

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 940 478**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2015 E 19158984 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2022 EP 3517099**

(54) Título: **Dispositivos de administración de fármacos intravesicales y métodos que incluyen sistemas de matriz de polímero-fármaco elásticos**

(30) Prioridad:

26.06.2014 US 201462017775 P

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

08.05.2023

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**LEE, HEEJIN y
DANIEL, KAREN**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 940 478 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

5 Dispositivos de administración de fármacos intravesicales y métodos que incluyen sistemas de matriz de polímero-fármaco elásticos

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

10 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 62/017,775, presentada el 26 de junio de 2014.

Campo técnico

15 Esta divulgación se encuentra de manera general en el campo de los dispositivos de administración de fármacos y más particularmente en el campo de los dispositivos intravesicales para el despliegue dentro de un paciente, por ejemplo en la vejiga urinaria, para la liberación controlada de fármacos durante un período prolongado.

Antecedentes

20 Se conocen dispositivos para la administración local de fármacos a la vejiga. Por ejemplo, Patente de Estados Unidos 8,679,094 describe dispositivos intravesicales para la administración de fármacos que pueden insertarse en la vejiga urinaria de un paciente y retenerse de manera eficaz y tolerable en la misma para la liberación controlada del fármaco durante un período prolongado. Sin embargo, sería deseable proporcionar diseños de dispositivos de administración de fármacos alternativos, por ejemplo, para proporcionar cinéticas de liberación adecuadas para diferentes tipos de fármacos.

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

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

35 La WO 2012/048104 divulga dispositivos implantables que incluyen una estructura de dispositivo deformable entre una forma de retención y una forma de perfil bajo para su despliegue en la vejiga de un paciente y que tiene una luz de depósito de fármaco en el que se aloja una formulación de fármaco.

Sumario

40 La presente invención está definida por la reivindicación independiente. Las reivindicaciones dependientes definen realizaciones adicionales de la invención. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las 45 reivindicaciones se proporciona únicamente con propósitos informativos.

Breve descripción de los dibujos

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

55 La **FIG. 1A** es una vista en perspectiva de una realización de un dispositivo de administración de fármacos que tiene un cuerpo alargado que incluye dos luces, con una luz que contiene un sistema de matriz de fármaco.

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

60 La **FIG. 2** es una vista en sección transversal de otra realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, de un dispositivo de administración de fármacos que tiene un cuerpo alargado que incluye dos luces, con una luz que contiene un sistema de matriz de fármaco.

65 La **FIG. 3** es una vista en sección transversal de una realización alternativa, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, del dispositivo de administración de fármacos que se muestra en las **FIGS. 1A** y **1B**, sin marco de retención.

La **FIG. 4** es una vista en sección transversal de una realización alternativa, no cubierta por el alcance de las

reivindicaciones, del dispositivo de administración de fármacos que se muestra en la **FIG. 2**, sin marco de retención.

La **FIG. 5** es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de administración de fármacos que tiene un cuerpo alargado que incluye una luz que se extiende a través de un sistema de matriz de fármacos.

La **FIG. 6** es una vista en sección transversal de otra realización de un dispositivo de administración de fármacos que tiene un cuerpo alargado que incluye una luz que se extiende a través de un sistema de matriz de fármacos y una capa de pared exterior dispuesta alrededor del sistema de matriz de fármacos.

La **FIG. 7** es una vista en sección transversal de una realización alternativa, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, del dispositivo de administración de fármacos que se muestra en la **FIG. 5**, sin marco de retención.

La **FIG. 8** es una vista en sección transversal de una realización alternativa, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, del dispositivo de administración de fármacos que se muestra en la **FIG. 6**, sin un marco de retención.

La **FIG. 9** es una vista en sección transversal de una realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, de un dispositivo de administración de fármacos que tiene un cuerpo alargado que incluye tres luces, en donde un tubo que define una luz más pequeña se extiende a lo largo de una superficie exterior de un tubo que define la luz más grande.

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

La **FIG. 11** es una vista en sección transversal de una realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, de un cuerpo alargado en forma de una configuración no cilíndrica, como se describe en la presente.

La **FIG. 12** es una vista en sección transversal de otra realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, de un cuerpo alargado en forma de una configuración no cilíndrica, como se describe en la presente.

La **FIG. 13** es una vista en sección transversal de otra realización más, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, de un cuerpo alargado en forma de una configuración no cilíndrica, como se describe en la presente.

Descripción detallada

Los dispositivos de administración de fármacos intravesicales de la presente invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Se han desarrollado dispositivos de administración de fármacos, que en particular están configurados para la inserción y administración intravesical de fármacos, que incluyen un sistema de matriz de silicona-fármacos y una parte de silicona de alta dureza desplazada para proporcionar una forma de retención enrollada.

En realizaciones, la liberación del fármaco está controlada por la difusión del fármaco desde el sistema de matriz de silicona-fármaco. Estos sistemas proporcionan ventajosamente diseños alternativos a los sistemas de administración de fármacos convencionales y pueden reducir o eliminar problemas potenciales, como el despilfarro de dosis o el desperdicio de API, lo que puede hacer que los dispositivos sean particularmente adecuados para fármacos de alta potencia, como algunos de los que se usan en el tratamiento del cáncer, por ejemplo. Además, los sistemas permiten un dispositivo de administración de fármacos intravesical elástico que es capaz de mantener una forma de retención de la vejiga sin el uso de un elemento de marco de retención de alambre elástico para impartir las características de desplazamiento de forma deseadas del dispositivo.

50 Dispositivos de administración de fármacos

En las **FIGS. 1A-1B** se muestra una realización de un dispositivo de administración de fármacos. El dispositivo **100** incluye un cuerpo alargado **102** que tiene un primer extremo **104**, un segundo extremo opuesto **106** y una parte intermedia **108** que se extiende entre el primer y segundo extremos **104, 106**. El dispositivo **100** incluye además un marco de retención elástico **110** que está asociado con el cuerpo alargado **102**. El marco de retención elástico **110** puede ser un alambre de níquel u otro alambre superelástico. El marco de retención tiene una forma enrollada superpuesta en ausencia de una carga de compresión. En otras realizaciones, el marco de retención elástico **110** puede estar formado por una silicona de alto durómetro.

El marco de retención elástico **110** es eficaz para desplazar el cuerpo alargado **102** en una forma de retención, como la forma de "pretzel" del ejemplo ilustrado u otra forma en espiral adecuada para retener el dispositivo **100** dentro de la vejiga u otra cavidad corporal. Por ejemplo, el marco de retención elástico **110** puede tener un límite elástico, módulo y/o constante de resorte que permite que el dispositivo **100** se introduzca en la cavidad del cuerpo en una forma relativamente recta, permite que el dispositivo **100** vuelva a la forma de retención una vez dentro del cuerpo, e impide que el dispositivo **100** asuma la forma relativamente enderezada dentro del

5 cuerpo en respuesta a las fuerzas esperadas. Tal configuración puede limitar o evitar la expulsión accidental del dispositivo **100** del cuerpo bajo las fuerzas esperadas. Por ejemplo, el dispositivo **100** puede retenerse en la vejiga durante la micción o la contracción del músculo detrusor. En una realización particular, el dispositivo de administración de fármacos **100** es elásticamente deformable entre una forma relativamente enderezada adecuada para la inserción del dispositivo a través de la uretra de un paciente y dentro de la vejiga urinaria del paciente y una forma de retención en espiral adecuada para retener el dispositivo dentro de la vejiga. El dispositivo en esta realización está dimensionado y conformado para caber a través de un camino tubular estrecho de un instrumento de despliegue, tal como un catéter o un cistoscopio.

10 Como se usa en la presente, el término "forma de retención en espiral" denota generalmente cualquier forma adecuada para retener el dispositivo en la localización prevista dentro del cuerpo, incluyendo pero no limitada a, la forma en espiral que se muestra en la **FIG. 1A** que es adecuada para retener el dispositivo, por ejemplo, en la vejiga. De manera similar, el término "forma relativamente enderezada" denota generalmente cualquier forma adecuada para desplegar el dispositivo de administración de fármacos en el cuerpo. Por ejemplo, una forma lineal o alargada que es adecuada para desplegar el dispositivo a través del canal de trabajo de un catéter, cistoscopio u otro instrumento de despliegue colocado en una luz del cuerpo, como la uretra. En realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos puede adoptar de manera natural la forma de retención y puede deformarse, ya sea manualmente o con la ayuda de un aparato externo, hasta una forma relativamente enderezada para su inserción en el cuerpo. Una vez desplegado, el dispositivo puede volver espontáneamente o de manera natural a la forma de retención inicial para su retención en el cuerpo.

15 Como se muestra en la **FIG. 1B**, el cuerpo alargado **110** incluye una primera estructura tubular elástica, o tubo, **112** que define una primera luz **114** y una segunda estructura tubular elástica, o tubo, **120** que define una segunda luz **122**. La primera luz **114** está cargada con un sistema de matriz **124** de un fármaco disperso en silicona (u otro polímero elastomérico biocompatible flexible). El sistema de matriz **124** generalmente está en contacto directo con la superficie interna **116** del tubo **112**, de tal manera que el fármaco del sistema de matriz se difunde desde el sistema de matriz y a través de la pared del tubo **112** *in vivo*. La segunda luz **122**, en esta realización, incluye el marco de retención elástico **110** localizado en la misma. La primera y la segunda luz **114, 122** están alineadas longitudinalmente, con los tubos **112** y **120** acoplados entre sí, o formados integralmente juntos, en una región de las superficies exteriores de los tubos, a lo largo de sus longitudes. Los tubos comparten una estructura de pared en esta región. Puede considerarse que el tubo **120** está conectado a la superficie exterior **118** del tubo **112**. También se contemplan otras configuraciones. Por ejemplo, el tubo **112** puede unirse al tubo **120** en puntos discretos y separados o espaciados de él en otros puntos.

20 Como se muestra en la **FIG. 2** se ilustra otra realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones. El dispositivo de administración de fármacos **200** incluye un cuerpo alargado **202** que tiene una primera estructura tubular elástica, o tubo, **212** que define una primera luz **214** llena con un sistema de matriz **224** y una segunda estructura tubular elástica, o tubo, **220** que define una segunda luz **222**. El sistema de matriz **224** incluye un fármaco disperso en silicona (u otro polímero biocompatible flexible) y generalmente está en contacto directo con la superficie interna **216** del tubo **212**, de tal manera que el fármaco del sistema de matriz se difunde desde el sistema de matriz y a través de la pared del tubo **212** *in vivo*. La segunda luz **222**, en esta realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, incluye el marco de retención elástico **210** localizado en la misma. La primera y la segunda luz **214, 222** están alineadas longitudinalmente, con los tubos **212** y **220** acoplados entre sí, o formados integralmente juntos, en una región de la superficie interior **216** del tubo **212** y la superficie exterior del tubo **220**, a lo largo de sus longitudes. Los tubos comparten una estructura de pared en esta región.

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

30 En realizaciones, puede ser deseable que un dispositivo intravesical posea una forma de retención enrollada elásticamente deformable sin el uso de un alambre elástico, tal como uno hecho de níquel y otra aleación superelástica u otro material. Esto puede lograrse en una de varias maneras diferentes que incluyen curar una silicona (u otro polímero elástico biocompatible) mientras el material tiene la forma de retención enrollada deseada, donde la silicona curada tiene suficiente, pero no demasiada, resistencia a la deformación elástica. En una realización particular de un dispositivo intravesical, la silicona se selecciona para que tenga un alto valor de durómetro.

35 Como se usa en la presente, el término "durómetro alto" significa de Shore 75 A a Shore 88 A. Por ejemplo, en el sistema matriz puede usarse una silicona de durómetro alto si la silicona es compatible con el fármaco de interés. En realizaciones en las que el fármaco es incompatible con la silicona de durómetro alto, la silicona de durómetro alto puede incluirse en el dispositivo intravesical en una región separada del fármaco, por ejemplo, en su

propia luz del dispositivo.

En un caso, puede usarse una silicona de durómetro bajo en un sistema de matriz de fármaco en una parte del dispositivo, mientras que se proporciona una silicona de durómetro más alto (y alto) en una parte separada del dispositivo para impartir la propiedad de retención de forma deseada.

Las FIGS. 3 y 4 ilustran el dispositivo 300 y el dispositivo 400, respectivamente, en donde los sistemas de matriz de fármaco 324, 424 son efectivos por sí mismos para impartir la función de retención de forma en espiral elástica del dispositivo 300, 400. Los cuerpos alargados 302, 402 incluyen sistemas de matriz 324, 424, respectivamente, que están formados por un fármaco y una silicona adecuada (u otro material polimérico elástico biocompatible) para desplazar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, por ejemplo, una silicona de durómetro alto. Las luces 322 y 422 pueden usarse para albergar temporalmente un marco de retención elástico durante el curado de la silicona. En una realización particularmente ventajosa, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, las luces 322 y 422 se llenan con aire u otro gas biocompatible y luego se sellan en sus extremos. El gas atrapado facilita la flotabilidad del dispositivo en la orina en la vejiga, lo que puede ayudar a la retención del dispositivo en la vejiga y posiblemente promover aún más la tolerancia o la inadvertencia del dispositivo por parte del paciente.

Las ventajas y desventajas relativas de los dispositivos 300 y 400 son como las descritas anteriormente para los dispositivos 100 y 200. En otra realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, no mostradas, se omiten las luces 322 y 422 (y las estructuras de pared que definen estas luces).

En la FIG. 5 se muestra otra realización de un dispositivo de administración de fármacos. El dispositivo de administración de fármacos 500 incluye un cuerpo alargado 502 formado por un sistema de matriz 524 (por ejemplo, fármaco disperso en matriz de silicona) y tiene una estructura de tubo anular elástica 512 que se extiende a lo largo de la longitud del cuerpo alargado. La estructura de tubo anular define una luz 514 que se extiende entre extremos opuestos, a través de una parte intermedia, del cuerpo alargado 502. Un marco de retención elástico 510, como un alambre de nitinol, está dispuesto en la luz 514. En una realización alternativa, el marco de retención elástico 510 se reemplaza con una silicona de durómetro alto curada en una forma de retención en espiral.

La FIG. 6 ilustra otra posible variación del dispositivo de administración de fármacos 500 que se muestra en la FIG. 5. El dispositivo de administración de fármacos 600 incluye un cuerpo alargado 602 formado por un sistema de matriz 624 (por ejemplo, fármaco disperso en matriz de silicona) que tiene una estructura de tubo anular elástica 612 que se extiende a lo largo de la longitud del cuerpo alargado. La estructura de tubo anular define una luz 614 que se extiende entre extremos opuestos, a través de una parte intermedia, del cuerpo alargado 602. Un marco de retención elástico 610, como un alambre de nitinol, está dispuesto en la luz 614. El dispositivo de administración de fármacos 600 incluye además una capa de pared exterior 626 que cubre por lo menos la parte intermedia del cuerpo alargado 602. La capa de pared exterior 626 es elásticamente deformable con el sistema de matriz 624 y puede ser una estructura de tubo anular, por ejemplo formada de silicona, poliuretano u otro material elastomérico permeable al agua y los fármacos. El espesor y la composición de la capa de la pared exterior pueden seleccionarse para facilitar la fabricación del sistema de matriz, para controlar la liberación del fármaco, o ambos.

En algunas realizaciones no cubiertas por el alcance de las reivindicaciones, se omite el marco de retención elástico. Las FIGS. 7 y 8 se muestran ejemplos de tales dispositivos. En la FIG. 7, el dispositivo de administración de fármacos 700 incluye un cuerpo alargado 702 formado por un sistema de matriz 724 (por ejemplo, fármaco disperso en matriz de silicona) y tiene una estructura de tubo anular elástica 712 que se extiende a lo largo de la longitud del cuerpo alargado. La estructura de tubo anular define una luz 714 que se extiende entre extremos opuestos, a través de una parte intermedia, del cuerpo alargado 702. De manera similar, en la FIG. 8, el dispositivo de administración de fármacos 800 incluye un cuerpo alargado 802 formado por un sistema de matriz 824 (por ejemplo, fármaco disperso en matriz de silicona) y tiene una estructura de tubo anular elástica 812 que se extiende a lo largo de la longitud del cuerpo alargado. La estructura de tubo anular define una luz 814 que se extiende entre extremos opuestos, a través de una parte intermedia, del cuerpo alargado 802. El dispositivo de administración de fármacos 800 incluye además una capa de pared exterior 826 que cubre por lo menos la parte intermedia del cuerpo alargado 802. La capa de la pared exterior 826 es elásticamente deformable con el sistema de matriz 824 y puede ser una estructura de tubo anular, por ejemplo formada de silicona, poliuretano u otro material elastomérico permeable al agua y al fármaco.

En estas realizaciones, no cubiertas por el alcance de las reivindicaciones, los sistemas de matriz 724 y 824 pueden estar formados por un fármaco y una silicona adecuada (u otro material polimérico elástico biocompatible) para desplazar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, por ejemplo, una silicona de durómetro alto. En tales casos, las luces 714 y 814 pueden usarse para albergar temporalmente un marco de retención elástico durante el curado de la silicona. En una realización particularmente ventajosa, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, las luces 714 y 814 se llenan de aire u otro gas biocompatible y luego se sellan en sus extremos. El gas atrapado facilita la flotabilidad del dispositivo en la orina en la vejiga, lo que puede ayudar a la retención del dispositivo en la vejiga y posiblemente promover aún más la

tolerancia o la inadvertencia del dispositivo por parte del paciente.

En algunas realizaciones, no cubiertas por el alcance de las reivindicaciones, el fármaco seleccionado por una u otra razón puede no ser adecuado para dispersarse en una silicona de durómetro alto. En tales casos, puede ser deseable proporcionar un dispositivo de administración de fármacos en el que la silicona de durómetro alto se encuentre en un compartimento separado del compartimento que contiene el fármaco, fármaco que puede estar o no en un sistema de matriz. En las FIGS. 9 y 10 se ilustran ejemplos de tales dispositivos.

En la FIG. 9 se muestra una realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, de dicho dispositivo de administración de fármacos. El dispositivo de administración de fármacos 900 tiene un cuerpo alargado 902 que incluye tres luces 914, 922, 930 que se extienden en la misma dirección entre los extremos del cuerpo alargado. La primera luz 914 está definida en parte por una primera estructura tubular elástica o tubo 912 y en parte por una segunda estructura tubular elástica o tubo 920. La primera luz 914 está cargada con un sistema de matriz 924 (por ejemplo, fármaco disperso en matriz de silicona). La segunda luz 922 está definida por el segundo tubo 920 y está cargada con una silicona adecuada 928 (u otro material polimérico elástico biocompatible) para desplazar los dispositivos en una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, por ejemplo, una silicona de durómetro alto. En una realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, la silicona 928 tiene un valor de durómetro mayor que el del material de matriz del sistema de matriz 924. El primer y el segundo tubo 912 y 920 están acoplados entre sí, o formados integralmente juntos, en una región a lo largo de sus longitudes. La tercera luz 930 está definida en parte por una tercera estructura tubular elástica, o tubo, 932, que también está acoplado o formado integralmente junto con los tubos 912 y/o 920 en una región a lo largo de sus longitudes, conectados en una posición fuera de los anillos de los tubos 912 y 920. En la realización ilustrada, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, los tubos 912, 920 y 932 comparten una estructura de pared en la misma región. La tercera luz 930 puede usarse para albergar temporalmente un marco de retención elástico durante el curado de la silicona 928. En una realización particularmente ventajosa, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, la luz 930 se llena con aire u otro gas biocompatible y luego se sella en sus extremos. El gas atrapado facilita la flotabilidad del dispositivo en la orina en la vejiga, lo que puede ayudar a la retención del dispositivo en la vejiga y posiblemente promover aún más la tolerancia o la inadvertencia del dispositivo por parte del paciente.

La FIG. 10 ilustra otra realización, no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, de un dispositivo de administración de fármacos que tiene tres luces. El dispositivo de administración de fármacos 1000 tiene un cuerpo alargado 1002 que incluye tres luces 1014, 1022, 1030 que se extienden en la misma dirección entre los extremos del cuerpo alargado. La primera luz 1014 está definida en parte por una primera estructura tubular elástica o tubo 1022 y en parte por una segunda estructura tubular elástica o tubo 1020. La primera luz 1014 está cargada con un sistema de matriz 1024 (por ejemplo, fármaco disperso en matriz de silicona). La segunda luz 1022 está definida en parte por el segundo tubo 1020 y en parte por una tercera estructura tubular, o tubo, 1032. La segunda luz 1022 está cargada con una silicona adecuada 1028 (u otro material polimérico elástico biocompatible) para desplazar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, por ejemplo, una silicona de alto durómetro. En una realización, la silicona 1028 tiene un valor de durómetro mayor que el material de matriz del sistema de matriz 1024. El primero, el segundo y el tercer tubo 1012, 1020 y 1032 están acoplados entre sí, o formados integralmente juntos, en una o más regiones a lo largo de sus longitudes, con el tubo 1032 conectado en una posición dentro del anillo de los tubos 1012 y 1020.

La tercera luz 1030 puede usarse para albergar temporalmente un marco de retención elástico durante el curado de la silicona 1028. En una realización particularmente ventajosa, la luz 1030 se llena con aire u otro gas biocompatible y luego se sella en sus extremos. El gas atrapado facilita la flotabilidad del dispositivo en la orina en la vejiga, lo que puede ayudar a la retención del dispositivo en la vejiga y posiblemente promover aún más la tolerancia o la inadvertencia del dispositivo por parte del paciente.

Cuando los dispositivos 900 y 1000 funcionan *in vivo*, el fármaco se difunde desde el sistema de matriz 924, 1024 y a través de la pared del tubo 912, 1012, que está formado por un material elastomérico permeable al agua y al fármaco. En una realización alternativa no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, el sistema de matriz 924, 1024 se reemplaza con fármaco en otra forma, que puede no incluir un material de matriz.

Por ejemplo, el fármaco puede estar en forma de polvo o en una forma moldeada, como una película, que puede insertarse en la luz.

En el funcionamiento de las realizaciones del dispositivo mostradas en las FIGS. 5-8, el fármaco se difunde desde la superficie cilíndrica de los sistemas de matriz (y en el caso de los dispositivos de las FIGS. 6 y 8, también se difunde a través de una capa de pared exterior). Con algunos fármacos y sistemas de matriz, puede ser deseable aumentar el área superficial del sistema de matriz para alterar las características de liberación del fármaco. Sin embargo, los dispositivos, particularmente los dispositivos intravesicales destinados a insertarse a través de la uretra, tienen limitaciones de tamaño general. Por consiguiente, los sistemas de matriz pueden diseñarse con un área superficial exterior aumentada sin aumentar la dimensión máxima de la sección transversal. Los ejemplos no

limitativos de dichos cuerpos alargados no cilíndricos se ilustran en las **FIGS. 11-13**, no cubiertos por el alcance de las reivindicaciones.

El dispositivo **1102** está formado por un sistema de matriz **1124** que incluye una luz **1114** que se extiende entre los extremos del cuerpo alargado. El dispositivo **1202** está formado por un sistema de matriz **1224** que incluye una luz **1214** que se extiende entre los extremos del cuerpo alargado. El dispositivo **1302** está formado por un sistema de matriz **1324** que incluye una luz **1314** que se extiende entre los extremos del cuerpo alargado. Se prevén otras formas. La luz **1114, 1214, 1314** puede contener un marco de retención, un gas atrapado o una silicona adecuada (u otro material polimérico elástico biocompatible) para desplazar los dispositivos a una forma de retención enrollada con una constante de resorte suficiente, por ejemplo, una silicona de durómetro alto. Los dispositivos **1102, 1202, 1302** opcionalmente pueden incluir además una capa de pared exterior (no mostrada) sobre el sistema de matriz **1124, 1224, 1324**.

La longitud del cuerpo alargado de los dispositivos descritos anteriormente puede seleccionarse dependiendo de una variedad de factores que incluyen el sitio específico de despliegue, la vía de inserción, el fármaco, el régimen de dosificación y la aplicación terapéutica del dispositivo. En una realización, el cuerpo alargado tiene una longitud de 10 cm a 15 cm. En la presente invención, el material polimérico usado para formar el cuerpo alargado es elástico o flexible para permitir mover el dispositivo entre una forma relativamente enderezada y una forma de retención. El cuerpo alargado está formado por un material o materiales elásticos que tienen el módulo necesario o la constante de resorte requerida para desplazar el dispositivo a una forma de retención.

Sistema de matriz

El sistema de matriz incluye uno o más fármacos dispersos en una silicona u otro material de matriz polimérico elastomérico biocompatible adecuado. El sistema de matriz puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. La cantidad de fármaco en el sistema de matriz puede variar. En una realización, el fármaco está presente en el sistema de matriz en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% en peso. Por ejemplo, puede estar entre el 5% y el 20% o entre el 5% y el 15% en peso del sistema matriz. También son posibles cantidades mayores o menores de fármaco dependiendo, por ejemplo, del fármaco y del material polimérico.

Material de matriz

En una realización preferida, el material de matriz polimérico elastomérico biocompatible se selecciona para que sea uno que pueda mezclarse con el fármaco y fijar su forma (por ejemplo, curar) sin ningún efecto perjudicial o uno insignificante sobre el fármaco. Los ejemplos no limitativos incluyen siliconas y poliuretanos. En una realización preferida, la silicona u otro material de matriz polimérico elastomérico biocompatible es uno que puede curarse a o cercana a la temperatura ambiente, por ejemplo, de aproximadamente 15° C a aproximadamente 30° C. En otra realización, que puede ser adecuada con algunos fármacos, la silicona u otro material de matriz es uno que puede curarse a una temperatura de aproximadamente 15° C a aproximadamente 65° C o menos.

En una realización preferida, la silicona u otro material de matriz polimérico elastomérico biocompatible se cura usando un sistema de curado de platino, que ventajosamente no produce extraíbles, en comparación, por ejemplo, con un sistema de curado de peróxido.

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

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

En realizaciones en las que el cuerpo alargado incluye una o más estructuras de pared, por ejemplo, tubos, las estructuras de pared pueden estar formadas por el mismo material polimérico elástico o uno diferente que el material de matriz descrito anteriormente. En las realizaciones en las que se coloca una estructura de pared sobre el fármaco o el sistema de matriz, de tal manera que la liberación del fármaco al paciente debe pasar a través de la

estructura de pared o una parte de la misma, entonces la estructura de pared está formada preferiblemente por un material permeable al agua y al fármaco. En una realización preferida, la pared o paredes que definen una o más luces en el cuerpo alargado están formadas de silicona.

5 Fármaco

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

10 El fármaco puede dispersarse en el material de matriz polimérico elastomérico biocompatible en una variedad de formas. Puede estar en forma de polvo o gránulos, por ejemplo. El fármaco y el material de matriz polimérico elastomérico biocompatible pueden mezclarse usando cualquier proceso y equipo adecuados conocidos en la técnica. El fármaco puede dispersarse en el material de matriz polimérico elastomérico biocompatible homogénea o heterogéneamente.

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

20 En una realización, los dispositivos proporcionan alivio del dolor al paciente. Pueden usarse una variedad de agentes anestésicos, agentes analgésicos y combinaciones de los mismos. En realizaciones, el dispositivo administra uno o más agentes anestésicos. El agente anestésico puede ser un análogo de la cocaína. En realizaciones, el agente anestésico es una aminoamida, un aminoéster o combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos de aminoamidas o anestésicos de clase amida incluyen articaína, bupivacaína, carticaína, cincocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaina, ropivacaína y trimecaína. Los ejemplos representativos de anestésicos de tipo éster o aminoéster incluyen amilocaina, benzocaína, butacaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometicaína, dimetocaína, hexilcaína, laroacaína, meprilcaína, metabutoxicaína, ortocaína, piperocaína, procaína, proparacaína, propoxicaína, proximetacaína, risocaína y tetracaína. Estos anestésicos típicamente son bases débiles y pueden formularse como una sal, como una sal de clorhidrato, para hacerlos solubles en agua, aunque los anestésicos también pueden usarse en forma de base libre o de hidrato. También pueden usarse 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 la presente, solos o en combinación con un agente anestésico.

25 En ciertas realizaciones, el agente analgésico incluye un opioide. Los ejemplos representativos de agonistas opioides incluyen alfentanilo, aliprodina, alfafprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramina, dezocina, diampropomida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmelitiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipitetidina, isometadona, cetobemidona, levofanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalfolina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Se contemplan otros fármacos opioides como agonistas de receptores opioides mu, kappa, delta y de nocicepción.

30 Los ejemplos representativos de otros agentes analgésicos adecuados incluyen agentes como alcohol salicílico, clorhidrato de fenazopiridina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina y naproxeno.

35 En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se usa para tratar afecciones inflamatorias como cistitis intersticial, cistitis por radiación, síndrome de vejiga dolorosa, prostatitis, uretritis, dolor posquirúrgico y cálculos renales. Los ejemplos no limitativos de fármacos específicos para estas afecciones incluyen lidocaína, 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

del mismo. Para los cálculos renales, el fármaco o fármacos pueden seleccionarse para tratar el dolor y/o promover la disolución de los cálculos renales.

Otros ejemplos no limitativos de fármacos que pueden usarse en el tratamiento de la IC incluyen antagonistas de anticuerpos monoclonales (**MAB**) del factor de crecimiento nervioso, como Tanezumab, y moduladores de los canales de calcio alfa-2-delta, como PD-299685 o gabapentina.

Otros tratamientos contra el cáncer intravesical incluyen moléculas pequeñas, como apaziquona, adriamicina, AD-32, doxorrubicina, doxetaxel, epirrubicina, gemcitabina, HTI-286 (análogo de hemiasterlina), idarrubicina, ácido y-linolénico, mitozantrona, meglumina y tiotepa; moléculas grandes, como macrófagos activados, células T activadas, EGF-dextrano, HPCdoxorrubicina, IL-12, IFN-a2b, IFN-γ, α-lactoalbúmina, adenovector p53, TNFα; combinaciones, como epirubicina + BCG, IFN + farmarrubicina, doxorrubicina + 5-FU (oral), BCG + IFN y toxina pertussis + cistectomía; células activadas, como macrófagos y células T; infusiones intravesicales como IL-2 y doxorrubicina; quimiosensibilizadores, como BCG+antifirinolíticos (ácido parametilbenzoico o ácido aminocaproico) y doxorrubicina+verapamil; agentes de diagnóstico/imagenología, como hexilaminolevulinato, ácido 5-aminolevulínico, yododexiuridina, HMFG1 Mab+Tc99m; y agentes para la gestión de la toxicidad local, como formalina (cistitis hemorrágica).

En una realización, el dispositivo de administración de fármacos se usa 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, beta bloqueantes, narcóticos y fenazopiridina, entre otros.

El dispositivo de administración de fármacos puede usarse, por ejemplo, para tratar la incontinencia, la frecuencia o la urgencia urinaria, incluyendo la incontinencia de urgencia y la incontinencia neurógena, así como la trigonitis. Los fármacos que pueden usarse incluyen agentes anticolinérgicos, agentes antiespasmódicos, agentes antimuscarínicos, agonistas -2, alfa adrenérgicos, anticonvulsivos, inhibidores de la captación de norepinefrina, inhibidores de la captación de serotonina, bloqueadores de los canales de calcio, abridores de los canales de potasio y relajantes musculares. Los ejemplos representativos de fármacos adecuados para el tratamiento de la incontinencia incluyen oxibutinina, S-oxibutinina, emepronio, verapamilo, imipramina, flavoxato, atropina, propantelina, tolterodina, rociverina, clenbuterol, darifenacina, terodilina, trospio, hiosciamina, propiverina, desmopresina, vamicamida, bromuro de clidinio, dicicloamina HCl, éster de aminoalcohol glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de mepenzolato, bromuro de metescopolamina, bromhidrato de escopolamina, bromuro de yotropio, fumarato de fesoterodina, YM-46303 (Yamanouchi Co., Japón), Ianperisone (Nippon Kayaku Co., Japón), inaperisone, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japón/Italia), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Japón), Z D-6169 (Zeneca Co., Reino Unido), y yoduro de estilonio.

En otra realización, el dispositivo de administración de fármacos se usa para tratar el cáncer del tracto urinario, como el cáncer de vejiga y el cáncer de próstata. Los fármacos que pueden usarse incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos o una combinación de los mismos. Los ejemplos representativos de fármacos que pueden ser adecuados para el tratamiento del cáncer del tracto urinario incluyen vacuna *Bacillus Calmette Guerin* (**BCG**), cisplatino, doxorrubicina, valrubicina, gemcitabina, complejo de pared celular micobacteriana-ADN (MCC), metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina, fluorouracilo, leuprolida, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida, un modulador de los receptores de estrógeno selectivo (es decir, un SERM, como el tamoxifeno), toxinas botulínicas y ciclofosfamida. El fármaco puede ser un agente biológico y puede comprender un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de TNF, un antileucina o similares. El fármaco también puede ser un inmunomodulador, como un agonista de TLR, incluyendo 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 de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) o un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), entre otros o combinaciones de los mismos. Otros ejemplos incluyen celecoxib, erlotinib, gefitinib, paclitaxel, polifenón E, valrubicina, neocarzinostatina, apaziquona, belinostat, mebutato de ingenol, urocidina (**MCC**), proxinium (VB 4845), BC 819 (BioCancell Therapeutics), hemocianina de lapa californiana, **LOR** 2040 (Lorus Therapeutics), ácido urocánico, OGX 427 (OncoGenex) y SCH 721015 (Schering-Plough). El tratamiento farmacéutico puede combinarse con una terapia de radiación o quirúrgica convencional dirigida al tejido canceroso.

En otra realización, el dispositivo de administración de fármacos se usa para tratar infecciones que afectan a la vejiga, la próstata y la uretra. Pueden administrarse antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antisépticos, antivirales y otros agentes antiinfecciosos para el tratamiento de tales infecciones. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de infecciones incluyen mitomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, metanamina, nitrofurantoína, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprima, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxzazol, eritromicina, doxiciclina, metronidazol, tetraciclina, kanamicina, penicilinas, cefalosporinas y aminoácidos.

En otras realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos se usa 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, progestinas exógenas, antiprogestágenos, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, danazol y AINE.

5 El dispositivo de administración de fármacos también puede usarse para tratar la vejiga neurogénica. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de la vejiga neurogénica incluyen analgésicos o anestésicos, como lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaina, articaína y ropivacaína; anticolinérgicos; antimuscarínicos como oxibutinina o propiverina; un vanilloide, como capsaicina o resiniferatoxina; antimuscarínicos como los que actúan sobre el receptor muscarínico de acetilcolina M3 (mAChR); antiespasmódicos que incluyen agonistas de GABAB 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 varias 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).

10
15 En una realización, el fármaco se selecciona de los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debida a hiperactividad neurológica del detrusor y/o detrusor poco obediente. Los ejemplos de estos tipos de fármacos incluyen fármacos relajantes de la vejiga (por ejemplo, oxibutinina (agente antimuscarínico con una actividad relajante muscular pronunciada y actividad anestésica local), propiverina, impratropio, tiotropio, trospio, terodilina, tolterodina, propantelina, oxifenciclimina, flavoxato y antidepresivos tricíclicos); fármacos para bloquear los nervios que inervan la vejiga y la uretra (por ejemplo, vanilloides (capsaicina, resiniferatoxina), toxina botulínica-A); o fármacos que modulan la fuerza de contracción del detrusor, el reflejo de la micción, la disinergería del esfínter del detrusor (por ejemplo, agonistas de GABAB (baclofeno), benzodiazepinas). En otra realización, el fármaco se selecciona de los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debida a deficiencia neurológica del esfínter. Los ejemplos de estos fármacos incluyen agonistas alfa adrenérgicos, estrógenos, agonistas beta adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina). En otra realización más, el fármaco se selecciona de los conocidos por facilitar el vaciado de la vejiga (por ejemplo, antagonistas alfa adrenérgicos (fentolamina) o colinérgicos). En otra realización más, el fármaco se selecciona de fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, diclomina), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo), alcaloides de tropano (por ejemplo, atropina, escopolamina), nociceptina/orfanina FQ y betanecol (por ejemplo, agonista de muscarina m3, éster de colina).

Marco de retención elástico

35 De acuerdo con la presente invención, el dispositivo de administración de fármacos incluye un alambre elástico, es decir, un marco de retención elástico, para desplazar el cuerpo alargado del dispositivo a una forma de retención enrollada.

40 El marco de retención elástico puede operarse para impartir elasticidad a la estructura del dispositivo, de tal manera que el dispositivo puede deformarse elásticamente entre una forma de retención y una forma relativamente enderezada. En una realización, el marco de retención elástico se desplaza (es decir, asume de manera natural) para tener una forma de retención enrollada, y puede manipularse en la forma relativamente enderezada para su inserción en el cuerpo, y luego vuelve a la forma de retención tras insertarlo en la vejiga u otra cavidad corporal en un paciente. El marco de retención elástico en la forma relativamente enderezada puede conformarse para su inserción en el cuerpo a través del canal de trabajo de un instrumento de despliegue como un catéter o un cistoscopio. Para lograr esta funcionalidad, el marco de retención elástico tiene un límite elástico, módulo, y/o constante de resorte seleccionada para impedir que el dispositivo adopte la forma relativamente enderezada una vez que se ha desplegado en el paciente. Tal configuración puede limitar o evitar la expulsión accidental del dispositivo desde el cuerpo bajo las fuerzas esperadas. Por ejemplo, el dispositivo puede quedar retenido en la vejiga durante la micción o la contracción del músculo detrusor. Varios ejemplos de marcos de retención elásticos se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos 2009/0149833 y la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos 2011/0152839.

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

60 En realizaciones, el marco de retención elástico puede tener una forma que tenga una constante de resorte suficientemente alta para retener el dispositivo dentro de una cavidad corporal, como la vejiga. Puede usarse un material de módulo alto o un material de módulo bajo. Especialmente cuando se usa un material de módulo bajo, el marco de retención elástico puede tener un diámetro y/o una forma que proporcione una constante elástica sin la cual el marco se deformaría significativamente bajo las fuerzas de la micción. Por ejemplo, el marco de retención elástico puede incluir uno o más devanados, bobinas, espirales o combinaciones de los mismos, diseñados específicamente para lograr una constante de resorte deseable, como una constante de resorte en el intervalo de aproximadamente 3 N/m a aproximadamente 60 N/ m, o más particularmente, en el intervalo de aproximadamente

3,6 N/m a aproximadamente 3,8 N/m.

Un marco de retención elástico que asume una forma de pretzel puede ser relativamente resistente a las fuerzas de compresión. La forma de pretzel consiste esencialmente en dos subcírculos, que tiene cada uno su propio arco más pequeño y que comparten un arco más grande común. Cuando la forma de pretzel se comprime por primera vez, el arco más grande absorbe la mayor parte de la fuerza de compresión y comienza a deformarse, pero con la compresión continuada, los arcos más pequeños se superponen y, posteriormente, los tres arcos resisten la fuerza de compresión. La resistencia a la compresión del dispositivo como un todo aumenta una vez que se superponen los dos subcírculos, impidiendo el colapso y vaciado del dispositivo cuando la vejiga se contrae durante la micción.

Otras características del dispositivo

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

En una realización, el dispositivo incluye por lo menos una parte o estructura radiopaca para facilitar la detección o visualización (por ejemplo, mediante imagenología por rayos X o fluoroscopia) del dispositivo por un practicante médico como parte del procedimiento de implantación, inserción o recuperación. En una realización, el dispositivo está construido, por lo menos en parte, de un material que incluye un material de relleno radiopaco, como sulfato de bario u otro material radiopaco conocido en la técnica. Puede usarse fluoroscopia durante el despliegue y/o la recuperación del dispositivo proporcionando imagenología precisa en tiempo real de la posición y orientación del dispositivo al practicante clínico que realiza el procedimiento.

Métodos para elaborar el dispositivo

Los dispositivos de acuerdo con la invención se elaboran ensamblando el fármaco y los materiales poliméricos elastoméricos biocompatibles y un marco de retención elástico.

En una realización no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, el método incluye proporcionar un tubo anular polimérico elástico alargado que tiene una luz alargada que se extiende entre los extremos del tubo; preparar un sistema de matriz fluida que comprende un fármaco disperso en un material de silicona (u otro material elastomérico o precursor adecuado); inyectar el sistema de matriz fluida en la luz alargada; formar el tubo polimérico alargado, con el sistema de matriz fluida en el mismo, en una forma de retención en la vejiga enrollada; y curar el sistema de matriz fluida en un sistema de matriz elástico sólido para desplazar el tubo alargado a la forma de retención en la vejiga enrollada. El tubo anular puede ser de silicona, producirse mediante un proceso de extrusión conocido en la técnica. La silicona del sistema matriz puede curarse a una temperatura de 15º C a 30º C, usando opcionalmente un sistema de curado de platino conocido en la técnica. También se conocen en la técnica otros materiales y sistemas de curado que pueden ser adecuados. El tubo polimérico elástico alargado puede incluir además una segunda luz alargada que se extiende a través del tubo. Esta segunda luz puede llenarse opcionalmente con un gas (por ejemplo, aire) y luego sellarse en sus extremos. La segunda luz también puede cargarse opcionalmente con un marco de retención elástico, como un alambre de nitinol u otro alambre superelástico, y luego sellarse para mantener el marco dentro del luz. En otra realización, la segunda luz puede llenarse con silicona de durómetro alto, sin el fármaco, que luego se cura en una forma sólida y elástica eficaz para desplazar el tubo alargado en la forma de retención en la vejiga enrollada, por ejemplo, cuando el sistema de matriz del fármaco no es por sí mismo tan eficaz.

En algunos aspectos, puede usarse un marco de retención elástico para mantener la forma del material de la matriz fluida, la forma de la silicona fluida (sin fármaco), o ambas, durante el curado del material de la matriz, la silicona u otro material elastomérico que proporcione la forma de retención enrollada. En aspectos particulares, el marco de retención elástico se inserta temporalmente en una luz separada, es decir, una que no contiene un material en proceso de curado. En otro aspecto, la forma del material fluido se mantiene durante el curado manteniéndolo temporalmente en un molde u otra estructura de soporte rígida. En la presente invención, un marco de retención elástico está asociado con el cuerpo alargado para desplazar el cuerpo alargado a una forma de retención enrollada.

En otra realización no cubierta por el alcance de las reivindicaciones, el método para elaborar un dispositivo de administración de fármacos intravesical incluye proporcionar un cuerpo de dispositivo que tiene un depósito de fármaco y un tubo polimérico elástico alargado que tiene un primer extremo, un segundo extremo opuesto y una parte intermedia entre los extremos, en donde la parte intermedia comprende la primera y la segunda luces alargadas que se extienden entre el primer y el segundo extremos; cargar un fármaco en la primera luz alargada; inyectar un material fluido de silicona en la segunda luz alargada; formar el tubo polimérico alargado, con la silicona

fluida en su interior, en una forma de retención de vejiga enrollada; y luego curar el material de silicona fluida en un material de silicona elástico sólido para desplazar el cuerpo del dispositivo a la forma de retención de la vejiga enrollada. El fármaco puede cargarse en la primera luz en forma fluidizada o en forma sólida. Una forma fluidizada puede solidificarse posteriormente dentro de la primera luz.

5 La formación de un marco de retención elástico puede incluir la formación de un alambre elástico a partir de, por ejemplo, una aleación superelástica o un material con memoria de forma y "programar" el alambre elástico para que adopte de manera natural una forma relativamente expandida. Puede usarse un tratamiento térmico para programar el alambre elástico para que asuma la forma expandida. Por ejemplo, el marco de retención elástico puede formarse formando el alambre elástico en una forma enrollada (por ejemplo, "pretzel") y tratando térmicamente el alambre elástico a una temperatura superior a 500° C durante un período de más de cinco minutos. En realizaciones, no cubiertas por el alcance de las reivindicaciones, en las que el marco de retención elástico comprende un elastómero de módulo alto, el paso de formar el marco de retención puede comprender formar uno o más devanados, bobinas, bucles o espirales en el marco para que el marco funcione como un resorte.

10 15 Por ejemplo, el marco de retención puede estar formado por extrusión, moldeo por inyección de líquido, moldeo por transferencia o moldeo por inserción, entre otros. Pueden usarse técnicas similares para formar un cuerpo alargado capaz de asumir una forma de retención sin estar asociado con un marco de retención.

20 25 Asociar el cuerpo alargado con el marco de retención elástico puede incluir insertar el marco de retención en una luz del cuerpo alargado o fijar la retención elástica desde una superficie exterior del cuerpo alargado mediante un adhesivo, una banda elástica o una sujeción mecánica.

30 35 Algunos pasos o subpasos del método para elaborar un dispositivo de administración de fármacos pueden realizarse en otros órdenes o simultáneamente.

Uso y aplicaciones de los dispositivos de administración de fármacos

40 45 En realizaciones no cubiertas por el alcance de las reivindicaciones, los dispositivos de administración de fármacos descritos en la presente se usan para administrar uno o más fármacos a un paciente con necesidad de ello. Como se usa en la presente, el término "paciente" se refiere principalmente a un adulto o niño humano, pero también puede incluir otros animales mamíferos adecuados, por ejemplo, en un ensayo preclínico o en atención veterinaria. Ventajosamente, los métodos permiten la administración local continua de uno o más fármacos en el cuerpo en cantidades terapéuticamente eficaces durante un período prolongado.

50 55 El dispositivo puede implantarse, insertarse o desplegarse en cualquier sitio deseado, incluyendo en la vejiga urinaria u otra cavidad o luz corporal de un paciente con necesidad de ello. Los dispositivos de administración de fármacos proporcionados en la presente también pueden configurarse para implantación subcutánea, intramuscular, intraocular, intraperitoneal y/o intrauterina. Posteriormente, el dispositivo puede liberar uno o más fármacos para el tratamiento de una o más condiciones, localmente a uno o más tejidos en el sitio de despliegue y/o regionalmente a otros tejidos distales al sitio de despliegue. Posteriormente, el dispositivo puede recuperarse, reabsorberse, excretarse o alguna combinación de los mismos. La invención se refiere a un dispositivo de administración de fármacos intravesical como se reivindica.

60 65 En un ejemplo no cubierto por el alcance de las reivindicaciones, el dispositivo se inserta en un paciente pasando el dispositivo de administración de fármacos a través de un instrumento de despliegue y liberando el dispositivo del instrumento de despliegue hacia el cuerpo. En los casos en los que el dispositivo se inserta en una cavidad corporal como la vejiga, el dispositivo adopta una forma de retención una vez que el dispositivo sale del instrumento de despliegue hacia la cavidad.

70 Una vez insertado, el dispositivo puede liberar el fármaco, por ejemplo, mediante la difusión del fármaco desde el sistema de matriz. El dispositivo puede proporcionar una liberación prolongada, continua, intermitente o periódica de una cantidad deseada de fármaco durante un período de tiempo predeterminado deseado. En realizaciones, el dispositivo puede administrar la dosis deseada de fármaco durante un período 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. En una realización, el fármaco se libera continuamente durante un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 30 días en una cantidad terapéuticamente eficaz. La tasa de administración y la dosificación del fármaco pueden seleccionarse dependiendo del fármaco que se administre y de la enfermedad o afección que se esté tratando.

75 80 En los casos en los que el dispositivo se inserta en la vejiga, el dispositivo puede desplegarse en un procedimiento independiente o junto con otro procedimiento urológico o de otro tipo o cirugía, 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.

85 90 En una realización, el dispositivo está configurado para la inserción intravesical para su uso en la

5 administración local de uno o más fármacos en la vejiga para tratar cistitis intersticial, cistitis por radiación, dolor pélvico, síndrome de vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga, vejiga neurógena, 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. El dispositivo desplegado en la vejiga también puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más fármacos a otros sitios genitourinarios dentro del cuerpo, como otras localizaciones dentro de los sistemas urológicos o reproductores del cuerpo, incluyendo 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.

10

15

En algunas realizaciones no cubiertas por el alcance de las reivindicaciones, el dispositivo de administración de fármacos se despliega 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. Dicha administración puede proporcionar una alternativa a la administración sistémica, que puede implicar efectos secundarios indeseables o dar como resultado una biodisponibilidad insuficiente del fármaco.

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

25 Ejemplo de referencia

1 - Fabricación de prototipo de dispositivo de silicona con forma de bobina

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

35

40 Ejemplo 2 - Fabricación de un dispositivo de administración de fármacos de silicona en forma de espiral

45 En un ejemplo profético, se repetiría el método descrito en el Ejemplo 1 excepto que el MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) y el MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA) se mezclarían cada uno con un fármaco para formar un sistema de matriz fluida antes de ser inyectado en la luz grande de los tubos de silicona. La estructura alargada elástica resultante que comprende un sistema de matriz de fármaco sería adecuada como dispositivo de administración de fármacos.

50 Ejemplo de referencia 3 - Fabricación de un prototipo de dispositivo de silicona en forma de espiral

55 Se formaron dos cuerpos de dispositivos diferentes a partir de tubos de silicona de doble luz. Cada uno de los tubos tenía una luz grande (con un diámetro interno de 2,64 mm) y una luz pequeña (con un diámetro interno de 0,51 mm). Los tubos tenían cada uno un espesor de pared de 0,2 mm y eran elásticamente deformables. Primero, se insertó un alambre de nitinol que tenía una forma enrollada bioovalada y un diámetro de aproximadamente 0,011 pulgadas (aproximadamente 0,27 mm) en cada luz pequeña para impartir una forma (enrollada) bioovalada a los tubos de silicona. Luego, la luz grande de los tubos de silicona de doble luz se llenó sustancialmente mediante inyección con silicona: una luz grande con MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) y la otra luz grande con MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA). Luego, la silicona inyectada se curó a 37° C durante aproximadamente 3 días con los tubos estando en la forma enrollada. Se observó cada tubo lleno con silicona curada y un alambre (forma de alambre) de nitinol con forma bioovalada poseía características mecánicas adecuadas para funcionar como un dispositivo intravesical.

60 Ejemplo 4 - Fabricación de un dispositivo de administración de fármacos de silicona que tiene una forma de alambre adyacente

65 En un ejemplo profético, se repetiría el método descrito en el Ejemplo 3 excepto que el MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) y el MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA) se mezclarían cada uno con un fármaco para formar un

sistema de matriz fluida antes de ser injectado en la luz grande de los tubos de silicona. La estructura alargada elástica resultante que comprende un sistema de matriz de fármaco sería adecuada como dispositivo de administración de fármacos.

5 Ejemplo de referencia 5 - Fabricación de un prototipo de dispositivo de silicona que tiene forma de alambre central

Se insertó un tubo de silicona con un diámetro interno de 0,020 pulgadas (aproximadamente 0,51 mm) y un diámetro externo de 0,037 pulgadas (aproximadamente 0,93 mm) en la luz de un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) sacrificial 90 (Zeus, Standard Wall Tubing) que tiene un diámetro de 0,118 pulgadas (aproximadamente 2,99 mm) y un espesor de pared de 0,020 pulgadas (aproximadamente 0,50 mm). Ambos extremos del tubo de silicona se extendían desde el tubo de PTFE. El espacio anular en la luz del tubo de PTFE fuera del tubo de silicona se llenó mediante inyección de silicona (MED-6015, NuSil, Carpinteria, CA), que luego se curó a 150° C durante 30 minutos o a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se retiró el tubo de PTFE cortando y pelando, dejando el tubo de silicona incrustado en el cuerpo definido por la silicona inyectada/curada. Luego, se insertó una forma de alambre de nitinol con forma bioovalada con un espesor de 0,011 pulgadas (aproximadamente 0,27 mm) en el tubo de silicona para impartir una forma enrollada a la estructura de silicona-silicona alargada.

20 Ejemplo 6 - Fabricación de un dispositivo de administración de fármacos de silicona que tiene una forma de alambre adyacente

En un ejemplo profético, se repetiría el método descrito en el Ejemplo 5 excepto que el MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) se mezclaría con un fármaco para formar un sistema de matriz fluida antes de inyectarse en el espacio anular en la luz del tubo de PTFE. La estructura alargada elástica resultante que comprende un sistema de matriz de fármaco sería adecuada como dispositivo de administración de fármaco.

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

30 Se usó un tubo de silicona de luz doble que tenía un diámetro interno de luz grande de 1,52 mm, un diámetro interno de luz pequeño de 0,51 mm y un espesor de pared de 0,2 mm para construir un prototipo de dispositivo elástico. Primero se insertó un alambre de nitinol con forma bioovalada con un espesor de 0,011 pulgadas (aproximadamente 0,27 mm) en la luz pequeña del tubo de silicona de doble luz, que impartía una forma de retención enrollada al tubo de silicona. Luego, la luz grande del tubo de silicona de doble luz se llenó mediante 35 inyección con silicona (MED-6019, NuSil, Carpinteria, CA) que tiene un durómetro de 75 Shore A. Luego la silicona inyectada se curó a 150° C durante aproximadamente 2 horas en la forma de retención enrollada. Luego, se retiró el alambre de nitinol de la luz pequeña, dejando el tubo de silicona en la forma de retención enrollada, desplazado por la silicona inyectada/curada.

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

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

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

50 En un ejemplo profético, se repetiría el método descrito en el Ejemplo 7 excepto 5 que el MED-6019 (NuSil, Carpinteria, CA) se mezclaría con un fármaco para formar un sistema de matriz fluida antes de inyectarlo en la luz grande del tubo de silicona. La estructura alargada elástica resultante que comprende un sistema de matriz de fármaco sería adecuada como dispositivo de administración de fármaco.

55 Las modificaciones y variaciones de los métodos y dispositivos descritos en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada anterior. Tales modificaciones y variaciones deben estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármacos intravesical (100, 500, 600) que comprende:
 - 5 un cuerpo alargado (102, 502, 602) formado por un sistema matriz (524, 624) de un fármaco disperso en un polímero elastomérico biocompatible, el cuerpo alargado (102, 502, 602) teniendo un primer extremo (104), un segundo extremo opuesto (106), y una parte intermedia (108) entre el primer y el segundo extremo (104, 106); y un marco de retención elástico (110, 510, 610) asociado con el cuerpo alargado (102, 502, 602) y eficaz para desplazar el cuerpo alargado (102, 502, 602) a una forma de retención enrollada.
 - 10 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el polímero elastomérico biocompatible comprende un poliuretano o una silicona.
 - 15 3. El dispositivo de la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero elastomérico biocompatible comprende silicona y el marco de retención elástico (110, 510, 610) comprende un alambre de nitinol u otro alambre superelástico.
 - 20 4. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde el alambre de nitinol u otro alambre superelástico está dispuesto dentro de una luz (122, 514, 614) a través del cuerpo alargado (102, 502, 602), la luz extendiéndose en una dirección desde el primer extremo hasta el segundo extremo.
 - 25 5. El dispositivo de la reivindicación 4, en donde la luz (514, 614) está definida por un tubo anular (512, 612) que está localizada dentro del sistema de matriz.
 - 30 6. El dispositivo (600) de la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero elastomérico biocompatible comprende silicona y el dispositivo comprende además una capa de pared exterior (626) que cubre por lo menos la parte intermedia, la capa de pared exterior (626) comprendiendo un material polimérico permeable al agua y al fármaco.
 - 35 7. El dispositivo de la reivindicación 6, en donde el marco de retención elástico (610) comprende un alambre de nitinol u otro alambre superelástico.
 - 40 8. El dispositivo de la reivindicación 7, en donde el alambre de nitinol u otro alambre superelástico está dispuesto dentro de una luz (614) que es adyacente al cuerpo alargado (602), la luz (614) extendiéndose en una dirección desde el primer extremo hasta el segundo extremo.
 - 45 9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde la luz (614) está definido por un tubo anular (612) que está formado del material polimérico permeable al agua y al fármaco.
 - 50 10. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el polímero elastomérico biocompatible es una silicona de durómetro alto.
 11. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el fármaco comprende del 1% en peso al 20% en peso del sistema de matriz.
 12. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el polímero elastomérico biocompatible comprende silicona y el dispositivo está adaptado para pasar a través de la uretra del paciente y en la vejiga urinaria del paciente.
 13. El dispositivo de la reivindicación 12, en donde el dispositivo está adaptado para deformarse elásticamente en una forma relativamente enderezada adecuada para el paso del dispositivo a través de la uretra y luego el dispositivo está adaptado para deformarse elásticamente en la forma de retención enrollada dentro de la vejiga urinaria.

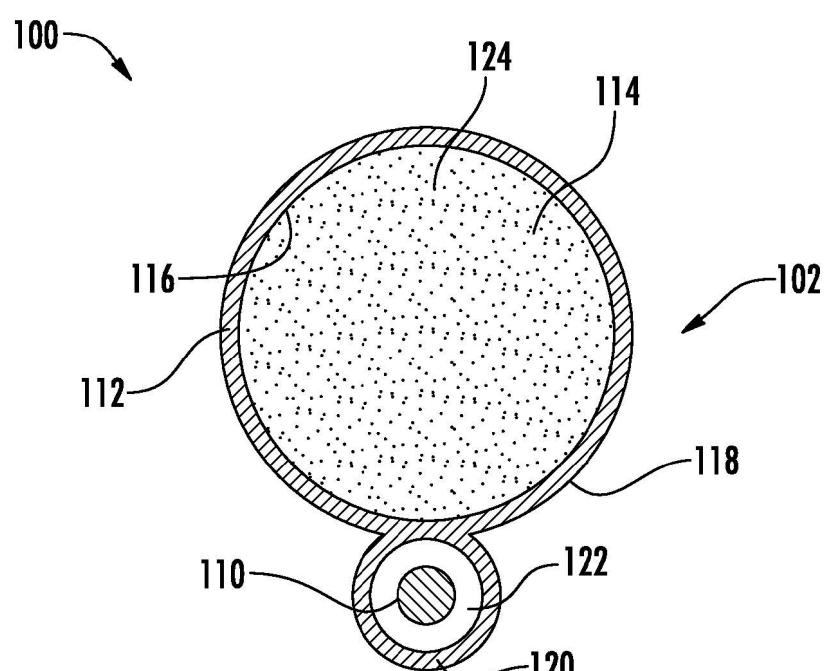
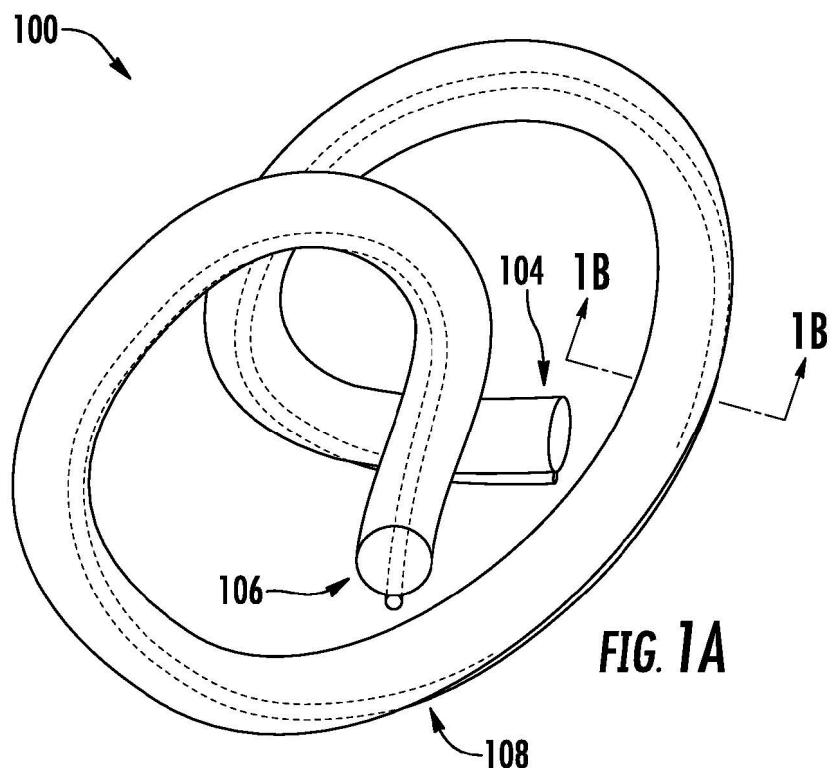
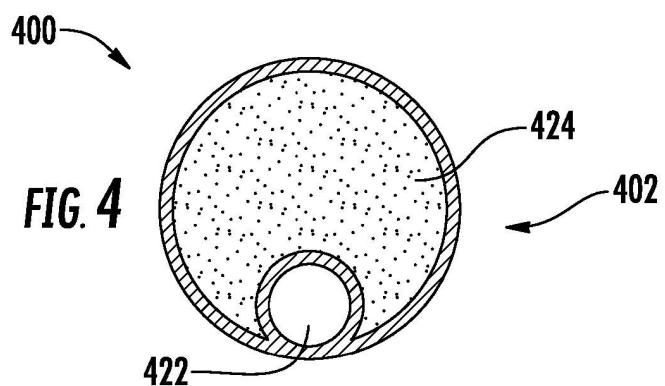
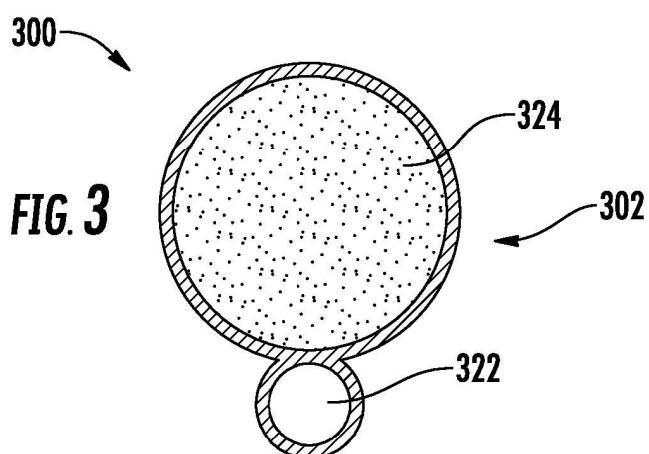
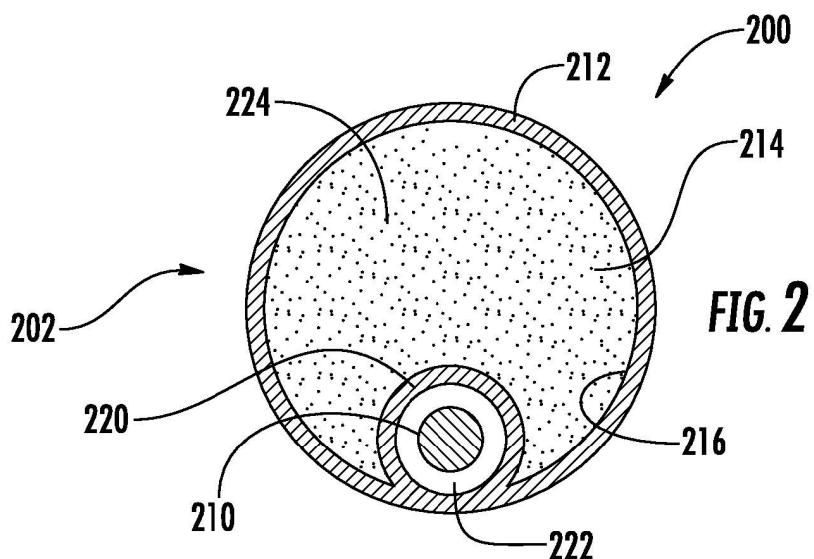


FIG. 1B



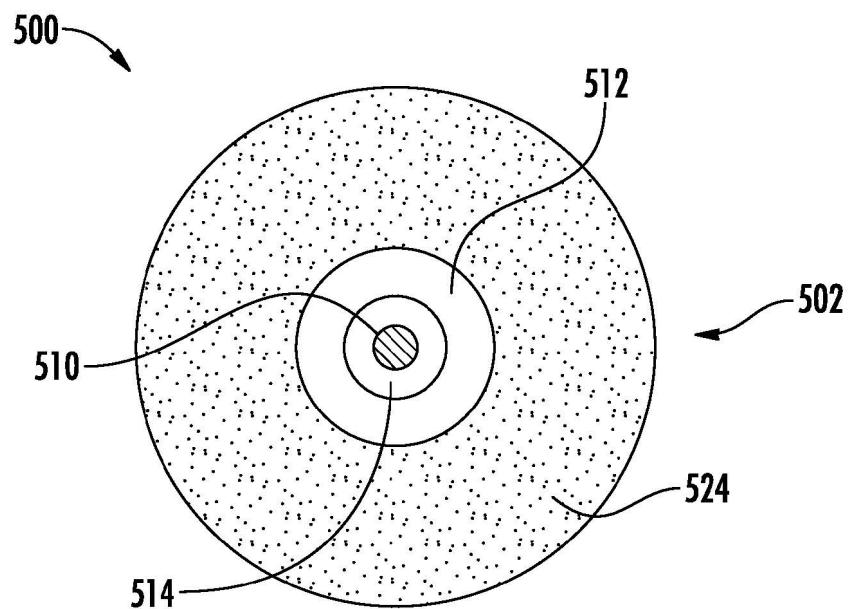


FIG. 5

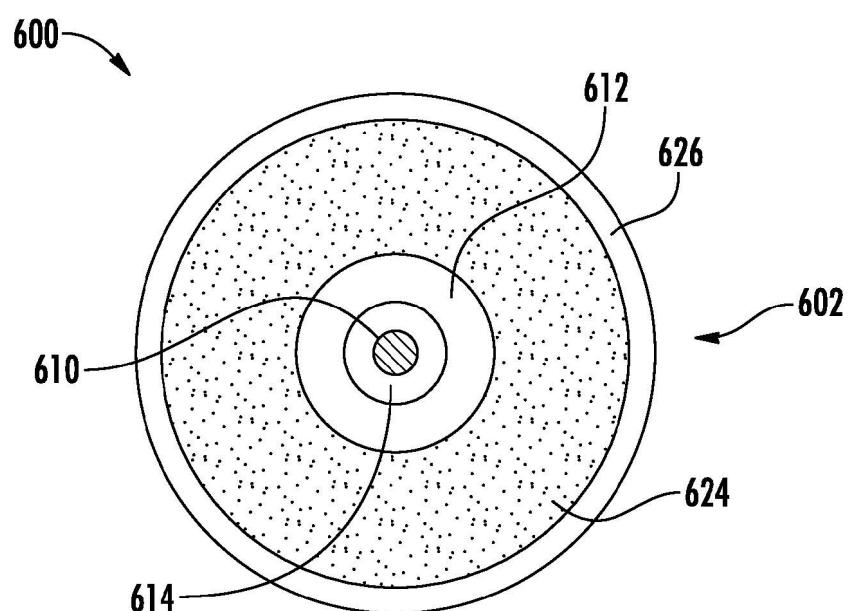


FIG. 6

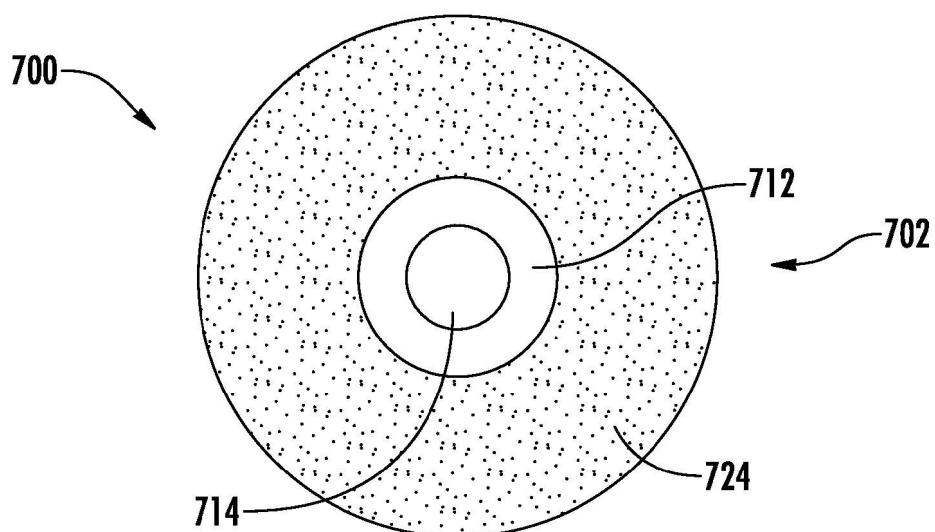


FIG. 7

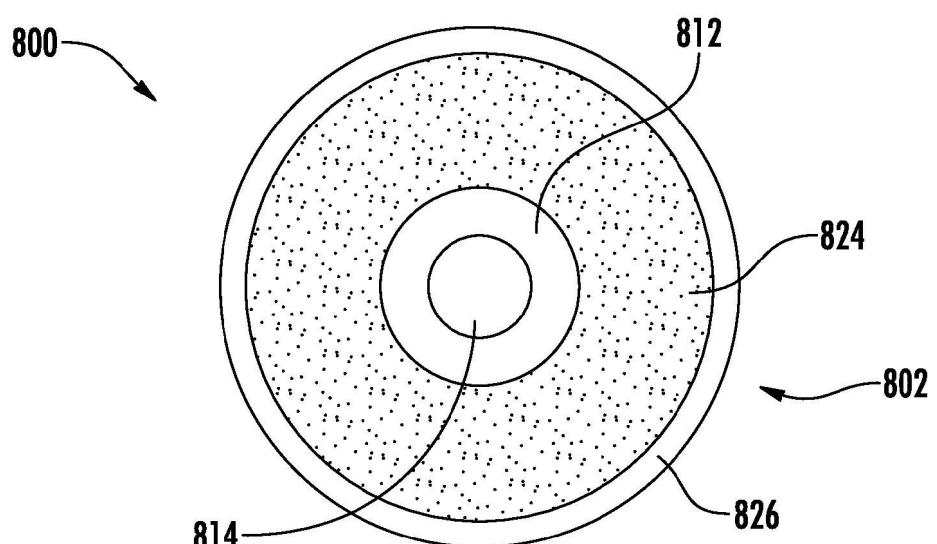


FIG. 8

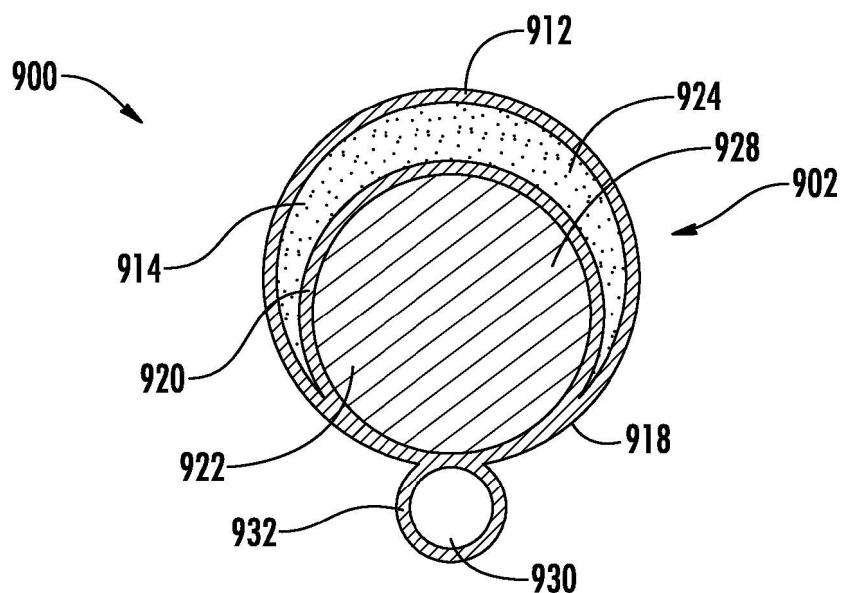


FIG. 9

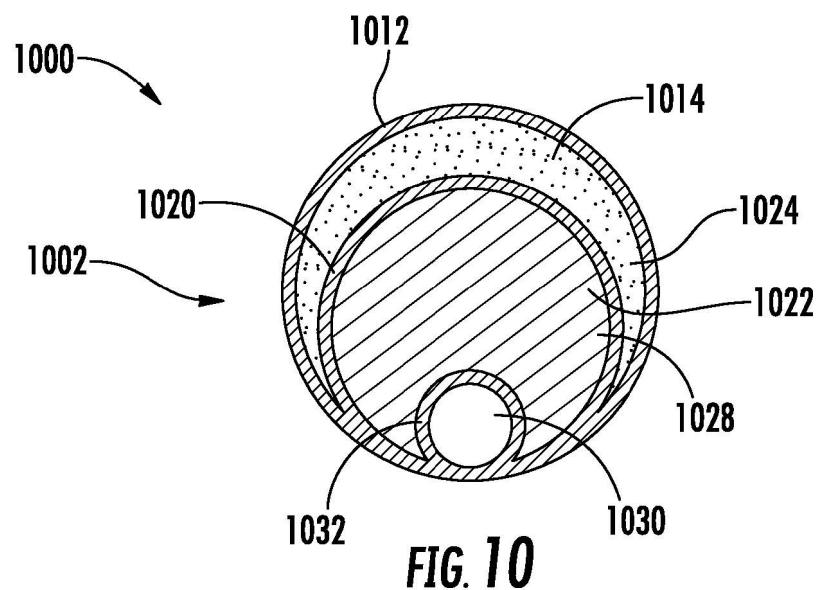


FIG. 10

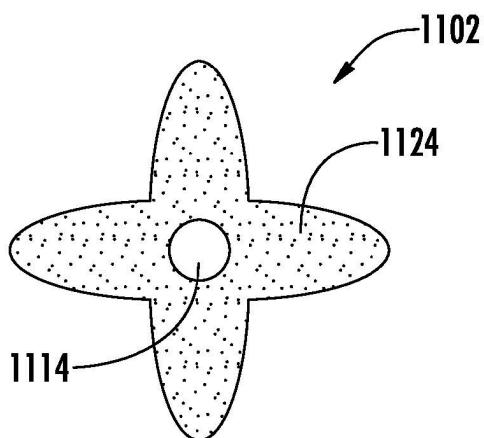


FIG. 11

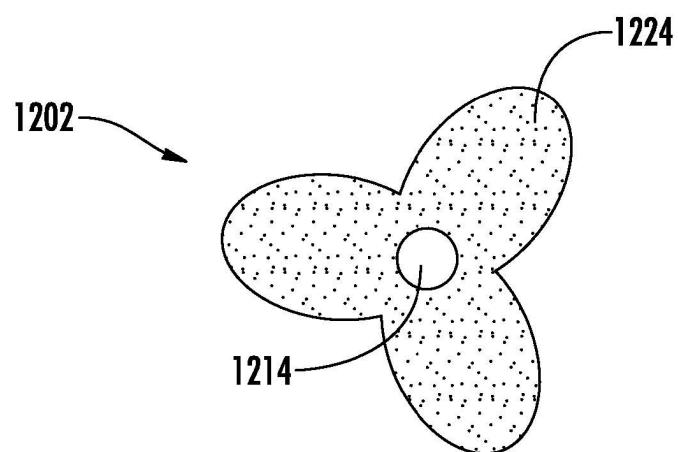


FIG. 12

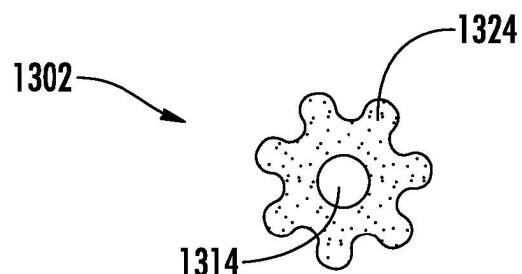


FIG. 13