

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 503**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)
A61B 8/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61N 1/30 (2006.01)
A61N 5/00 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2015** **PCT/IB2015/059898**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016** **WO16103190**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2015** **E 15872073 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022** **EP 3236838**

54 Título: **Administración local combinada de agentes terapéuticos utilizando dispositivos de intervención y por radiación**

30 Prioridad:

24.12.2014 US 201462096780 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2022

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT
CHAPEL HILL (100.0%)
100 Europa Drive, Suite 430
Chapel Hill, NC 27517, US**

72 Inventor/es:

**DESIMONE, JOSEPH;
TEPPER, JOEL E. y
BYRNE, JAMES**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 928 503 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

Administración local combinada de agentes terapéuticos utilizando dispositivos de intervención y por radiación

5 ANTECEDENTES

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente divulgación se refiere a una terapia de combinación que usa un sistema de administración de fármacos intervencionista y radioterapia, y más particularmente, a un sistema y método para facilitar la administración de diversas cargas, como, por ejemplo, agentes terapéuticos, a sitios objetivo del tejido corporal interno *in vivo*, en combinación con radioterapia.

Descripción de la técnica relacionada

15 **[0002]** Existen muchas técnicas para el tratamiento de tejidos enfermos, que incluyen fármacos terapéuticos (*p. ej.*, quimioterapia) y radioterapia. Además, existen muchas técnicas para la administración de fármacos, agentes terapéuticos y radioterapia al cuerpo. Los métodos tradicionales de administración de fármacos incluyen, por ejemplo, administración oral, administración tópica, administración intravenosa e inyecciones intramusculares, intradérmicas y subcutáneas. Con la excepción de la administración tópica que permite una administración más localizada de los agentes terapéuticos en un área particular del cuerpo, los métodos de administración de fármacos antes mencionados generalmente dan como resultado una administración sistémica del agente terapéutico en todo el cuerpo. En consecuencia, estos métodos de administración no son óptimos para el direccionamiento localizado de fármacos y agentes terapéuticos a tejidos corporales internos específicos.

25 **[0003]** Tanto la administración tradicional de fármacos como las técnicas tradicionales de radioterapia pueden tener una eficacia limitada en el tratamiento de tejidos con perfusión limitada, tales como tumores sólidos. Los entornos estromales densos y la vascularización deficiente impiden la difusión, lo que reduce la exposición del fármaco al tumor primario. La radioterapia normalmente somete el tejido objetivo, ya sea directa o indirectamente, a radiación ionizante, que interrumpe el crecimiento del tejido. En algunos casos, la radioterapia forma radicales libres a partir del oxígeno en el tejido para destruir las células objetivo; sin embargo, los tumores sólidos que carecen de suficiente vascularización suelen ser hipóxicos y no pueden producir los radicales libres necesarios para tratar el tumor. La radioterapia puede usarse en combinación con radiosensibilizadores, que aumentan la susceptibilidad del tejido a la radiación ionizante; sin embargo, debido a las limitaciones de difusión antes mencionadas, a menudo es difícil administrar radiosensibilizadores a tumores sólidos evitando al mismo tiempo el daño al cuerpo causado por la toxicidad sistémica. El documento US 2012/259153 A1 divulga sistemas para la administración combinada de braquiterapia y fármacos.

30 **[0004]** En consecuencia, sería deseable proporcionar un sistema y un método mejorados para el tratamiento de tejidos corporales que supere las limitaciones antes mencionadas dirigiendo selectiva y localmente la administración de varios fármacos y agentes terapéuticos en combinación con radioterapia para mejorar sinérgicamente la eficacia tanto del tratamiento farmacológico como radioterapias.

RESUMEN

45 **[0005]** Las necesidades anteriores y otras se satisfacen mediante aspectos de la presente invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 **[0006]** Para facilitar la comprensión de la presente descripción, ahora se hará referencia a los dibujos adjuntos, que no están necesariamente dibujados a escala.

55 **FIGS. 1A-1G** son dibujos esquemáticos de varias formas de realización de un sistema de administración que tiene un electrodo fuente y un contraelectrodo configurados para cooperar para formar un campo eléctrico para entregar una carga, de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 2 es una vista parcial de un sistema de suministro que tiene un electrodo fuente con una matriz de sondas, según una forma de realización alternativa de la presente divulgación;

FIG. 3 es una vista parcial de un sistema de suministro que tiene un electrodo fuente con una matriz de sondas, según otra forma de realización más de la presente divulgación;

60 **FIG. 4** es una vista parcial de un sistema de suministro de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación, que ilustra un electrodo fuente que tiene una pluralidad de elementos aislantes acoplados con él;

FIG. 5 es una vista parcial de un sistema de administración dispuesto dentro de un lumen de tejido, el sistema de administración que tiene una pluralidad de electrodos de fuente controlados independientemente y una pluralidad de miembros aislantes configurados para proporcionar zonas de entrega controladas para apuntar específicamente a sitios objetivo del lumen de tejido, según una forma de realización de la presente divulgación;

65 **FIG. 6** es una vista parcial de un sistema de suministro que emplea un dispositivo de catéter para colocar un

electrodo fuente, en donde el sistema de suministro incluye una pluralidad de electrodos fuente controlados independientemente y una pluralidad de miembros aislantes configurados para proporcionar zonas de administración controladas para el direccionamiento específico de sitios objetivo, según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 7 es una vista parcial de un sistema de suministro que tiene un electrodo fuente encapsulado por un depósito de matriz de polímero que tiene una carga contenida en él, según una forma de realización de la presente divulgación;

FIGS. 8A y 8B son vistas parciales de un sistema de suministro que tiene un electrodo fuente con al menos un elemento aislante acoplado con él, estando el electrodo fuente y al menos un elemento aislante encapsulados por un depósito de matriz de polímero que contiene una carga;

FIG. 9 es una vista parcial de un sistema de suministro que tiene una pluralidad de electrodos fuente controlados independientemente y una pluralidad de elementos aislantes dispuestos para proporcionar zonas de suministro controladas, en donde los electrodos fuente y los elementos aislantes están encapsulados en una matriz polimérica, según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 10 es una vista parcial de un sistema de administración que tiene un electrodo fuente dispuesto en serie entre un par de miembros expandibles configurados para ocluir un sitio objetivo, donde los miembros expandibles están en un estado relajado, según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 11 es una vista parcial del sistema de administración de la **FIG. 10**, que ilustra los miembros expandibles en un estado expandido para ocluir el sitio objetivo de modo que la entrega de una carga se limite al mismo;

FIG. 12 es una vista parcial de un sistema de administración que tiene un electrodo fuente que comprende un miembro de aguja de tubo hueco configurado para entregar una carga a un sitio objetivo del tejido corporal interno, de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación;

FIGS. 13A y 13B son vistas parciales de un sistema de administración que tiene un contraelectrodo colocado en varias orientaciones con respecto al electrodo fuente para dirigir la entrega de una carga a un sitio objetivo a ubicaciones *in vivo* predeterminadas;

FIG. 14 es una vista parcial de un sistema de suministro que tiene un dispositivo refrigerante que se extiende alrededor de un contraelectrodo para proporcionarle enfriamiento, teniendo el dispositivo refrigerante una porción de membrana dispuesta alrededor del contraelectrodo, según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 15 es una vista parcial de un sistema de suministro que tiene un dispositivo de refrigeración que se extiende alrededor de un contraelectrodo para proporcionarle refrigeración, en donde el contraelectrodo está dispuesto entre un elemento aislante y una parte de la membrana del dispositivo de refrigeración, según una forma de realización de la presente descripción.;

FIG. 16 es una vista parcial de un sistema de suministro que tiene un dispositivo refrigerante que se extiende alrededor de un contraelectrodo para proporcionar enfriamiento al mismo, teniendo el dispositivo refrigerante una abertura dispuesta en un extremo distal del mismo para permitir que salga una sustancia refrigerante;

FIG. 17A muestra vistas despiezadas y ensambladas de un sistema de administración de acuerdo con una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 17B muestra vistas despiezadas y ensambladas de un sistema de administración de acuerdo con una forma de realización de la presente descripción;

FIGS. 18A y 18B son vistas parciales del sistema de administración que se muestra en la **FIG. 17A** según una forma de realización de la presente divulgación;

FIGS. 19A y 19B son vistas parciales del sistema de administración que se muestra en la **FIG. 17B** según una forma de realización de la presente divulgación;

FIGS. 20A-D son vistas parciales del sistema de administración según una forma de realización de la presente divulgación;

FIGS. 21A-D ilustra los resultados experimentales de los parámetros del sistema de administración de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 22A es una ilustración de un modelo de cáncer de páncreas ortotópico según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 22B es una ilustración de un modelo de cáncer de mama ortotópico según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 23 ilustra los resultados experimentales del transporte de gemcitabina a través del tejido tumoral PDX en función de la corriente para 2 mA y 0 mA según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 24 ilustra los resultados experimentales del transporte de cisplatino a través de la piel humana en función de la corriente para 1 mA y 0 mA según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 25A ilustra los resultados experimentales del transporte de cisplatino en la piel murina según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 25B ilustra los resultados experimentales del transporte de cisplatino a través de la piel murina según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 26 ilustra resultados experimentales de gemcitabina administrada en un modelo PDX de cáncer de páncreas;

FIGS. 27A y 27B son vistas ampliadas 20X de tumores PDX que muestran tinción con hematoxilina y eosina en el momento de la operación y el pasaje 2 respectivamente de acuerdo con una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 28A es un ultrasonido 3D de alta resolución de un tumor según una forma de realización de la presente

descripción;

FIG. 28B ilustra los resultados experimentales de una comparación entre las medidas del volumen del tumor obtenidas con ultrasonografía 3D y con desplazamiento de acuerdo con una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 29A ilustra los resultados experimentales de las concentraciones de gemcitabina administradas en un tumor de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 29B ilustra los resultados experimentales de las concentraciones de gemcitabina liberadas en el plasma de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 29C ilustra los resultados experimentales de las distancias de transporte de gemcitabina en tumores PDX directamente después de la terapia de acuerdo con una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 30 ilustra los resultados experimentales de cisplatino administrado en un xenoinjerto ortotópico de células SUM149 de cáncer de mama de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 31 ilustra los resultados experimentales de cisplatino medido en la piel, el riñón, el ganglio linfático inguinal izquierdo y el ganglio linfático inguinal derecho según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 32A ilustra los resultados experimentales de la administración de solución salina y gemcitabina en un modelo PDX de cáncer de páncreas según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 32B es una tinción histológica de tumores para administración de solución salina y gemcitabina en un modelo PDX pancreático según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 33A ilustra resultados experimentales de cambios de peso corporal en ratones PDX según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 33B ilustra resultados experimentales de cambios de peso corporal en ratones singénicos T11 que incluyen radiación de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 33C ilustra resultados experimentales de cambios de peso corporal en ratones con xenoinjerto ortotópico SUM149 según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 33D ilustra resultados experimentales de cambios en el peso corporal en ratones singénicos ortotópicos T11 según una forma de realización de la presente descripción;

FIGS. 34A-F ilustran los valores de laboratorio pertinentes para el tratamiento con gemcitabina en un modelo PDX ortotópico de cáncer de páncreas según una forma de realización de la presente divulgación;

FIGS. 35A y 35B ilustran los resultados experimentales del tratamiento con cisplatino en xenoinjertos tumorales SUM149 según una forma de realización de la presente divulgación;

FIGS. 35C y 35D ilustran los resultados experimentales del tratamiento con cisplatino en modelos de cáncer de mama singénico T11 según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 36 representa imágenes de piel murina antes y después de cuatro semanas de tratamiento con dispositivo de acuerdo con una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 37 representa imágenes de tinción histológica de tumores para γ H2AX recolectados de ratones con xenoinjerto de células SUM149 24 horas después de un único tratamiento de acuerdo con una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 38 ilustra los resultados experimentales de la tinción con γ H2AX que se muestra en la **FIG. 37** según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 39 ilustra los resultados experimentales de la eficacia del cisplatino con aductos de platino-ADN y tinción de γ H2AX dentro del riñón en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama SUM 149 según una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 40 ilustra los resultados experimentales del tratamiento con cisplatino y/o radiación de acuerdo con una forma de realización de la presente divulgación;

FIG. 41 es una vista parcial de un dispositivo iontoforético implantable para la unión al páncreas canino según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 42 ilustra los resultados experimentales del tratamiento con gemcitabina de un páncreas canino según una forma de realización de la presente descripción;

FIG. 43A ilustra resultados experimentales de la cantidad de gemcitabina en páncreas canino después del tratamiento con gemcitabina según una forma de realización de la presente descripción; y

FIG. 43B ilustra los resultados experimentales de la distancia de transporte de gemcitabina fuera de un sistema de administración y dentro del tejido pancreático en modelos caninos según una forma de realización de la presente divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

[0007] Los números similares se refieren a elementos similares en todo el documento.

Breve descripción general

[0008] Las formas de realización de la presente divulgación están dirigidas a sistemas y métodos para tratar tejidos enfermos al proporcionar la administración local de tratamiento o agentes terapéuticos (denominados de otro modo en el presente documento como "carga") a ubicaciones específicas, incluidas las ubicaciones intracelulares, en combinación con tratamiento de radiación. Los sistemas de entrega local pueden entregar la carga a un sitio de destino en cantidades efectivas sin poner en peligro las células o los tejidos normales y así reducir o prevenir la aparición de efectos secundarios indeseables. Además, dichos sistemas de suministro pueden potenciar eléctricamente el suministro local de agentes de

tratamiento en los tejidos o células de la pared del cuerpo vivo. Estos sistemas están diseñados para apuntar a ciertas ubicaciones de tejidos y células y administrar los agentes de tratamiento directamente a esos lugares, mientras minimiza cualquier efecto sobre tejidos y células no objetivo. En combinación con el sistema de administración local, la radioterapia se puede usar en el sitio enfermo para ayudar en el tratamiento del tejido. En particular, las formas de realización están dirigidas a administrar un agente terapéutico local de manera sinérgica con radioterapia dirigida a un sitio enfermo particular mientras se minimizan los efectos sistémicos dañinos en el paciente. Un sistema de administración de fármacos intervencionistas y métodos asociados se describen en la Solicitud Provisional de Patente de EE. UU. Nº 61/1 55.880.

Sistema de administración de fármacos intervencionista

[0009] Las formas de realización del sistema de administración local pueden depender del transporte de especies cargadas y no cargadas bajo la influencia de un campo eléctrico localizado generado en el sitio de interés. El transporte general de especies cargadas y no cargadas se basa en tres fuerzas impulsoras características, que incluyen la difusión pasiva, la electroósmosis y la electromigración. La difusión pasiva implica el movimiento de una especie química de una región de alta concentración a un área de baja concentración. La electroósmosis es el movimiento de una especie de soluto a través de un flujo de solvente acompañado por el movimiento de una especie extraña cargada. La electroósmosis abarca el flujo de disolvente denominado hidroquinesis. La electromigración es el movimiento de una especie cargada a través de un campo eléctrico aplicado a un electrodo de polaridad opuesta. El transporte de una especie con carga neutra es impulsado únicamente por difusión pasiva y electroósmosis, mientras que todas las modalidades de transporte, difusión pasiva, electroósmosis y electromigración contribuyen al flujo de una especie cargada.

[0010] A este respecto, el sistema de administración local puede proporcionar un sistema de administración de fármacos intervencionista y métodos para la administración localizada de agentes terapéuticos en ubicaciones internas del cuerpo humano usando un campo eléctrico controlado. El sistema puede construirse para administrar los agentes específicamente al sitio de interés, mejorando la penetración del agente mientras limita el efecto sobre el tejido no objetivo. El sistema de administración puede diseñarse para administrar los agentes a través de modalidades de cirugía intravascular, intraperitoneal, mínimamente invasiva y cirugía endoscópica transluminal de orificio natural (NOTES). La acción del campo eléctrico puede controlarse mediante una fuente de alimentación programable o un generador de funciones. Mediante el uso de varios diseños de electrodos y configuraciones de ubicación, se puede lograr la entrega de carga altamente localizada y enfocada al tejido de interés. Las características generales de liberación controlada del sistema de administración pueden depender de la carga, el tamaño, la conductividad, la concentración y el pKa de las especies químicas y las nanopartículas, el pH del entorno circundante, la resistencia del sitio de interés, la corriente y el voltaje aplicados. diseño de electrodos y cantidad de iones extraños en el sitio de interés.

[0011] Las formas de realización del sistema de administración pueden implementarse en la administración de agentes terapéuticos para áreas tan diversas como aplicaciones oncológicas, pulmonares, gastrointestinales (GI) y neurológicas. En particular, el sistema de suministro local puede ser útil, pero no limitado a áreas para las que la radioterapia es un tratamiento viable, para combinar los efectos beneficiosos del suministro localizado de agentes terapéuticos con la radiación. Por ejemplo, las formas de realización encuentran aplicación en el campo de la oncología intervencionista para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, que pueden incluir, por ejemplo, cánceres de páncreas, cánceres de mama, cáncer de pulmón, cánceres de esófago, cánceres de vejiga, cánceres colorrectales, cánceres de hígado, metástasis hepáticas, cánceres de las vías biliares, cánceres renales, cánceres de cuello uterino, cánceres de próstata, cánceres de ovario, cánceres de tiroides, cánceres de útero y leucemia. En particular, puede ser ventajoso acceder al tejido de la médula ósea. Otras aplicaciones pueden cubrir enfermedades pulmonares, trastornos neurológicos y aplicaciones cardiovasculares.

[0012] En algunos casos, las formas de realización del sistema de suministro pueden emplear un enfoque que usa iontoforesis. Como se usa aquí, el término "iontoforesis" significa la migración de moléculas ionizables a través de un medio impulsado por un potencial eléctrico de bajo nivel aplicado. Este movimiento de moléculas mediado eléctricamente hacia los tejidos se superpone a los procesos de difusión dependientes del gradiente de concentración. Si el medio o tejido a través del cual viajan las moléculas también lleva una carga, se produce algún flujo electroosmótico. Sin embargo, generalmente, la tasa de migración de moléculas con una carga neta negativa hacia el electrodo positivo y viceversa está determinada por la carga neta de las moléculas en movimiento y el potencial eléctrico aplicado. La fuerza motriz también puede considerarse como repulsión electrostática. La iontoforesis generalmente requiere una corriente CC constante relativamente baja en el rango de aproximadamente 2-5 mA. El potencial aplicado para la iontoforesis dependerá de una serie de factores, como la configuración y la posición del electrodo en el tejido y la naturaleza y las características de carga de las moléculas que se administrarán. Por ejemplo, las formas de realización pueden usar iontoforesis para superar la alta presión hidrostática en algunos tejidos corporales, como tumores sólidos. Los dispositivos iontoforéticos localizados pueden superar las limitaciones de perfusión de los tumores sólidos administrando el tratamiento directamente en los tejidos objetivo de acuerdo con las formas de realización descritas en el presente documento.

[0013] En general, dicho sistema de administración puede usarse para administrar una carga que incluye, entre otros, agentes terapéuticos tales como moléculas de fármacos, proteínas, péptidos, anticuerpos, estructuras de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, nucleótidos, agentes de contraste y tintes (incluidos radiomarcadores, fluoróforos y especies magnéticas queladas), liposomas, micelas, nanopartículas, agregados multimoleculares (como, por ejemplo, albúmina/paclitaxel o Abraxane™) y combinaciones de los mismos, con o sin capacidades de carga y/o focalización. Las

moléculas pequeñas pueden incluir agentes quimioterapéuticos como agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides y terpenoides vegetales, alcaloides de la vinca, podofilotoxina, taxanos, inhibidores de topoisomerasa y antibióticos antitumorales, así como analgésicos y anestésicos locales. El sistema también puede incluir la entrega de profármacos, moléculas pequeñas y nanopartículas, en algunos casos con carga neutra antes de la entrega, que pueden cargarse o activarse posteriormente para liberar la carga en condiciones fisiológicas.

[0014] Además, el cargamento puede incluir moléculas iónicas pequeñas, ácidos nucleicos, proteínas, agentes terapéuticos, agentes de diagnóstico y agentes de formación de imágenes, así como nanopartículas orgánicas que pueden encapsular una amplia gama de agentes terapéuticos, de diagnóstico y de formación de imágenes. La carga podrá configurarse para transitar preferentemente en función de su tamaño, forma, carga y funcionalidad superficial; y/o liberar de forma controlada un agente terapéutico. Dichos cargos pueden incluir, entre otros, productos farmacéuticos de molécula pequeña, proteínas terapéuticas y de diagnóstico, anticuerpos, secuencias de ADN y ARN, agentes de formación de imágenes y otros ingredientes farmacéuticos activos. Además, dicha carga puede incluir agentes activos que pueden incluir, entre otros, analgésicos, agentes antiinflamatorios (incluidos los AINE), agentes anticancerígenos, antimetabolitos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, hemoderivados y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, corticosteroides, antitusígenos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico por imagen, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, proteínas terapéuticas, enzimas, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina y bifosfonatos paratiroideos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuales (incluidos los esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréticos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, xantinas y agentes antivirales. Además, la carga puede incluir un polinucleótido. El polinucleótido se puede proporcionar como un agente antisentido o una molécula de ARN de interferencia tal como una molécula de ARNi o ARNs para interrumpir o inhibir la expresión de una proteína codificada.

[0015] La carga también puede incluir, sin limitación, radiosensibilizadores como, por ejemplo, 1,2,4-benzotriazin-3-amina 1,4-dióxido (SR 4889) y 1,2,4-benzotriazin-7- amina 1,4-dióxido (WIN 59075), gemcitabina, los complejos de coordinación de platino (*p. ej.*, cis-diammino-platino (II) (cisplatino), cis-diamina-1, 1-ciclobutano dicarboxilato platino (II) (carboplatino), cis-[(1R,2R)-1,2-ciclohexanodiamina-N,N'] [oxalato(2-)-O,O'] platino (oxaliplatino)), las fluoropirimidinas (*p. ej.*, 5-fluorouracilo, fluorodesoxiuridina).

[0016] Otra carga puede incluir, sin limitación, agentes de formación de imágenes por RM; agentes de contraste; quelatos de gadolinio; agentes de contraste a base de gadolinio; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; antracenodionas, como mitoxantrona; ureas sustituidas, tales como hidroxurea; y supresores adrenocorticales, como mitotano y aminoglutetimida.

[0018] Las FIGS. 1-20 ilustran varias formas de realización y aspectos de un sistema de administración **100**. En general, el sistema de administración se proporciona para entregar una carga a, o a través de, un área localizada de un pasaje u otro tejido corporal interno para tratar el área localizada del conducto o el tejido con un efecto indeseable mínimo, si es que lo hay, sobre otros tejidos corporales. Dicho sistema puede implementarse por vía intraluminal, a través de orificios naturales o mediante cirugía mínimamente invasiva, de modo que el sistema pueda usarse *in vivo*. El sistema de administración **100** puede incluir generalmente un electrodo fuente, un contraelectrodo, un depósito para transportar una carga (*p. ej.*, un agente terapéutico) y/o un dispositivo de despliegue de electrodos.

[0018] Como se describió anteriormente, el aparato de entrega **100** que puede entregar carga iontoforéticamente a sitios objetivo para tratamiento localizado. En general, la tecnología de iontoforesis utiliza un potencial o corriente eléctrica a través de un sitio objetivo (*p. ej.*, una barrera semipermeable) para impulsar fijadores o fármacos iónicos (o fijar fijadores o fármacos no iónicos) en una solución iónica. La iontoforesis facilita el transporte del fijador o el fármaco a través del sitio objetivo y mejora la penetración en el tejido. En la aplicación de la iontoforesis, se utilizan dos electrodos, un electrodo fuente y un contraelectrodo (en algunos casos, los electrodos se pueden colocar en lados opuestos del sitio objetivo, aunque no se requiere tal configuración o arreglo), para desarrollar el flujo de corriente o potencial requerido. El posicionamiento de los electrodos se puede lograr usando un dispositivo de despliegue de electrodos **150**. El dispositivo de despliegue de electrodos **150** puede ser capaz de posicionar el electrodo fuente, el contraelectrodo y el depósito de tal manera que los agentes terapéuticos puedan administrarse por vía intravascular, intraperitoneal y modalidades de cirugía endoscópica transluminal por orificios naturales (NOTES). Algunas versiones del sistema de administración pueden emplear la técnica de iontoforesis inversa, en la que se puede extraer una molécula pequeña u otra sustancia del medio circundante. De esta manera, las sustancias tóxicas o los materiales de carga en exceso pueden eliminarse de los lugares *in vivo*.

[0019] En algunos casos, el dispositivo de despliegue de electrodos **150** puede comprender un dispositivo de catéter para ser desplegado *in vivo* utilizando la vía intravascular. En otras formas de realización, el dispositivo de despliegue de electrodos **150** puede comprender un dispositivo endoscópico para el despliegue a través de orificios naturales en el cuerpo. En otros casos, el dispositivo de despliegue de electrodos **150** puede comprender un dispositivo laparoscópico para una intervención quirúrgica mínimamente invasiva. En otras formas de realización, el dispositivo de despliegue de

electrodos **150** puede implantarse quirúrgicamente en una ubicación adecuada *in vivo*, como, por ejemplo, la cavidad peritoneal. En otros casos más, el dispositivo de despliegue de electrodos **150** puede implementar combinaciones de dos o más de las formas de realización enumeradas anteriormente. De acuerdo con algunas formas de realización, el dispositivo de despliegue de electrodos **150** puede ubicar el electrodo fuente, el contraelectrodo y/o el depósito en el sitio objetivo de interés mediante el uso de un sistema de formación de imágenes.

[0020] Las FIGS. 1-11 y 17-20 ilustran varias formas de realización de un electrodo fuente **200** implementado por el sistema de administración **100**. La fuerza repulsiva para impulsar la carga cargada a través del tejido del sitio objetivo se genera colocando el electrodo fuente **200** en o cerca del sitio objetivo de interés. El sistema de administración **100** puede incluir uno o más electrodos de fuente **200**. Al optimizar la ubicación y el perfil geométrico de los electrodos de fuente **200**, se puede lograr un control considerable sobre la profundidad de penetración, la dirección y el área general de entrega de la carga al sitio de destino. Los electrodos fuente **200** pueden configurarse como una sola sonda o una matriz de sondas compuesta, por ejemplo, de alambres delgados, láminas, mallas, gránulos, discos, stents, abrazaderas, puntas, clips, agujas, tubos huecos o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 1, el electrodo fuente **200** puede incluir una disposición de malla **225** (véanse también las FIGS. 1B, 1C y 18B) colocada de manera opuesta con respecto a un contraelectrodo **500**. De acuerdo con esta forma de realización, en algunos casos, el contraelectrodo **500** puede posicionarse, por ejemplo, en una superficie exterior del páncreas/órgano de interés. El electrodo fuente **200** que tiene la disposición de malla **225** también se puede colocar en la superficie exterior para cubrir un tejido objetivo específico como, por ejemplo, un tumor, como se muestra en la FIG. 1B.

[0021] En otra forma de realización, el electrodo fuente **200** de la disposición de malla **225** puede configurarse para recubrir parte o una porción del tejido objetivo (p. ej., una malla cónica que recubre la cola del páncreas, como se muestra en la FIG. 1C). En otros casos, el electrodo fuente **200** puede configurarse o disponerse como electrodos de lámina o de parche **235**, como se muestra en la FIG. 1D, en donde el depósito de fármaco **300** está acoplado al electrodo fuente **200**. El electrodo fuente de parche **235** puede configurarse como abrazaderas o puntas situadas en el extremo del dispositivo de despliegue de electrodos **150**, como, por ejemplo, un dispositivo endoscópico o laparoscópico, como se muestra en la FIG. 2, en donde una punta intermedia **208** puede incluir el electrodo de fuente de parche **235**. En este sentido, la configuración puede modificarse para desplegarse internamente mediante el dispositivo de despliegue de electrodos **150**, en donde la disposición de malla **225** puede reemplazarse por un dispositivo de stent **245** (que actúa como electrodo fuente **200**), como se muestra en la FIG. 1E, que se coloca dentro del conducto pancreático **20**, mientras que el contraelectrodo **500** se puede colocar dentro de una rama alternativa del mismo conducto o, alternativamente, el conducto biliar **25**, por ejemplo, como se muestra en la FIG. 1F. En algunos casos, el electrodo fuente puede incluir un depósito **300** acoplado o unido de otro modo al mismo para contener la carga que se administrará al sitio de destino. De esta manera, el depósito **300** y/o el tejido de interés pueden disponerse al menos parcialmente entre el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500**. El (los) electrodo(s) fuente **200** pueden fabricarse a partir de diversos materiales que incluyen, entre otros, metales conductores, como plata, cloruro de plata, platino, aluminio, o polímeros conductores como polipirrol, polianilina, poliacetileno o poli(3,4-etilendioxitiofeno). En algunos casos, tanto el electrodo fuente **200** como el contraelectrodo **500** pueden ser electrodos fuente de parche **235**, que pueden colocarse uno al lado del otro o de otro modo proximal en un órgano, tejido u otro sitio objetivo, como se muestra en la FIG. 1G. Es decir, la carga del depósito **300** puede penetrar en el sitio objetivo para alcanzar, por ejemplo, un tumor cuando se aplica el potencial de voltaje entre el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500**. Por supuesto, los electrodos fuente de parche **235** pueden estar en lados opuestos del órgano, tejido o sitio objetivo, o pueden configurarse apropiadamente de otro modo para entregar la carga al sitio objetivo.

[0022] De acuerdo con algunas formas de realización, el electrodo fuente **200** puede incluir una serie de sondas multifuncionales, que combinan funcionalidades de formación de imágenes y administración de fármacos, como se ilustra en las FIGS. 2 y 3. A este respecto, el uso de materiales paramagnéticos o radioopacos en el cuerpo de la sonda puede utilizarse con fines de formación de imágenes. En otros casos, los dispositivos de catéter pueden ser capaces de administrar simultáneamente agentes de formación de imágenes. Según otras formas de realización, se puede incorporar a la sonda para dispositivos endoscópicos la incorporación de una fuente de luz y una cámara. El sistema **100** de administración puede implementar varias combinaciones de tales sondas de formación de imágenes y de administración. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 2, la punta intermedia **208** puede incluir el elemento de electrodo **204**, mientras que las puntas exteriores **210**, **212** incluyen dispositivos de formación de imágenes y/o agentes capaces de ayudar con el posicionamiento del electrodo fuente **200**. Con referencia a la FIG. 3, el elemento de electrodo **204** puede estar rodeado radialmente por dispositivos de imagen **210** o agentes, otros electrodos fuente **200** u otros miembros de sonda, que pueden configurarse dependiendo de la ubicación del sitio objetivo dentro del cuerpo de un paciente.

[0023] En algunos casos, el electrodo fuente **200** puede tener una o más capas o miembros aislantes **250** unidos, conectados o acoplados de otro modo con el mismo. Los miembros aislantes **250** se proporcionan para conferir direccionalidad al perfil de transporte de la carga **60** con respecto al sitio de destino, como se muestra en la FIG. 4, que ilustra el electrodo fuente **200** dispuesto dentro de un lumen de tejido **50**. Es decir, el flujo de la carga se atenuará en correspondencia con las áreas aisladas del electrodo fuente **200**.

[0024] En este sentido, un electrodo fuente **200** parcialmente aislado puede ser para control sobre la administración dirigida a ubicaciones *in vivo* específicas. Es decir, al aislar una parte de la superficie del electrodo fuente, el control sobre el suministro a los sistemas de tejidos u órganos puede lograrse de una manera bien definida. A este respecto, la extensión

del transporte desde las secciones del sitio objetivo expuestas a las secciones no protegidas del electrodo fuente **200** puede ser mayor que la del transporte desde la región protegida o aislada del electrodo fuente **200**.

[0024] En algunos aspectos del sistema de administración, se puede proporcionar una pluralidad de electrodos de fuente **200**, donde cada electrodo de fuente **200** se controla de forma independiente con respecto a los otros electrodos de fuente **200**. De esta manera, el sistema de administración **100** se puede manipular para apuntar a varios sitios para la entrega de la carga **60**, como se muestra en la **FIG. 5**, que ilustra los electrodos fuente **200** dispuestos dentro de un lumen de tejido **50**. Es decir, al permitir un control independiente sobre los parámetros para el suministro iontoforético como corriente, voltaje y tiempo, se pueden crear zonas de suministro variables en distintos sitios dentro del mismo lumen de tejido. Además, los electrodos fuente **200** pueden terminar en varias longitudes para proporcionar más control sobre la entrega de la carga al sitio o sitios objetivo. Además, en algunos casos, la pluralidad de electrodos fuente **200** puede tener los miembros aislantes **250** dispuestos entre ellos y alrededor para designar también específicamente regiones de entrega **260** para la entrega de la carga **60** al sitio objetivo. De acuerdo con una forma de realización alternativa, los electrodos fuente pueden disponerse dentro del dispositivo de despliegue de electrodos **150**, como, por ejemplo, un dispositivo de catéter **350**, como se ilustra en la **FIG. 6**. El dispositivo de catéter **350** puede estar compuesto por una funda de polímero perforado **352**. Es decir, el dispositivo de catéter **350** puede tener una pluralidad de perforaciones **354** definidas de tal manera que la carga **60** pueda salir del dispositivo de catéter **350**. En una forma de realización particular, los electrodos fuente **200** terminan en diferentes longitudes y pueden ser alimentados independientemente de manera que las sondas puedan controlarse de forma variable. Los electrodos fuente **200** pueden incluir los miembros aislantes **250** dispuestos alrededor y entre los electrodos fuente **200** para formar zonas de suministro de carga sustancialmente alineadas con las perforaciones **354** del dispositivo de catéter **350**. En este sentido, la carga **60** puede alimentarse a través del catéter dispositivo **350** próximo al sitio objetivo en la porción terminal del dispositivo de catéter **350**, donde la carga **60** puede extraerse debido al campo eléctrico aplicado a través del electrodo fuente **200** y el contraelectrodo.

[0025] Haciendo referencia a la **FIG. 7**, en algunos casos, el electrodo fuente **200** (y/o el contraelectrodo) pueden estar encapsulados en un sólido gelatinoso, como, por ejemplo, una matriz polimérica blanda **280**, que evita lesiones por la inserción y extracción del electrodo fuente **200** (y/o el contraelectrodo). La matriz polimérica **280** también puede servir como depósito de carga **300** desde donde se pueden movilizar los agentes terapéuticos. Es decir, la carga **60** puede incorporarse en la matriz polimérica **280** de tal manera que, tras la activación del campo eléctrico, la carga **60** puede difundirse fuera de la matriz polimérica **280** y entregarse al sitio objetivo. Las **FIGS. 8A** y **8B** ilustran el electrodo fuente **200** que tiene uno o más elementos aislantes **250** dispuestos alrededor de modo que tanto el electrodo fuente **200** como los elementos aislantes **250** están encapsulados en la matriz polimérica **280**. La **FIG. 8A** muestra un solo elemento aislante **250** dispuesto longitudinalmente a lo largo del electrodo fuente **200** de modo que la carga **60** pueda dirigirse hacia el sitio objetivo. La **FIG. 8B** muestra una pluralidad de miembros aislantes **250** acoplados con el electrodo fuente **200** de manera que se definen varias regiones o zonas de entrega de carga para entregar la carga **60** a áreas específicas del sitio objetivo. A este respecto, puede haber una región o regiones **290** de carga agotada dentro de la matriz de polímero **280** y una región o regiones normales **295** en algún momento después de la actuación del campo eléctrico para conducir la carga **60** hacia el sitio objetivo.

[0026] La **FIG. 9** ilustra una forma de realización del sistema de administración **100** similar a la de la **FIG. 5**, en donde se puede proporcionar una pluralidad de electrodos de fuente **200** controlados independientemente de manera que se puedan apuntar varios sitios y/o regiones objetivo para la administración. Como se describió anteriormente, la longitud a la que terminan los electrodos fuente **200** puede alterarse y los miembros aislantes **250** pueden proporcionarse para controlar aún más la entrega de la carga **60**. En algunos casos, como se muestra en la **FIG. 9**, los electrodos fuente **200** y los elementos aislantes **250** pueden estar encapsulados en un sólido gelatinoso como, por ejemplo, la matriz polimérica **280** que lleva la carga **60** con ella. De esta manera, puede haber una región **290** de carga agotada dentro de la matriz polimérica **280** y una región normal **295** durante algún tiempo después de la activación del campo eléctrico para conducir la carga **60** hacia el sitio objetivo.

[0027] En una forma de realización, como se ilustra en las **FIGS. 10** y **11**, se puede usar un dispositivo de catéter, tal como, por ejemplo, un catéter de globo **400** que tiene un par de miembros expandibles **402** para administrar la carga **60** al sitio objetivo. El electrodo fuente **200** puede disponerse en serie entre el par de miembros expandibles **402**, que están configurados para ocluir un sitio objetivo. A este respecto, los miembros expandibles **402** pueden usarse para encerrar u ocluir un área intraluminal antes y/o después del electrodo fuente **200**, para limitar la entrega de la carga (p. ej., agente terapéutico) al área de interés. Es decir, los miembros expandibles **402** pueden estar en un estado relajado (**FIG. 10**) durante la colocación del catéter y/o el electrodo fuente **200** cerca del sitio objetivo. A partir de entonces, los miembros expandibles **402** pueden inflarse hasta un estado expandido (**FIG. 11**) para contactar un conducto u otro pasaje **410** para encerrar el sitio de destino de modo que la entrega de la carga se aisle del sitio de destino, limitando así la exposición de personas sanas, tejido a los materiales de carga. En una forma de realización, el sistema de administración **100** puede incluir miembros inflables **402**, como se muestra esquemáticamente en las **FIGS. 10** y **11**, que ilustran el extremo distal del dispositivo de catéter **400** con el elemento expansible **402** en sus estados relajado e inflado/expandido, respectivamente. El dispositivo de catéter **400** puede incluir un cable guía para colocar el dispositivo de catéter **400** cerca del sitio objetivo. El término catéter, tal como se utiliza en la presente solicitud, pretende incluir ampliamente cualquier dispositivo médico diseñado para su inserción en un conducto del cuerpo para permitir la inyección o extracción de fluidos, para mantener un conducto abierto o para cualquier otro propósito. En otros casos, se puede ocluir un área a tratar bloqueando o represando un área usando un globo o una cubierta de polímero o fibras (no mostradas).

[0028] Con referencia a la **FIG. 12**, la colocación de la carga, como las nanopartículas PRINT, se puede lograr usando un miembro de aguja de tubo hueco **500** que tiene una punta iontoforética para facilitar la distribución de las partículas en el sitio objetivo circundante (tejido). En tales formas de realización, la punta de la aguja puede representar el electrodo fuente **200**, mientras que el contraelectrodo se coloca interna o externamente al cuerpo para crear un potencial de voltaje cuando se activa una fuente de alimentación, como se describió anteriormente con respecto a las técnicas iontoforéticas. Tal técnica puede usarse para estados patológicos que incluyen cáncer (cerebro, próstata, colon, otros), inflamación, situaciones de 'rescate' de tejido dañado (*p. ej.*, cardio/neuro/vascular periférico), enfermedades oculares, rinitis y otras aplicaciones. Además, la porción de tubo hueco del miembro de aguja **500** puede servir como un depósito para la carga, donde el miembro de aguja **500** puede estar conectado a un miembro de puerto (no mostrado) ubicado externamente de tal manera que el depósito puede llenarse y/o recargarse externamente.

[0029] Con referencia a las **FIGS. 13A, 13B, 14, 15 y 16**, se pueden proporcionar uno o más contraelectrodos **500** con el sistema de suministro **100**, en donde el contraelectrodo **500** consta de una sonda de polaridad opuesta a la del electrodo fuente **200** que completa el circuito eléctrico del sistema. Es decir, al usar formas de realización del sistema de suministro para el suministro de fármacos mejorado iontoforéticamente, se usa un electrodo separado de polaridad opuesta al electrodo fuente **200** para generar el gradiente de potencial a través de la arteria u otro tejido corporal. En algunos casos, el contraelectrodo **500** se puede colocar en el interior o en el exterior del cuerpo, como en el cuerpo del paciente (normalmente la piel) y se puede unir usando cualquier medio conocido, como gelatina conductora de ECG. Es decir, la colocación del electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500** puede modificarse para adaptarse a la ubicación del tejido y al estado patológico a tratar. Por ejemplo, el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500** pueden colocarse internamente, externamente o uno interno y otro externo siempre que se pueda realizar la conexión eléctrica adecuada. Los electrodos colocados internamente pueden ser proximales o distales entre sí y con el tejido.

[0030] En algunos casos, como se muestra en las **FIGS. 13A y 13B**, el contraelectrodo **500** puede diseñarse para maximizar el movimiento de la carga (*p. ej.*, el agente terapéutico) hacia sí mismo y lejos del electrodo fuente **200** para promover distintas y variadas zonas de administración **550**. Es decir, la posición del contraelectrodo **500** puede manipularse para ejercer control sobre el suministro dirigido a ubicaciones *in vivo* específicas. Por ejemplo, como se muestra en la configuración de la **FIG. 13A**, el contraelectrodo **500** se puede colocar sustancialmente perpendicular con respecto al electrodo fuente **200**, mientras que, como se muestra en la configuración de la **FIG. 13B**, el contraelectrodo **500** puede colocarse concéntricamente alrededor del electrodo fuente **200**. Dichas configuraciones del contraelectrodo **500** pueden conducir a un transporte altamente direccional o bandas de transporte más anchas, dependiendo de la configuración y orientación con respecto al electrodo fuente **200**.

[0031] En algunos casos, el contraelectrodo **500** puede tener una porción de membrana selectiva de iones **502** para el movimiento de iones hacia y desde el contraelectrodo **500**. En algunos casos, el contraelectrodo **500** puede tener un dispositivo refrigerante **510** para usar con él para mantener la temperatura del contraelectrodo **500** y para minimizar el potencial de quemaduras en los tejidos, como se ilustra en las **FIGS. 14-16**. El dispositivo refrigerante **510** puede configurarse para permitir que una sustancia refrigerante **512** fluya al menos parcialmente alrededor del contraelectrodo **500**. En este sentido, la porción de membrana **502** puede colocarse para evitar que los iones que pueden ser parte de la sustancia refrigerante **512** interfieran con la carga, droga o material a depositar. En algunas formas de realización, el dispositivo refrigerante **510** puede incluir una estructura tubular perforada **514** que define una abertura **516** para permitir la liberación del refrigerante alrededor del contraelectrodo **500**, como se muestra en la **FIG. 16**. La sustancia refrigerante **512** puede ser, por ejemplo, agua, una solución electrolítica o una sustancia similar a un gel que tenga una alta capacidad térmica para mantener temperaturas más frías. Además de realizar una función de enfriamiento, la sustancia refrigerante **512** puede permitir un flujo continuo de electrolitos para una máxima transferencia de iones al tejido y mantener los niveles de pH alrededor del contraelectrodo **500**. También se puede utilizar una membrana gelatinosa alrededor del contraelectrodo **500**, para minimizar los cambios de pH que se producen en la superficie conductora y la interfaz del tejido. En una forma de realización particular, el contraelectrodo **500** puede disponerse entre el miembro aislante **250** y la porción de membrana **502** para mejorar el control de entrega de la carga al sitio objetivo.

[0032] Las formas de realización del sistema de administración pueden comprender además un depósito (véanse, por ejemplo, las **FIGS. 1, 6-9, 12 y 17-20**) configurado para almacenar o transportar la carga de manera que la carga pueda ser al menos parcialmente dispuesto entre el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500**. De esta manera, la carga puede interactuar con el campo eléctrico formado entre el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500** para ser entregado al sitio objetivo. El depósito se puede mantener como una solución, dispersión, emulsión o sólido gelatinoso, como se describió anteriormente con respecto a las **FIGS. 7-9**. El depósito atrapa la carga (*p. ej.*, el agente terapéutico) hasta la aplicación de un estímulo físico, químico o eléctrico. En una forma de realización, el depósito de carga se puede ubicar de forma remota desde el electrodo fuente **200** y se puede conectar al electrodo fuente **200** a través de un conducto hueco. En otra forma de realización, el depósito y el electrodo fuente **200** pueden diseñarse para ser un conjunto único. En cualquier caso, puede ser posible rellenar el depósito, ya sea de forma remota o después de cada uso. Pueden proporcionarse depósitos grandes, medianos y pequeños para permitir la direccionalidad y concentración de la carga (*p. ej.*, el agente terapéutico) distribuida al tejido de interés.

[0033] En una forma de realización particular, la cavidad intraperitoneal puede servir como depósito del fármaco. En este sentido, la cavidad peritoneal puede inundarse con una carga o fármaco de elección en un tampón apropiado. Los

electrodos fuente y contraelectrodo **200**, **500** pueden colocarse cerca del sitio objetivo del páncreas, como, por ejemplo, en un conducto pancreático y en una ubicación o ubicaciones apropiadas en el exterior del páncreas cerca del tumor. Pueden implementarse diversas disposiciones de los electrodos fuente y contraelectrodo de modo que la carga se posicione para interactuar con el campo eléctrico, tras su activación, para conducir la carga al sitio objetivo del páncreas. Es decir, uno, ambos o ninguno de los electrodos puede colocarse sustancialmente dentro del páncreas. Por ejemplo, ambos electrodos pueden colocarse en el exterior del páncreas y en lados opuestos del mismo. En un ejemplo particular, uno de los electrodos puede disponerse como una disposición de malla de alambre que puede colocarse sobre una superficie exterior del páncreas y hacer contacto con ella. A continuación, se puede aplicar una corriente para impulsar la carga (p. ej., fármaco o agente terapéutico) desde la cavidad peritoneal hasta el páncreas y el sitio del tumor. En otro caso, el depósito se puede implantar en la cavidad intraperitoneal de manera que el depósito se proporcione de manera remota desde el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500**.

[0034] Sin embargo, las formas de realización del sistema de administración también se pueden usar en asociación con otras cavidades del cuerpo, en donde al menos algunas de estas cavidades son cavidades corporales internas, mientras que otras no lo son. Por ejemplo, la carga puede administrarse a la cavidad craneal (cánceres cerebrales), la cavidad oral (cánceres de cabeza y cuello, cánceres de tiroides), la cavidad torácica o mediastino (cáncer de timo, cáncer de esófago, cánceres y enfermedades cardíacas), la cavidad pleural (cánceres de pulmón, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y sarcoidosis), la cavidad abdominopélvica o cavidad peritoneal (cáncer de páncreas, cánceres y metástasis de hígado, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, verrugas genitales, enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), cánceres y metástasis renales, cánceres de bazo y enfermedad de Hodgkin), y la cavidad pélvica (cáncer testicular, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cánceres de útero, sarcoma de Kaposi, cánceres colorrectales y cáncer de vejiga urinaria).

[0035] Con referencia a las **FIGS. 17-20**, algunas formas de realización del sistema de administración local utilizan un depósito circular o cilíndrico **300** que puede tener, por ejemplo, una cubierta de poliuretano o polidimetilsiloxano. Se puede colocar una membrana **600** sobre una abertura en el depósito **300** y puede ser, por ejemplo, una membrana de celulosa 14K semipermeable para permitir que el fármaco se suministre al tejido objetivo desde el depósito y mantener la presión dentro del depósito. El depósito **300** puede rodear el electrodo **200**, que puede estar en contacto directo con una solución de carga, y que puede tener un cable **605** para conducir electricidad al electrodo **200**. El depósito **300** también puede tener una entrada y una salida para el flujo continuo de carga a través del depósito, por ejemplo, a través de un tubo multiluminal **620** (mostrado en las **FIGS. 17A-19B**) o a través de líneas separadas de entrada **622** y salida **624** (mostrada en la **FIG. 20**). El tubo se puede conectar al depósito **300** usando ajuste a presión, abrazaderas, tubo termorretráctil **615** o cualquier otro medio de unión. Como se muestra en las **FIGS. 17-19**, el cable conductor **605** puede disponerse en el tubo multiluminal **620**. Las formas de realización del dispositivo de administración de fármacos pueden implantarse y/o unirse directamente al tejido objetivo, como el dispositivo que se muestra en la **FIG. 17A**. **FIGS. 18A, 18B** muestran vistas alternativas del dispositivo mostrado en la **FIG. 17A**. En algunas formas de realización, como las que se muestran en la **FIG. 17B**, un segundo tubo multiluminal **620** puede ayudar a la salida de la carga. El segundo tubo multiluminal **620** puede usarse en dispositivos transdérmicos, como el dispositivo que se muestra en la **FIG. 17B**. En algunas formas de realización, un primer y segundo tubo multiluminal **620**, como se muestra en la **FIG. 17B**, puede usarse para garantizar una concentración constante de fármaco en el electrodo haciendo fluir el fármaco a través del dispositivo. **FIGS. 19A, 19B** muestran vistas alternativas del dispositivo mostrado en la **FIG. 17B**. El depósito **300** y el sistema de flujo pueden permitir una concentración de fármaco constante alrededor del electrodo **200** y la eliminación de los subproductos de la reacción redox. La membrana de celulosa **600** puede minimizar el flujo incontrolado de fármaco fuera del sistema y puede ayudar a mantener la presión del fluido dentro del depósito **300** en combinación con el sistema de flujo. De manera similar, el contraelectrodo del sistema de suministro, como se analiza en este documento, también puede estar presurizado. La presurización puede permitir que el fármaco fluya a través de la membrana hacia el tumor objetivo.

[0036] El sistema de administración también puede incluir características de unión para asegurar el depósito **300** y/o el contraelectrodo al tejido objetivo. Por ejemplo, el dispositivo de administración puede incluir un anillo de metal **610** (que se muestra en la **FIG. 17A**) unido o incrustado en la superficie del depósito **300** para permitir que el dispositivo se suture al tejido. Alternativamente, el depósito **300** puede incluir puntos de anclaje **612** (que se muestran en la **FIG. 20**) para unir el dispositivo de administración al tejido objetivo. De manera similar, el contraelectrodo puede tener una característica de unión, como, por ejemplo, para permitir que se asegure al tejido objetivo para que la carga pueda fluir a través del tejido objetivo. Estas características de unión pueden usarse en formas de realización implantadas del dispositivo de administración o en formas de realización transdérmicas.

[0037] Para aplicar un potencial de voltaje a través del electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500**, el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500** están en comunicación eléctrica. A este respecto, el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500** están conectados a una fuente de alimentación (no mostrada). En algunos casos, la fuente de alimentación puede comprender una fuente de alimentación programable y un generador de funciones capaz de generar formas de onda tanto de corriente continua como de impulsos a varios voltajes y durante varios intervalos de tiempo. La fuente de energía puede generar la diferencia de potencial entre el electrodo fuente **200** y el contraelectrodo **500** necesaria para inducir la electromigración y la electroósmosis de la carga (p. ej., el agente terapéutico). Un generador de funciones permite la manipulación de la onda generada por la fuente de energía. Se pueden usar formas de onda cuadradas, triangulares, de diente de sierra, de varios pasos para conducir una corriente continua a través de la fuente y los contraelectrodos **200**,

500. En las formas de realización descritas en este documento, el sistema de administración de fármacos intervencionistas se puede conectar a controles externos fuera del organismo a ser tratado.

[0038] Como se describió anteriormente, las técnicas iontoforéticas descritas pueden adoptar un enfoque de adentro hacia afuera o de afuera hacia adentro para conducir la carga hacia el sitio objetivo del tejido. Es decir, pueden emplearse técnicas de iontoforesis inversa en todas las formas de realización descritas anteriormente en el presente documento. En este sentido, el electrodo fuente se puede colocar en el exterior de un conducto, órgano, tejido o sitio objetivo, mientras que el contraelectrodo se coloca dentro de un conducto, lumen, órgano, etc., de modo que la carga sea impulsada desde el exterior del sitio objetivo internamente hacia el sitio de destino.

Radioterapia

[0039] La radioterapia o la radiación pueden usarse en lugar de, o además de, administrar agentes terapéuticos al tejido objetivo. La radioterapia puede aplicar radiación de alta energía para dañar el ADN de un grupo objetivo de células y, por lo tanto, controlar el crecimiento de las células objetivo. Durante la radioterapia, el ADN puede dañarse y el crecimiento del tumor puede inhibirse por fotones o partículas cargadas que ionizan directa o indirectamente los átomos en la cadena de ADN. La radioterapia se usa típicamente para tratar condiciones malignas como, por ejemplo, varios tipos de cáncer. Sin embargo, la radioterapia puede también tener aplicaciones para condiciones no cancerosas y/o no malignas. La radioterapia se puede administrar con fines curativos, adyuvantes o paliativos, según el tipo y la gravedad de la afección que se esté tratando.

[0040] Con el fin de dirigirse a las células enfermas deseadas sin causar un daño colateral excesivo, se pueden usar diversas técnicas y métodos de terapia. Por ejemplo, la radioterapia puede administrarse externamente, irradiando el organismo tratado desde el exterior, o internamente, colocando una fuente de radiación dentro del organismo. Algunos métodos de radiación externa aplican fotones de alta energía o partículas cargadas para irradiar las células objetivo. La radiación de fotones puede ser generalmente rayos X de alta energía o rayos gamma en el rango de kilovoltios a megavoltios. Alternativamente, se pueden usar haces de electrones o partículas cargadas más pesadas, como haces de protones. Algunos tipos de radiación de haz externo utilizan uno o más aceleradores lineales para dirigir un haz de partículas al tejido objetivo. Una forma de realización puede utilizar un irradiador de haz externo. En algunas formas de realización, se puede usar cualquier tipo de terapia de haz externo para tratar el tejido enfermo, que incluye, entre otros, radioterapia convencional bidimensional o tridimensional, radioterapia conformada tridimensional, radiocirugía estereotáctica, radioterapia corporal estereotáctica, radioterapia de intensidad modulada, terapia de partículas, terapia Auger, radioterapia guiada por imágenes o tomoterapia.

[0041] Algunas formas de realización pueden usar métodos de tratamiento de radiación interna, como braquiterapia o terapia con radioisótopos. La braquiterapia implica la administración de una pequeña fuente de radiación dentro o cerca del tejido objetivo, mientras que la terapia con radioisótopos implica la administración de un radioisótopo en el cuerpo que está diseñado para acumularse en tejidos objetivo específicos. Algunas formas de realización adicionales pueden combinar radioterapia interna en un sistema de administración de carga local, como los dispositivos discutidos en este documento, para aplicar una combinación de quimioterapia y/o radiosensibilizador con el tratamiento de radiación interna.

[0042] Como se discutió anteriormente, algunos tipos de radioterapia, en particular la radiación ionizante escasa, tienen un efecto reducido sobre los tumores sólidos. Una de las causas de este efecto reducido puede ser la hipoxia dentro del tumor, que limita la capacidad de la radiación para generar radicales libres que dañen el ADN del tumor. El efecto de la radioterapia se puede aumentar aumentando el flujo de oxígeno en el tumor y/o aplicando un radiosensibilizador hipóxico antes o durante el tratamiento con radiación.

Terapia combinada

[0043] Para superar las limitaciones mencionadas anteriormente de las terapias farmacológicas y de radiación convencionales en el tratamiento de cánceres y otras enfermedades, la presente descripción utiliza una terapia combinada que incluye la administración iontoforética localizada de agentes terapéuticos y radioterapia. En algunas formas de realización, la radioterapia y la farmacoterapia local se administran sustancialmente de forma simultánea, dentro de las tolerancias normales del tratamiento. En algunas formas de realización adicionales o alternativas, la radioterapia y la terapia farmacológica local pueden administrarse consecutivamente entre sí. Como se discutió anteriormente, el sistema de administración de fármacos utilizado en la presente descripción permite que los agentes terapéuticos tales como, entre otros, diversos agentes citotóxicos, radiosensibilizadores y/u otros diversos tratamientos farmacológicos se dirijan y penetren en tejidos difíciles de tratar a la vez que limitan el efecto sobre el tejido no objetivo. Estos sistemas de administración de fármacos se pueden usar por vía transdérmica o se pueden implantar dentro del cuerpo de un paciente dependiendo del tejido objetivo. Por ejemplo, algunos cánceres de mama pueden tratarse con un dispositivo transdérmico y algunos cánceres de páncreas pueden tratarse con un dispositivo implantado. La administración mejorada de agentes terapéuticos puede combinarse sinérgicamente con radioterapia para mejorar el efecto general del tratamiento de ambas técnicas.

[0044] El suministro local puede lograrse con cualquiera de los sistemas de suministro de fármacos de intervención analizados anteriormente. El uso de estos sistemas de administración intervencionista permite la selección directa y

específica de tejidos que antes eran inaccesibles. En algunas formas de realización, los sistemas de administración de fármacos permiten una mejor penetración en el tejido objetivo utilizando técnicas iontoforéticas para introducir el tratamiento en el tejido objetivo. En algunas formas de realización, se pueden usar dispositivos iontoforéticos presurizados basados en depósitos, como se detalla anteriormente. Mediante la iontoforesis, el campo eléctrico local generado por el dispositivo puede superar las limitaciones de difusión de las terapias farmacológicas pasivas tradicionales y puede aplicar altas concentraciones de los fármacos al tejido objetivo. Tal método de administración puede ser particularmente útil para el tejido objetivo que tiene una presión hidrostática alta, como los tumores sólidos. Por ejemplo, debido a los entornos estromales densos y la vascularización deficiente, los tumores sólidos pueden tener una perfusión limitada. El sistema de administración de fármacos supera las dificultades de penetrar en tumores sólidos al tiempo que minimiza la toxicidad de tejidos no objetivo. Adicional o alternativamente, la piel del paciente puede perforarse (*p. ej.*, mediante abrasión o con microagujas) para mejorar aún más la aplicación de los fármacos al tejido objetivo.

[0045] El sistema de administración de fármacos de intervención analizado en el presente documento también puede permitir un mayor control de la dosificación además de una mejor penetración. Al colocar el sistema de administración directamente adyacente o dentro del tejido objetivo, el dispositivo puede aplicar los agentes terapéuticos directamente al tejido sin ser metabolizados primero por el cuerpo, lo que puede permitir una dosis concentrada más precisa. La presente descripción también puede mantener el control externo del dispositivo de administración intervencionista, lo que permite un mejor ajuste fino de la dosis aplicada. Al lograr una dosificación precisa del fármaco en el tejido objetivo, los efectos sinérgicos de la radiación pueden maximizarse mientras se minimiza la toxicidad sistémica.

[0046] Algunas formas de realización pueden usar la administración local y sistémica (*p. ej.*, intravenosa) de agentes terapéuticos, o ambas. Agregar un tratamiento sistémico con agentes terapéuticos puede aumentar la eficacia del tratamiento, pero también puede aumentar la toxicidad del tratamiento. En algunas formas de realización, el tratamiento sistémico puede usarse para tratar tumores y lesiones metastásicos. El uso del tratamiento local ya sea de forma independiente o junto con un tratamiento sistémico adicional, puede reducir el efecto tóxico de los agentes terapéuticos en tejidos no objetivo. Por ejemplo, en algunas formas de realización, dos fármacos diferentes pueden administrarse simultáneamente por iontoforesis, ya sea con el mismo dispositivo o con dispositivos diferentes. En algunas otras formas de realización, uno o más fármacos pueden administrarse iontoforéticamente mientras que uno o más fármacos adicionales se administran sistémicamente.

[0047] Como se ha descrito anteriormente, el tratamiento localizado permite amplificar aún más el efecto sinérgico de la radiación al reducir la exposición sistémica a los fármacos administrados. En algunas formas de realización, esto puede permitir que se apliquen concentraciones más altas de los tratamientos farmacológicos existentes a las células cancerosas o puede permitir que los tratamientos que anteriormente eran demasiado tóxicos para que se aplicara la exposición sistémica localmente para mejorar el tratamiento. El tratamiento localizado puede reducir los efectos secundarios de las vías tradicionales de administración y mantener la dosis del fármaco por debajo de su Dosis Máxima Tolerada para permitir un tratamiento más eficaz. Por ejemplo, FOLFIRINOX es una combinación citotóxica prometedor, pero con una aplicabilidad limitada debido a su mayor toxicidad sistémica, pero la administración localizada de FOLFIRINOX mediante el sistema de administración del fármaco puede facilitar el tratamiento del cáncer de páncreas en etapa tardía y minimizar la exposición sistémica.

[0048] En algunas formas de realización, se pueden combinar varios tipos de radiación con las técnicas de administración de fármacos locales y/o sistémicas mencionadas anteriormente. Por ejemplo, la radiación sistémica se puede aplicar en combinación con los tratamientos farmacológicos descritos en el presente documento. Adicional o alternativamente, la radiación externa y/o interna puede aplicarse sistémicamente o en un sitio objetivo en combinación con los tratamientos farmacológicos descritos en el presente documento.

[0049] La terapia de combinación se puede mejorar aún más mediante la aplicación local de fármacos que mejoran la eficacia del tratamiento de radiación. Estos radiosensibilizadores, como se describe en este documento, pueden mejorar los efectos de la radioterapia mientras tratan simultáneamente las propias células cancerosas. Como se discutió anteriormente, el sistema de administración de fármacos de intervención permite dosis más altas de fármacos más concentrados. En algunas formas de realización, se puede aplicar más radiosensibilizador o radiosensibilizadores más efectivos de lo que era posible anteriormente, lo que agrava el beneficio de la radioterapia al aumentar aún más la susceptibilidad del tejido objetivo a la radiación además de los beneficios terapéuticos del propio fármaco administrado localmente. En algunas formas de realización, aumentar la eficacia de la radioterapia puede permitir que se usen dosis más pequeñas de radiación, reduciendo así el daño al paciente mientras se mantiene el efecto terapéutico de la terapia de combinación. El uso combinado de radiosensibilizadores administrados localmente y la radioterapia utilizada en las formas de realización puede mejorar sinérgicamente el efecto sobre el tejido objetivo más allá de cualquiera de los dos tratamientos individualmente.

[0050] Los radiosensibilizadores pueden utilizar varios mecanismos de acción para aumentar la sensibilidad de las células objetivo a la radiación ionizante. Algunas formas de realización aplican radiosensibilizadores citotóxicos, que incluyen agentes quimioterapéuticos, con el sistema de suministro iontoforético local para tratar el tejido objetivo mientras aumentan simultáneamente la sensibilidad del tejido objetivo a la radioterapia. Por ejemplo, 1,2,4-benzotriazin-3-amina 1,4-dióxido (SR4889) y 1,2,4-benzotriazin-7-amina 1,4-dióxido (WIN 59075), gemcitabina, los platinos (*p. ej.*, cis-diamino-platino(II) (cisplatino), cis-diamina-1, 1-ciclobutano dicarboxilato platino(II) (carboplatino), cis-[(1R,2R)-1,2-

ciclohexanodiamina-N,N'] [oxalato(2-)-O,O'] platino (oxaliplatino)), las fluoropirimidinas (*p. ej.*, 5-fluorouracilo, fluorodesoxiuridina) son todos agentes quimioterapéuticos eficaces, que pueden aplicarse localmente en formas de realización como radiosensibilizador.

5 **[0051]** Como se discutió anteriormente, una limitación de la radioterapia en las células de los tumores sólidos es el entorno hipóxico dentro del tumor, que evita la formación de radicales libres utilizados para destruir las células objetivo. El oxígeno, por lo tanto, puede servir como un radiosensibilizador eficaz. La aplicación local de fármacos potenciadores de oxígeno se puede utilizar de forma adicional o alternativa en el sistema de administración de fármacos de intervención para mejorar los efectos del tratamiento de la radiación. Adicional o alternativamente, la terapia combinada discutida en este documento se puede usar con otros tratamientos farmacológicos que no necesariamente incluyen un componente radiosensibilizador y aun así logran beneficios sinérgicos al aplicar tanto el tratamiento farmacológico localizado como la radioterapia.

15 **[0052]** En algunas formas de realización, la radiación de haz externo se puede usar en combinación con la administración local de quimioterapias usando los dispositivos de intervención descritos en este documento. En algunas formas de realización, la braquiterapia puede combinarse adicional o alternativamente con la administración local de quimioterapias. Las técnicas de braquiterapia pueden tener sinergia con los métodos de administración de fármacos locales que se analizan en este documento mediante la aplicación de radiación local y tratamiento farmacológico local a un tejido objetivo específico. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una fuente de radiación puede colocarse cerca del tejido objetivo simultáneamente o en un momento diferente al del sistema de administración de fármacos de intervención para administrar un tratamiento combinado al mismo tejido objetivo. En algunas otras formas de realización, una fuente de radiación puede colocarse intersticial o directamente dentro del tejido objetivo (*p. ej.*, próstata, mama, etc.). Por ejemplo, en algunas formas de realización, el depósito y/o el ánodo de un sistema de administración de fármacos intervencionista, como se describe en el presente documento, puede tener una o más fuentes de radiación incrustadas para administrar simultáneamente radioterapia y terapias farmacológicas locales. En otra forma de realización, una fuente de radiación separada (*p. ej.*, braquiterapia) puede colocarse dentro del paciente cerca o dentro del tejido objetivo y un sistema de administración de fármacos intervencionista también puede colocarse cerca o dentro del tejido objetivo de modo que ambos tratamientos localizados puedan usarse sinérgicamente.

30 **[0053]** En algunas formas de realización, la terapia con radioisótopos también se puede administrar a un paciente junto con los tratamientos farmacológicos de intervención que se analizan en el presente documento. Adicional o alternativamente, el propio sistema de administración de fármacos intervencionistas puede configurarse para administrar internamente radiación ionizante usando los métodos iontoforéticos antes mencionados para administrar radioisótopos al tejido objetivo.

35 **[0054]** Algunas formas de realización pueden usarse como tratamiento neoadyuvante para facilitar aún más la resección de tejido canceroso. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el sistema de administración de fármacos intervencionista puede usarse para reducir un tumor objetivo a un tamaño operable para permitir que se extirpe el tumor. Adicional o alternativamente, se puede administrar radioterapia para reducir el tumor a un tamaño resecable. Como se discutió anteriormente, la presente divulgación puede combinar la administración de fármacos intervencionistas con radioterapia para mejorar el tratamiento de un tejido objetivo, lo que puede mejorar la resecabilidad. Se pueden aplicar formas de realización a un tumor para permitir una contracción del tumor que antes era imposible con el fin de facilitar la resección del tumor.

EXPERIMENTAL

45 **[0055]** Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, no a modo de limitación:

Ejemplo 1: Desarrollo de un dispositivo de administración de fármacos

50 **[0056]** Se probó un dispositivo de administración de fármacos de intervención iontoforética alterando varios parámetros del dispositivo para determinar el efecto de los parámetros sobre el transporte de fármacos en varios modelos de ratones ortotópicos. El dispositivo experimental de administración de fármacos incluía un electrodo conectado directamente a una solución de gemcitabina con un depósito de poliuretano o polidimetilsiloxano que rodeaba el electrodo y una entrada y salida para el flujo continuo del fármaco a través del depósito. Los parámetros probados incluyen la tasa de entrada del fármaco, el material del electrodo, la concentración del fármaco y la corriente aplicada.

60 **[0057]** Se encontró que una entrada de fármaco de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ o mayor daba como resultado la mayor cantidad de gemcitabina administrada en sustitutos de tejido (geles de agarosa al 2 % en peso) a 2 mA mientras se mantenía un voltaje bajo, como se muestra en la **FIG. 21A**. Se evaluaron varios dispositivos conductores, incluidos platino, plata y poli(3,4-etilendioxitiofeno) (PEDOT), como posibles electrodos, como se muestra en la **FIG. 21B**. De estos posibles materiales, se encontró que la plata era el material más eficiente para el transporte de fármacos a los sustitutos de tejidos; sin embargo, la reacción electroquímica en el ánodo de plata prohibió el uso a largo plazo debido a la acumulación de cloruro de plata. El platino se eligió para estudios de dispositivos implantados a largo plazo, mientras que la plata se utilizó para estudios de dispositivos no implantados a corto plazo. Tres concentraciones de gemcitabina, 40, 20 y 10 mg/mL dieron como resultado grandes diferencias en el transporte del fármaco con 40 mg/mL produciendo la concentración más alta y 10 mg/mL produciendo la concentración más baja transportada utilizando 2 mA de corriente durante 10 minutos,

como se muestra en la **FIG. 21D**. Además, 2 mA de corriente dieron como resultado un transporte de fármaco 1,44 veces mayor que una corriente de 1 mA, como se muestra en la **FIG. 21C**. **FIGS. 22A y 22B** muestran ilustraciones de los modelos murinos de cánceres de páncreas y de mama respectivamente que se usaron para los respectivos estudios de gemcitabina y cisplatino discutidos en este documento.

Ejemplo 2: Transporte de fármacos en PDX *ex vivo*

[0058] Se realizaron estudios de transporte de fármacos *ex vivo* utilizando xenoinjertos derivados de pacientes con cáncer de páncreas (PDX). Los dispositivos de transporte de fármacos de prueba se suturaron en los tumores PDX *ex vivo* y se colocó un contraelectrodo en el lado contralateral del tumor. Se aplicaron 2 o 0 mA de corriente durante 10 minutos y, posteriormente, los tumores se congelaron instantáneamente, se procesaron y analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución UV (HPLC). La aplicación de una corriente dio como resultado un aumento de 9,1 veces en el transporte del fármaco en comparación con el control de difusión pasiva (0 mA), como se muestra en la **FIG. 23**.

Ejemplo 3: Transporte de fármacos en piel humana *ex vivo*

[0059] También se realizaron estudios de transporte de fármacos *ex vivo* mediante el transporte de cisplatino en piel humana de ~1 mm de espesor y se evaluaron usando una célula de difusión de Franz modificada con el dispositivo de transporte de fármacos de prueba directamente encima la piel en lugar de una cámara donante. Durante la prueba, se aplicó 1 o 0 mA de corriente durante 25 minutos, y la piel y la solución se congelaron instantáneamente, se procesaron y analizaron mediante espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). La aplicación de una corriente (1 mA) dio como resultado un aumento de 11,4 veces en el platino transportado a la piel humana en comparación con la difusión pasiva (0 mA), como se muestra en la **FIG. 24**. $24,82 \pm 18,81$ ng/mL de platino se encontró en el compartimiento del receptor cuando se aplicó la corriente, pero no se detectó una cantidad detectable de platino para el control de difusión pasiva. Una prueba cutánea murina similar reveló un transporte similar del fármaco en la piel, pero con un transporte mayor a través de la piel. **FIGS. 25A y 25B** muestran el transporte de cisplatino hacia y a través de la piel murina, respectivamente.

Ejemplo 4: Estudio PK de gemcitabina de dispositivo frente a gemcitabina IV

[0060] Se usaron modelos PDX ortotópicos de cáncer de páncreas para caracterizar el suministro iontoforético de gemcitabina con respecto a la farmacocinética (PK). En cada uno de los modelos PDX ortotópicos, los dispositivos se implantaron quirúrgicamente cuando el tumor alcanzó un tamaño medio de 200 mm³, según lo determinado por ultrasonido 3D de alta resolución que se correlacionó bien con el desplazamiento de volumen. (La **FIG. 28A** muestra ultrasonido 3D de alta resolución y la **FIG. 28B** muestra una comparación de ultrasonido 3D con métodos tradicionales de desplazamiento para medir volumen) Se permitió que los ratones se recuperaran durante una semana después de la implantación del dispositivo, se administró un único tratamiento una semana después de la implantación, y los tumores se recolectaron en puntos de tiempo designados. **FIGS. 27A, 27B** muestra que los tumores PDX conservan la heterogeneidad de los tumores originales y sus características histológicas originales. **FIG. 27A** muestra la tinción con hematoxilina y eosina de un tumor pancreático en el momento de la operación y la **FIG. 27B** muestra el mismo tumor del paciente en el pasaje 2, con las puntas de flecha indicando los tumores y las flechas indicando el estroma circundante.

[0061] En el presente ejemplo, la administración IV de gemcitabina se comparó con la administración iontoforética local de gemcitabina. Para la administración IV de gemcitabina, se eligió la dosis máxima tolerada de 80 mg/kg con la exposición plasmática resultante, medida por el área bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC), siendo 65,24 h*µg/mL y habiendo no hay gemcitabina detectable en el plasma del brazo del dispositivo. El AUC tumoral de gemcitabina fue de 348,07 h*µg/mL para la administración iontoforética y de 30,78 h*µg/mL para la administración IV. Utilizando la administración iontoforética, se detectó gemcitabina a 4,7 mm de distancia de los dispositivos a las 0 horas ya 3 mm a las 3 y 6 horas. Para los ratones tratados con gemcitabina IV, se detectó gemcitabina en todo el tumor a concentraciones de fármaco significativamente más bajas. **FIG. 26** muestra gráficos de plasma, tumor y páncreas de la PK de gemcitabina suministrada iontoforéticamente en el modelo PDX de cáncer de páncreas.

[0062] Además, se evaluó directamente después del tratamiento la farmacocinética de punto único en el tiempo de la administración del dispositivo de 40 o 10 mg/mL de gemcitabina (n = 3, cada uno) que reveló cantidades de gemcitabina 11,6 veces y 2,4 veces mayores en el tumor y significativamente menor exposición al plasma en comparación con la administración IV. **FIGS. 29A, 29B** muestran las concentraciones de gemcitabina administradas al plasma (**FIG. 29A**) y al tumor (**FIG. 29B**) respectivamente. Las distancias promedio a las que se detectó gemcitabina en los tumores en la dirección que se alejaba de los dispositivos fue de 5,0 mm para gemcitabina de 40 mg/mL y de 3,7 mm para gemcitabina de 10 mg/mL, como se muestra en la **FIG. 29C**. La acumulación de fármaco en el tumor y la distancia del transporte del fármaco dependían de la concentración de gemcitabina de entrada, que se correlacionaba con los resultados del transporte del fármaco *in vitro*. En estos ejemplos, la administración del dispositivo da como resultado una mayor cantidad de fármaco administrado al tumor y una exposición al plasma significativamente menor.

Ejemplo 5: Biodistribución utilizando Dispositivo de Entrega y/o Entrega IV de Cisplatino

[0063] La entrega de dispositivo de cisplatino se evaluó usando un modelo de xenoinjerto de células ortotópicas SUM149

de cáncer de mama. Además de estudiar la administración iontoforética en comparación con la administración IV del cisplatino, se agregó el dispositivo simultáneo y la administración IV como un brazo del estudio basado en la baja exposición sistémica del cisplatino. En el estudio, se administró un único tratamiento después de la adhesión del dispositivo a la piel por encima del tumor. La **FIG. 30** muestra gráficos de plasma, tumor y glándula mamaria de la PK de cisplatino administrado iontoforéticamente en el xenoinjerto ortotópico de células SUM149 de cáncer de mama. La exposición al plasma de platino y la exposición al tumor, medidas por AUC, se muestran en la siguiente tabla:

	Exposición al plasma de platino (h*µg/mL)	Exposición al tumor de platino (h*µg/mL)
Entrega de dispositivos	1,99	30,20
Administración IV (5 mg/kg)	9,91	42,36
Dispositivo + Entrega IV (5 mg/kg)	10,65	83,40

[0064] Hubo diferencias significativas en la acumulación de cisplatino en la mama inguinal izquierda y el riñón, la piel, el ganglio linfático inguinal y la mama inguinal derecha para las dos diferentes vías de administración de cisplatino. **FIG. 31** muestra una PK de cisplatino administrado iontoforéticamente en la piel, riñón, glándula mamaria inguinal derecha y glándula mamaria inguinal izquierda de cada animal.

Ejemplo 6: Eficacia del tratamiento tumoral de gemcitabina utilizando dispositivos iontoforéticos

[0065] Se implantaron quirúrgicamente dispositivos iontoforéticos en tumores PDX ortotópicos cuando su tamaño alcanzó -200 mm³, según lo determinado por ultrasonido 3D de alta resolución. Los ratones se trataron dos veces por semana durante un máximo de 7 semanas con dispositivo de gemcitabina (20 mg/mL), dispositivo de solución salina (0,9 % NaCl), IV Gemcitabina (80 mg/kg) o solución salina IV. Los volúmenes tumorales se midieron por desplazamiento de volumen después de completar el tratamiento programado debido a la interferencia de los dispositivos implantados con las imágenes de ultrasonido. La gemcitabina de dispositivo dio como resultado una regresión tumoral significativa en 7 de 7 ratones, superando a la gemcitabina IV y los brazos de control de solución salina IV y de dispositivo durante el estudio de 52 días, como se muestra en las **FIGS. 32A, 32B**.

[0066] Los ratones tratados con el dispositivo de gemcitabina tuvieron un cambio promedio de log 2 veces en el volumen del tumor de -0,8 en comparación con un cambio promedio de log 2 veces en el volumen del tumor de 1,1 para la gemcitabina IV, 3,0 para la solución salina IV y 2,6 para la solución salina del dispositivo. grupos ($p < 0,01$). La gemcitabina de dispositivo fue mejor tolerada en base a una mayor ganancia de peso corporal en comparación con la gemcitabina IV con cambios mínimos en la alanina transaminasa y la lipasa. **FIGS. 33A-D** muestran los pesos corporales para ratones PDX (**FIG. 33A**), ratones singénicos ortotópicos T11 con radiación (**FIG. 33B**), ratones con xenoinjerto ortotópico SUM149 (**FIG. 33C**) y ratones T11 o ratones singénicos totópicos (**FIG. 33D**). **FIGS. 34 AF** muestran una evaluación de HCT (**FIG. 34A**), WBC (**FIG. 34B**), lipasa (**FIG. 34C-D**), AST (**FIG. 34E**) y BUN (**FIG. 34F**) para el tratamiento con gemcitabina en un modelo ortotópico de PDX de cáncer de páncreas. La gemcitabina del dispositivo resultó en la regresión del tumor en 7/7 ratones en comparación con ninguna regresión (0/7) en el grupo de gemcitabina IV mientras se mantenía una exposición sistémica baja a la gemcitabina. Las muestras histológicas de los tumores posteriores al tratamiento revelaron una disminución en la tinción con Ki-67 de los ratones tratados con gemcitabina del dispositivo en comparación con los tumores de los ratones que recibieron gemcitabina IV, solución salina IV o solución salina del dispositivo.

Ejemplo 7: Eficacia del tratamiento tumoral de cisplatino usando dispositivos iontoforéticos

[0067] La administración iontoforética de cisplatino se probó en modelos de cáncer de mama ortotópico singénico T11 y xenoinjerto de células SUM149. Para ambos modelos, se compararon las eficacias del cisplatino del dispositivo, cisplatino IV, dispositivo + cisplatino IV, solución salina del dispositivo y solución salina IV.

[0068] Para el modelo de xenoinjerto SUM149, una vez que los tumores alcanzaron -50 mm³, los ratones se trataron con cisplatino del dispositivo, cisplatino IV (5 mg/kg), dispositivo + cisplatino IV (5 mg/kg), solución salina del dispositivo o Solución salina IV cada semana para cuatro dosis totales, como se muestra en las **FIGS. 35A y 35B**. **FIG. 36** muestra imágenes representativas de la piel murina antes y después de cuatro semanas de tratamiento con dispositivo. Para el modelo T11, los ratones recibieron dos dosis de cisplatino del dispositivo, cisplatino IV (5 mg/kg), dispositivo + cisplatino IV (5 mg/kg), solución salina del dispositivo o solución salina IV cada semana para dos dosis totales a partir de los cinco días posteriores a la inoculación. (-20 mm³), como se muestra en las **FIGS. 35C y 35D**. El número de tratamientos varió entre los modelos de tumores debido a las diferencias en la tolerabilidad de los tratamientos.

[0069] El cisplatino del dispositivo resultó en una inhibición significativa del crecimiento tumoral durante el estudio, funcionando de manera similar al cisplatino IV en los modelos SUM149 y T11 hasta los días 42 y 9 respectivamente. El dispositivo + cisplatino IV dio como resultado una inhibición significativa del crecimiento tumoral, superando al cisplatino del dispositivo y al cisplatino IV.

[0070] El estudio también consideró los efectos del tratamiento con dispositivo sobre la supervivencia global de los modelos ortotópicos de cáncer de mama. El cisplatino del dispositivo, el cisplatino IV y el dispositivo + cisplatino IV

prolongaron la vida útil de una mediana de 49 días a 60, 68 y más de 100, respectivamente, en el modelo SUM149 ($p < 0,0001$). El cisplatino del dispositivo, el cisplatino IV y el dispositivo + cisplatino IV prolongaron la vida útil de una mediana de 10 días a 20, 22 y 32 días, respectivamente, en el modelo T11 ($p < 0,0001$). La piel de los ratones después de cuatro tratamientos semanales con el dispositivo no mostró cicatrices ni deformaciones. El cisplatino del dispositivo se toleró mejor según la tinción histológica de los riñones para un marcador molecular sensible de daño y reparación del ADN, yH2AX, en comparación con el cisplatino IV y el dispositivo + cisplatino IV, como se muestra en la **FIG. 39**. Además, las muestras histológicas de los tumores posteriores al tratamiento revelaron una tinción yH2AX casi equivalente en ratones tratados con cisplatino IV y con dispositivo cisplatino y una mayor tinción de y H2AX en ratones tratados con dispositivo + cisplatino IV. La **FIG. 37** muestra la tinción histológica de tumores para yH2AX recolectados de ratones con xenoinjerto de células SUM149 24 horas después de un único tratamiento, y la **FIG. 38** muestra la cuantificación de la tinción de yH2AX según la puntuación H en función del tratamiento.

Ejemplo 8: Eficacia del tratamiento combinado de cisplatino usando dispositivos iontoforéticos y/o radiación

[0071] Usando modelos de cáncer de mama ortotópico singénico T11, se probó la radioterapia como un método de tratamiento alternativo y/o adicional al dispositivo y al cisplatino intravenoso para comparar los efectos terapéuticos de los diversos tratamientos. Los ratones recibieron una dosis única de radiación (10 Gy), dispositivo cisplatino, dispositivo cisplatino + radiación (10 Gy), cisplatino IV (5 mg/kg), cisplatino IV + radiación (10 Gy), dispositivo + cisplatino IV (5 mg/kg) y dispositivo de cisplatino + cisplatino IV (5 mg/kg) + radiación (10 Gy) cinco días después de la inoculación (~20 mm³). Hubo dos cohortes principales de respuesta: los ratones tratados con una dosis única de radiación, cisplatino de dispositivo y cisplatino IV tuvieron tasas de crecimiento tumoral y supervivencia similares; los ratones tratados con una dosis única de dispositivo cisplatino + radiación, cisplatino IV + radiación y dispositivo + cisplatino IV tuvieron un retraso similar en el crecimiento tumoral y la supervivencia, lo que indica que la adición de radioterapia mejoró la inhibición del crecimiento tumoral. El dispositivo + cisplatino IV + radiación superó a todos los demás grupos de tratamiento en la inhibición del crecimiento tumoral y la supervivencia, pero, en términos más generales, la adición de radiación al dispositivo de cisplatino, cisplatino IV y dispositivo + cisplatino IV mejoró significativamente la supervivencia ($p < 0,0001$). Los resultados de estos estudios se muestran en la **FIG. 40**.

Ejemplo 9: Estudio PK en animales grandes (perros)

[0072] Dado que no había un modelo animal grande fácilmente disponible para el cáncer de páncreas, se usó un modelo animal grande representativo sin tumor (perros) para humanos. Se realizó una laparotomía y se suturaron dispositivos iontoforéticos (mostrado en la **FIG. 41**) directamente sobre el páncreas. Se aplicó una corriente constante de 10 mA durante 60 minutos usando 40 o 10 mg/mL de gemcitabina ($n = 5$, por grupo). **FIG. 42** muestra una PK en plasma de gemcitabina después del tratamiento con un solo dispositivo en donde se extirparon los órganos una hora después del tratamiento. Para el brazo de tratamiento IV ($n = 4$, por grupo), se siguió el protocolo clínico para la administración de gemcitabina, que fue una infusión de una dosis de 1 g/m² durante treinta minutos, y el animal fue sacrificado 60 minutos después del inicio de la infusión. Se tomaron muestras del plasma en incrementos de 15 minutos antes, durante y después de la terapia. Después de la terapia, los tejidos se extrajeron, se congelaron instantáneamente y se analizaron por UV-HPLC. No se detectó fármaco en el plasma de los animales en ningún momento cuando se usaron 10 mg/mL de gemcitabina en el tratamiento del dispositivo. El plasma de 2 de 5 perros tratados con 40 mg/mL de gemcitabina administrada por el dispositivo tenía niveles detectables de gemcitabina, pero los niveles de gemcitabina detectados fueron al menos 25 veces menores que los del tratamiento IV. Se detectó gemcitabina en el plasma de todos los perros que recibieron gemcitabina IV. Hubo un aumento de 7,1 y 2,0 veces en la concentración de gemcitabina en el páncreas canino normal después de la administración del dispositivo usando 40 y 10 mg/mL, respectivamente, en comparación con la administración IV, como se muestra en la **FIG. 43A**. La distancia de transporte de gemcitabina después del tratamiento del dispositivo usando 40 y 10 mg/mL de gemcitabina fue de 9,6 mm y 6,3 mm desde el electrodo respectivamente, como se muestra en la **FIG. 43B**.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para tratar un sitio objetivo de tejido corporal, comprendiendo el sistema:

5 un electrodo fuente configurado para colocarse próximo a un sitio objetivo de tejido corporal *in vivo*;
un contraelectrodo en comunicación eléctrica con el electrodo fuente;
una fuente de energía configurada para generar una diferencia de potencial entre el electrodo fuente y el
contraelectrodo;
J estando configurado el contraelectrodo para cooperar con el electrodo fuente para formar un campo eléctrico
10 localizado próximo al sitio objetivo; en donde el campo eléctrico localizado está configurado para entregar al
menos una parte de una carga al sitio objetivo cuando dicha diferencia de potencial se aplica a través de la fuente
y los contraelectrodos para formar el campo eléctrico localizado;
un depósito configurado para colocar la carga en el campo eléctrico localizado, en donde el depósito está
15 dispuesto al menos parcialmente alrededor del electrodo fuente y tiene una abertura;
una membrana de celulosa dispuesta a través de la abertura y configurada para sellar parcialmente el depósito
de manera que tras la activación del campo eléctrico la carga se difunde a través de la membrana fuera del
depósito y hacia el contraelectrodo;
y una fuente de radiación configurada para aplicar una radiación al sitio objetivo desde una posición externa al
20 cuerpo.

2. El sistema según la reivindicación 1, en donde la radiación comprende radiación de fotones.

3. El sistema según la reivindicación 2, en donde la radiación de fotones comprende rayos X.

25 4. El sistema según la reivindicación 2, en donde la radiación de fotones comprende rayos gamma.

5. El sistema según la reivindicación 1, en donde la radiación comprende radiación de haz de electrones.

30 6. El sistema según la reivindicación 1, en donde la radiación comprende radiación de haz de protones.

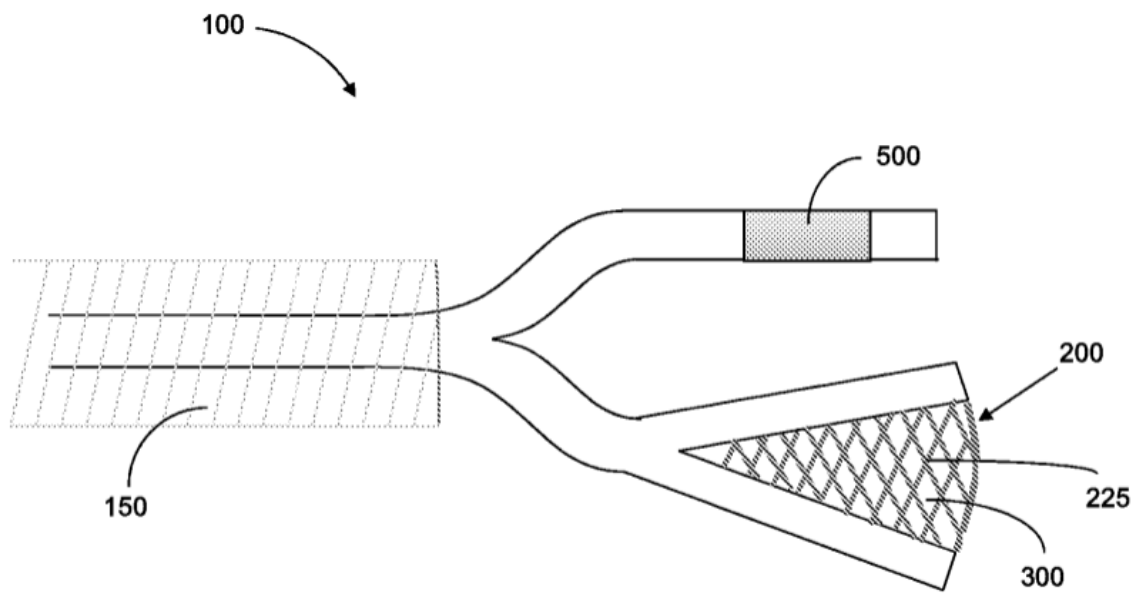


FIG. 1A

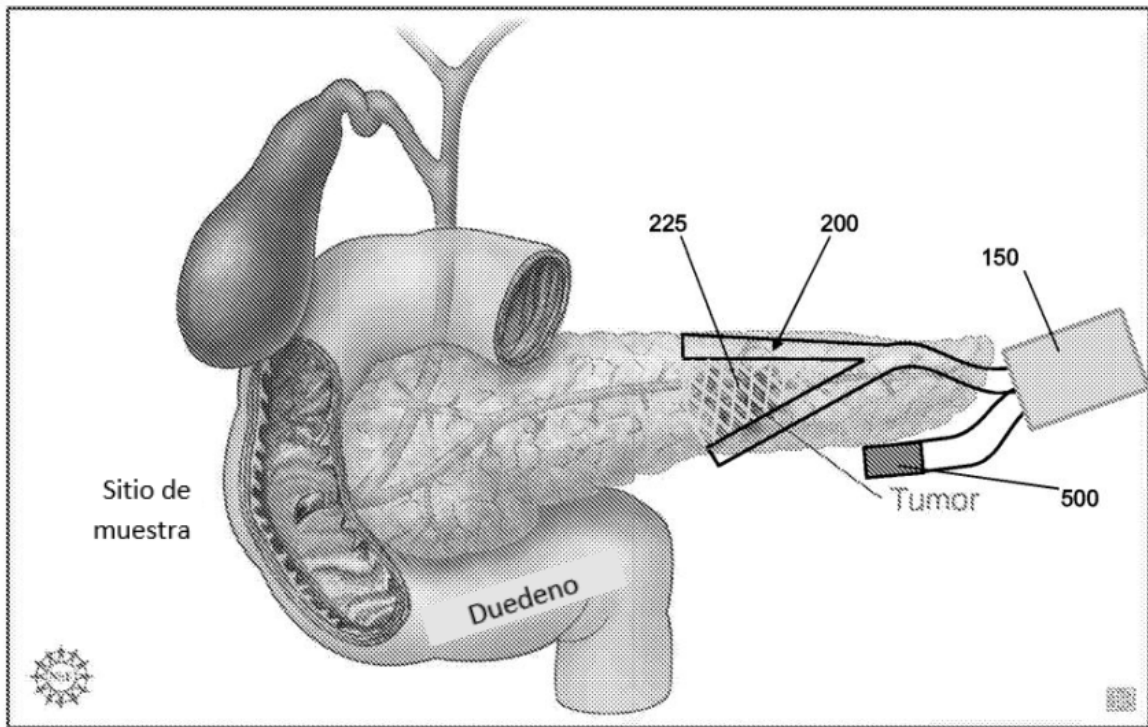


FIG. 1B

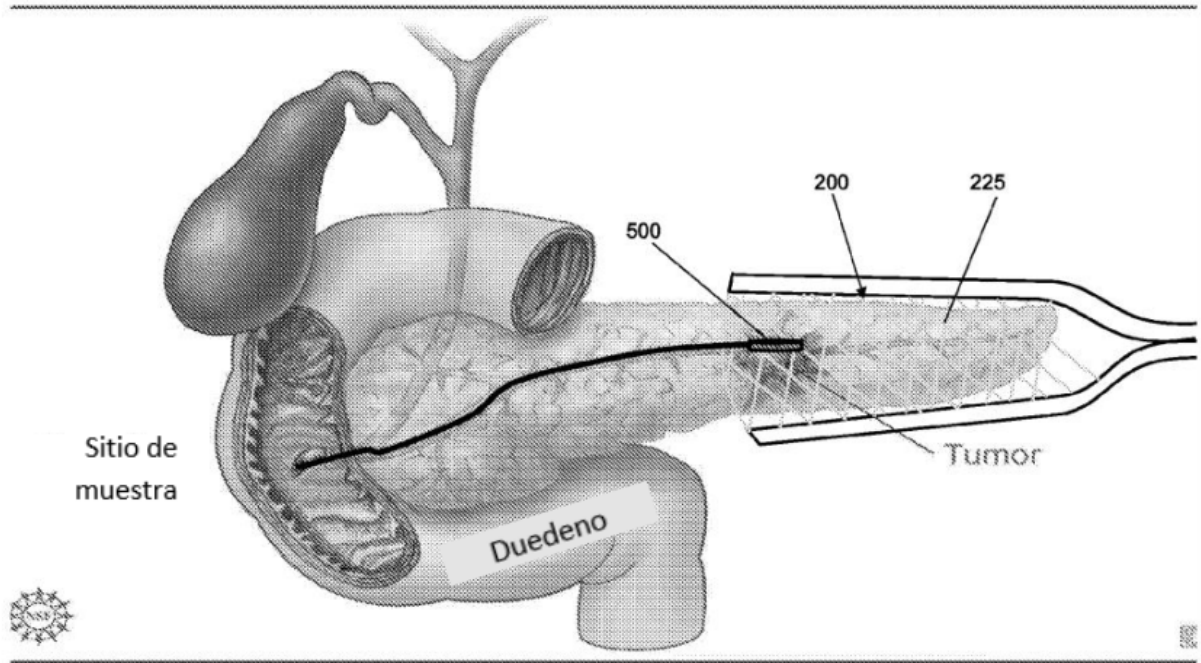


FIG. 1C

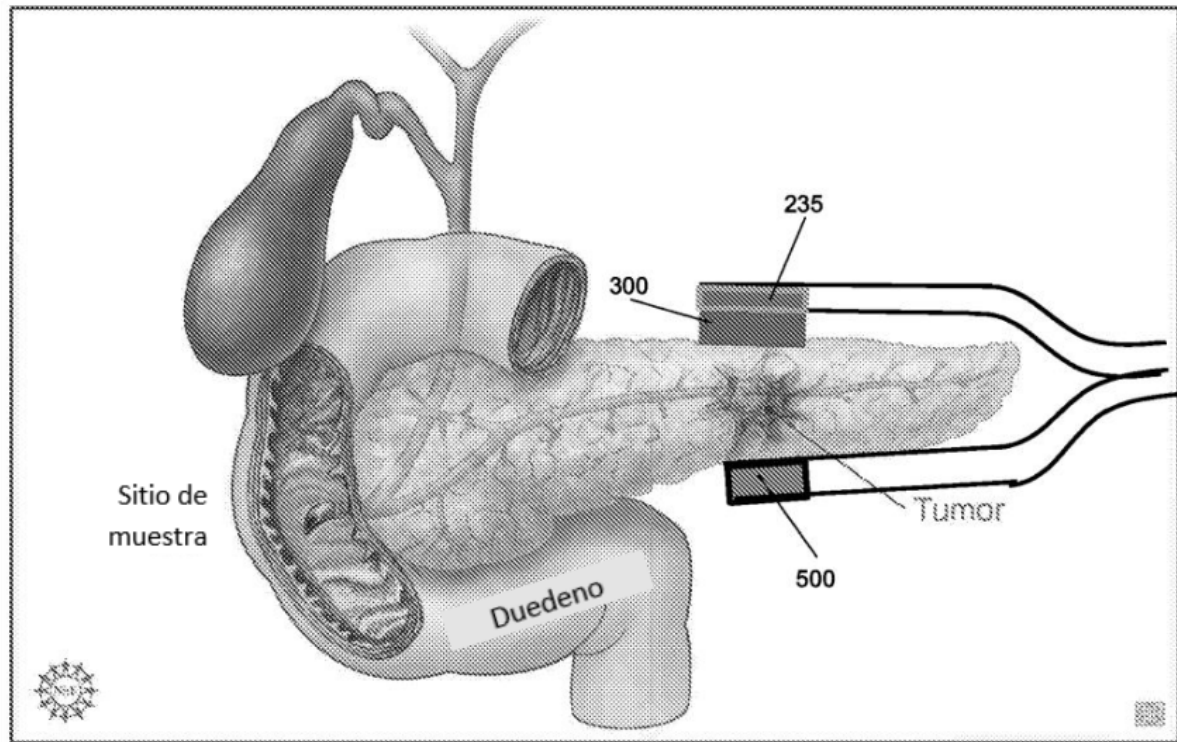


FIG. 1D

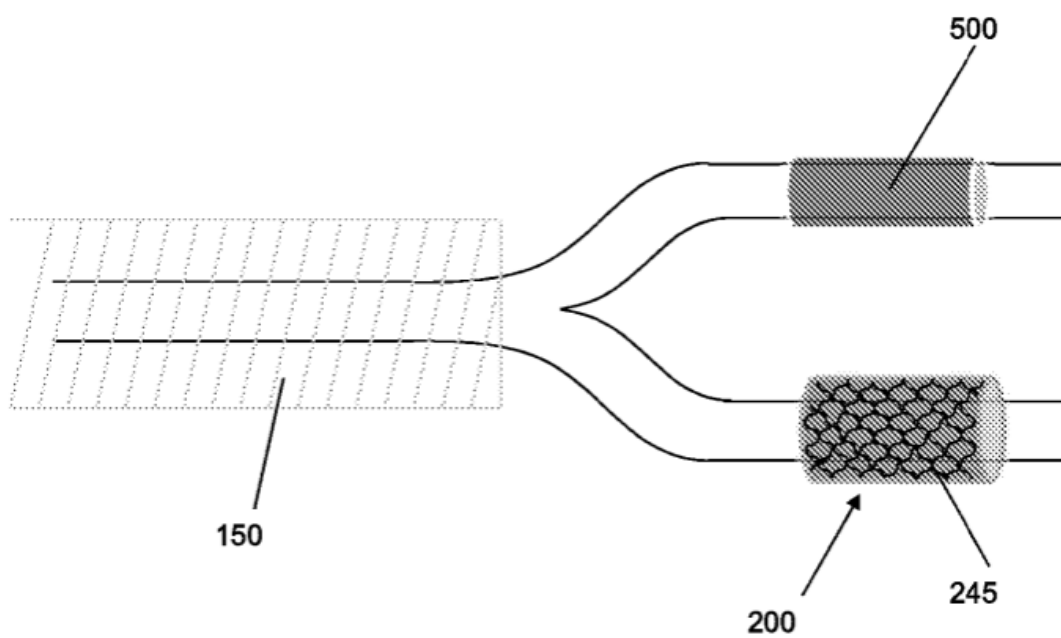


FIG. 1E

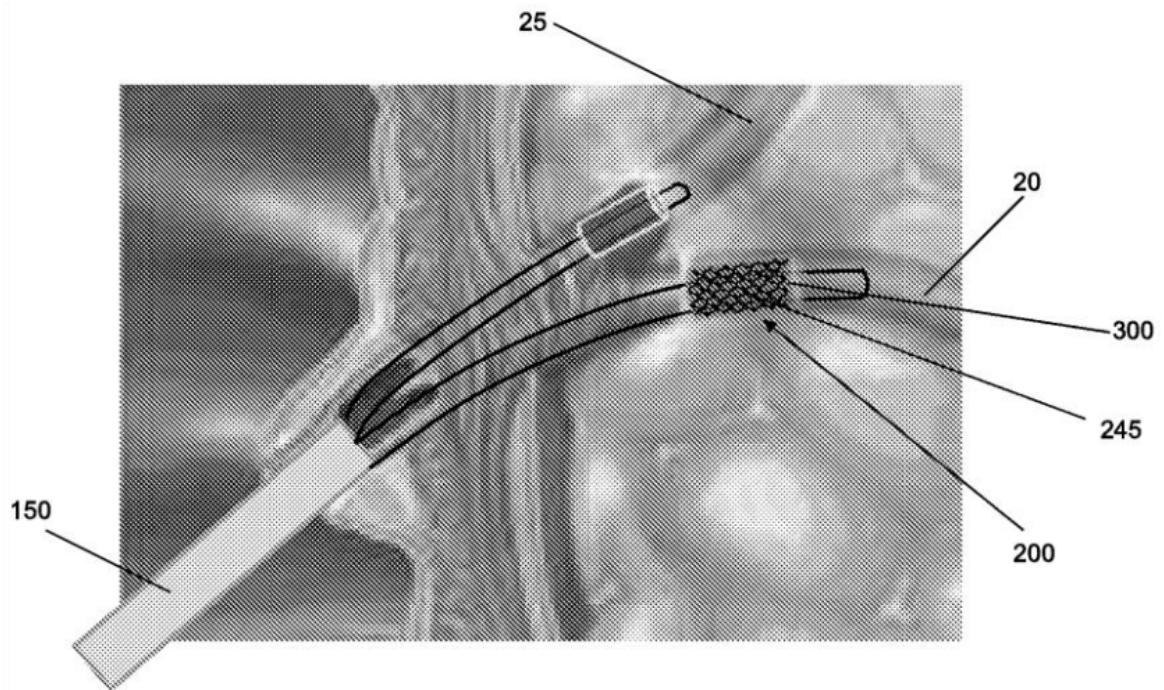


FIG. 1F

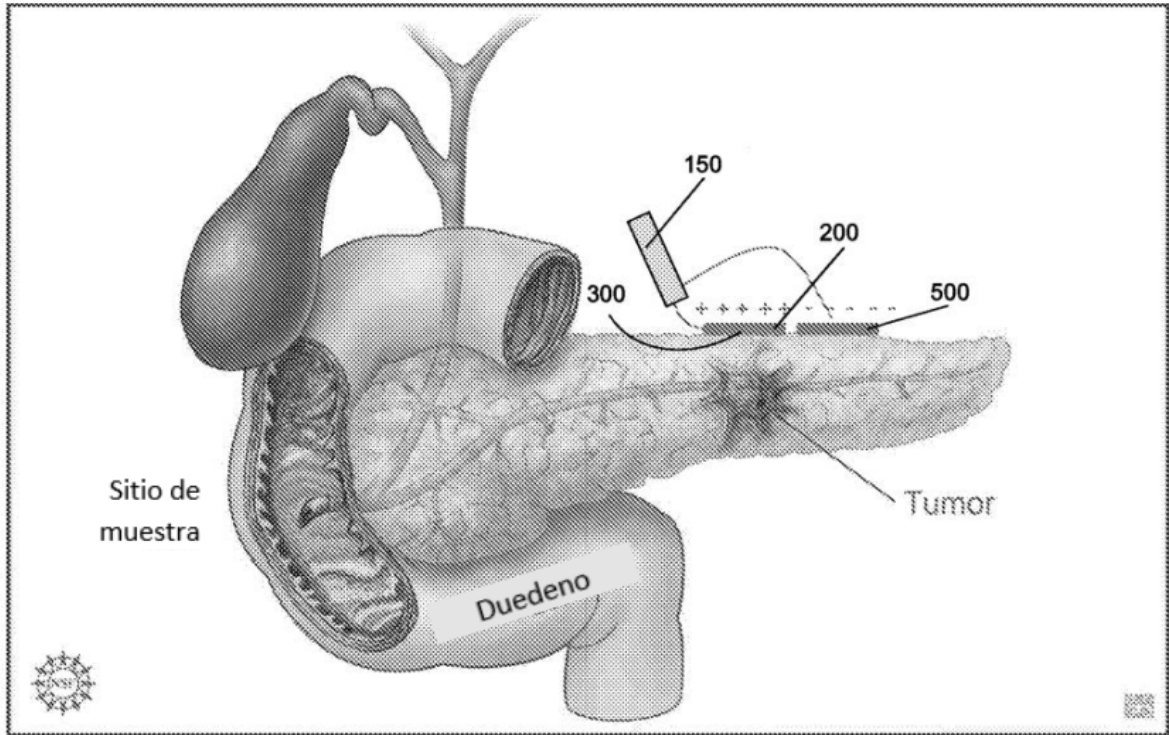


FIG. 1G

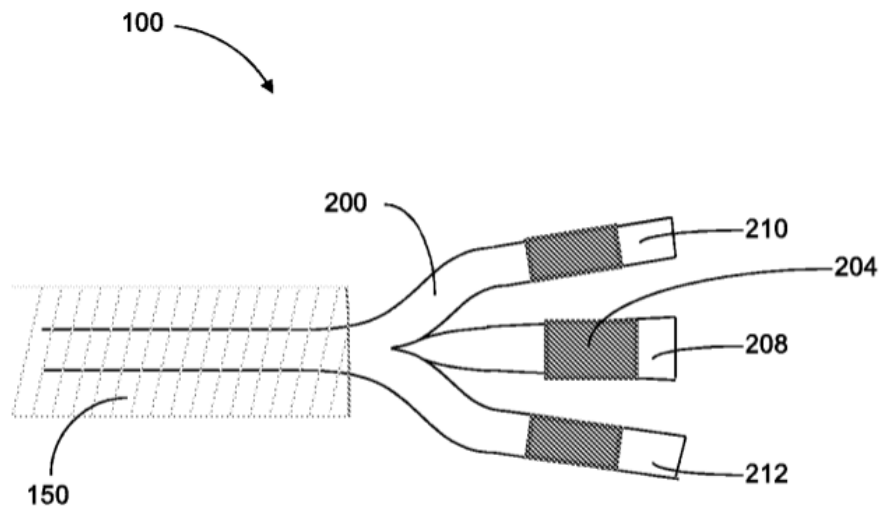


FIG. 2

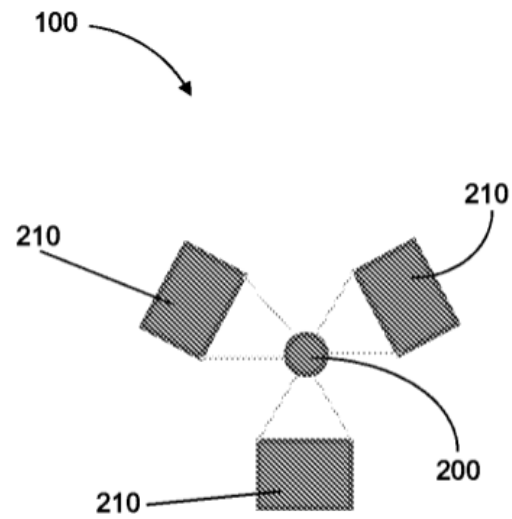
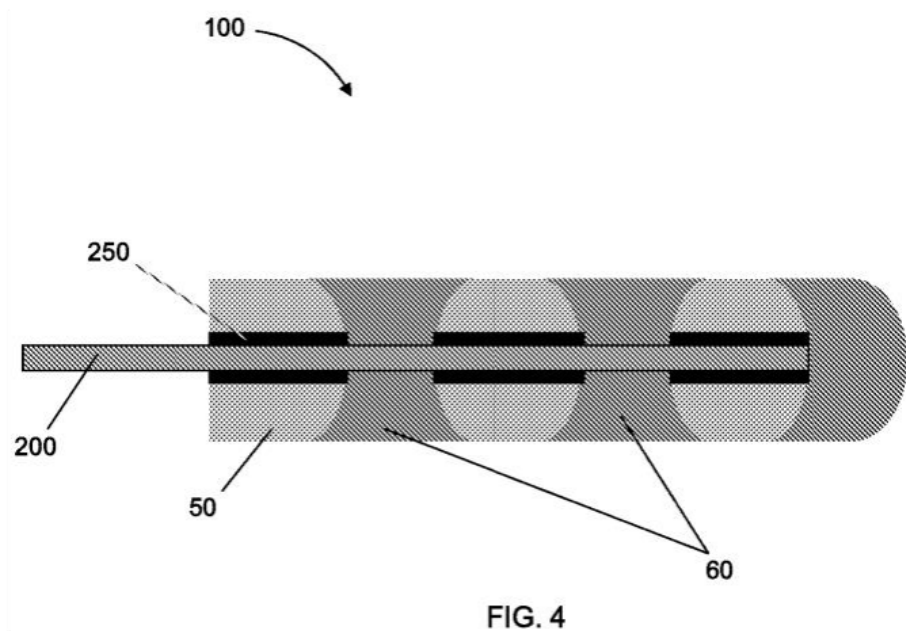
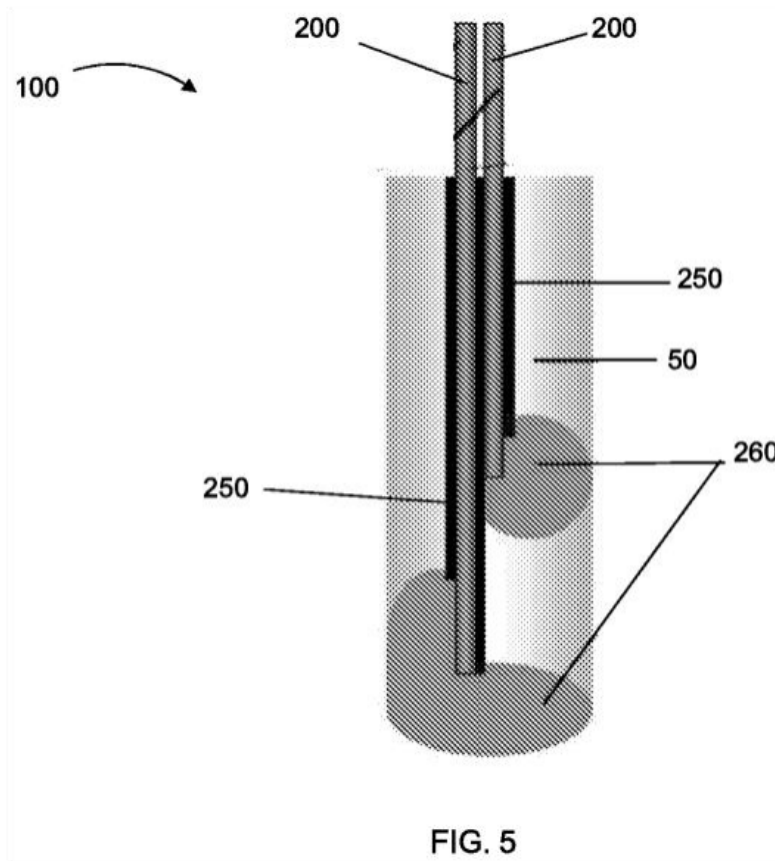


FIG. 3





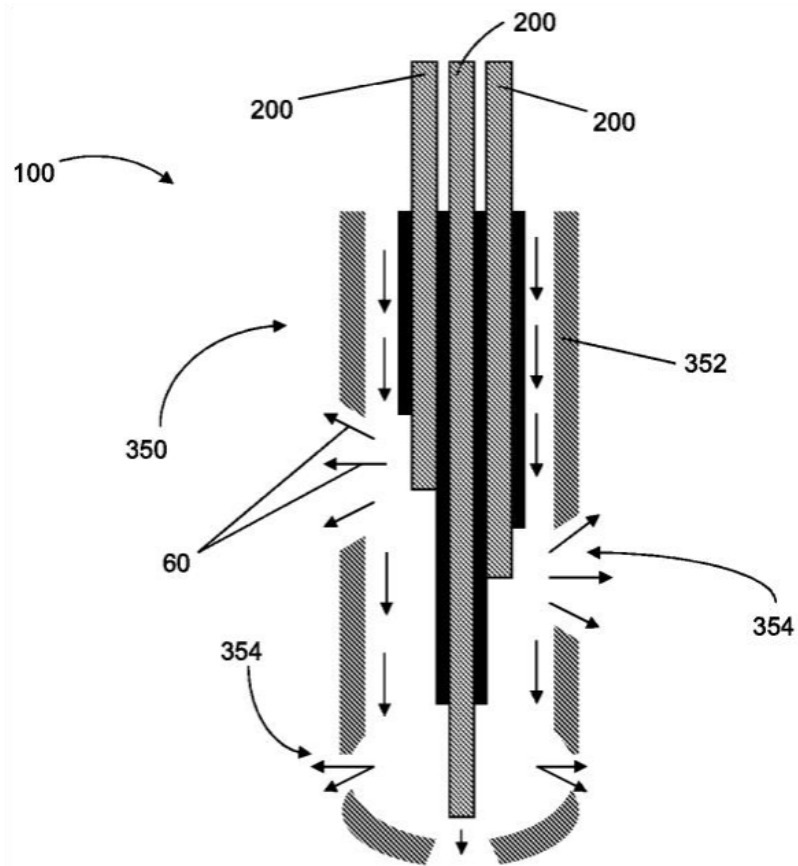
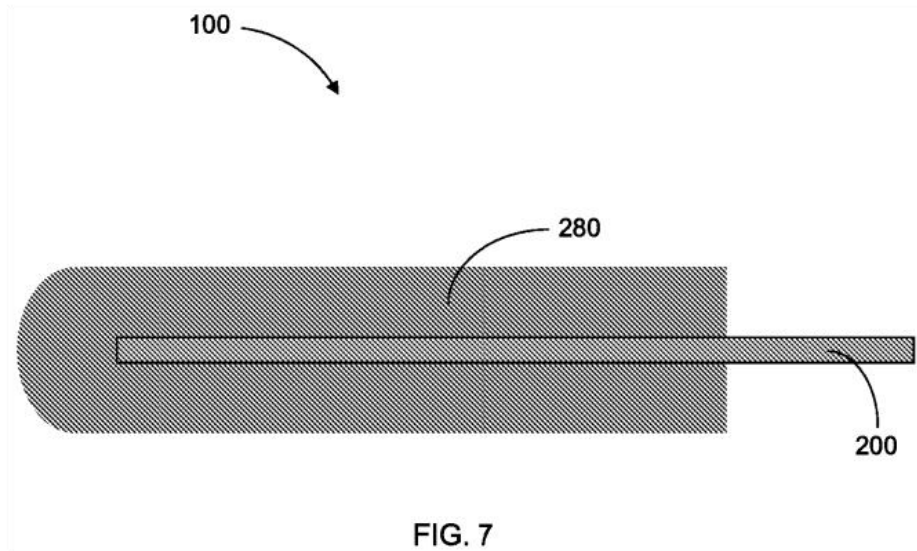


FIG. 6



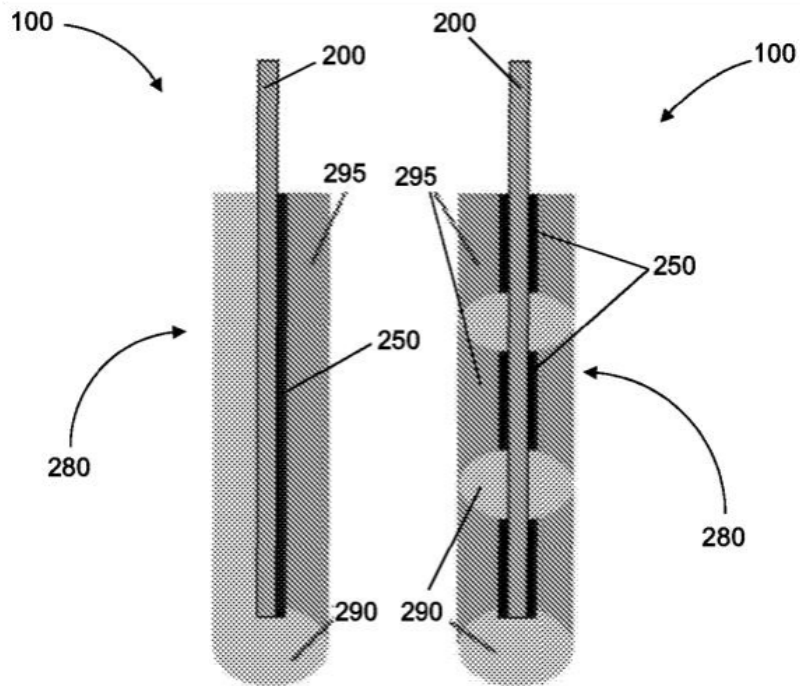


FIG. 8A

FIG. 8B

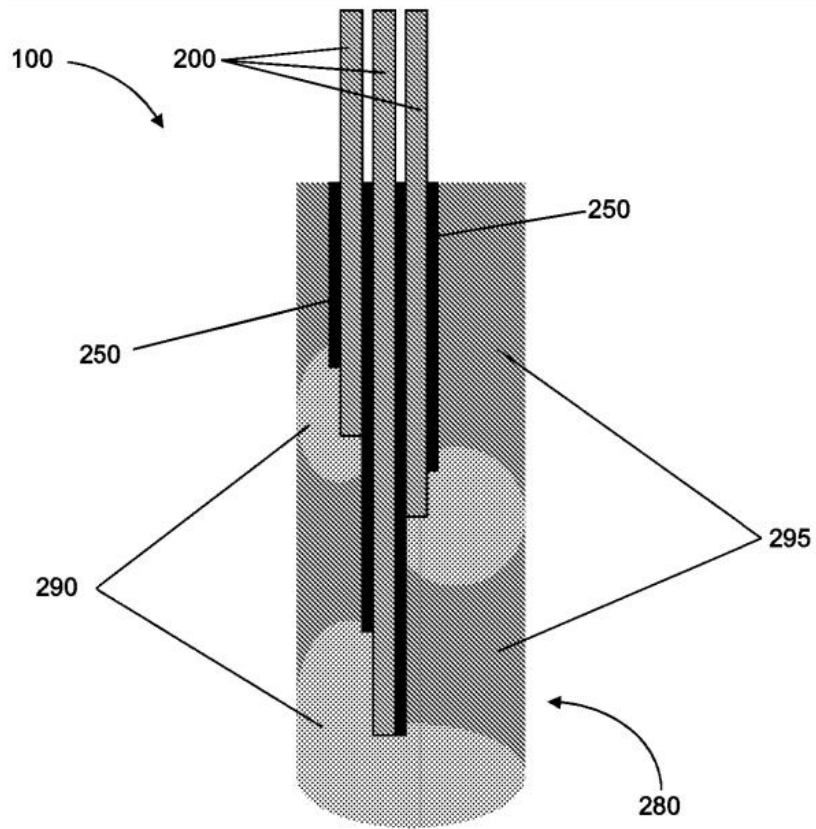
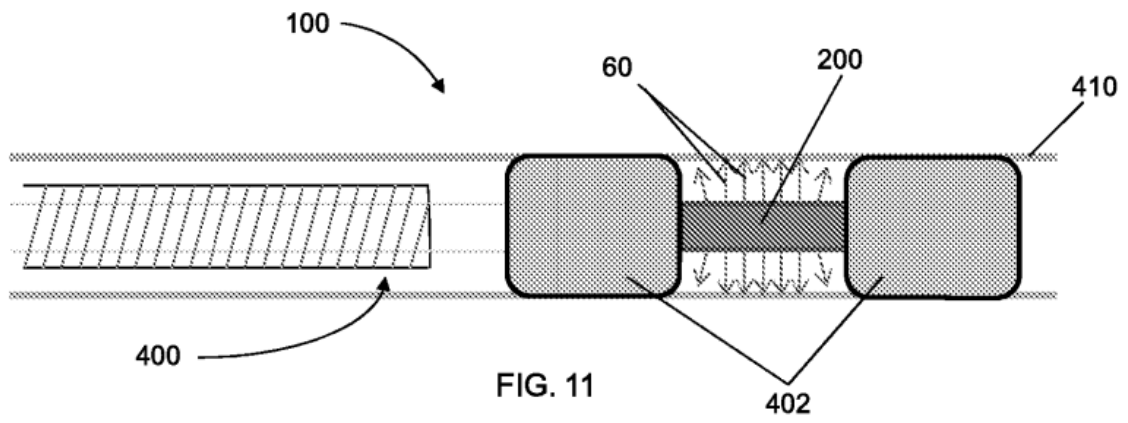
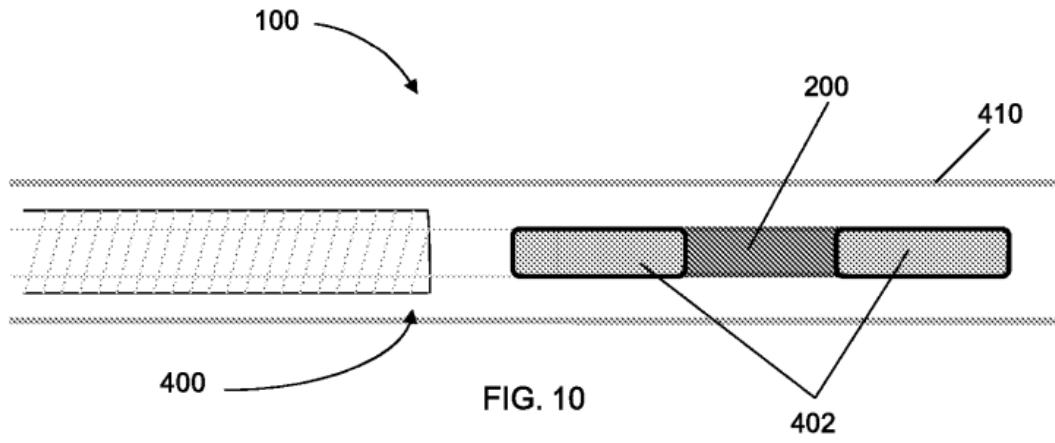


FIG. 9



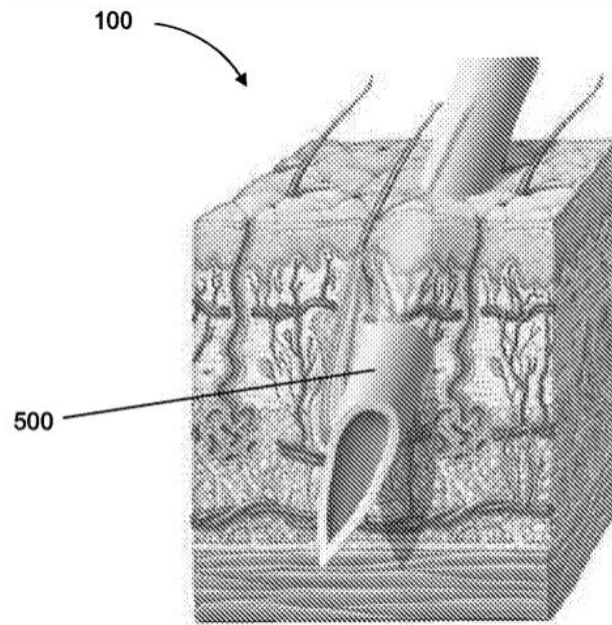


FIG. 12

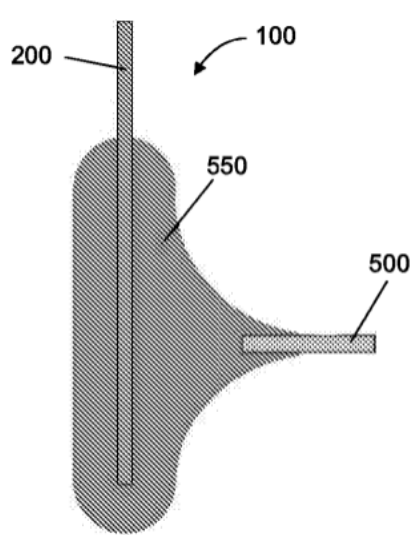


FIG. 13A

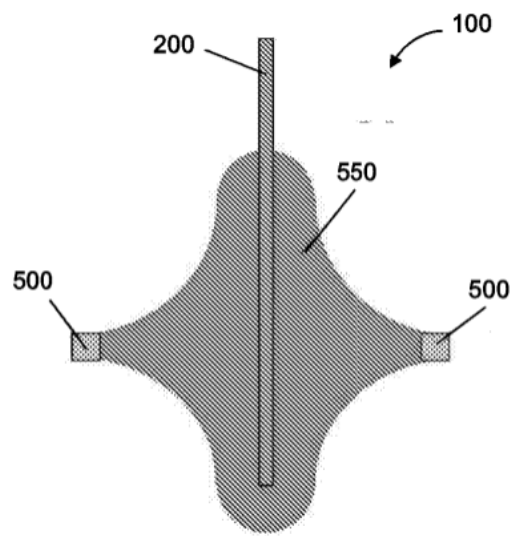
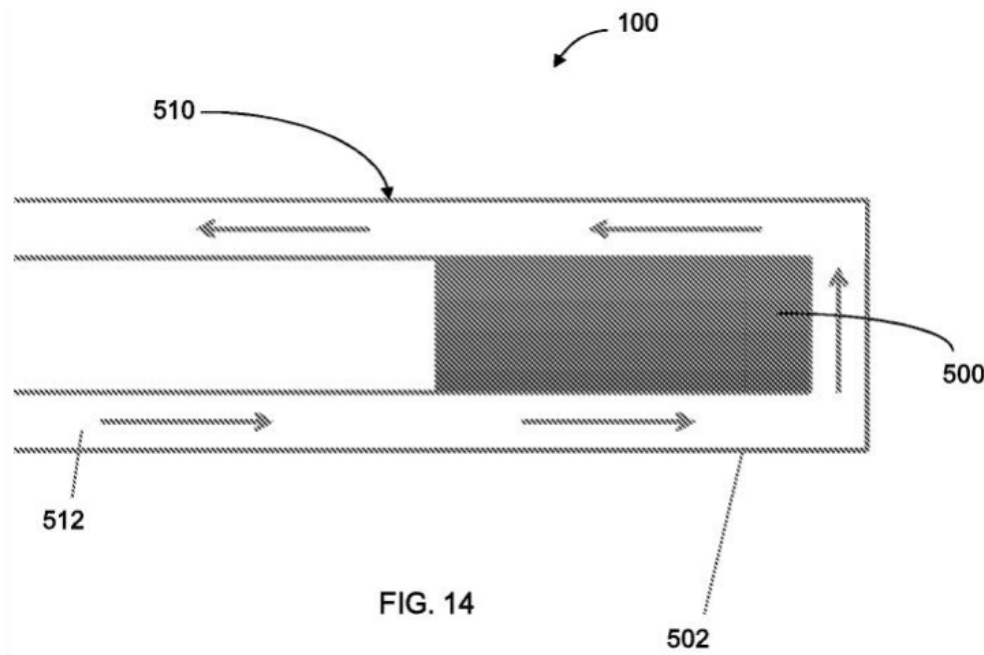
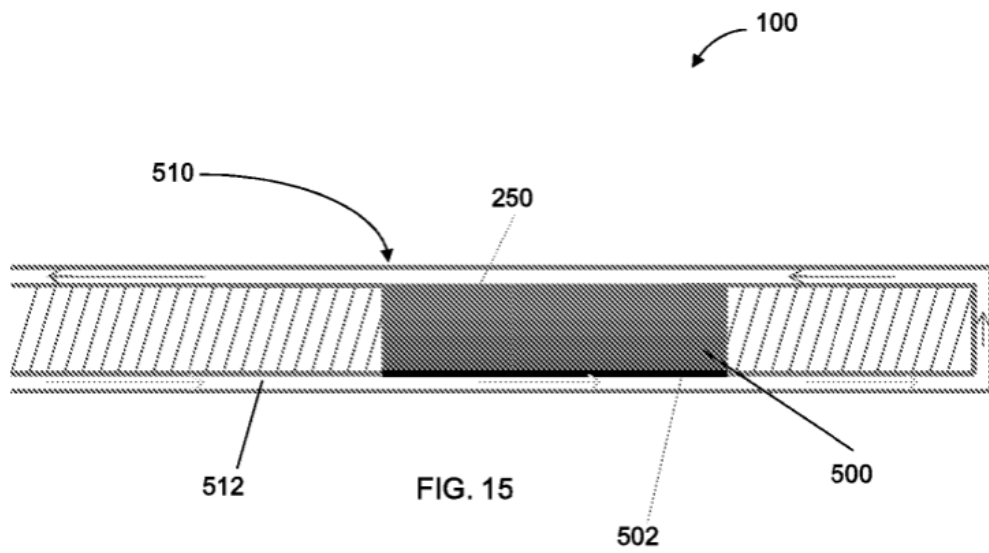


FIG. 13B





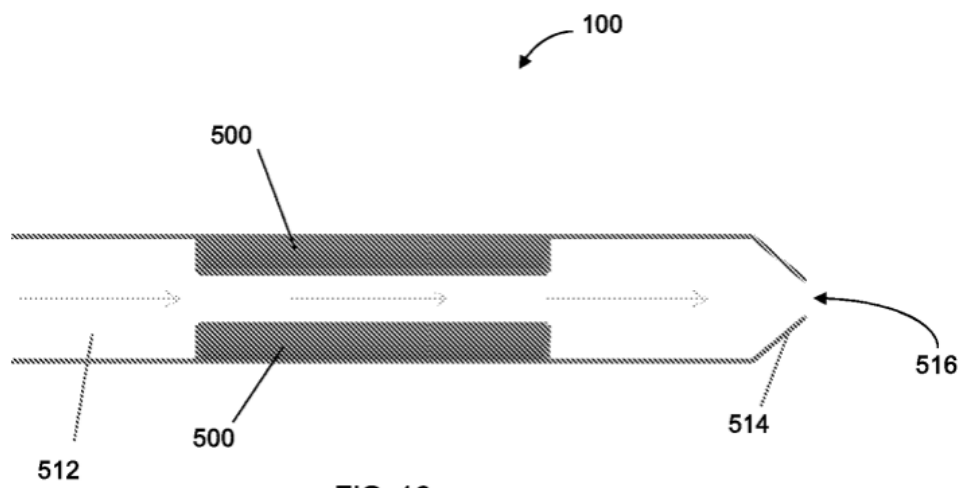
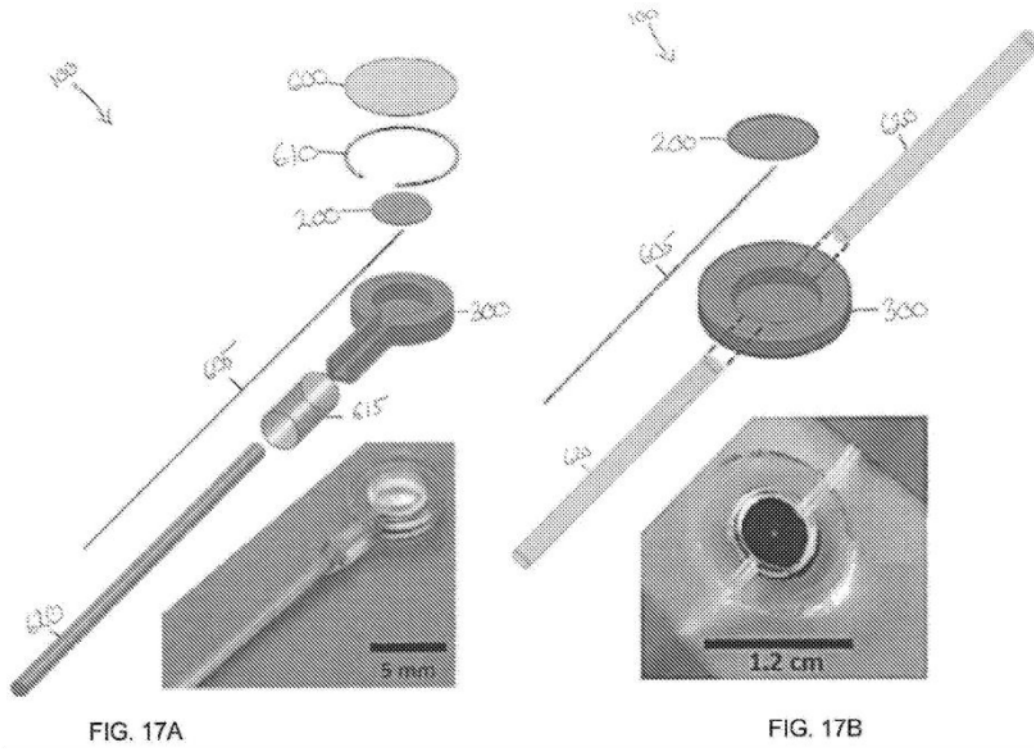


FIG. 16



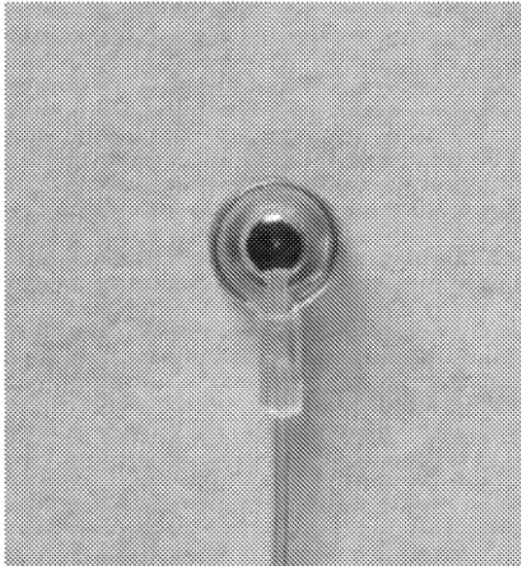


FIG. 18A

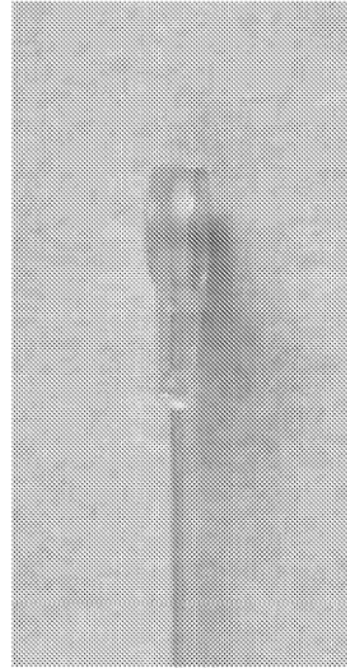


FIG. 18B

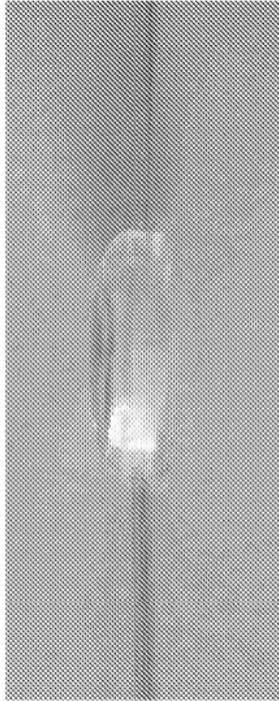


FIG. 19A

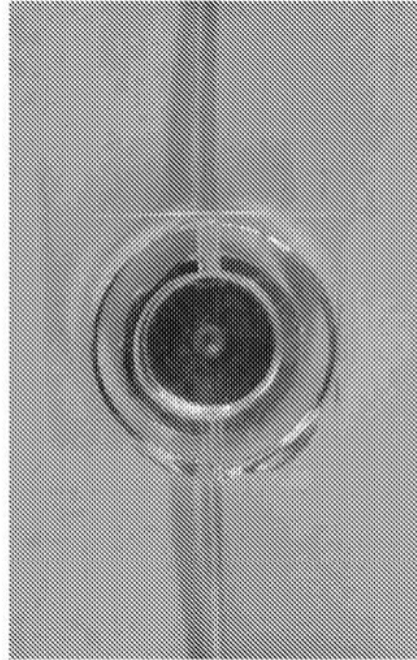
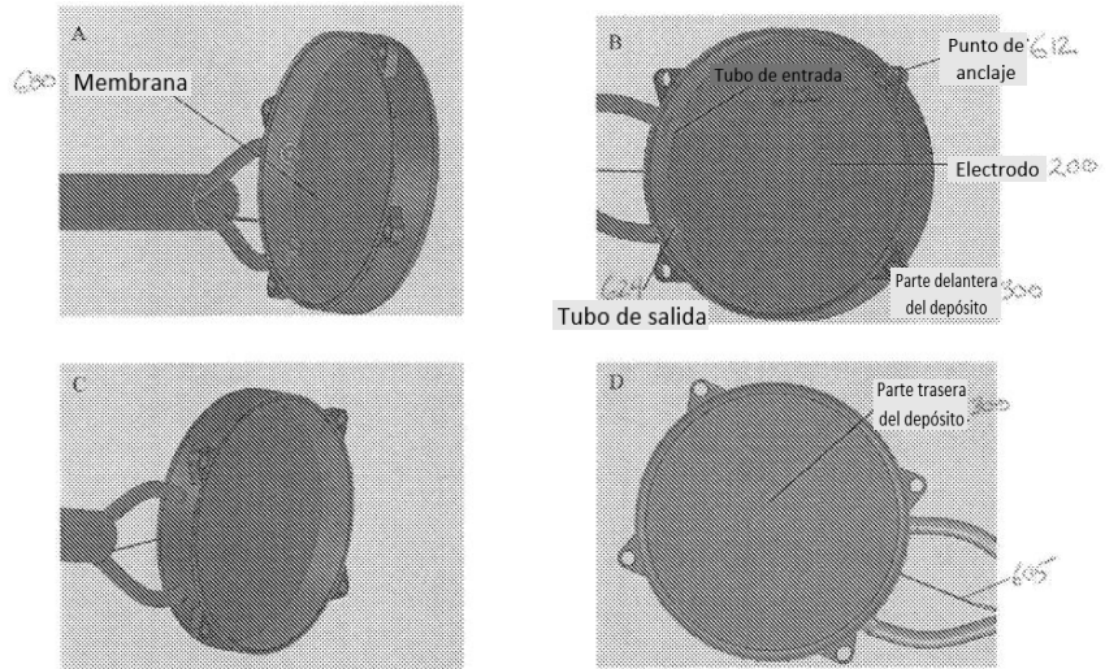
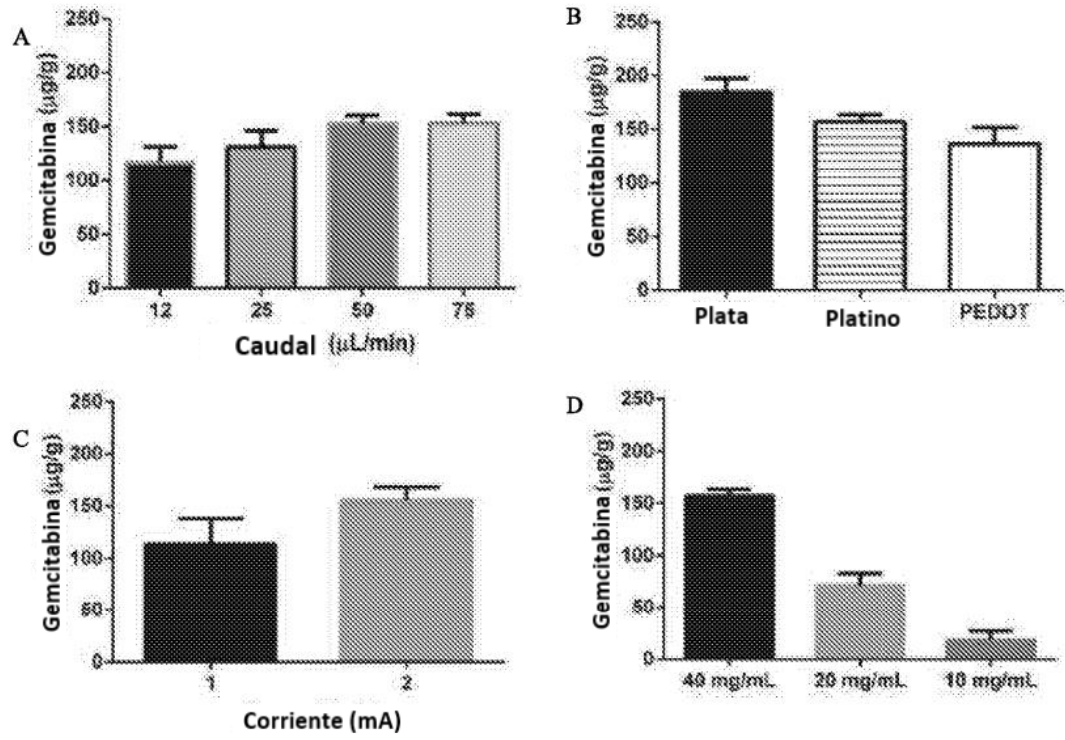


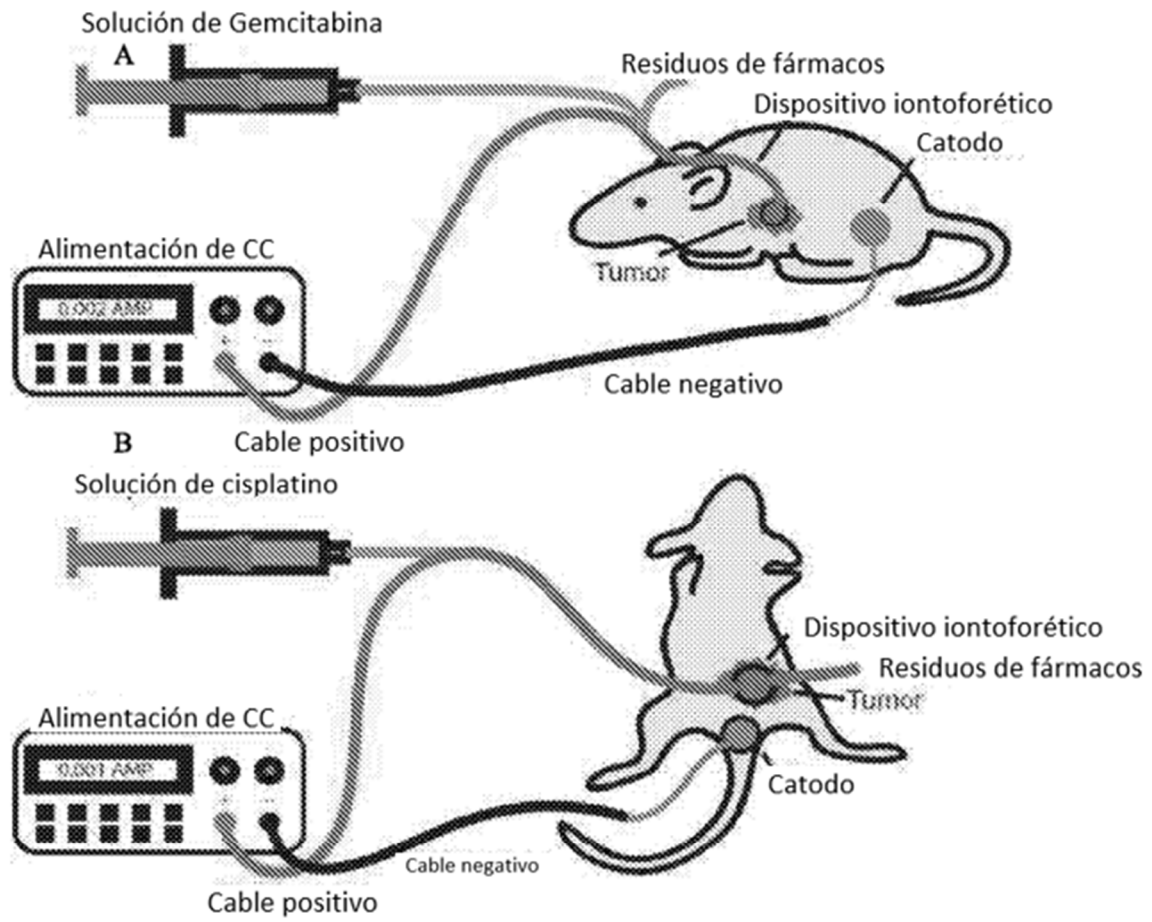
FIG. 19B



FIGS. 20A-D



FIGS. 21A-D



FIGS. 22A-B

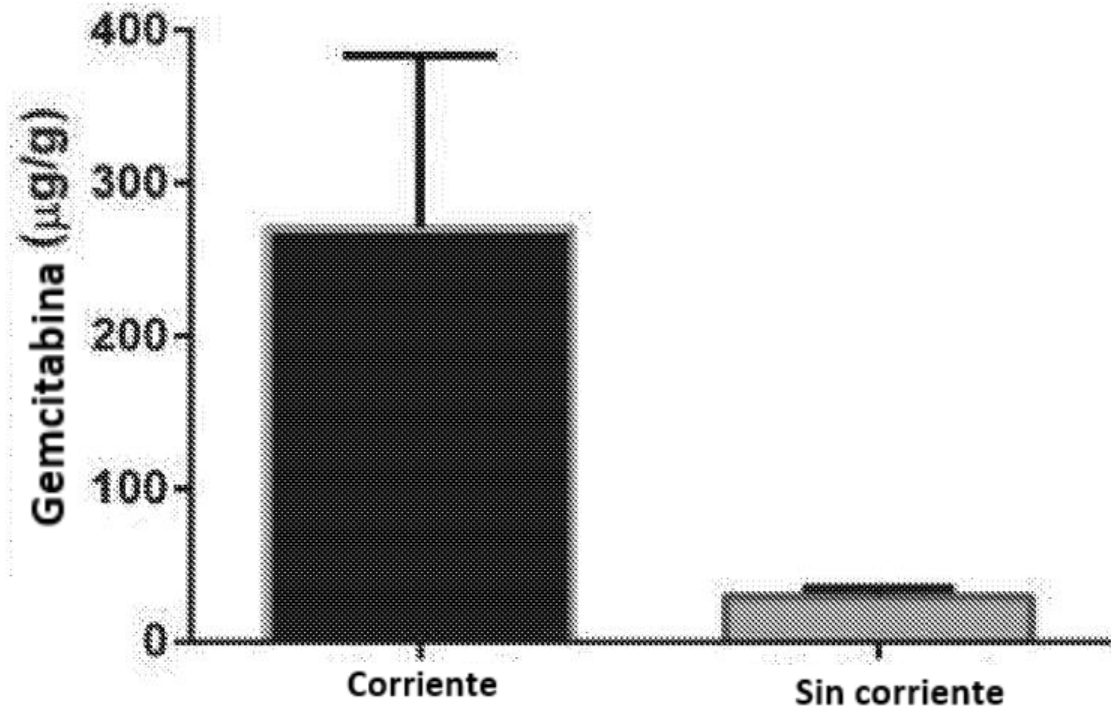


FIG. 23

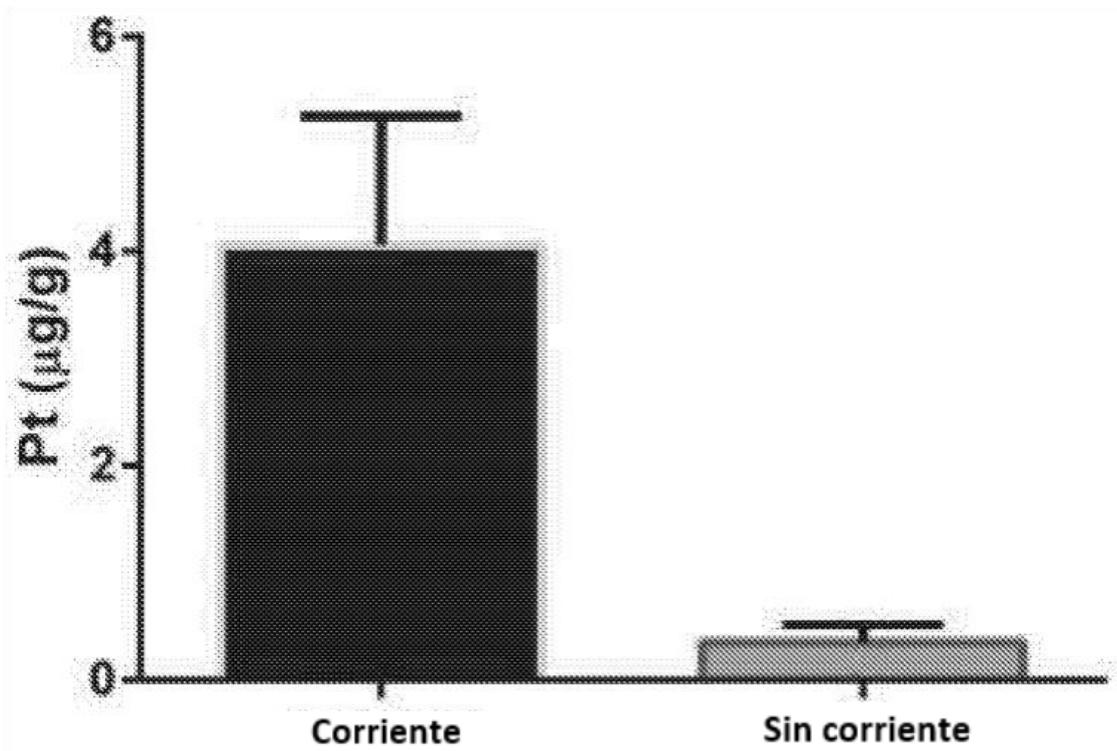


FIG. 24

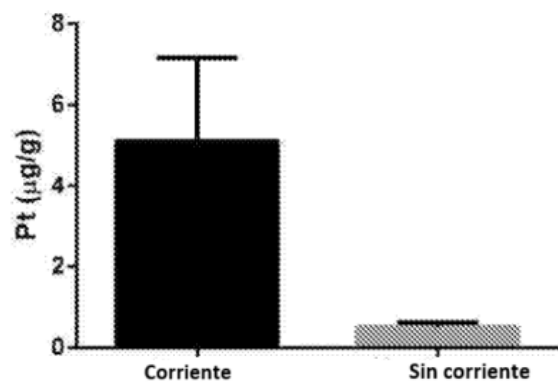


FIG. 25A

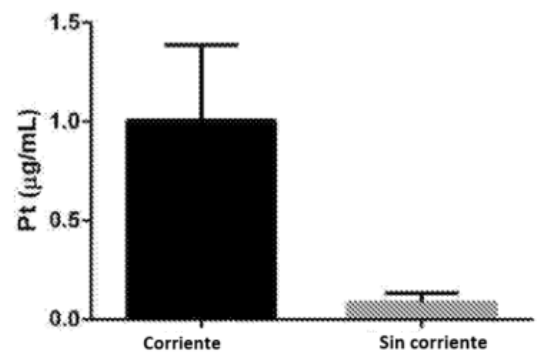


FIG. 25B

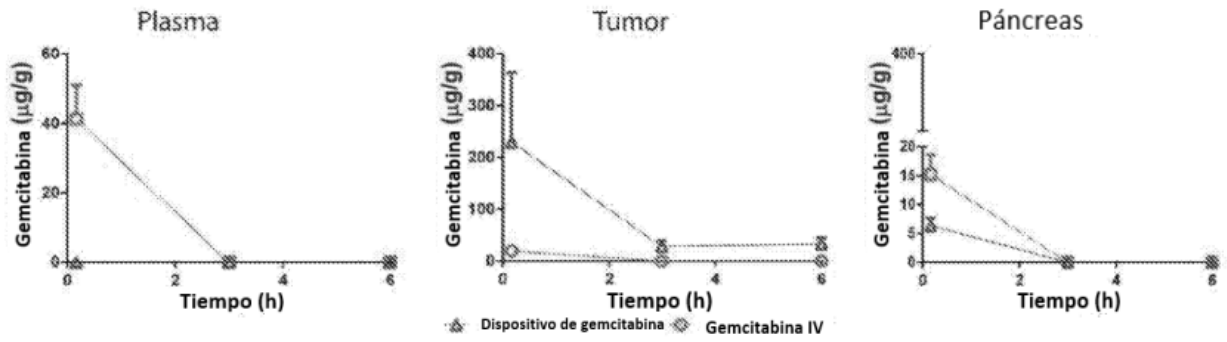


FIG. 26

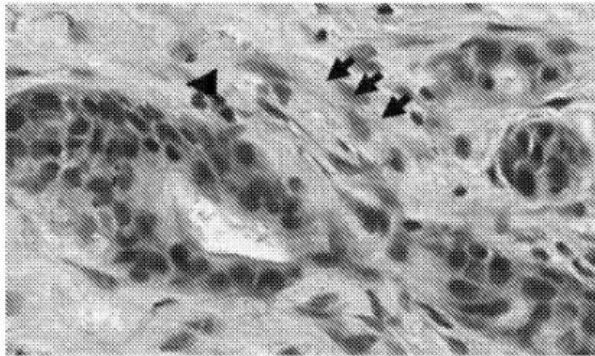


FIG. 27A

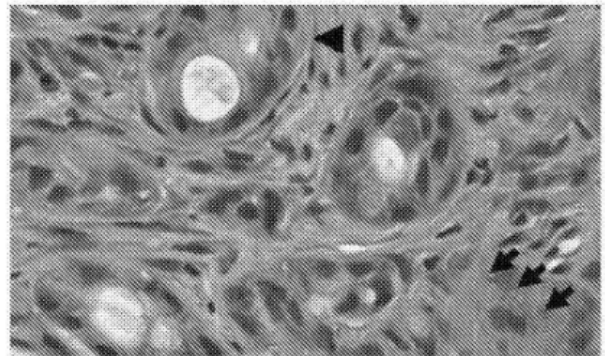


FIG. 27B

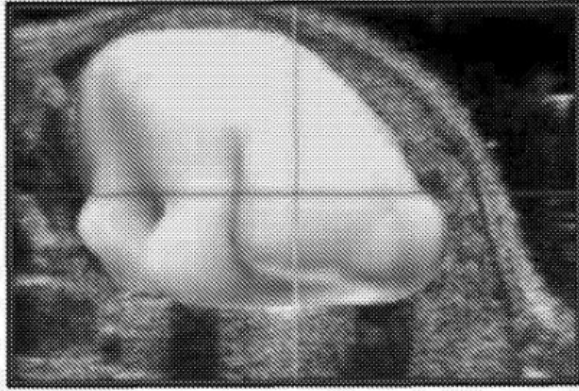


FIG. 28A

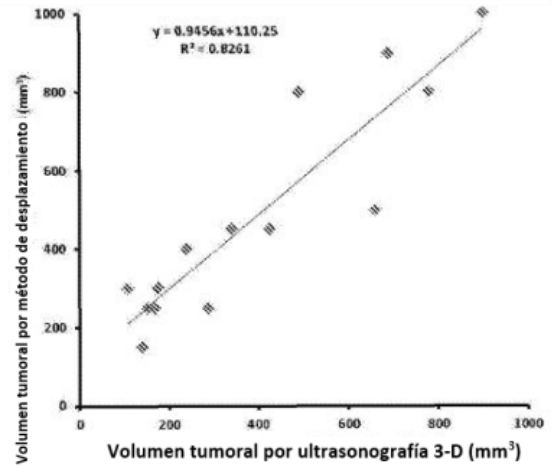


FIG. 28B

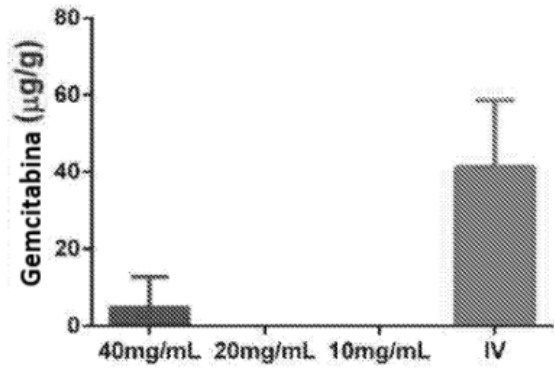


FIG. 29A

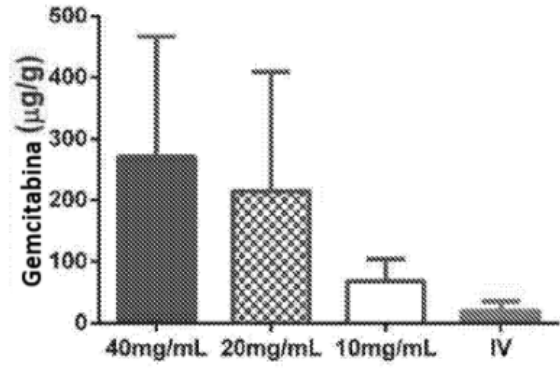


FIG. 29B

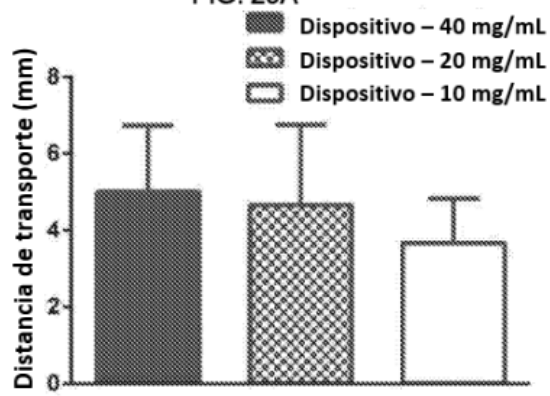


FIG. 29C

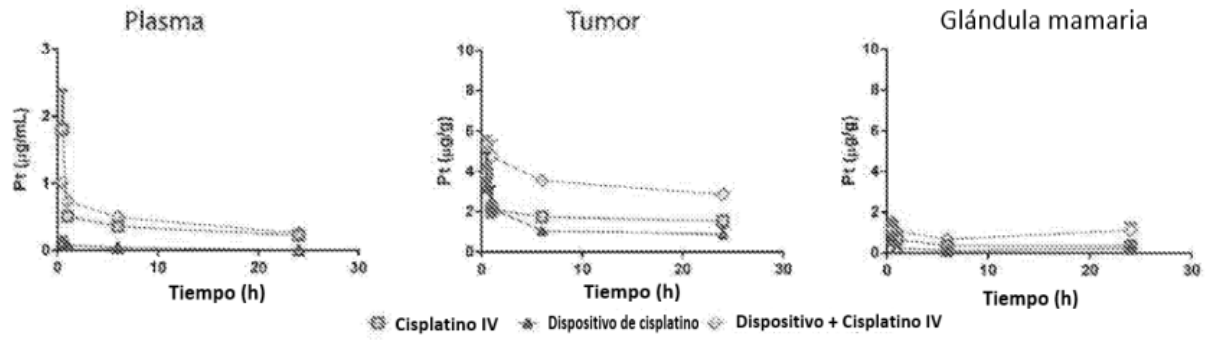


FIG. 30

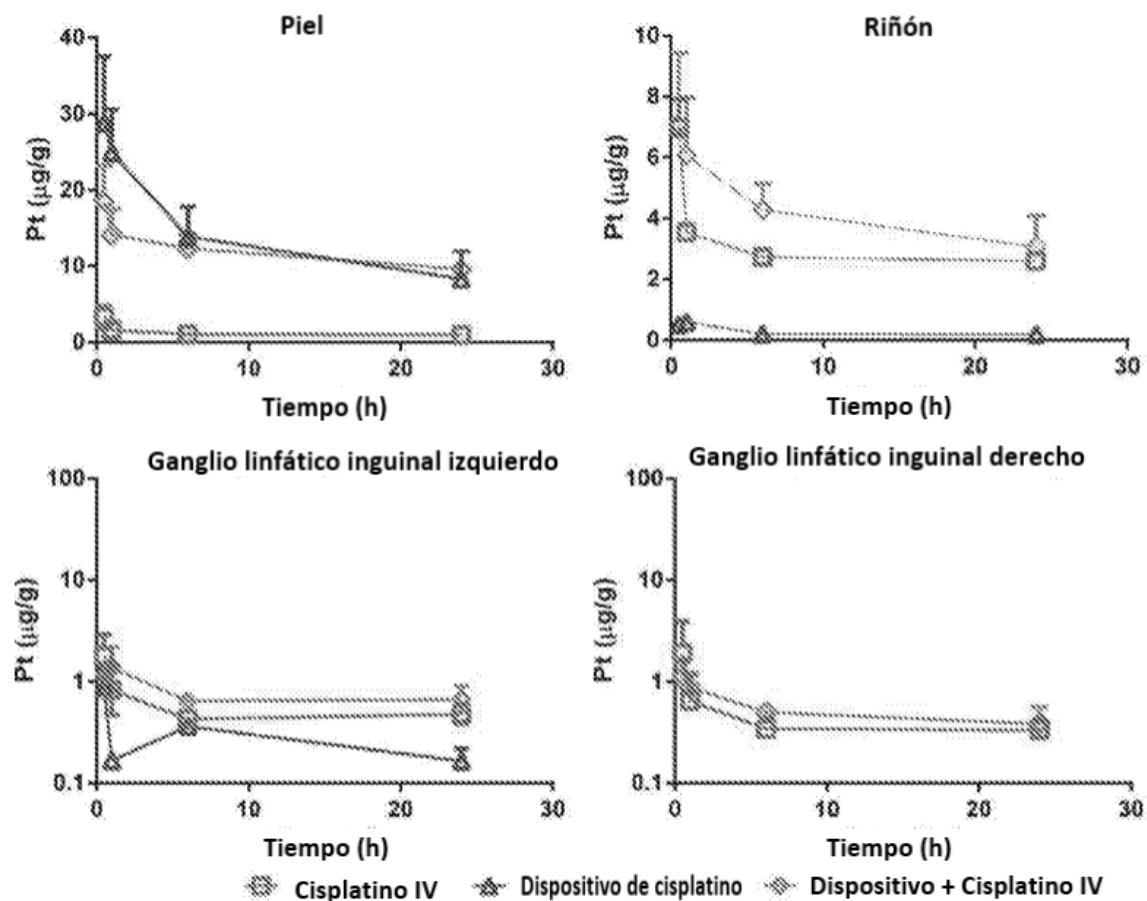


FIG. 31

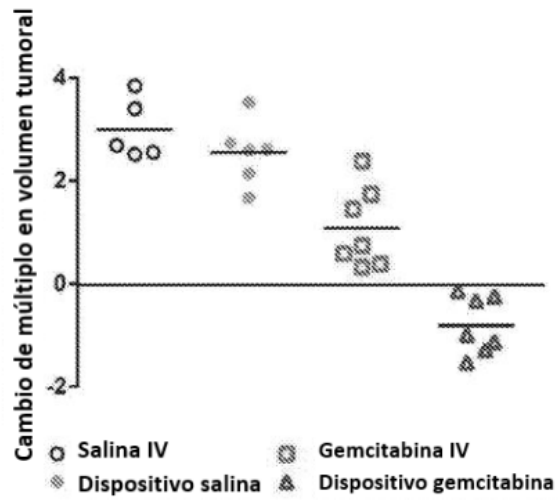


FIG. 32A

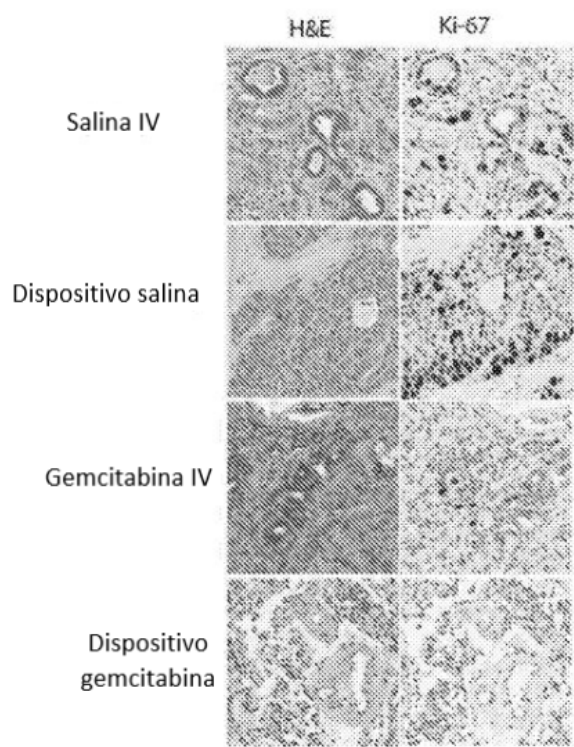
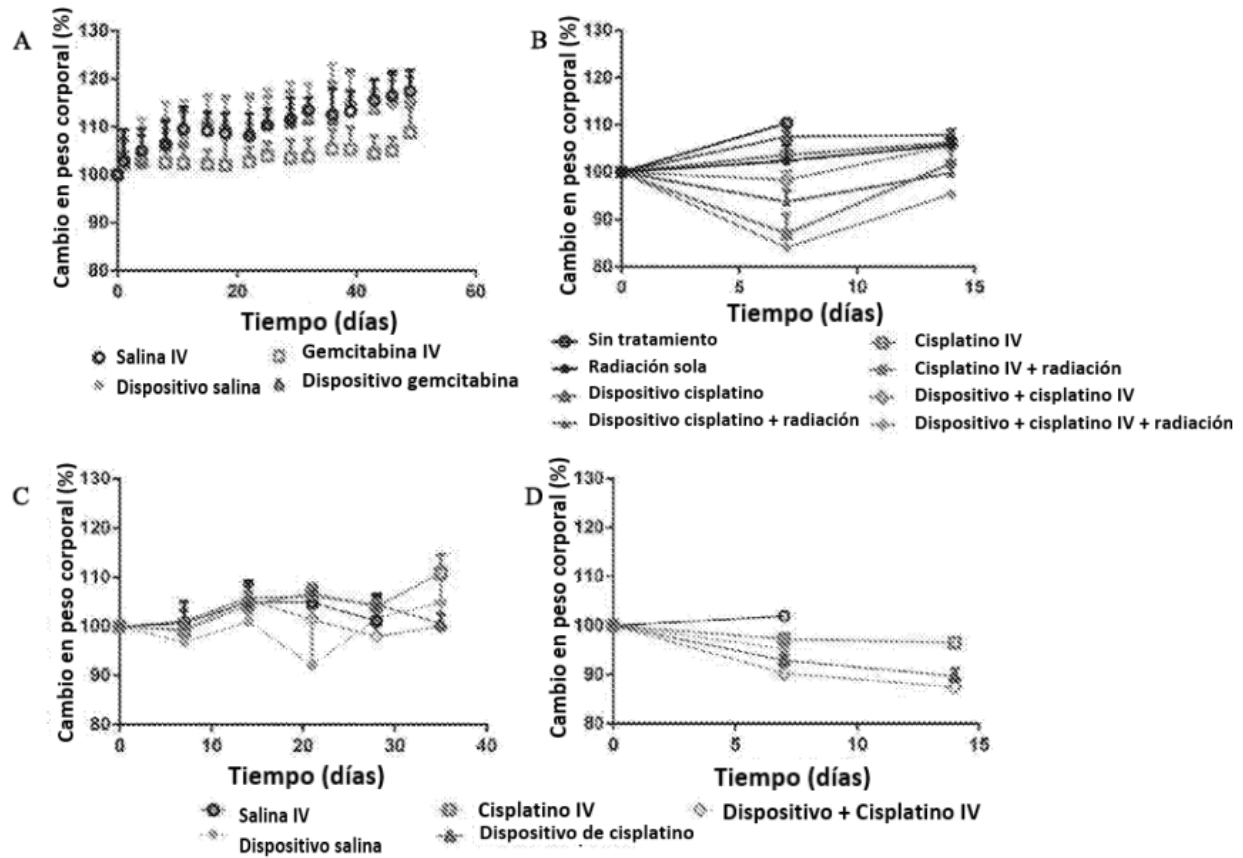
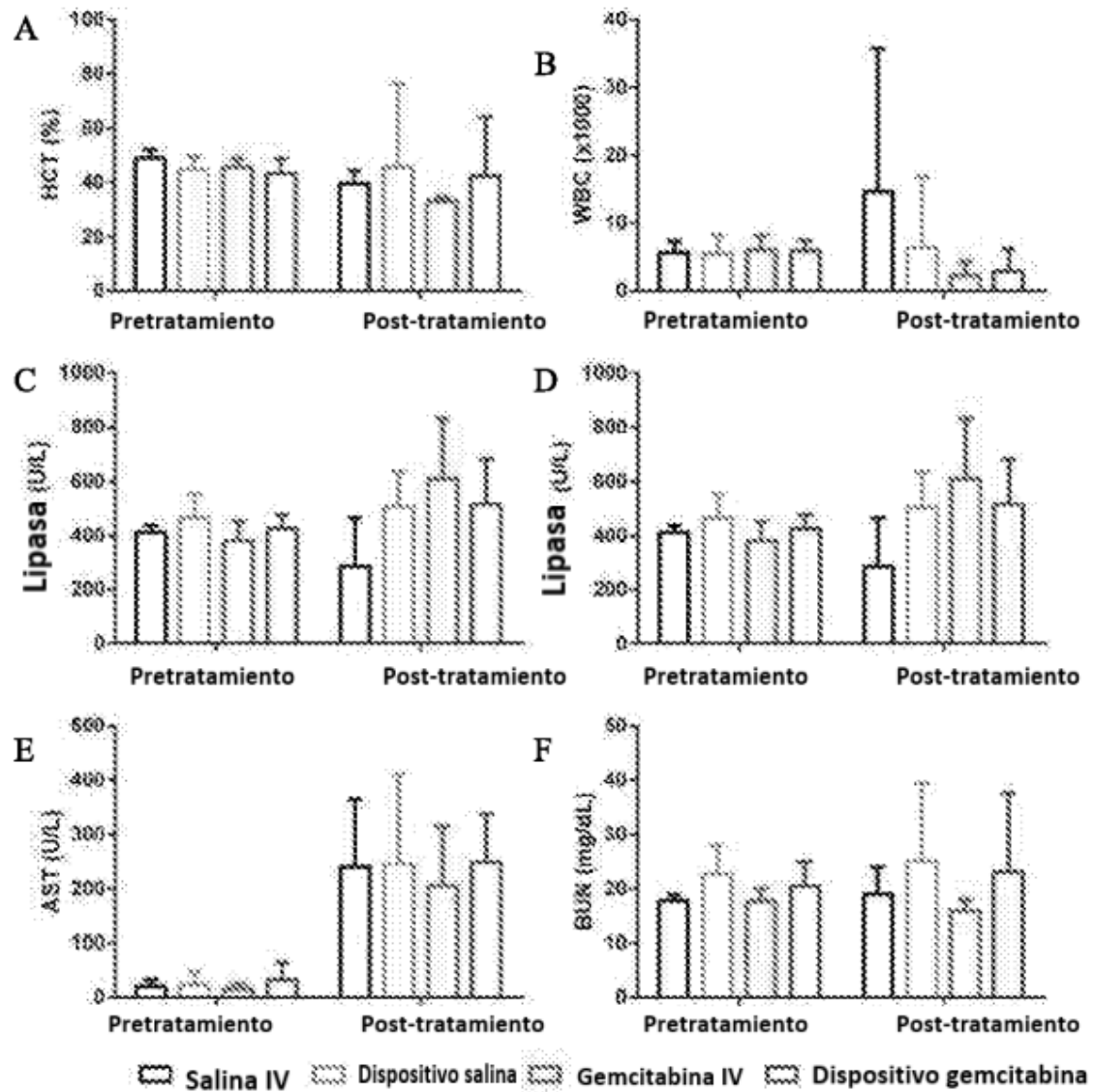


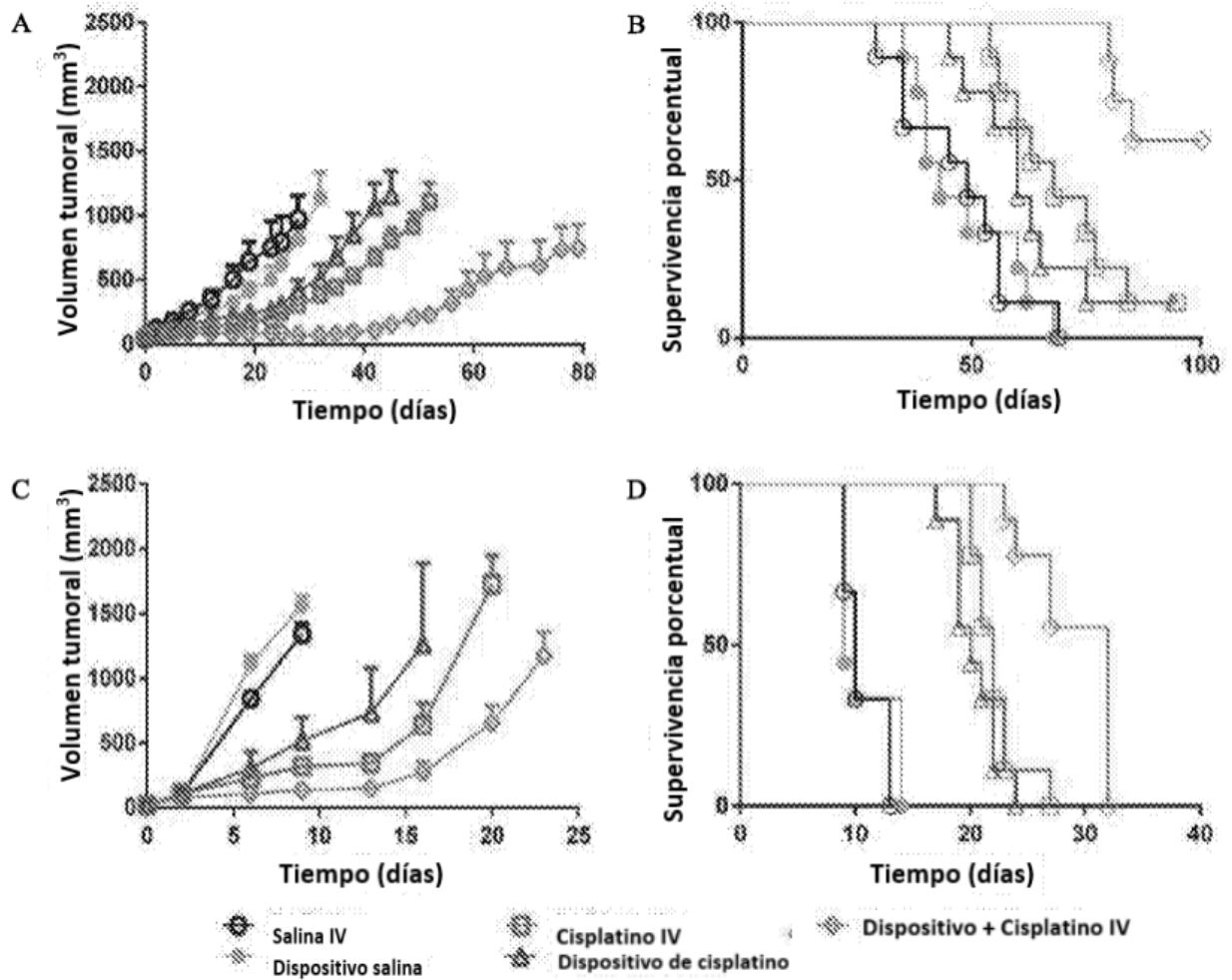
FIG. 32B



FIGS. 33 A-D

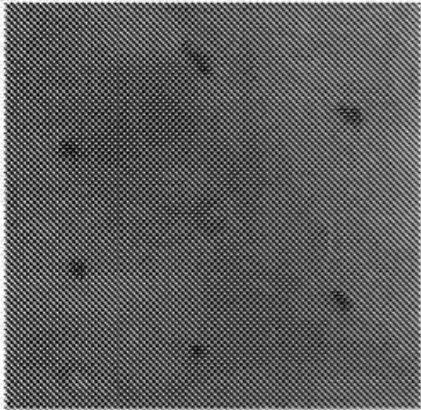


FIGS. 34 A-F



FIGS. 35 A-D

Piel antes de la
implantación del tumor



Piel 28 días después de los
tratamiento del dispositivo

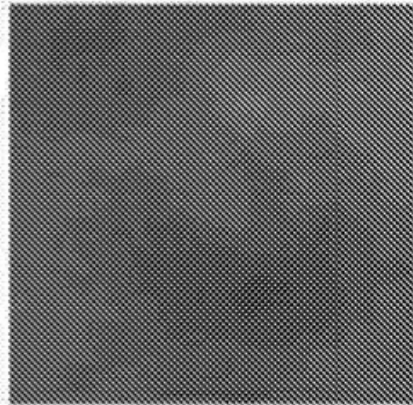


FIG. 36

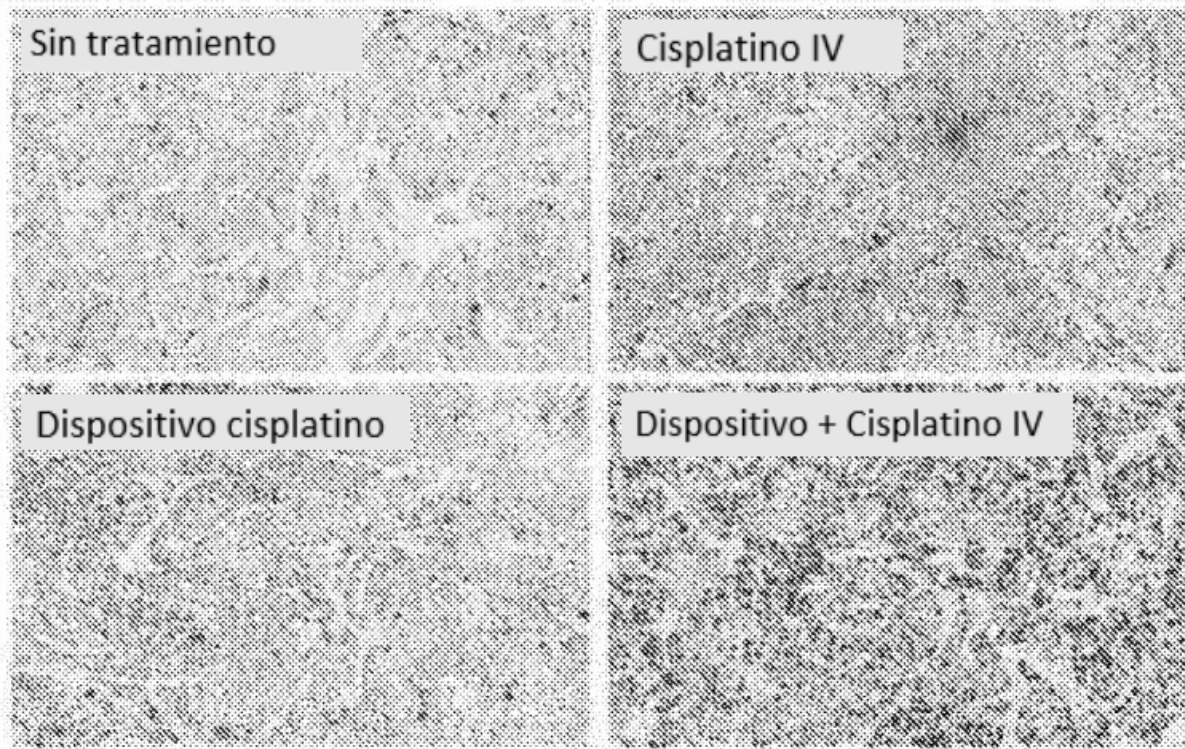


FIG. 37

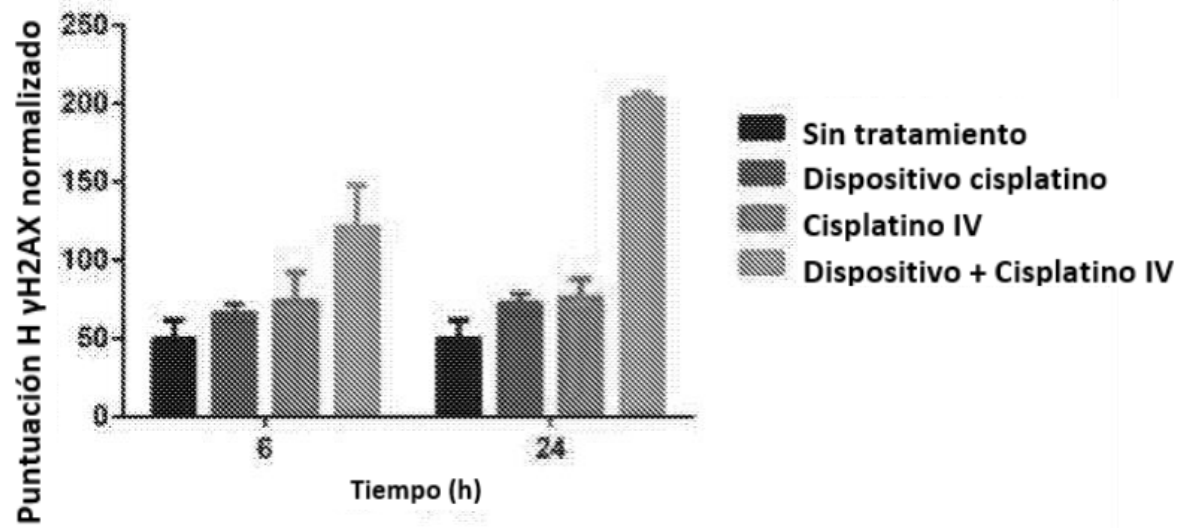


FIG. 38

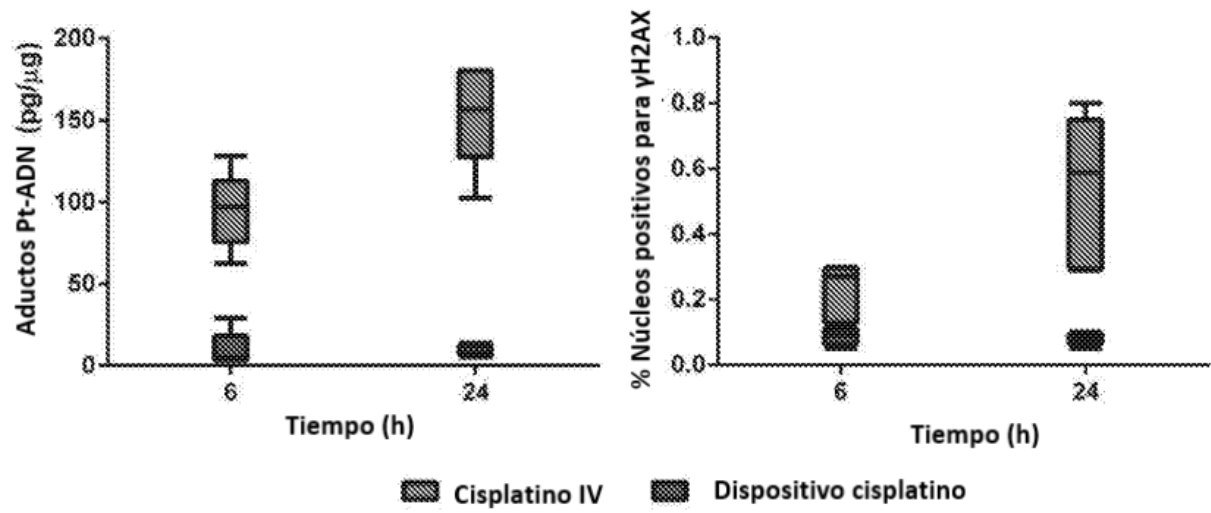


FIG. 39

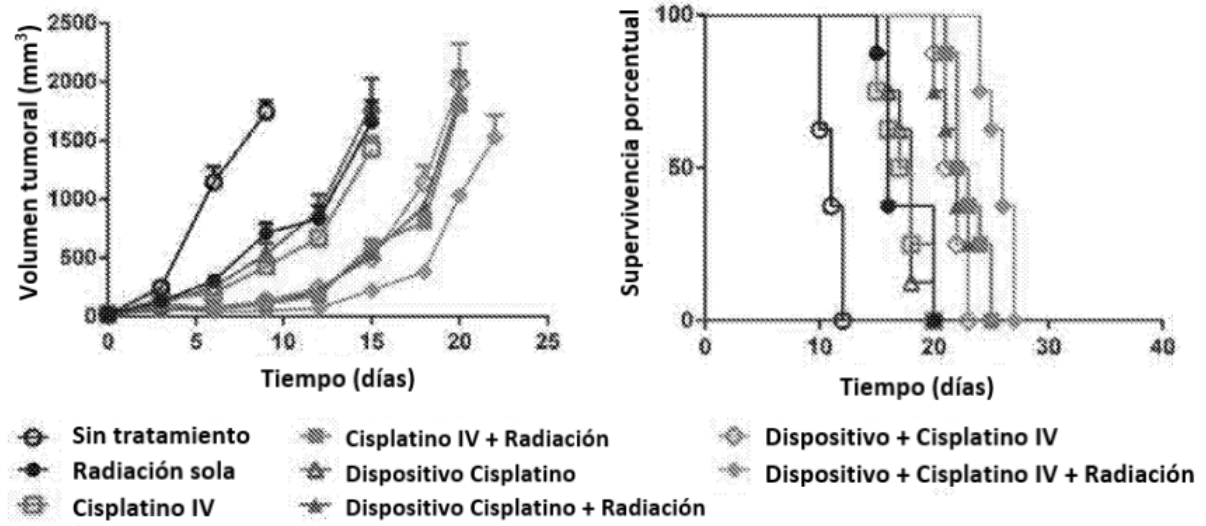


FIG. 40

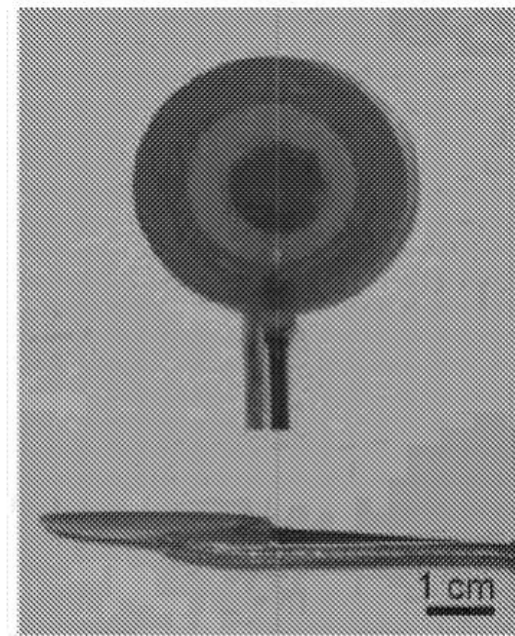


FIG. 41

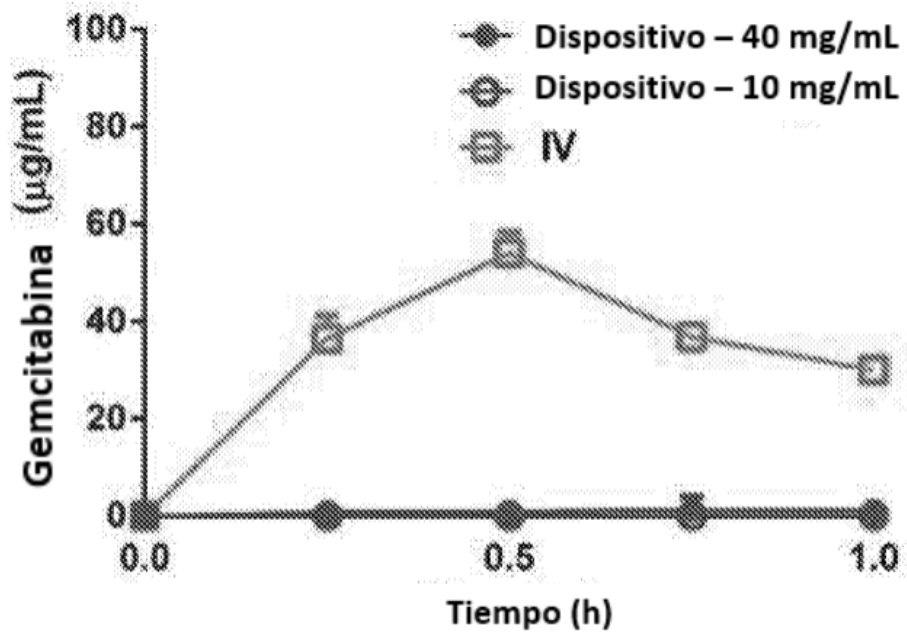


FIG. 42

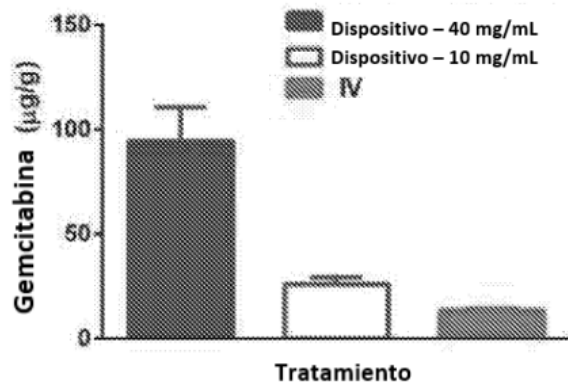


FIG. 43A

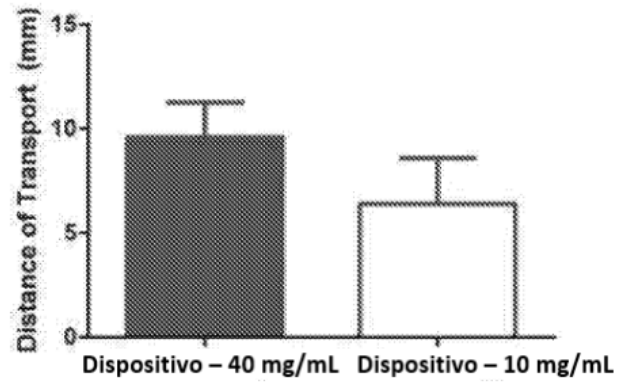


FIG. 43B