principalmente a través de la presión  
osmótica.
- 15 3. El dispositivo de la reivindicación 2 (200), en el que el excipiente se libera de la segunda porción de carcasa por difusión.
4. El dispositivo de la reivindicación 1 (200), en el que el fármaco se libera desde la primera porción de carcasa (204) por  
difusión a través de una pared permeable al fármaco en la primera porción de carcasa (204).
- 20 5. El dispositivo de la reivindicación 4 (200), en el que el excipiente se libera desde la segunda porción de carcasa (204),  
a través de una abertura en la segunda porción de carcasa, principalmente a través de la presión osmótica.
6. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 (200), en el que la formulación del fármaco (202) es en  
forma de uno o más comprimidos y el excipiente (210) es en forma de uno o más comprimidos.
- 25 7. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 (200), en el que la primera y segunda porciones de carcasa  
(204) son carcasas de depósito separadas, cada una asociada con una porción de retención.
8. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 (200), en el que la primera y segunda porciones de carcasa  
30 (204) son áreas separadas dentro de una sola carcasa que está asociada con una porción de retención.
9. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 (200), que es elásticamente deformable entre una forma  
relativamente recta adecuada para la inserción a través de la uretra de un paciente y dentro de la vejiga del paciente y  
una forma de retención adecuada para retener el dispositivo dentro de la vejiga.



TÉCNICA ANTERIOR  
FIG. 1

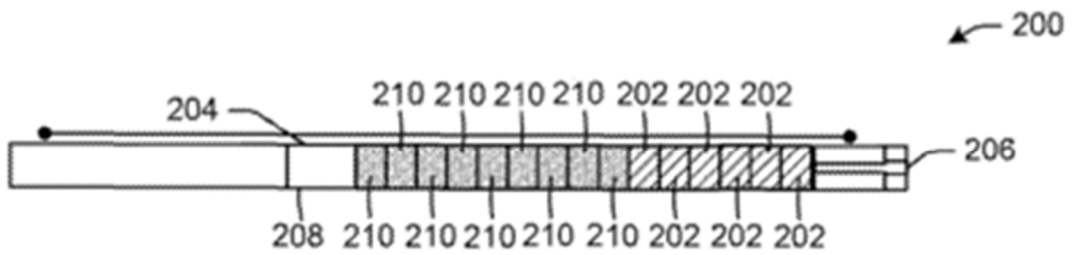


FIG. 2

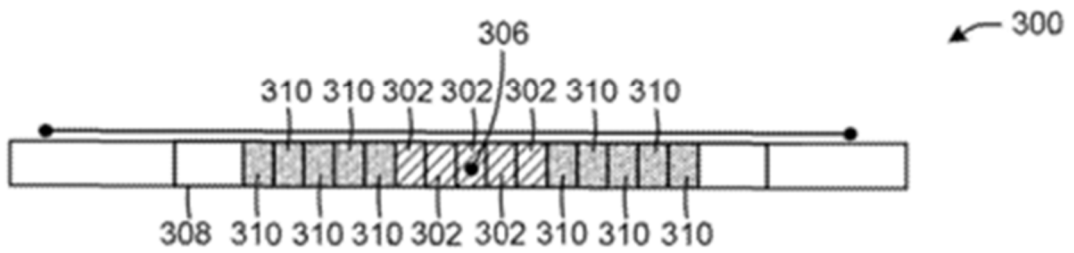


FIG. 3

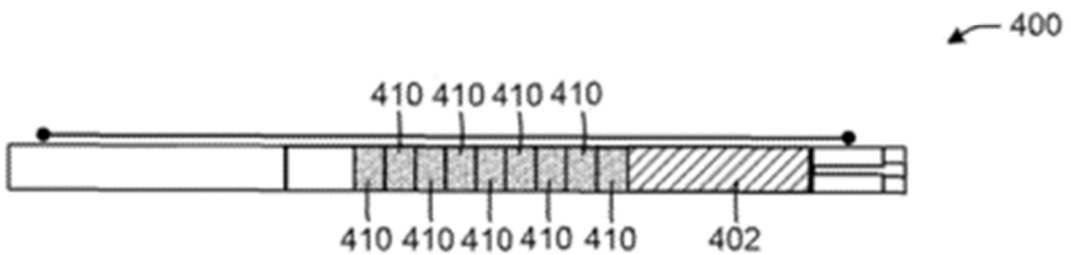


FIG. 4

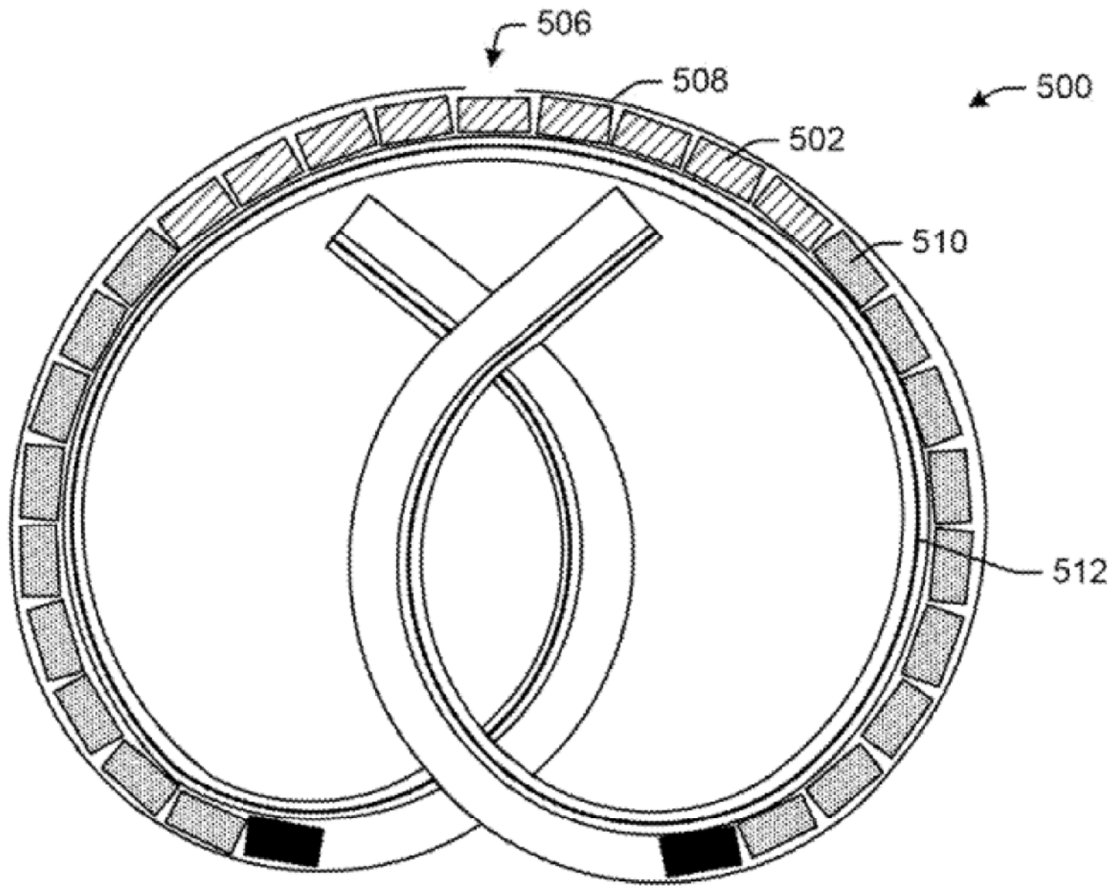


FIG. 5

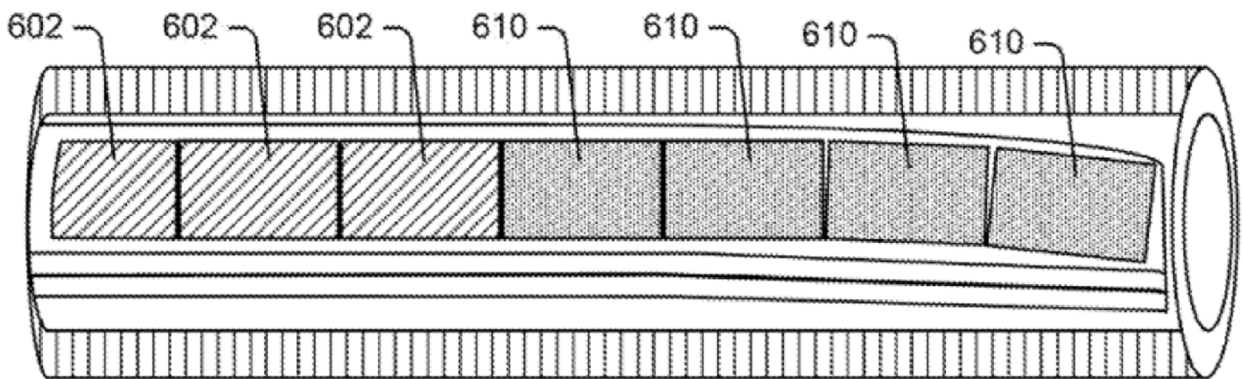
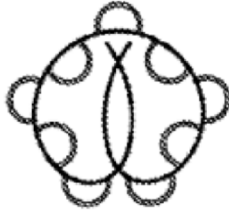


FIG. 6



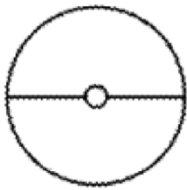
A



B



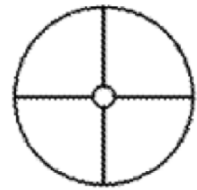
C



D



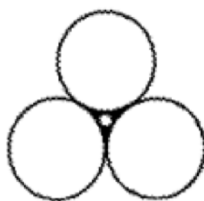
E



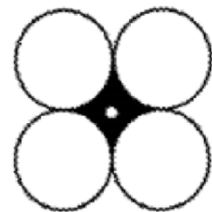
F



G



H



I

FIG. 7

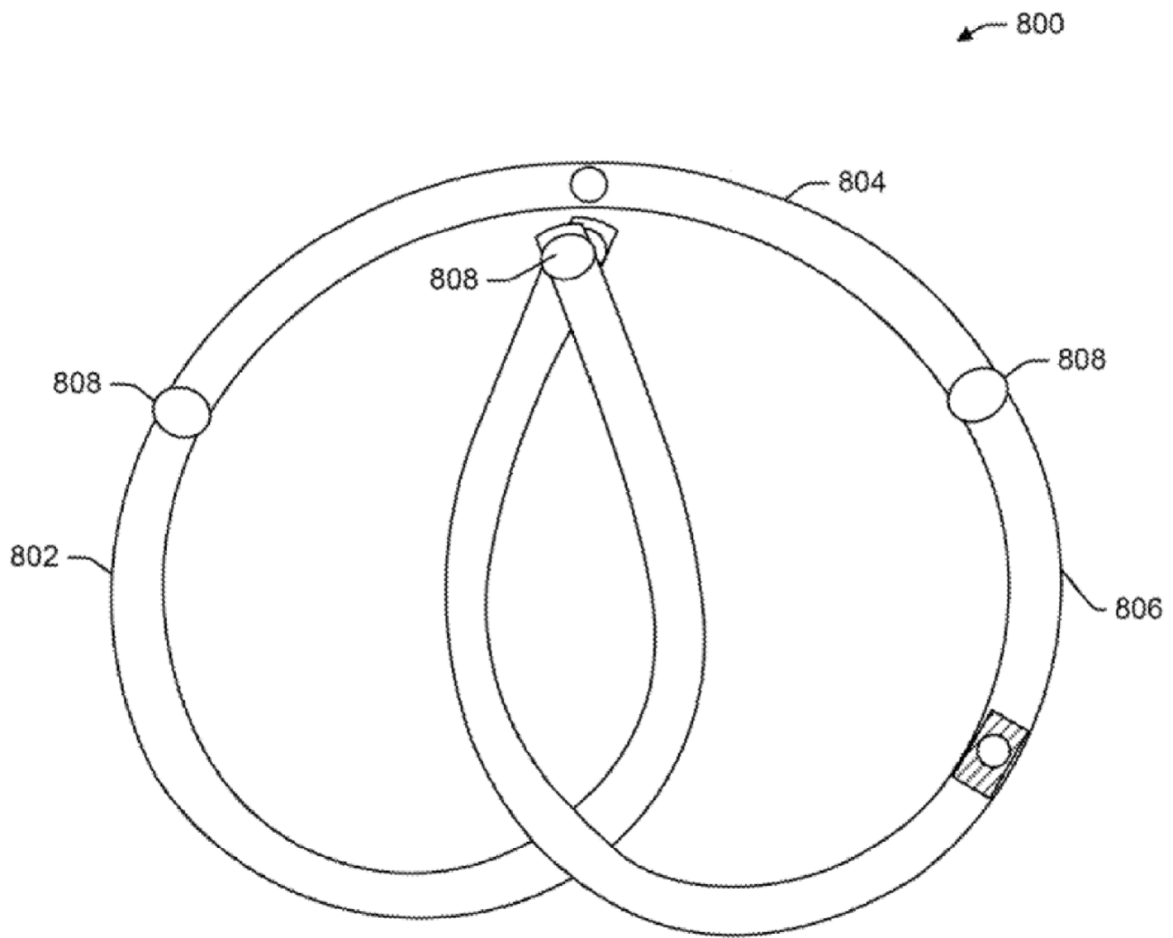


FIG. 8

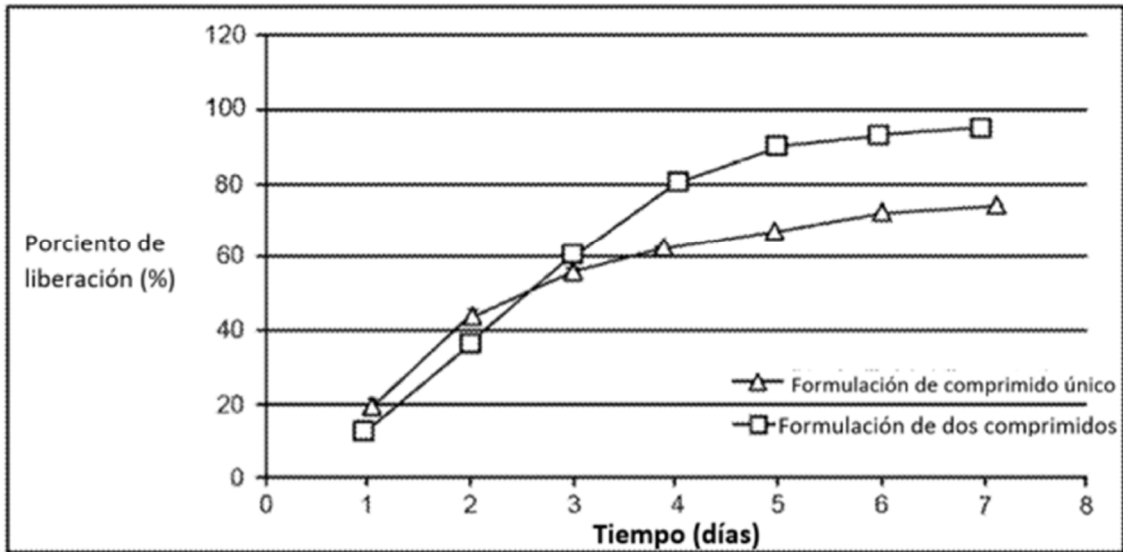


FIG. 9

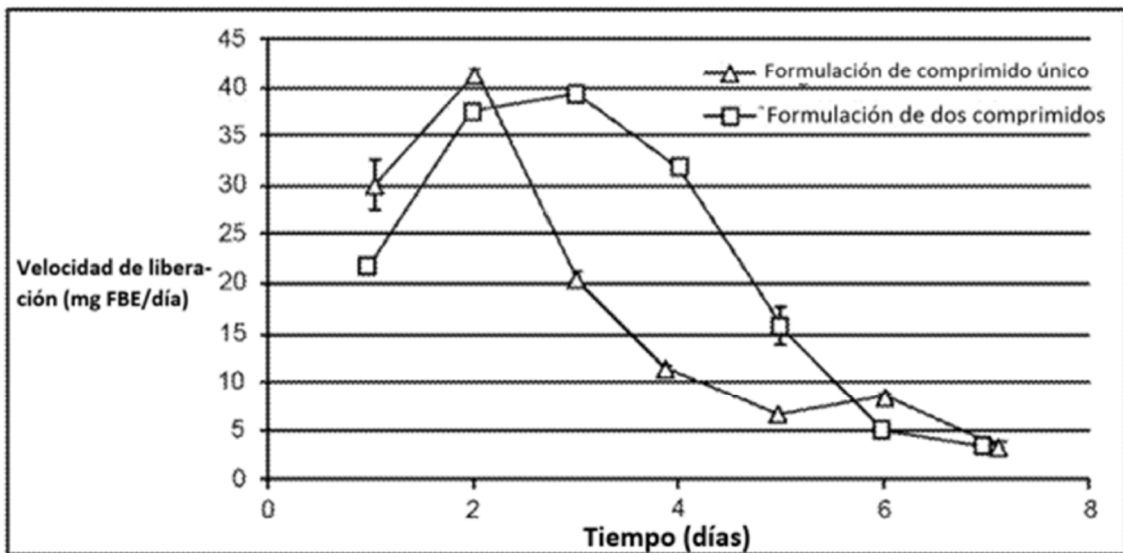


FIG. 10

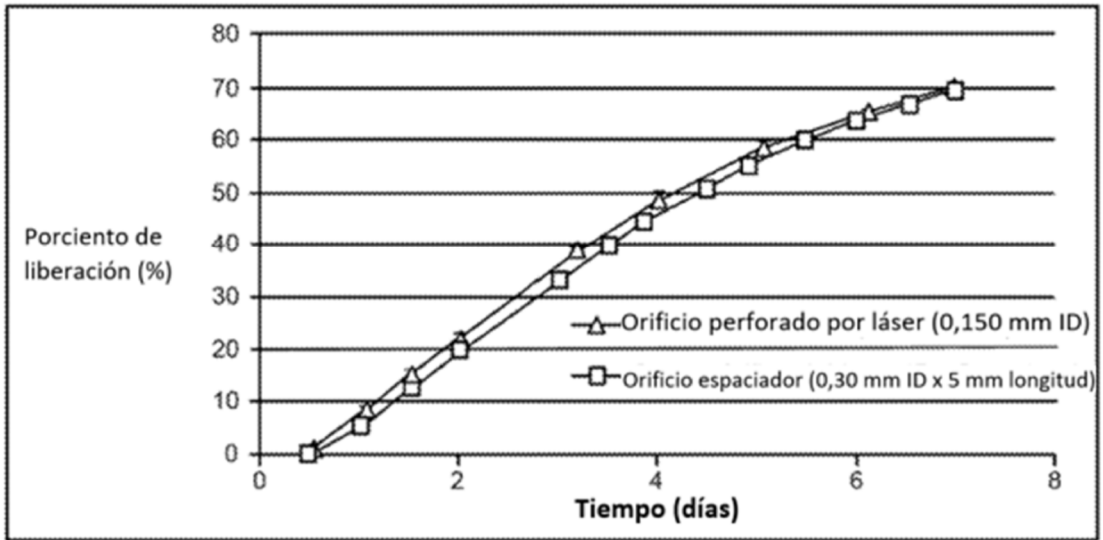


FIG. 11

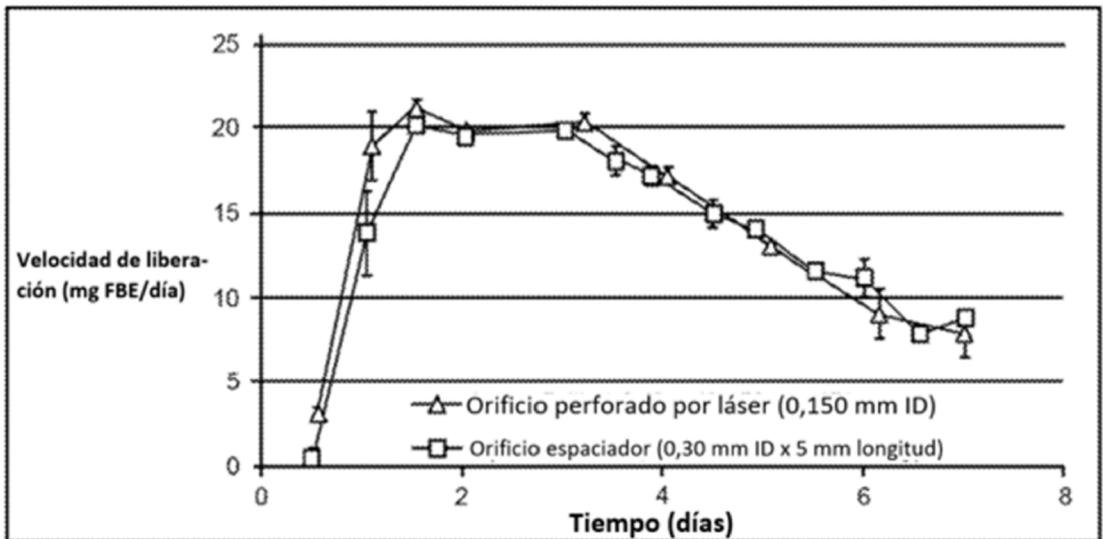


FIG. 12

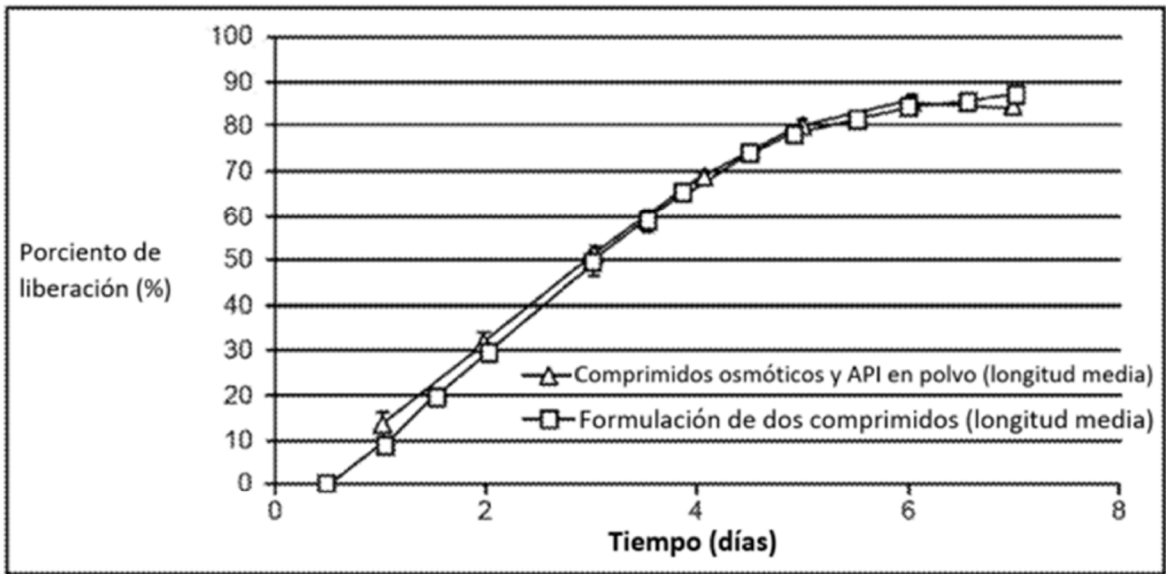


FIG. 13

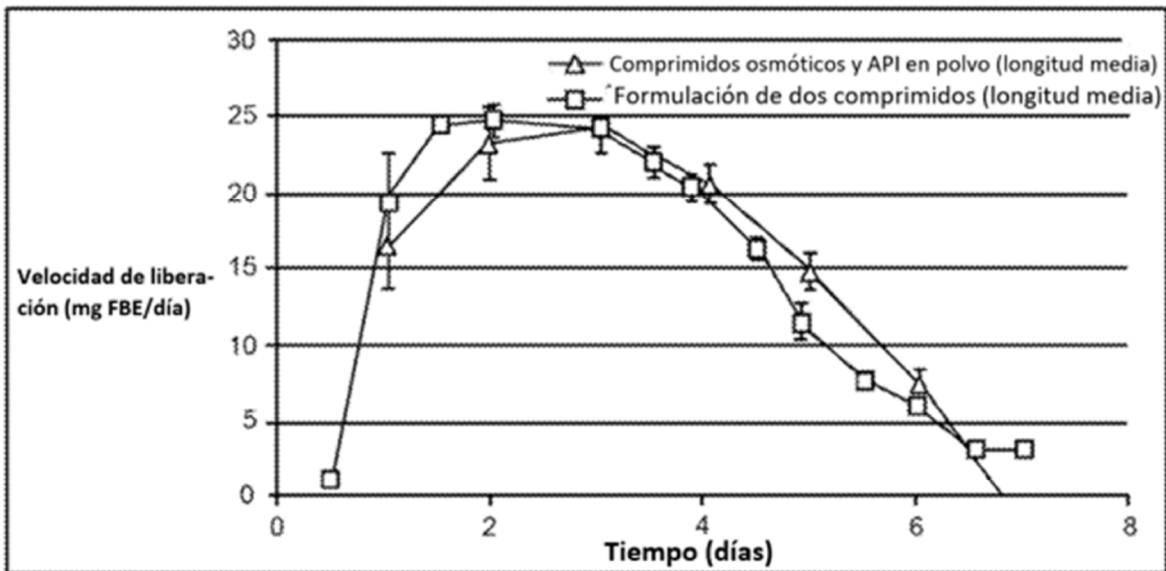


FIG. 14



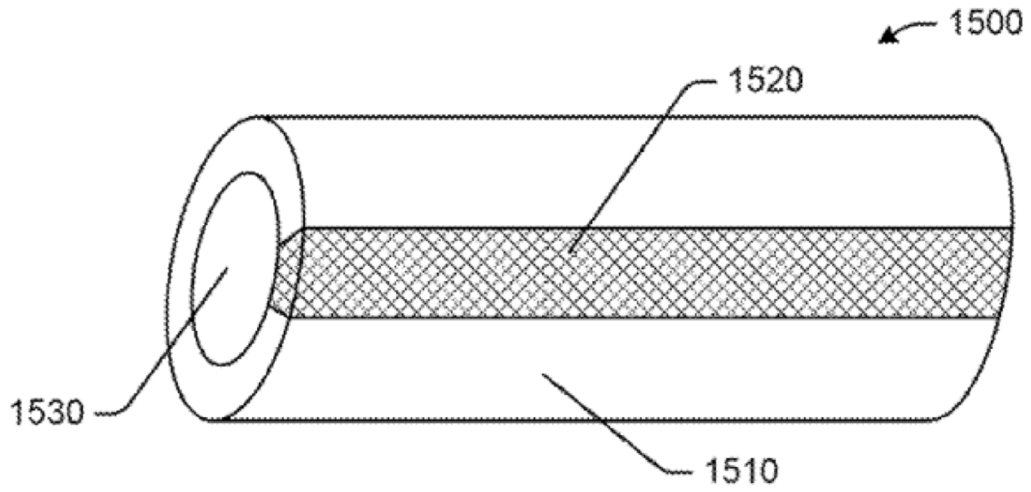


FIG. 15A

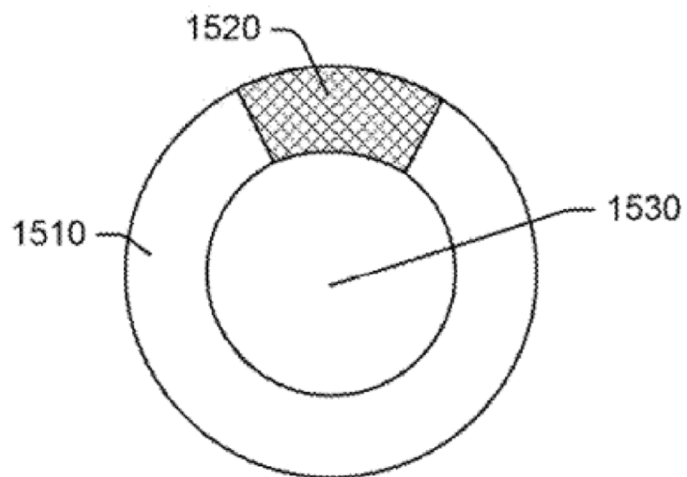


FIG. 15B

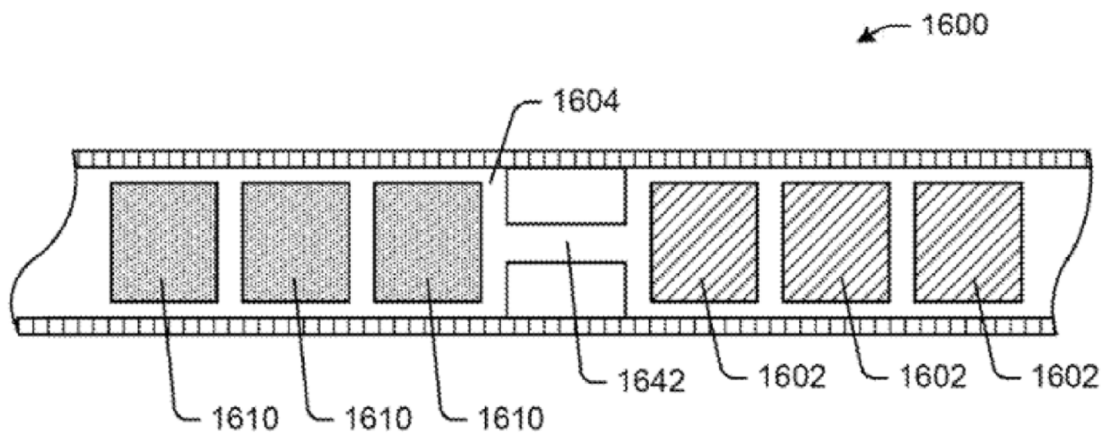


FIG. 16

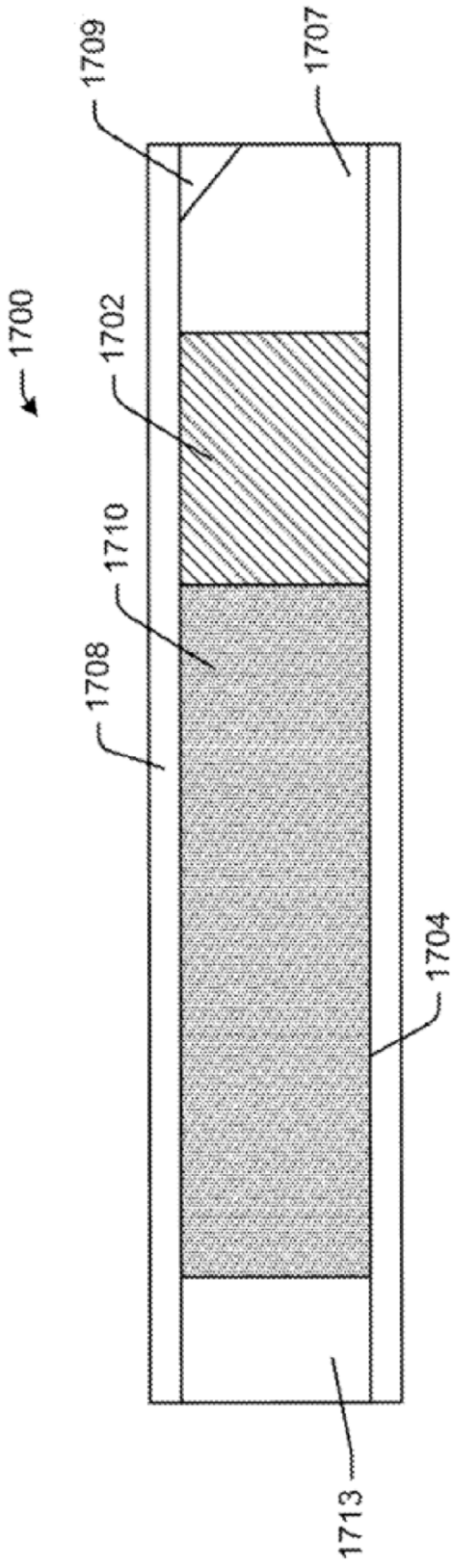


FIG. 17

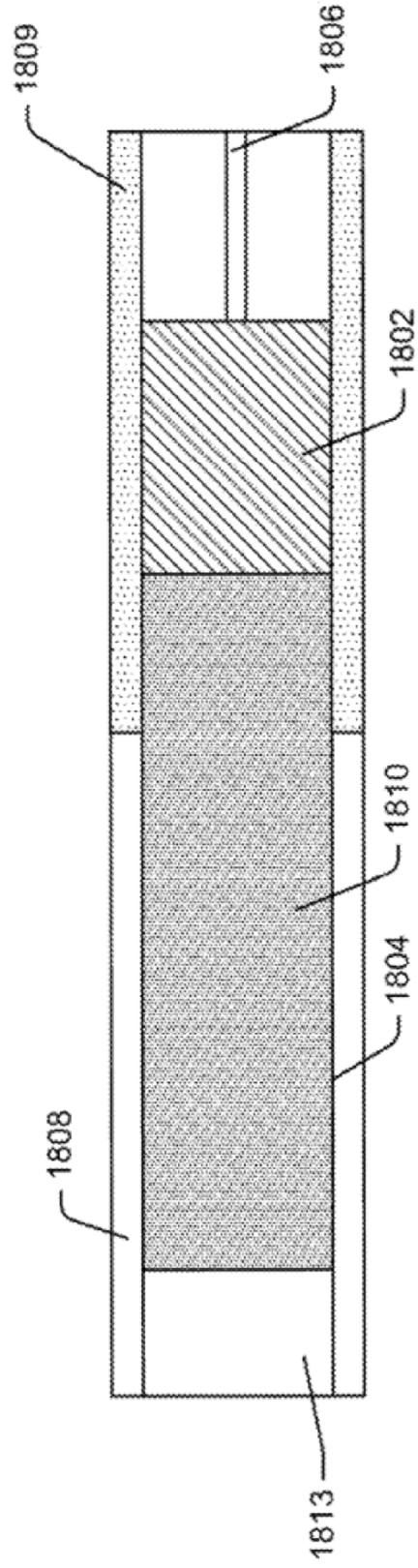


FIG. 18

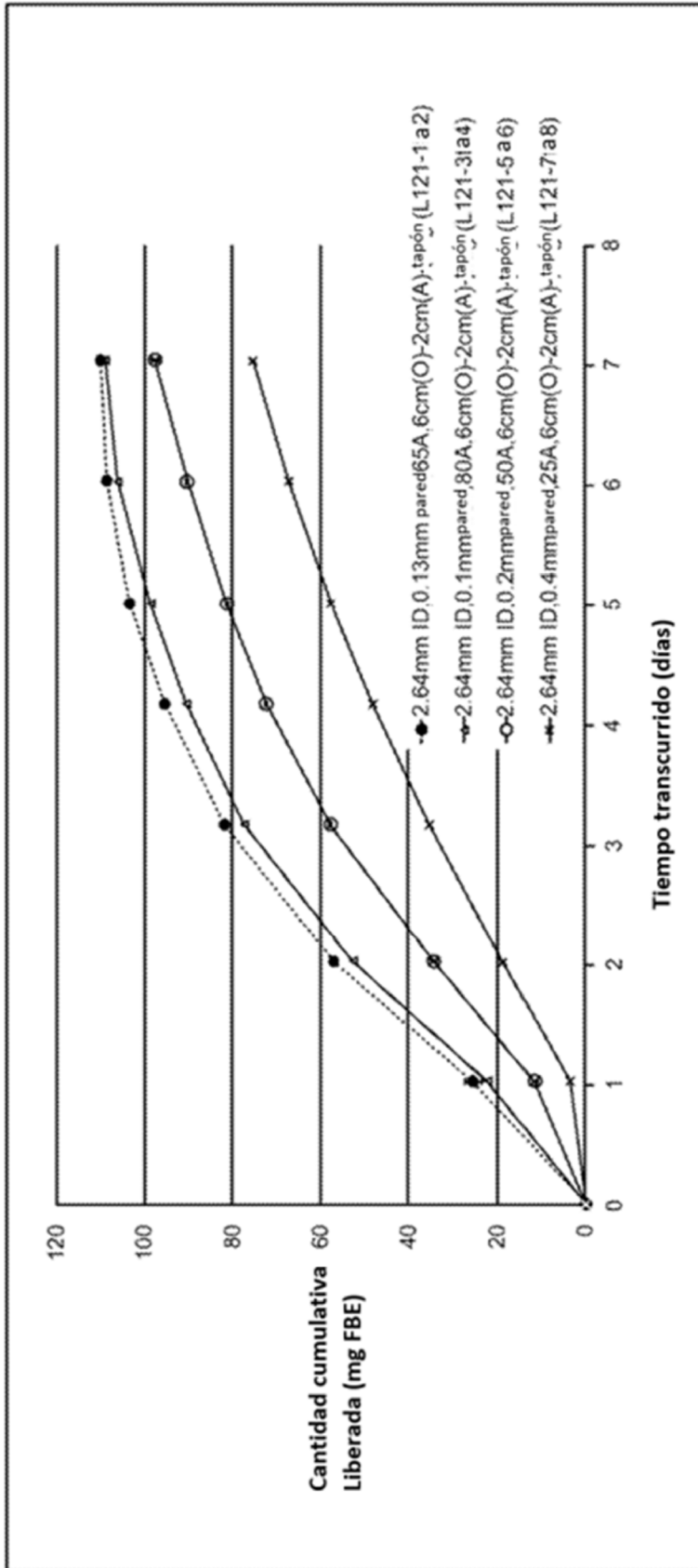


FIG. 19

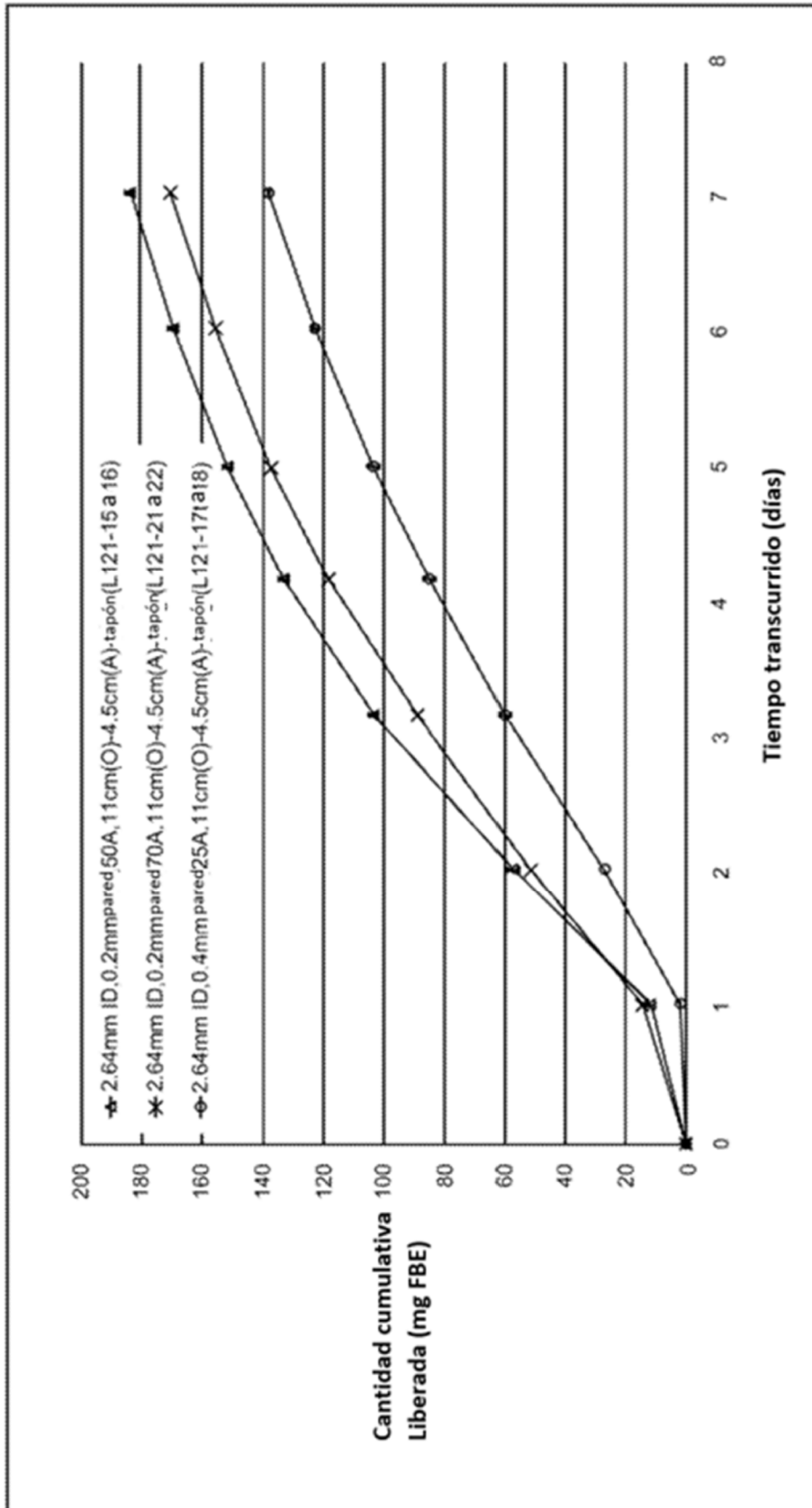


FIG. 20

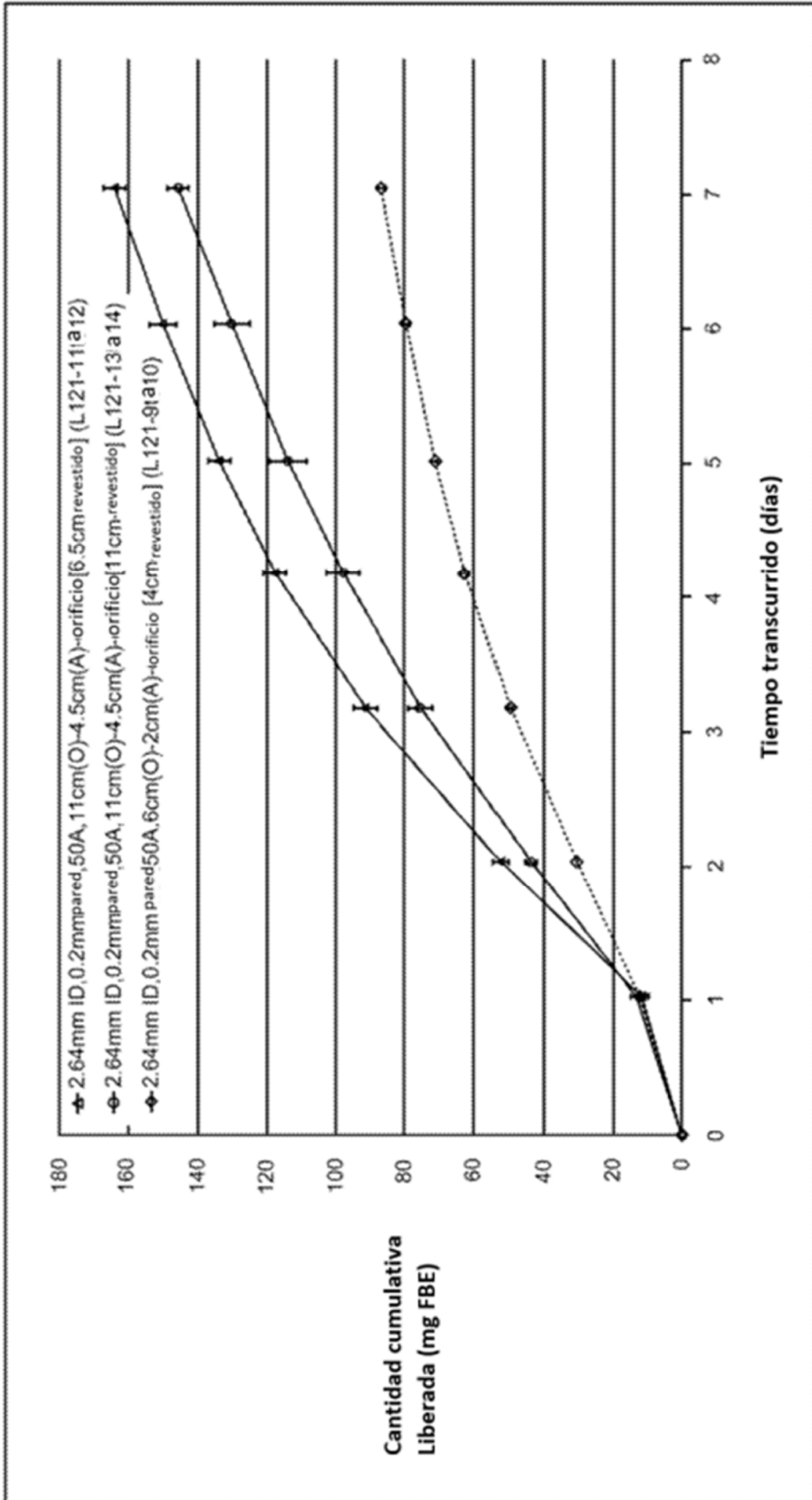


FIG. 21