

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 001 020**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
C08G 63/08 (2006.01)
A61K 47/58 (2007.01)
C08G 18/73 (2006.01)
C08G 18/42 (2006.01)
A61K 47/69 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2015** **E 20160645 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024** **EP 3725357**

54 Título: **Estructuras de permanencia y métodos relacionados**

30 Prioridad:

11.06.2014 US 201462010992 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2025

73 Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(50.00%)
77 Massachusetts Avenue
Cambridge, MA 02139, US y
THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.
(50.00%)

72 Inventor/es:

BELLINGER, ANDREW;
ZHANG, SHIYI;
TRAVERSO, CARLO GIOVANNI;
LANGER, ROBERT S.;
MO, STACY;
GRANT, TYLER;
JAFARI, MOUSA;
GLETTIG, DEAN LIANG;
DICICCIO, ANGELA;
WOOD JR., LOWELL L. y
ECKHOFF, PHILIP A.

74 Agente/Representante:

QUIRÓS MARÍN, María

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 001 020 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

Estructuras de permanencia y métodos relacionados

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad según 35 U.S.C. § 119 (e) de la solicitud provisional estadounidense en tramitación junto con la presente con el número de serie 62/010.992, presentada el 11 de junio de 2014.

10 Declaración de respaldo del gobierno

Esta invención se realizó con el respaldo del gobierno con el número de subvención 5T32HL007604-28 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

15 Campo de la invención

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren generalmente a estructuras de permanencia, a sistemas, y a estructuras de permanencia relacionadas para su uso en métodos para administrar las mismas.

20 Antecedentes de la invención

Las tasas de cumplimiento de los pacientes a un protocolo de autoadministración para agentes terapéuticos y de diagnóstico a lo largo de un periodo prolongado o indefinido suelen ser bajas, estimándose las tasas de cumplimiento para las terapias orales para enfermedades asintomáticas crónicas en menos del 50%. El mayor desafío de las bajas tasas de cumplimiento es en las aplicaciones de prevención primaria y secundaria, en las que una enfermedad que debe prevenirse o tratarse a menudo es asintomática y la terapia no tiene un beneficio tangible inmediato. Muchos factores contribuyen a las bajas tasas de cumplimiento, incluyendo el coste del tratamiento, el acceso, los efectos secundarios y la inconveniencia de las pautas posológicas.

Los enfoques del estado de la técnica actual para mejorar las tasas de cumplimiento incluyen intervenciones educativas, asesoramiento telefónico, soluciones de tecnología de la información para la salud, herramientas de farmacia interactivas y modelos cambiantes de pago por atención, tales como planes sin copago después de un infarto de miocardio. Todos estos enfoques han logrado sólo mejoras moderadas. Mientras tanto, las soluciones farmacológicas al problema de la tasa de cumplimiento implican generalmente estructuras de administración invasivas y un subconjunto de agentes farmacológicos formulados para liberación prolongada. Los avances recientes en los sistemas farmacológicos de liberación prolongada se limitan predominantemente a implantes subcutáneos, transdérmicos, intravaginales y quirúrgicos. Las soluciones convencionales incluyen modalidades invasivas tales como implantes quirúrgicos (incluyendo, por ejemplo, estructuras programables inalámbricas disponibles de MicroCHIPS, Inc. (Lexington, MA)) o modalidades limitadas a aplicaciones especializadas tales como anticonceptivos (incluyendo, por ejemplo, NuvaRing® e Implanon®, ambos disponibles de Merck & Co., Inc. (Whitehouse Station, NJ)). Las estructuras como las disponibles de MicroCHIPS también se limitan a administrar agentes terapéuticos con alta potencia porque pueden administrarse sólo en microgramos o en cantidades más pequeñas.

La administración oral tiene el potencial de lograr la mayor aceptación por parte de los pacientes; sin embargo, se ha demostrado que ningún sistema de administración oral permite una liberación prolongada a través de la vía oral debido a una serie de barreras fundamentales. Principalmente, el tiempo de tránsito de un bolo de alimento a través, por ejemplo, del tracto gastrointestinal humano es rápido, durando normalmente de aproximadamente 24 a 48 horas e incluyendo de aproximadamente 1 a 2 horas en el estómago, aproximadamente 3 horas en el intestino delgado y de aproximadamente 6 a 12 horas en el intestino grueso. Por tanto, una estrategia para la administración terapéutica de duración prolongada sería prolongar el tiempo de tránsito de un producto terapéutico administrado por vía oral (pero no alimento). La permanencia gástrica y/o el tránsito ralentizado pueden intentarse y/o tolerarse en varios segmentos del tracto gastrointestinal, tal como se evidencia por los bezoares y las estructuras bariátricas. Pueden formarse bezoares (es decir, masas que se encuentran atrapadas en el sistema gastrointestinal) a partir de una variedad de materiales que son indigeribles (tales como agregados de alimentos y pelo) y, a menudo, se vuelven clínicamente evidentes en humanos adultos sólo a tamaños de cientos de gramos. Puede usarse una estructura bariátrica, tal como un balón intragástrico administrado de manera endoscópica, para llenar una porción del estómago de un paciente para lograr una reducción gástrica no invasiva para la pérdida de peso. Los intentos anteriores de permanencia gástrica para la administración de fármacos incluyen mucoadhesión, distensión gástrica y flotación en líquidos gástricos. Sin embargo, ninguno de estos enfoques ha demostrado siquiera una permanencia gástrica durante más de 24 horas, y mucho menos ha progresado al uso clínico.

El documento EP 0 415 671 A1 divulga un dispositivo que comprende una pieza moldeada que comprende un material con memoria de forma unido a o mezclado con un material erosionable *in vivo*, teniendo dicha pieza moldeada un tamaño, una forma y una durabilidad para permanecer en el estómago durante un tiempo de permanencia definido. El dispositivo puede tener una forma tal que no impida el paso de los alimentos hacia el

estómago y sea capaz de plegarse en una forma administrable por vía oral. Se usa para la administración de fármacos.

El documento US 2010/0152410 A1 divulga polímeros de anhídrido que liberan agente(s) activo(s) o activable(s) que tiene(n) propiedades preseleccionadas tales como peso molecular, flexibilidad, dureza y adhesividad.

El documento EP 0 202 159 A2 divulga dispositivos de administración de fármacos retenidos en el estómago que comprenden al menos un fármaco y una figura de barra sólida continua, una figura plana o una figura de anillo fabricada de polímero(s).

El documento EP 0 388 234 A1 divulga un dispositivo para su inserción en una cavidad corporal en forma de una espiral helicoidal elástica con porciones biodegradables. El dispositivo porta un fármaco. Después de que ha pasado el tiempo, el dispositivo se descompone por actividad de biodegradación en fragmentos lo suficientemente pequeños como para ser descargados naturalmente por el animal.

Sumario de la invención

De manera general, se proporcionan estructuras de permanencia, sistemas, y estructuras de permanencia relacionadas para su uso en métodos de administración de las mismas. La invención se define en las reivindicaciones.

La invención se refiere a un dispositivo de retención gástrico que comprende un componente polimérico elástico central acoplado a entre tres y ocho componentes poliméricos cargables, proyectándose cada componente polimérico cargable radialmente desde el componente polimérico elástico central para conformar una forma de sección transversal similar a una estrella, en el que cada uno de los componentes poliméricos cargables se acopla al componente polimérico elástico central, en el que están presentes conectores degradables en cada componente polimérico cargable cerca de o en la superficie de contacto con el componente polimérico elástico.

La invención también se refiere a un sistema para administrar el dispositivo de retención gástrica, que comprende: una estructura de contención; el dispositivo de retención gástrica contenido dentro de la estructura de contención; en el que el dispositivo de retención gástrica se construye y dispone para tener una primera configuración después de la liberación de la estructura de contención; en el que el dispositivo de retención gástrica se construye y dispone para tener una segunda configuración cuando está contenido dentro de la estructura de contención; en el que la primera configuración tiene una dimensión de sección transversal sin comprimir de al menos aproximadamente 2 cm; y en el que la segunda configuración tiene un casco convexo al menos aproximadamente un 10% menor que un casco convexo de la primera configuración y/o en el que la segunda configuración tiene la mayor dimensión de sección transversal al menos aproximadamente un 10% menor que la mayor dimensión de sección transversal de la primera configuración; y en el que una primera porción del dispositivo es degradable en un primer conjunto de condiciones fisiológicas, mientras que una segunda porción del dispositivo no es degradable sustancialmente en el primer conjunto de condiciones fisiológicas.

La invención también se refiere al dispositivo de retención gástrica para su uso en un método para administrar el dispositivo de retención gástrica, en el que el método para administrar el dispositivo de retención gástrica comprende: administrar, a un sujeto, una estructura de contención que comprende el dispositivo de retención gástrica, de tal manera que la estructura de contención libera el dispositivo de retención gástrica en una ubicación dentro del sujeto; en el que el dispositivo de retención gástrica tiene la segunda configuración dentro de la estructura de contención; en el que, después de que el dispositivo de retención gástrica se libere de la estructura de contención, el dispositivo de retención gástrica obtiene la primera configuración de tal manera que el dispositivo de retención gástrica se retiene en o en las proximidades de la ubicación dentro del sujeto durante al menos aproximadamente 24 horas.

En algunas realizaciones, el al menos un dispositivo de retención gástrica se carga con el al menos uno de un agente terapéutico, un agente de diagnóstico y un agente potenciador antes de administrar la al menos una estructura de retención al sujeto.

En algunas realizaciones, después de administrar el al menos un dispositivo de retención gástrica al sujeto, el al menos un dispositivo de retención gástrica se carga con el al menos uno de un agente terapéutico, un agente de diagnóstico y un agente potenciador *in vivo*.

En algunas realizaciones, el periodo de tiempo de retención es más de al menos uno de 24 horas, una semana, dos semanas, cuatro semanas y un año.

En algunas realizaciones, la al menos una estructura de contención está configurada para ser al menos uno de ingerida, autoadministrada y administrada por vía oral.

En algunas realizaciones, la al menos una estructura de contención comprende al menos una de una cápsula 000,

cápsula 00, cápsula 0, cápsula 1, cápsula 2, cápsula 3, cápsula 4 y cápsula 5.

En algunas realizaciones, la segunda configuración está configurada de tal manera que el dispositivo de retención gástrica ocupa un volumen de más del 60% de una cavidad definida por la estructura de contención.

5 En algunas realizaciones, antes de la liberación de la estructura de contención, el dispositivo de retención gástrica se almacena en la segunda configuración en la estructura de contención durante más de al menos uno de 72 horas, una semana, dos semanas, cuatro semanas, un año y cinco años.

10 En algunas realizaciones, la primera configuración está configurada para mantener el al menos un dispositivo de retención gástrica en la cavidad gástrica del sujeto durante al menos el periodo de retención.

En algunas realizaciones, el al menos un dispositivo de retención gástrica se carga con una masa de al menos uno de un agente terapéutico, un agente de diagnóstico y un agente potenciador formulado para su liberación.

15 En algunas realizaciones, el dispositivo de retención gástrica comprende un conector de elastómero entérico y la exposición a al menos una disolución alcalina acelera la disociación del al menos un conector de elastómero entérico.

20 En algunas realizaciones, la exposición a al menos uno de una disolución alcalina, el al menos un conector de elastómero entérico acelera la disociación del al menos un conector de elastómero entérico hasta el nivel de disociación que finaliza el periodo de retención y permite que el al menos un dispositivo de retención gástrica pase a través del orificio interno.

25 En algunas realizaciones, el al menos un dispositivo de retención gástrica comprende además al menos un material configurado para la carga de fármaco mediante al menos una de las reacciones de carga de disolvente, carga de fusión, mezclado físico, dióxido de carbono supercrítico, y conjugación.

30 En algunas realizaciones, el al menos un material configurado para la carga de fármaco está configurado además para administrar al menos un fármaco cargado a través de al menos uno de difusión y degradación lenta de la matriz, disolución, degradación, hinchamiento, difusión del al menos un fármaco cargado, un gradiente iónico, hidrólisis, y escisión de los enlaces de conjugación.

35 En algunas realizaciones, el al menos un conector de elastómero entérico es diferente del material de administración y está configurado para resistir al menos parcialmente la carga de fármaco.

En algunas realizaciones, el al menos un conector de elastómero entérico comprende un polímero entérico que comprende un polímero de un monómero de ácido acrililaminoalquilénico, o sales del mismo.

40 En algunas realizaciones, el monómero de ácido acrililaminoalquilénico se selecciona del grupo que consiste en ácido acrilil-5-aminopentanoico, ácido acrilil-6-aminocaproico, ácido acrilil-7-aminoheptanoico, ácido acrilil-8-aminooctanoico, ácido acrilil-9-aminonanoico, ácido acrilil-10-aminodecanoico, ácido acrilil-11-aminoundecanoico, ácido acrilil-12-aminododecanoico, ácido metacrilil-5-aminopentanoico, ácido metacrilil-6-aminocaproico, ácido metacrilil-7-aminoheptanoico, ácido metacrilil-8-aminooctanoico, ácido metacrilil-9-aminonanoico, ácido metacrilil-10-aminodecanoico, ácido metacrilil-11-aminoundecanoico, ácido metacrilil-12-aminododecanoico, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

50 En algunas realizaciones, el al menos un conector de elastómero entérico comprende una mezcla de polímeros entéricos de al menos dos polímeros entéricos, que comprende un primer polímero entérico de la realización 37 y un segundo polímero entérico que comprende poli(ácido metacrílico-co-acrilato de alquilo), o sales del mismo.

En algunas realizaciones, el primer polímero entérico es un homopolímero de ácido acrilil-6-aminocaproico o sales del mismo.

55 En algunas realizaciones, el primer polímero entérico es un copolímero de ácido acrilil-6-aminocaproico o sales del mismo.

En algunas realizaciones, el segundo polímero entérico es poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) o sales del mismo.

60 En algunas realizaciones, el poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) tiene una razón molar de unidades de monómero de ácido metacrílico con respecto a unidades de monómero de acrilato de etilo de aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, el primer polímero entérico es un homopolímero de ácido acrilil-6-aminocaproico.

65 En algunas realizaciones, el al menos un conector de elastómero entérico comprende una composición de polímeros

entéricos que comprende un primer polímero entérico de la realización 37, o sales del mismo, y opcionalmente un segundo poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) entérico, o sales del mismo, en el que la razón en peso del primer polímero entérico con respecto al segundo polímero entérico oscila desde aproximadamente 1:0 hasta aproximadamente 1:3.

5 En algunas realizaciones, la razón en peso del primer polímero entérico con respecto al segundo polímero entérico oscila desde 1:0 hasta aproximadamente 1:2.

En algunas realizaciones, la mezcla de polímeros entéricos está en forma de gel de polímero.

10 En algunas realizaciones, dicho gel de polímero tiene un contenido de agua de menos de aproximadamente el 50% en peso.

15 En algunas realizaciones, el gel de polímero tiene un contenido de agua de menos de aproximadamente el 40% en peso.

En algunas realizaciones, la mezcla de polímeros entéricos presenta un alargamiento reversible cuando se estira desde el 50% hasta el 1500% de su longitud inicial.

20 En algunas realizaciones, dicha mezcla se disuelve en una disolución acuosa a un pH mayor de aproximadamente 6,0, y es insoluble cuando se sumerge en una disolución acuosa a un pH menor de aproximadamente 3,0, medido a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de tiempo de 4-40 días.

25 En algunas realizaciones, la mezcla de polímeros entéricos tiene un módulo de Young de desde 0,1 MPa hasta 100 MPa.

En algunas realizaciones, la mezcla de polímeros entéricos presenta un alargamiento reversible cuando se estira desde el 50% hasta el 1500% de su longitud inicial.

30 La presente invención es un dispositivo de retención gástrica que comprende un componente polimérico elástico central acoplado a entre tres y ocho componentes poliméricos cargables, proyectándose cada componente polimérico cargable radialmente desde el componente polimérico elástico central para conformar una forma de sección transversal similar a una estrella, en el que cada uno de los componentes poliméricos cargables se acopla al componente polimérico elástico central. Un primer conector degradable está presente en cada componente polimérico cargable cerca de o en la superficie de contacto con el componente polimérico elástico. En determinadas realizaciones, los componentes poliméricos cargables comprenden además un segundo conector degradable que puede ser igual a o diferente del primer conector degradable. En determinadas realizaciones, los componentes poliméricos cargables comprenden policaprolactona, poli(ácido láctico), poli(ácido láctico-co-glicólico) y/o mezclas de los mismos y pueden comprender además excipientes, y el conector degradable es un polímero degradable y/o soluble en agua y mezclas de los mismos, incluyendo, pero sin limitarse a, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), Kollidon VA 64, poliortoéster, polihidroxibutirato, los Eudragit, y mezclas de los mismos. El dispositivo puede comprender además al menos uno de un agente terapéutico, un agente de diagnóstico y un agente potenciador, en el que el agente terapéutico se selecciona de un fármaco hidrófilo, un fármaco hidrófobo, arteméter, ivermectina, risperidona, doxiciclina, un agente antipalúdico, un agente antihelmíntico, un agente antipsicótico y un antibiótico.

45 Los dispositivos de estas realizaciones pueden estar contenidos dentro de un recipiente soluble tal como uno compuesto por gelatina y que puede comprender opcionalmente excipientes. En determinadas realizaciones, el dispositivo tiene una dimensión de sección transversal sin comprimir mínima de aproximadamente 3-5,5 cm, de aproximadamente 3 cm, de aproximadamente 4 cm, de aproximadamente 5 cm o de aproximadamente 5,5 cm. También se contemplan dimensiones de sección transversal sin comprimir mínimas intermedias. En determinadas realizaciones, los componentes poliméricos cargables tienen una longitud aproximadamente igual a la longitud de un recipiente soluble, de tal manera que la forma sin encapsular tiene un diámetro igual a casi el doble de la longitud del recipiente soluble. En determinadas realizaciones, los componentes poliméricos cargables tienen una longitud de entre aproximadamente 1,3 y aproximadamente 2,7 cm. Se contempla que los dispositivos de retención gástrica de las realizaciones anteriores puedan retenerse dentro de la cavidad gástrica durante entre 24 horas y aproximadamente 1 mes, o entre aproximadamente 24 horas y 10 días.

Otro aspecto de la invención es un dispositivo de retención gástrica que comprende un componente polimérico elástico central que comprende un poliuretano, en el que el componente polimérico elástico se acopla a seis componentes poliméricos cargables, proyectándose cada componente polimérico cargable radialmente desde el componente polimérico elástico central para conformar una forma de sección transversal similar a una estrella, en el que cada uno de los componentes poliméricos cargables se acopla al componente polimérico elástico central mediante un conector degradable de manera dependiente del tiempo, y en el que los componentes poliméricos cargables comprenden además un conector incluido que comprende un polímero entérico. En determinadas realizaciones, los componentes poliméricos cargables comprenden policaprolactona y pueden comprender opcionalmente excipientes, y el conector degradable es un polímero degradable y/o soluble en agua y mezclas de

los mismos, incluyendo, pero sin limitarse a, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), Kollidon VA 64, poliortoéster, polihidroxibutirato, los Eudragit, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el dispositivo está contenido dentro de un recipiente soluble que puede comprender opcionalmente excipientes. El dispositivo puede comprender además al menos uno de un agente terapéutico, un agente de diagnóstico y un agente potenciador, en el que el agente terapéutico se selecciona de un fármaco hidrófilo, un fármaco hidrófobo, arteméter, ivermectina, risperidona, doxiciclina, un agente antipalúdico, un agente antihelmíntico, un agente antipsicótico y un antibiótico.

En determinadas realizaciones, el dispositivo tiene una dimensión de sección transversal sin comprimir mínima de aproximadamente 3-5,5 cm, de aproximadamente 3 cm, de aproximadamente 4 cm, de aproximadamente 5 cm o de aproximadamente 5,5 cm. También se contemplan dimensiones de sección transversal sin comprimir mínimas intermedias. En determinadas realizaciones, los componentes poliméricos cargables tienen una longitud aproximadamente igual a la longitud de un recipiente soluble, de tal manera que la forma sin encapsular tiene un diámetro igual a casi el doble de la longitud del recipiente soluble. En determinadas realizaciones, los componentes poliméricos cargables tienen una longitud de entre aproximadamente 1,3 y aproximadamente 2,7 cm.

Se contempla que los dispositivos de retención gástrica de estas realizaciones anteriores pueden retenerse dentro de la cavidad gástrica durante entre 24 horas y aproximadamente 1 mes, o entre aproximadamente 24 horas y 10 días. En determinadas realizaciones, el conector que comprende un polímero entérico se degrada en respuesta a un pH mayor de aproximadamente 5, de tal manera que los componentes poliméricos cargables se rompen.

En algunas realizaciones, el dispositivo de retención gástrica es para su uso en un método para administrar el mismo, comprendiendo el método administrar, a un sujeto, al menos un dispositivo de retención gástrica configurado para administrar al menos uno de un agente terapéutico, un agente de diagnóstico y un agente potenciador durante un periodo de tiempo de permanencia mayor de al menos veinticuatro horas, teniendo el al menos un dispositivo de retención gástrica una primera configuración configurada para mantener una posición *in vivo* con relación a un orificio interno durante el periodo de tiempo de permanencia, comprendiendo el al menos un dispositivo de retención gástrica al menos un conector de elastómero entérico situado de tal manera que un nivel de disociación del al menos un conector de elastómero entérico finaliza el periodo de tiempo de permanencia y permite que el al menos un dispositivo de retención gástrica pase a través del orificio interno.

En algunas realizaciones, el dispositivo de retención gástrica es para su uso en un método para administrar el mismo, en el que el método comprende administrar, a un sujeto, al menos un dispositivo de retención gástrica configurado para transportar y mantener el al menos un dispositivo de retención gástrica durante un periodo de tiempo de permanencia mayor de al menos veinticuatro horas, teniendo el al menos un dispositivo de retención gástrica una primera configuración configurada para mantener una posición *in vivo* con relación a un orificio interno durante el periodo de tiempo de permanencia, comprendiendo el al menos un dispositivo de retención gástrica al menos un conector de elastómero entérico situado de tal manera que un nivel de disociación del al menos un conector de elastómero entérico finaliza el periodo de tiempo de permanencia y permite que el al menos un dispositivo de retención gástrica pase a través del orificio interno.

Otras ventajas y características nuevas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones no limitativas de la invención cuando se consideren junto con las figuras adjuntas. En los casos en los que la presente memoria descriptiva y un documento incorporado como referencia incluyan divulgaciones contradictorias y/o inconsistentes, prevalecerá la presente memoria descriptiva.

Breve descripción de los dibujos

Se describirán realizaciones no limitativas de la presente invención se describirán a modo de ejemplo con referencia a las figuras adjuntas, que son esquemáticas y no se pretende que se dibujen a escala. En las figuras, cada componente idéntico o casi idéntico ilustrado se representa normalmente mediante un único número de referencia. Por motivos de claridad, no todos los componentes están marcados en cada figura, ni se muestra cada componente de cada realización de la invención cuando la ilustración no es necesaria para permitir que los expertos en la técnica comprendan la invención. En las figuras:

las figuras 1A-1C son diagramas esquemáticos de una estructura de permanencia, según un conjunto de realizaciones;

la figura 1D es un diagrama esquemático que ilustra el volumen de casco convexo de una estructura, según un conjunto de realizaciones;

las figuras 1E-1F son diagramas esquemáticos de configuraciones a modo de ejemplo de una estructura de permanencia, según un conjunto de realizaciones;

las figuras 1G-1H son diagramas esquemáticos de otras configuraciones a modo de ejemplo de una estructura de permanencia, según un conjunto de realizaciones;

- la figura 2 es una reproducción de una fotografía de una estructura de permanencia a modo de ejemplo y una estrategia para plegar la estructura, según un conjunto de realizaciones;
- 5 las figuras 3A-3E son reproducciones de fotografías de una estructura y un sistema de permanencia a modo de ejemplo, que muestran (A) una estructura a modo de ejemplo y una estructura de encapsulación; (B) la estructura a modo de ejemplo plegada dentro de la estructura de encapsulación; (C) otra vista de una estructura a modo de ejemplo; (D) la estructura a modo de ejemplo sometida a torsión; y (E) la estructura a modo de ejemplo de (D) sometida a torsión dentro de la estructura de encapsulación, según un conjunto de realizaciones;
- 10 las figuras 4A-4C son ilustraciones de (A) una estructura de permanencia a modo de ejemplo que comprende proyecciones, y una cápsula para la contención según un conjunto de realizaciones, (B) ilustraciones de diversas estructuras de permanencia a modo de ejemplo que comprenden proyecciones, y (C) reproducciones de fotografías de estructuras de permanencia a modo de ejemplo;
- 15 las figuras 5A-5B son ilustraciones y fotografías de una estructura de permanencia poligonal a modo de ejemplo, según un conjunto de realizaciones;
- 20 la figura 6 es una serie de imágenes de rayos X obtenidas en un modelo animal grande con una estructura de permanencia, según un conjunto de realizaciones;
- la figura 7 es una serie de imágenes de rayos X obtenidas en un modelo animal grande con una estructura de permanencia, según un conjunto de realizaciones;
- 25 la figura 8A es una ilustración de un elastómero entérico para su uso en una estructura de permanencia, según un conjunto de realizaciones;
- la figura 8B es una ilustración de la preparación de un elastómero entérico para su uso en una estructura de permanencia, según un conjunto de realizaciones;
- 30 la figura 8C es una serie de reproducciones de fotografías obtenidas durante los ensayos mecánicos de un elastómero entérico, según un conjunto de realizaciones;
- la figura 9A ilustra los materiales sometidos a ensayo y resultados obtenidos para la caracterización mecánica de varios elastómeros entéricos a modo de ejemplo, según un conjunto de realizaciones;
- 35 la figura 9B es una representación gráfica que muestra la caracterización por disolución de un elastómero entérico, según un conjunto de realizaciones;
- la figura 9C es una representación gráfica de la viabilidad celular (es decir, citotoxicidad) de un elastómero entérico, según un conjunto de realizaciones;
- 40 la figura 10 son ilustraciones que muestran la construcción y la evaluación *in vivo* de la estructura de permanencia en forma de anillo, según un conjunto de realizaciones;
- 45 la figura 11A es una representación gráfica de tensión (MPa) frente a deformación (mm/mm) para un componente polimérico elástico de una estructura a modo de ejemplo, según un conjunto de realizaciones;
- la figura 11B es una representación gráfica de presión (MPa) frente a deformación (mm/mm) para un componente polimérico elástico de una estructura a modo de ejemplo, según un conjunto de realizaciones;
- 50 la figura 11C es una representación gráfica de deformación por fluencia (mm/mm) frente al tiempo (s) para diversos componentes poliméricos elásticos de una estructura a modo de ejemplo, según un conjunto de realizaciones;
- la figura 12 son vistas isométrica, superior, inferior y lateral de una simulación de modelado de elementos finitos de una estructura de permanencia que experimenta deformación, según un conjunto de realizaciones;
- 55 la figura 13A es una ilustración esquemática de un aparato de ensayo de estructuras de permanencia, según un conjunto de realizaciones;
- 60 la figura 13B es una representación gráfica de fuerza frente a desplazamiento para una estructura de permanencia usando el aparato de ensayo de la figura 13A, según un conjunto de realizaciones;
- la figura 14 es una representación gráfica de la estabilidad de doxiciclina en SGF (pH = 1, 37°C) durante dos semanas según se analiza por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), según un conjunto de realizaciones;
- 65

la figura 15 es una representación gráfica de la estabilidad de arteméter en el 70% de isopropanol, el 20% de acetonitrilo, el 10% de agua (IAW) (pH = 1, 37°C) durante dos semanas según se analiza mediante HPLC, según un conjunto de realizaciones;

- 5 las figuras 16A-B son representaciones gráficas de la estabilidad de ivermectina (A) en disolución o (B) en estructuras de policaprolactona (PCL) en condiciones ácidas (pH = 1, 37°C), según un conjunto de realizaciones;

la figura 17A es una representación gráfica que muestra la liberación *in vitro* de estrellas de PCL cargadas con doxiciclina en líquido gástrico simulado (SGF) (pH = 1, 37°C), según un conjunto de realizaciones;

- 10 la figura 17B es una representación gráfica que muestra la liberación *in vitro* de estructuras en forma de estrella cargadas con ivermectina (IVM) con diferentes formulaciones en SGF y Kolliphor® RH40, un agente solubilizante de aceite en agua no iónico (RH40), (pH = 1, 37°C), según un conjunto de realizaciones;

- 15 la figura 17C es una representación gráfica que muestra la liberación *in vitro* de estructuras en forma de estrella cargadas con IVM con diferentes formulaciones en SGF + RH40 (pH = 1, 37°C), según un conjunto de realizaciones;

la figura 18 es una representación gráfica que muestra la caracterización mecánica según la norma ASTM D790 de diversos materiales basados en PCL, según un conjunto de realizaciones;

- 20 la figura 19 es una representación gráfica que muestra la probabilidad de retención gástrica en puntos de tiempo especificados de una configuración de una estructura de permanencia gástrica, según un conjunto de realizaciones;

- 25 la figura 20 es una representación gráfica que muestra la probabilidad de retención gástrica en puntos de tiempo especificados de una configuración de una estructura de permanencia gástrica, según un conjunto de realizaciones;

la figura 21 es una representación gráfica que muestra la probabilidad de retención gástrica en puntos de tiempo especificados de una configuración de una estructura de permanencia gástrica, según un conjunto de realizaciones;

- 30 la figura 22 es una reproducción de una fotografía que muestra la evaluación endoscópica el día 35 de retención de un sistema de administración en estrella, según un conjunto de realizaciones;

la figura 23 es una representación gráfica que muestra la liberación acumulada de risperidona a lo largo del tiempo para una estructura de permanencia a modo de ejemplo, según un conjunto de realizaciones;

- 35 la figura 24 son representaciones gráficas que muestran la liberación de doxiciclina a lo largo del tiempo para una estructura de permanencia a modo de ejemplo frente a una pastilla de doxiciclina, según un conjunto de realizaciones;

- 40 las figuras 25A-C son representaciones gráficas que muestran la liberación de ivermectina a lo largo del tiempo para (A) una pastilla de ivermectina, (B) una formulación de menor dosis y (C) una formulación de mayor dosis, según un conjunto de realizaciones; y

- 45 la figura 26 es una representación gráfica que muestra la liberación de doxiciclina a lo largo del tiempo para una estructura de permanencia a modo de ejemplo, según un conjunto de realizaciones.

Descripción detallada

- 50 De manera general, se divulgan estructuras de permanencia, sistemas, y dispositivos de retención gástrica para su uso en métodos para administrar los mismos. La invención se define en las reivindicaciones.

- 55 Determinadas realizaciones comprenden dispositivos de retención gástrica para su uso en métodos para administrar los mismos que comprenden administrar (por ejemplo, por vía oral) una estructura de permanencia a un sujeto (por ejemplo, un paciente) de tal manera que la estructura de permanencia se retenga en una ubicación interna del sujeto durante al menos aproximadamente 24 horas antes de liberarse o liberarse parcialmente. La estructura de permanencia es una estructura de permanencia gástrica. En la invención, las estructuras y los sistemas descritos en el presente documento comprenden uno o más materiales configurados para uno o más de (y en cualquier combinación) carga de principios activos (por ejemplo, un agente terapéutico) (en algunos casos a niveles relativamente altos), estabilidad del principio activo y/o de la estructura en entornos ácidos, flexibilidad y resistencia mecánicas cuando están contenidos en una cavidad interna (por ejemplo, cavidad gástrica), fácil paso a través del tracto GI hasta la administración a una cavidad interna deseada (por ejemplo, cavidad gástrica) y/o rápida disolución/degradación en un entorno fisiológico (por ejemplo, entorno intestinal) y/o en respuesta a un estimulante químico (por ejemplo, ingestión de una disolución para inducir una disolución/degradación acelerada). En la invención, la estructura tiene un diseño modular, que combina un material configurado para la liberación controlada de agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores con un material estructural que facilita la permanencia gástrica y configurado para una degradación/disolución controlada y/o ajustable para controlar el momento en el que

se pierde la integridad de la forma de retención para permitir que la estructura salga de la cavidad gástrica. El dispositivo de retención gástrica comprende un primer componente elástico, un segundo componente polimérico configurado para liberar un principio activo (por ejemplo, un agente terapéutico), y conectores tal como se define en las reivindicaciones. El conector está configurado para degradarse de tal manera que la estructura de permanencia se rompa y se libere de la ubicación interna del sujeto después de una cantidad de tiempo predeterminada y/o cuando se expone a un conjunto seleccionado de condiciones.

En algunas realizaciones, la estructura de permanencia tiene una configuración particular que incluye una forma particular (la estrella de múltiples brazos definida en la reivindicación 1) en un estado relajado. En algunas realizaciones, la estructura de permanencia tiene una configuración particular que incluye un tamaño particular en un estado relajado. En determinadas realizaciones, la estructura de permanencia puede plegarse desde el estado relajado a una segunda configuración comprimida. Por ejemplo, en algunos casos, la estructura de permanencia plegada/comprimida puede insertarse dentro de una cápsula u otra estructura de contención en la segunda configuración, de tal manera que la estructura de permanencia pueda administrarse por vía oral. La cápsula u otra estructura de contención puede estar, en algunos casos, configurada para disolverse de tal manera que la estructura de permanencia se libere en una ubicación particular interna del sujeto (por ejemplo, en el estómago) mediante lo cual, al liberarse, puede revertir reversiblemente a la primera configuración (por ejemplo, por retroceso). En la invención, la estructura está configurada para adoptar una forma y/o un tamaño *in vivo* que ralentiza o impide el tránsito adicional en una cavidad corporal (por ejemplo, gástrica) (por ejemplo, el paso desde el cuerpo del estómago a través del píloro). En algunas realizaciones, la estructura adopta una forma y/o un tamaño configurados para retención (por ejemplo, permanencia gástrica) tras la liberación de una cápsula/recipiente soluble y/o una estructura/elemento de retención soluble. En algunas realizaciones, la estructura está configurada para adoptar una forma y/o un tamaño configurados para permanencia gástrica después de almacenarse en su forma y/o tamaño encapsulados con duraciones mayores de 24 horas, incluyendo hasta aproximadamente un año. En algunas realizaciones, las propiedades mecánicas de la estructura se optimizan para la retención transitoria segura de la totalidad o una porción de la estructura en una cavidad interna tal como la cavidad gástrica con duraciones mayores de 24 horas, incluyendo hasta aproximadamente un año.

Algunas de las estructuras, los sistemas, y los dispositivos de retención gástrica para su uso en métodos para administrar los mismos descritos en el presente documento pueden ser útiles, por ejemplo, para lograr la permanencia gástrica y/o un tránsito ralentizado mediante la administración oral durante una permanencia *in vivo* prolongada y la administración de agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores. Determinadas realizaciones de las estructuras y los sistemas descritos en el presente documento pueden ofrecer determinadas ventajas en comparación con las composiciones y las estructuras y los sistemas tradicionales configurados para la retención interna y/o liberación de fármacos, por ejemplo, en su capacidad para adoptar una forma y/o un tamaño lo suficientemente pequeños como para ser ingeridos por un sujeto; adoptar una forma y/o un tamaño internamente que ralentice o impida un tránsito adicional en una cavidad corporal (por ejemplo, la cavidad gástrica) (por ejemplo, el paso desde el cuerpo del estómago a través del píloro); cargarse a niveles altos (por ejemplo, alta fracción másica) con agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores; facilitar la liberación controlada de tales agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores con un potencial bajo o nulo de liberación por ráfaga; mantener la actividad/estabilidad de tales agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores en un entorno hostil tal como el entorno gástrico durante una duración prolongada; mantener la seguridad con un potencial bajo o nulo de obstrucción y/o perforación gástrica o intestinal; y/o degradarse/disolverse/disociarse en una o más formas configuradas para pasar a través de un tracto gastrointestinal. En determinadas realizaciones, las estructuras y los sistemas descritos en el presente documento pueden estar configurados con tiempos de permanencia duraderos mayores de al menos veinticuatro horas y con una duración de hasta aproximadamente un año o más. En algunas realizaciones, los sistemas, las estructuras, y los dispositivos de retención gástrica para su uso en métodos para administrar los mismos descritos en el presente documento son compatibles con sujetos, incluyendo, pero sin limitarse a, humanos y animales no humanos. En realizaciones adicionales, los sistemas y las estructuras pueden estar configurados para administrar una amplia variedad de agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores, aumentando así potencialmente e incluso maximizando las tasas de cumplimiento de la terapia de tratamiento del paciente.

Las estructuras y los sistemas de la invención son modulares/multicomponente (es decir, están formados por múltiples subcomponentes interconectados). En la invención, la estructura comprende uno o más componentes poliméricos configurados para contener y/o liberar un agente terapéutico, y/o configurados para experimentar deformación mecánica de tal manera que el/los componente(s) no se deforma(n) y/o rompe(n) de manera permanente, y/o configurados para retroceder después de una cantidad de tiempo particular, de tal manera que la estructura puede retenerse selectivamente en una ubicación interna de un sujeto. En la invención, la estructura comprende dos o más componentes poliméricos tal como se define en las reivindicaciones. Por ejemplo, en algunos casos, la estructura comprende un primer componente polimérico y un segundo componente polimérico diferente de, y en contacto directo con, el primer componente polimérico. Tal como se ilustra en la figura 1A, en algunas realizaciones no definidas en las reivindicaciones, la estructura 100 comprende el primer componente 110 polimérico acoplado con el segundo componente 120 polimérico. En algunas de tales realizaciones, el primer componente polimérico puede acoplarse con el segundo componente polimérico a través de un adhesivo, mediante interacciones químicas (por ejemplo, enlaces químicos) y/o mediante cadenas poliméricas interpenetrantes y/o entrelazadas, y/o

con otras interacciones físicas, químicas y/o asociativas. En algunas realizaciones, el primer componente polimérico es un componente polimérico elástico y el segundo componente polimérico es un componente polimérico cargable. Los componentes poliméricos elásticos y los componentes poliméricos cargables se describen con más detalle a continuación.

En general, pueden ponerse en práctica realizaciones de la invención con cualquier combinación de componentes poliméricos primero, segundo, tercero, etc., tal como se define en las reivindicaciones, pero para mayor claridad y concisión, gran parte de la siguiente descripción es en el contexto de realizaciones seleccionadas según las reivindicaciones que incluyen un componente polimérico elástico y un componente polimérico cargable.

En la invención, conectores se asocian con uno o más componentes poliméricos tal como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, se incluye un conector dentro y puede separar o unir dos o más porciones de un componente polimérico elástico. En determinadas realizaciones, el conector se incluye dentro y puede separar o unir dos o más porciones de un componente polimérico cargable. En algunos casos, el conector se sitúa entre dos o más componentes poliméricos diferentes (por ejemplo, para acoplarse a los dos o más componentes poliméricos diferentes). Por ejemplo, en algunas realizaciones, dos componentes poliméricos elásticos se acoplan mediante un conector. En determinadas realizaciones, dos componentes poliméricos cargables se acoplan mediante un conector. En algunos casos, un componente polimérico elástico se acopla a un componente polimérico cargable mediante un conector. En algunas realizaciones, la estructura puede comprender una combinación de disposiciones de componentes poliméricos y conectores.

En determinadas realizaciones, un primer componente polimérico y un segundo componente polimérico se acoplan mediante un conector. Por ejemplo, tal como se ilustra en la figura 1B que no se define en las reivindicaciones, la estructura 100 comprende un primer componente 110 polimérico acoplado con un segundo componente 120 polimérico a través del conector 130. Los conectores y materiales de conector adecuados se describen con más detalle a continuación.

En algunas realizaciones, el conector se incluye dentro y puede separar o unir dos o más porciones de un primer componente polimérico o un segundo componente polimérico. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el conector no acopla el primer componente polimérico y el segundo componente polimérico, sino que se incluye dentro del primer componente polimérico o el segundo componente polimérico y puede separar o unir dos o más porciones de tal componente, de tal manera que, cuando el conector se degrada, el componente se rompe (por ejemplo, de tal manera que se retira la estructura o una parte de la estructura).

En la invención, la estructura está diseñada de tal manera que el mecanismo de administración es diferente del mecanismo de degradación. Según la reivindicación 1, están presentes conectores degradables en cada componente polimérico cargable cerca de o en la superficie de contacto con el componente polimérico elástico. Por ejemplo, conectores (por ejemplo, conectores entéricos descritos a continuación) pueden conectarse a, condensarse con, unirse con, incluirse en o asociarse de otro modo con el componente polimérico cargable que comprende la mayor parte de la estructura. Los materiales pueden seleccionarse de modo que, cuando el material compuesto de material cargable/conector se expone a agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores para la carga, la carga puede ser selectiva dentro del material cargable, produciéndose la liberación de agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores desde el material cargable mediante difusión o degradación lenta de la matriz. En algunas realizaciones, el material cargable tiene propiedades mecánicas particulares de tal manera que el material cargable resiste la rotura frágil pero es lo suficientemente rígido como para que pueda resistir exposiciones fisiológicas internas mecánicas, químicas y/o biológicas para facilitar la capacidad de mantener la permanencia de la estructura o al menos los componentes de material cargados de la estructura durante un intervalo de tiempo deseado. En algunas realizaciones, la carga de tales agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores puede minimizarse dentro del material de conector independiente, y el material de conector independiente puede estar configurado para el control/ajuste de la degradación/disolución de la estructura de retención/administración y/o algunas de las porciones de material cargables de la estructura de retención/administración. Al separar el mecanismo de administración (por ejemplo, liberación lenta desde porciones de material cargables relativamente estables) del mecanismo de degradación controlable (por ejemplo, degradación más rápida del/de los conector(es)), la estructura de retención/administración puede estar configurada ventajosamente para impedir la liberación por ráfaga de agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores tras la degradación/disolución.

En la invención, la estructura comprende múltiples componentes poliméricos y múltiples conectores tal como se define en las reivindicaciones. En una realización ilustrativa que no se define en las reivindicaciones, tal como se ilustra en la figura 1C, la estructura 100 comprende un componente 110 polimérico de un primer tipo acoplado con dos componentes 120 poliméricos de un segundo tipo mediante dos conectores 130. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar diversas disposiciones adicionales de componentes poliméricos y conectores basándose en las enseñanzas de la memoria descriptiva. A continuación se describen con más detalle disposiciones a modo de ejemplo adicionales.

En la invención, la estructura de retención comprende un componente polimérico elástico. El uso de un componente polimérico elástico puede conferir propiedades mecánicas favorables a la estructura. Por ejemplo, en algunos casos,

la estructura puede estar configurada para experimentar fuerzas de compresión relativamente altas (por ejemplo, fuerzas de compresión presentes dentro del estómago y/o intestino de un sujeto) de tal manera que la estructura no se rompa y/o se retenga en una ubicación interna del sujeto (por ejemplo, en o por encima de un orificio tal como el píloro). En determinadas realizaciones, la estructura puede estar configurada para plegarse (por ejemplo, sin romperse). Por ejemplo, el componente polimérico elástico puede estar configurado para experimentar niveles relativamente altos de tensiones de flexión sin romperse y/o sin deformarse significativamente de manera permanente. En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico y/o la estructura que lo contiene pueden estar configurados para un retroceso sustancial. Es decir, después de deformarse mecánicamente el componente polimérico elástico y/o la estructura que comprende el componente polimérico elástico, la estructura puede volver sustancialmente a su configuración original antes de aplicarse la deformación mecánica (por ejemplo, el componente polimérico elástico puede caracterizarse por deformación por fluencia sustancialmente mínima).

Pueden usarse ensayos de selección apropiados para determinar materiales adecuados para su uso como componente polimérico elástico. Por ejemplo, el componente polimérico elástico puede someterse a ensayo para determinar la capacidad de experimentar al menos aproximadamente 45 grados, al menos aproximadamente 60 grados, al menos aproximadamente 90 grados, al menos aproximadamente 120 grados, al menos aproximadamente 150 grados o aproximadamente 180 grados de deformación por flexión mecánica sin romperse. En determinadas realizaciones, el componente polimérico elástico puede estar configurado para experimentar hasta e incluyendo aproximadamente 180 grados, hasta e incluyendo aproximadamente 150 grados, hasta e incluyendo aproximadamente 120 grados, hasta e incluyendo aproximadamente 90 grados o hasta e incluyendo aproximadamente 60 grados de deformación por flexión mecánica sin romperse. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 45 grados y aproximadamente 180 grados, entre aproximadamente 60 grados y aproximadamente 180 grados, entre aproximadamente 60 grados y aproximadamente 120 grados, entre aproximadamente 90 grados y aproximadamente 180 grados). También son posibles otros intervalos.

En algunos casos, el componente polimérico elástico puede estar configurado para permanecer en una configuración deformada (por ejemplo, al menos aproximadamente 45 grados de deformación por flexión mecánica) durante un periodo de tiempo relativamente prolongado; por ejemplo, en algunas realizaciones, el componente polimérico elástico tiene una vida útil en una configuración deformada de este tipo de al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 1 año o al menos aproximadamente 2 años, y todavía estar configurado para volver (es decir, retroceder) sustancialmente a su configuración previa a la deformación. En determinadas realizaciones, el componente polimérico elástico tiene una vida útil en una configuración deformada de hasta e incluyendo aproximadamente 3 años, hasta e incluyendo aproximadamente 2 años, hasta e incluyendo aproximadamente 1 año, hasta e incluyendo aproximadamente 1 mes o hasta e incluyendo aproximadamente 1 semana, y estar configurado para volver (es decir, retroceder) sustancialmente a su configuración previa a la deformación. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 3 años, entre aproximadamente 1 semana y 1 año, entre aproximadamente 1 año y 3 años). También son posibles otros intervalos.

En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico es relativamente flexible. En determinadas realizaciones, el componente polimérico elástico puede seleccionarse de tal manera que esté configurado para experimentar grandes deformaciones angulares durante periodos de tiempo relativamente largos sin experimentar deformaciones no elásticas significativas. En algunas de tales realizaciones, el componente polimérico elástico puede tener una fuerza de retroceso suficiente para devolver sustancialmente el componente polimérico elástico a su forma previa a la deformación en un plazo de menos de aproximadamente 30 minutos, en un plazo de menos de aproximadamente 10 minutos, en un plazo de menos de aproximadamente 5 minutos o en un plazo de menos de aproximadamente 1 minuto después de la liberación de la deformación mecánica. Los expertos en la técnica entenderán que volver a su forma previa a la deformación se entenderá que no requiere una conformidad absoluta con una definición matemática de forma sino que, más bien, se entenderá que indica conformidad con la definición matemática de forma en la medida de lo posible para el contenido así caracterizado tal como lo entendería un experto en la técnica más estrechamente relacionada con tal contenido.

En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico tiene un módulo de elasticidad particular. En algunas realizaciones, el módulo de elasticidad del componente polimérico elástico oscila entre aproximadamente 0,1 MPa y aproximadamente 30 MPa. En algunas realizaciones, el módulo de elasticidad del componente polimérico elástico es de al menos aproximadamente 0,1 MPa, al menos aproximadamente 0,2 MPa, al menos aproximadamente 0,3 MPa, al menos aproximadamente 0,5 MPa, al menos aproximadamente 1 MPa, al menos aproximadamente 2 MPa, al menos aproximadamente 5 MPa, al menos aproximadamente 10 MPa, al menos aproximadamente 20 MPa o al menos aproximadamente 25 MPa. En determinadas realizaciones, el módulo de elasticidad del componente polimérico elástico es de hasta e incluyendo aproximadamente 30 MPa, hasta aproximadamente 25 MPa, hasta e incluyendo aproximadamente 20 MPa, hasta e incluyendo aproximadamente 10 MPa, hasta e incluyendo aproximadamente 5 MPa, hasta e incluyendo aproximadamente 2 MPa, hasta e incluyendo aproximadamente 1 MPa, hasta e incluyendo aproximadamente 0,5 MPa, hasta e incluyendo aproximadamente 0,3 MPa o hasta e

incluyendo aproximadamente 0,2 MPa. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 MPa y aproximadamente 30 MPa, entre aproximadamente 0,3 MPa y aproximadamente 10 MPa). También son posibles otros intervalos. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar métodos adecuados para determinar el módulo de elasticidad de un componente polimérico, incluyendo, por ejemplo, caracterización mecánica de tracción según la norma ASTM D638 y/o caracterización mecánica de compresión según la norma ASTM D575.

En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico experimenta una cantidad relativamente baja de fluencia durante la deformación mecánica. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el componente polimérico elástico tiene una velocidad de fluencia mínima menor de o igual a aproximadamente 0,3 mm/mm/h, menor de o igual a aproximadamente 0,2 mm/mm/h, menor de o igual a aproximadamente 0,1 mm/mm/h, menor de o igual a aproximadamente 0,08 mm/mm/h, menor de o igual a aproximadamente 0,05 mm/mm/h, menor de o igual a aproximadamente 0,03 mm/mm/h o menor de o igual a aproximadamente 0,02 mm/mm/h. En determinadas realizaciones, el componente polimérico elástico tiene una velocidad de fluencia mínima de al menos aproximadamente 0,01 mm/mm/h, al menos aproximadamente 0,02 mm/mm/h, al menos aproximadamente 0,03 mm/mm/h, al menos aproximadamente 0,05 mm/mm/h, al menos aproximadamente 0,08 mm/mm/h, al menos aproximadamente 0,1 mm/mm/h o al menos aproximadamente 0,2 mm/mm/h. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 mm/mm/h y aproximadamente 0,3 mm/mm/h, entre aproximadamente 0,02 mm/mm/h y aproximadamente 0,1 mm/mm/h, entre aproximadamente 0,02 mm/mm/h y aproximadamente 0,05 mm/mm/h, entre aproximadamente 0,05 mm/mm/h y aproximadamente 0,3 mm/mm/h). También son posibles otros intervalos. La velocidad de fluencia mínima puede determinarse, en algunas realizaciones, según la norma ASTM D-638. En resumen, se prepara una lámina del material polimérico elástico, tal como se describe a continuación, y se corta en un troquel en forma de pesa convencional. Las muestras pueden cargarse en las mordazas de una máquina de ensayo Instron y medirse la longitud calibrada usando un micrómetro digital. Puede aplicarse una tensión sustancialmente constante correspondiente al 30% de la resistencia a la tracción de rotura de cada material a las muestras durante 60 min a temperatura constante (por ejemplo, temperatura ambiente) y puede representarse gráficamente la fluencia (en mm/mm) frente al tiempo (en horas). La velocidad de fluencia mínima es la pendiente de la curva de fluencia frente al tiempo antes de la fluencia secundaria.

Los expertos en la técnica que reciban la orientación y enseñanzas de esta memoria descriptiva serán capaces de determinar métodos adecuados para ajustar las propiedades mecánicas (por ejemplo, módulo de elasticidad, comportamiento de fluencia) del componente polimérico elástico, por ejemplo, variando las razones molares de unidades monoméricas y/o poliméricas (por ejemplo, aumentando la cantidad de policaprolactona de alto peso molecular u otros polímeros usados en el componente polimérico elástico), variando la densidad de reticulación del polímero, variando la concentración de agentes de reticulación usados en la formación del polímero, variando la cristalinidad del polímero (por ejemplo, variando la razón de regiones cristalinas y amorfas en el polímero) y/o el uso de materiales adicionales o alternativos (por ejemplo, incorporando materiales tales como bis(isocianatometil)-ciclohexano).

En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico no se hincha sustancialmente en presencia de líquidos biológicos tales como sangre, agua, bilis, líquidos gástricos, combinaciones de estos, o similares. En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico se hincha entre aproximadamente el 0,01% en volumen y aproximadamente el 10% en volumen en un líquido biológico en comparación con el volumen del componente polimérico elástico en estado seco (por ejemplo, en condiciones atmosféricas y temperatura ambiente). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el componente polimérico elástico se hincha en menos de aproximadamente el 10% en volumen, menos de aproximadamente el 5% en volumen, menos de aproximadamente el 2% en volumen o menos de aproximadamente el 1% en volumen en un líquido gástrico sin agitar o líquido gástrico simulado a temperatura fisiológica en comparación con el volumen del componente polimérico elástico en estado seco (por ejemplo, en condiciones atmosféricas y temperatura ambiente).

En algunos casos, la estructura de permanencia se hincha en menos de aproximadamente el 10% en volumen, menos de aproximadamente el 5% en volumen, menos de aproximadamente el 2% en volumen o menos de aproximadamente el 1% en volumen en un líquido gástrico sin agitar o líquido gástrico simulado a la temperatura fisiológica en comparación con el volumen de la estructura de permanencia en estado seco (por ejemplo, en condiciones atmosféricas y temperatura ambiente). Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar métodos adecuados para determinar la cantidad de hinchamiento de una estructura o un componente polimérico elástico basándose en las enseñanzas de esta memoria descriptiva, incluyendo, por ejemplo, medir el volumen de la estructura o el componente polimérico elástico en estado seco en condiciones atmosféricas y temperatura ambiente, sumergiendo la estructura o el componente polimérico elástico en el líquido gástrico sin agitar o líquido gástrico simulado a la temperatura fisiológica y midiendo el porcentaje de cambio en volumen del componente después de aproximadamente 60 minutos. El volumen de la estructura puede determinarse, por ejemplo, mediante métodos de desplazamiento de fluidos conocidos en la técnica y/o mediante tecnología de barrido 3D.

El componente polimérico elástico es preferiblemente biocompatible. El término "biocompatible", tal como se usa en

referencia a un componente polimérico, se refiere a un polímero que no invoca una reacción adversa sustancial (por ejemplo, una respuesta inmunitaria perjudicial) de un organismo (por ejemplo, un mamífero), un cultivo tisular o una colección de células, o invoca sólo una reacción que no supera un nivel aceptable. En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico comprende polímeros, redes de polímeros y/o combinaciones de múltiples bloques de segmentos de polímero, que pueden comprender polímeros o segmentos de polímero que son, por ejemplo: poliésteres tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, policaprolactona, poli(fumarato de propileno), poli(sebacato de glicerol), poli(lactida), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-glicólico), polibutirato, y polihidroxialcanoato; poliéteres tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); polisiloxanos tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(dimetilsiloxano); poliamidas tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(caprolactama); poliolefinas tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, polietileno; policarbonatos tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(óxido de propileno); policetales; poli(alcoholes vinílicos); polioxetanos; poli(acrilatos/metacrilatos) tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(metacrilato de metilo) y poli(acetato de etil-vinilo); polianhídridos; y poliuretanos. En algunas realizaciones, el polímero está reticulado. En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico comprende un material compuesto polimérico que comprende dos o más polímeros químicamente similares o dos o más polímeros químicamente distintos. En una realización a modo de ejemplo, el componente polimérico elástico comprende un poliuretano reticulado con isocianato generado a partir de monómeros de bajo peso molecular tales como policaprolactona. En algunas de tales realizaciones, los monómeros de bajo peso molecular comprenden uno o más grupos funcionales hidroxilo (por ejemplo, un diol, un triol).

En determinadas realizaciones, el componente polimérico elástico comprende un polímero entérico tal como un elastómero entérico. Los polímeros entéricos y los elastómeros entéricos se describen con más detalle a continuación.

El dispositivo de retención gástrica definido en las reivindicaciones comprende componentes poliméricos cargables. Según algunas realizaciones, una estructura de retención está configurada para cargar niveles relativamente altos (por ejemplo, masas) de uno o más principios activos, tales como agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores. En algunas realizaciones, la estructura se forma a partir de uno o más de una variedad de materiales que tienen propiedades deseables para la carga y liberación controladas de principios activos, incluyendo, pero sin limitarse a, policaprolactona (PCL), poli(etileno-co-acetato de vinilo), y polietilenglicol (PEG). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el componente polimérico cargable es un componente polimérico configurado para cargar niveles relativamente altos de los principios activos y configurado para tener propiedades deseables para la carga y liberación controladas de principios activos. En algunas realizaciones, el componente polimérico cargable comprende una matriz de polímero cargable con fármaco. En una realización a modo de ejemplo, el componente polimérico cargable comprende policaprolactona. La policaprolactona es un poliéster degradable (degradable por hidrólisis de enlaces éster en condiciones fisiológicas) con un punto de fusión relativamente bajo de aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones, el componente polimérico cargable es degradable selectivamente en un conjunto particular de condiciones (por ejemplo, en un intervalo particular de pH y/o temperaturas). En determinadas realizaciones, el componente polimérico cargable es biodegradable (por ejemplo, *in vivo*).

En algunas realizaciones, el componente polimérico cargable está configurado para cargar niveles relativamente altos de los principios activos y/o comprende una matriz de polímero cargable con fármaco. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la estructura comprende el componente polimérico cargable en una cantidad de al menos aproximadamente el 60% en peso, al menos aproximadamente el 70% en peso, al menos aproximadamente el 80% en peso, al menos aproximadamente el 90% en peso o al menos aproximadamente el 93% en peso del peso total de la estructura. En algunas realizaciones, la estructura comprende el componente polimérico cargable en una cantidad de hasta e incluyendo aproximadamente el 95% en peso, hasta e incluyendo aproximadamente el 93% en peso, hasta e incluyendo aproximadamente el 90% en peso, hasta e incluyendo aproximadamente el 80% en peso o hasta e incluyendo aproximadamente el 70% en peso del peso total de la estructura. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 60% en peso y aproximadamente el 95% en peso). Por ejemplo, en algunas realizaciones, entre aproximadamente el 60% en peso y aproximadamente el 95% en peso de la estructura comprende un componente polimérico capaz y configurado para cargar niveles relativamente altos de principios activos y/o agentes terapéuticos. La presencia de un componente polimérico cargable que tiene la capacidad de cargar niveles relativamente altos de principios activos en una cantidad mayor de aproximadamente el 60% en peso (por ejemplo, mayor de aproximadamente el 80% en peso, mayor de aproximadamente el 90% en peso) de la estructura general ofrece varias ventajas estructurales incluyendo, por ejemplo, la capacidad de liberar el principio activo (por ejemplo, el agente terapéutico) a lo largo de periodos de tiempo relativamente largos (por ejemplo, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 48 horas, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 1 mes) desde la estructura, y/o la capacidad de ajustar la velocidad de liberación y/o la duración de la liberación del principio activo.

Pueden usarse varios ensayos de selección para seleccionar materiales adecuados para su uso como componente polimérico cargable. Por ejemplo, el componente polimérico cargable puede seleccionarse de tal manera que el componente polimérico cargable tenga un módulo de flexión mayor de aproximadamente 100 MPa, mayor de aproximadamente 120 MPa, mayor de aproximadamente 150 MPa o mayor de aproximadamente 200 MPa. En

algunas realizaciones, el componente polimérico cargable tiene un módulo de flexión menor de o igual a aproximadamente 250 MPa, menor de o igual a aproximadamente 200 MPa, menor de o igual a aproximadamente 150 MPa o menor de o igual a aproximadamente 120 MPa. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 100 MPa y aproximadamente 250 MPa). También son posibles otros intervalos. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar métodos adecuados para determinar los módulos de flexión de un componente polimérico, incluyendo, por ejemplo, representar gráficamente la tensión de flexión frente a la deformación y tomar la pendiente de la parte lineal de la curva. Los módulos de flexión del componente polimérico cargable pueden seleccionarse para conferir características deseables a la estructura incluyendo, por ejemplo, la capacidad de plegarse y/o doblarse de tal manera que la estructura pueda encapsularse sin romperse y/o la capacidad de resistir fuerzas de compresión tales como las que hay dentro de la cavidad gástrica.

En determinadas realizaciones, el componente polimérico cargable puede seleccionarse para que tenga una resistencia a la flexión de al menos aproximadamente 10 MPa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el componente polimérico cargable tiene una resistencia a la flexión de al menos aproximadamente 10 MPa, al menos aproximadamente 15 MPa, al menos aproximadamente 20 MPa, al menos aproximadamente 30 MPa o al menos aproximadamente 40 MPa. En determinadas realizaciones, el componente polimérico cargable tiene una resistencia a la flexión menor de o igual a aproximadamente 50 MPa, menor de o igual a aproximadamente 40 MPa, menor de o igual a aproximadamente 30 MPa, menor de o igual a aproximadamente 20 MPa o menor de o igual a aproximadamente 15 MPa. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 10 MPa y aproximadamente 50 MPa). También son posibles otros intervalos. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar métodos adecuados para determinar la resistencia a la flexión del componente polimérico cargable, incluyendo, por ejemplo, determinar la tensión de flexión a la rotura del material polimérico. La resistencia a la flexión del componente polimérico cargable puede seleccionarse para conferir características deseables a la estructura incluyendo, por ejemplo, la capacidad de plegarse y/o doblarse de tal manera que la estructura pueda encapsularse sin romperse y/o la capacidad de resistir fuerzas de compresión tales como las que hay dentro de la cavidad gástrica.

Los materiales de componente polimérico cargable pueden seleccionarse de tal manera que mantengan sus propiedades mecánicas a lo largo de un periodo de tiempo de permanencia (por ejemplo, durante la liberación del principio activo y/o durante la permanencia en una cavidad corporal). Los periodos de tiempo de permanencia se describen con más detalle a continuación. En algunas realizaciones, los materiales de componente polimérico cargable se seleccionan de tal manera que la estructura pueda retenerse dentro de una cavidad ubicada internamente del sujeto (por ejemplo, la cavidad gástrica) durante al menos 24 horas, al menos 48 horas, al menos una semana, al menos un mes o al menos un año. En determinadas realizaciones, los materiales de componente polimérico cargable se seleccionan de tal manera que la estructura pueda retenerse dentro de una ubicación de cavidad interna del sujeto durante hasta e incluyendo aproximadamente 2 años, hasta e incluyendo aproximadamente 1 año, hasta e incluyendo aproximadamente 1 mes, hasta e incluyendo aproximadamente 1 semana, o hasta e incluyendo aproximadamente 48 horas. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 48 horas y aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 1 año). También son posibles otros intervalos.

En determinadas realizaciones, el componente polimérico cargable se selecciona de tal manera que los materiales estabilicen un principio activo (por ejemplo, un agente terapéutico) cargado en el componente en entornos fisiológicos tales como el entorno ácido del estómago durante la duración de retención deseada.

En algunas realizaciones, uno o más componentes poliméricos y/o uno o más conectores pueden comprender un polímero reticulado de calidad alimentaria (FGC). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el componente polimérico cargable comprende un polímero catalizado por catalizador de calidad alimentaria. El uso de un polímero reticulado de calidad alimentaria ofrece varias ventajas con respecto a los polímeros de calidad no alimentaria, incluyendo una aprobación más fácil por parte de la FDA, una baja citotoxicidad y/o una necesidad reducida (o necesidad sustancialmente nula) de retirar los catalizadores tóxicos después de la polimerización. En algunas realizaciones, el polímero reticulado de calidad alimentaria comprende componentes de calidad alimentaria reticulados y/o polimerizados usando un catalizador de calidad alimentaria. Los polímeros reticulados de calidad alimentaria pueden tener generalmente combinaciones ventajosas de propiedades incluyendo resistencia mecánica, biocompatibilidad y/o moldeabilidad. En algunos casos, el polímero FGC puede proporcionar ventajosamente una liberación controlada del agente terapéutico, mientras que comprende poca o ninguna cantidad de materiales auxiliares potencialmente dañinos (por ejemplo, disolventes, catalizadores, excipientes) que, en algunos casos, pueden ser agentes tóxicos. En algunas realizaciones, el polímero FGC se forma mediante la reacción de uno o más monómeros en presencia de un catalizador de calidad alimentaria. El uso de catalizadores de calidad alimentaria para formar polímeros FGC puede ofrecer varias ventajas incluyendo, por ejemplo, la formación de componentes que contienen principalmente (o sólo) componentes aprobados por la FDA, y biocompatibilidad. En determinadas

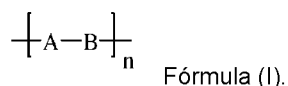
realizaciones, el polímero FGC comprende enlaces éster de tal manera que, por ejemplo, el polímero FGC es degradable en condiciones fisiológicas. Ventajosamente, el polímero FGC puede comprender un material polimérico (por ejemplo, un material polimérico termoestable) que tiene la resistencia mecánica e integridad de las resinas epoxídicas, la aplicabilidad biomédica de los hidrogeles y/o la moldeabilidad de los vitrímeros.

En algunas realizaciones, el polímero FGC está reticulado. En determinadas realizaciones, el polímero FGC es sustancialmente amorfo. En una realización, el polímero FGC es útil como componente polimérico cargable de una estructura de retención y es un derivado de filamentos o cadenas oligoméricas o poliméricas que han experimentado reticulación mediante reacciones que no excluyan la inclusión de agentes terapéuticos sensibles (por ejemplo, los principios activos pueden cargarse y liberarse directamente en el polímero FGC). El polímero FGC puede ser más blando que las resinas endurecidas convencionales y puede caracterizarse por un módulo de Young y una densidad de reticulación menores que los de resinas endurecidas convencionales. En determinadas realizaciones, en contraste con un polímero con memoria de forma que generalmente vuelve a su forma original después de haberse estirado o sometido a tensión de otro modo, el polímero FGC puede permanecer fijo en su nueva forma después de haberse moldeado en una nueva posición.

En algunas realizaciones, el polímero FGC se forma mediante la reacción de dos o más monómeros polifuncionales (por ejemplo, un primer monómero polifuncional y un segundo monómero polifuncional). En determinadas realizaciones, el polímero FGC se forma mediante la reacción de dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más monómeros polifuncionales. En algunas realizaciones, cada monómero polifuncional comprende un grupo funcional reactivo. En determinadas realizaciones, dos o más grupos funcionales reactivos pueden formar un enlace covalente entre sí. Por ejemplo, en algunos casos, la reacción de un primer grupo funcional reactivo y un segundo grupo funcional reactivo forma un enlace covalente entre el primer grupo funcional reactivo y el segundo grupo funcional reactivo. En otras realizaciones, la reacción entre dos o más grupos funcionales reactivos es una adición de Michael. En otras realizaciones, la reacción entre dos o más grupos funcionales reactivos es una reacción de cicloadición, especialmente una reacción de Diels-Alder.

En algunas realizaciones, uno o más monómeros polifuncionales son bifuncionales. En determinadas realizaciones, uno o más monómeros polifuncionales son trifuncionales. En algunos casos, uno o más monómeros polifuncionales pueden ser tetrafuncionales, pentafuncionales, hexafuncionales o tener órdenes superiores de funcionalidad. En realizaciones particulares, el polímero FGC se forma mediante la reacción de uno o más monómeros bifuncionales y uno o más monómeros trifuncionales.

En una realización, el polímero FGC puede representarse mediante la fórmula (I).

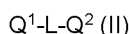


en la que A deriva de al menos un monómero polifuncional que contiene al menos dos grupos funcionales reactivos, y B deriva de al menos un monómero polifuncional que contiene al menos dos grupos funcionales reactivos, y en el que el compuesto de fórmula (I) comprende enlaces reticulados. Por ejemplo, en una realización particular, el polímero FGC que comprende la estructura como en la fórmula (I) se forma mediante la reacción de un primer monómero polifuncional que comprende dos grupos funcionales reactivos y un segundo monómero polifuncional que comprende tres grupos funcionales reactivos. En otra realización, el polímero FGC que comprende la estructura como en la fórmula (I) se forma mediante la reacción de un primer monómero polifuncional que comprende dos grupos funcionales reactivos, un segundo monómero polifuncional diferente del primer monómero polifuncional que comprende dos grupos funcionales reactivos, y un tercer monómero polifuncional que comprende tres grupos funcionales reactivos. En algunas de tales realizaciones, los grupos funcionales reactivos del primer monómero polifuncional pueden ser iguales a o diferentes de los grupos funcionales reactivos del segundo monómero polifuncional y/o el tercer monómero polifuncional. Por ejemplo, los grupos reactivos del primer monómero polifuncional pueden reaccionar con (y formar un enlace covalente con) los grupos reactivos del segundo monómero polifuncional y/o el tercer monómero polifuncional.

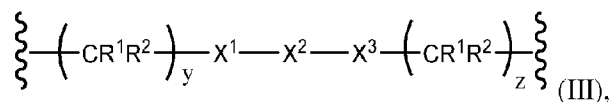
En algunas realizaciones, uno o más monómeros polifuncionales contienen un resto oligomérico. En determinadas realizaciones, el polímero FGC de fórmula (I) se caracteriza además por la presencia de al menos dos grupos reactivos capaces de formar un enlace de reticulación.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se prepara combinando dos o más monómeros polifuncionales, y luego incubando la mezcla a una temperatura suficiente para iniciar la polimerización para alcanzar el punto de gelificación. En algunas realizaciones, los dos o más monómeros polifuncionales se combinan en presencia de un catalizador. En determinadas realizaciones, se combinan dos o más monómeros polifuncionales en presencia de un compuesto de subunidad, en presencia de un principio activo, o ambos.

En algunas realizaciones, el monómero polifuncional tiene una estructura como en la fórmula (II):

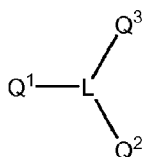


en la que Q^1 y Q^2 son iguales o diferentes y un grupo funcional reactivo y L tiene una estructura como en la fórmula (III):



en la que  indica un punto de conexión a Q^1 y Q^2 .

En algunas realizaciones, el monómero polifuncional tiene una estructura como en:



en la que Q^1 , Q^2 y Q^3 son iguales o diferentes y un grupo funcional reactivo y L tiene una estructura como en la fórmula (III).

En algunas realizaciones, X^1 , X^2 y X^3 son iguales o diferentes y están ausentes o se seleccionan del grupo que consiste en $(CR^1R^2)_m$, un heteroátomo, un alquenoilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un arilo, un grupo heterocíclico, un grupo heteroarilo y un grupo oligomérico. En determinadas realizaciones, X^1 , X^2 y/o X^3 están ausentes.

En determinadas realizaciones, m es cero o cualquier número entero. Por ejemplo, en algunas realizaciones, m es 0. En determinadas realizaciones, m es 1-3, 2-4, 3-6, 4-8, 5-10, 8-16, 12-24, 20-30, 25-50, 40-60, 50-100, 75-150, 125-200, 150-300, 250-500, 400-600, 500-800 ó 750-1500. En algunos casos, m es 1-3. En determinadas realizaciones, m es 2-4. En algunos casos, m es 4-8. En algunas realizaciones, m es 8-16. El valor de m puede seleccionarse para conferir determinadas propiedades en el polímero FGC (por ejemplo, densidad de reticulación, módulo de elasticidad de Young).

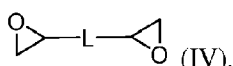
En algunas realizaciones, y es cero o cualquier número entero. Por ejemplo, en algunas realizaciones, y es 0. En determinadas realizaciones, y es 1-3, 2-4, 3-6, 4-8, 5-10, 8-16, 12-24, 20-30, 25-50, 40-60, 50-100, 75-150, 125-200, 150-300, 250-500, 400-600, 500-800 ó 750-1500. En algunos casos, y es 1-3. En determinadas realizaciones, y es 2-4. En algunos casos, y es 4-8. En algunas realizaciones, y es 8-16. El valor de y puede seleccionarse para conferir determinadas propiedades en el polímero FGC (por ejemplo, densidad de reticulación, módulo de elasticidad de Young).

En determinadas realizaciones, z es cero o cualquier número entero. Por ejemplo, en algunas realizaciones, z es 0. En determinadas realizaciones, z es 1-3, 2-4, 3-6, 4-8, 5-10, 8-16, 12-24, 20-30, 25-50, 40-60, 50-100, 75-150, 125-200, 150-300, 250-500, 400-600, 500-800 ó 750-1500. En algunos casos, z es 1-3. En determinadas realizaciones, z es 2-4. En algunos casos, z es 4-8. En algunas realizaciones, z es 8-16. El valor de z puede seleccionarse para conferir determinadas propiedades en el polímero FGC (por ejemplo, densidad de reticulación, módulo de elasticidad de Young).

En una realización particular, m + y + z es cero. En determinadas realizaciones, m + y + z es 1. En algunos casos, m + y + z es un número entero y es 2 o mayor.

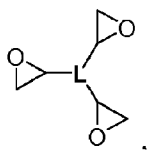
En algunas realizaciones, cada R^1 y R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alifático, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo, un tiocarbonilo, un oxo, un alcoxilo, un epoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un tiol, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, un aralquilo, y un grupo aromático o heteroaromático o un aceptor de Michael, en los que dos o más grupos R^1 y R^2 pueden unirse entre sí para formar un sistema de anillos. En determinadas realizaciones, cada R^1 y/o R^2 puede ser Q^3 (es decir, un grupo funcional reactivo).

En una realización a modo de ejemplo, el monómero polifuncional tiene la estructura como en la fórmula (IV):

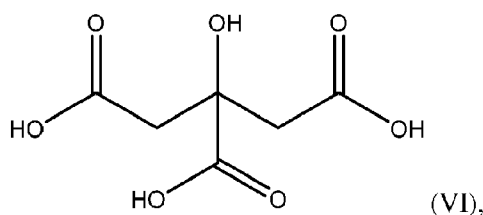
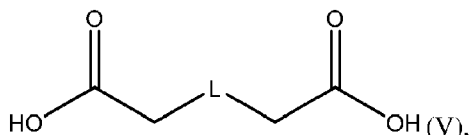


en la que L es tal como se describió anteriormente. En otras realizaciones a modo de ejemplo, el monómero

polifuncional tiene la estructura como en:



- 5 en la que L es tal como se describió anteriormente. En aún otra realización a modo de ejemplo, el monómero polifuncional tiene una estructura como en la fórmula (V) o la fórmula (VI):



- 10 en las que L se describió anteriormente. En algunas realizaciones, el polímero FGC se forma mediante la reacción de un primer monómero polifuncional que tiene una estructura como en la fórmula (IV) con un segundo monómero polifuncional que tiene una estructura como en la fórmula (V) o la fórmula (VI).

- 15 Los monómeros polifuncionales descritos en el presente documento pueden comprender al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco grupos funcionales reactivos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Q¹, Q² y Q³ pueden ser iguales o diferentes y un grupo funcional electrófilo o un grupo funcional nucleófilo.

- 20 En algunas realizaciones, uno o más grupos reactivos (por ejemplo, Q¹, Q² y/o Q³) es un grupo funcional electrófilo. Por ejemplo, un monómero puede comprender al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco grupos funcionales electrófilos. Los ejemplos no limitativos de grupos funcionales electrófilos adecuados incluyen alquenos, alquinos, ésteres (por ejemplo, éster de N-hidroxisuccinimida), acrilatos, metacrilatos, haluros de acilo, nitrilos de acilo, haluros de alquilo, aldehídos, cetonas, alquilsulfonatos, anhídridos, epóxidos, haloacetamidas, aziridinas y diazoalcanos.

- 25 En determinadas realizaciones, uno o más grupos funcionales reactivos (por ejemplo, Q¹, Q² y/o Q³) es un grupo funcional nucleófilo. Por ejemplo, un monómero puede comprender al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco grupos funcionales reactivos nucleófilos. Los ejemplos no limitativos de grupos funcionales nucleófilos adecuados incluyen alcoholes, aminas, anilinas, fenoles, hidrazinas, hidroxilaminas, ácidos carboxílicos, sales de alcóxido, alquenos, tioles y glicoles.

- 30 Los monómeros polifuncionales descritos en el presente documento pueden comprender al menos un grupo funcional electrófilo y al menos un grupo funcional nucleófilo. Por ejemplo, en una realización a modo de ejemplo, el primer monómero polifuncional comprende tanto un grupo funcional electrófilo como un grupo funcional nucleófilo. En determinadas realizaciones, el primer monómero polifuncional comprende dos o más grupos funcionales electrófilos y el segundo monómero polifuncional comprende dos o más grupos funcionales nucleófilos.

- 35 En algunos casos, la reacción de un grupo funcional electrófilo y un grupo funcional nucleófilo forma un enlace de biorrespuesta tal como un enlace éster, un enlace éter, un enlace amida, un enlace amina o un enlace tioéter. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el polímero FGC comprende un enlace éster formado por la reacción de un grupo funcional electrófilo y un grupo funcional nucleófilo. En algunas realizaciones, el polímero FGC comprende un enlace éter formado por la reacción de un grupo funcional electrófilo y un grupo funcional nucleófilo. También son posibles otros enlaces.

- 40 En algunas realizaciones, el polímero FGC se forma mediante la reacción de dos o más monómeros polifuncionales y una unidad monomérica adicional. En algunas realizaciones, la unidad monomérica adicional comprende un compuesto que contiene uno o más derivados de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, la unidad monomérica adicional es un único compuesto que contiene al menos un grupo éster, amida o tioéster, o una mezcla de compuestos que contienen al menos un éster, una amida o un tioéster. En determinadas realizaciones, la unidad monomérica adicional es un compuesto que contiene un grupo lactona, lactama o tiolactona. En determinadas

realizaciones, la unidad monomérica adicional es una lactona o lactama que se produce de manera natural. En otra realización, el compuesto que contiene lactona o que contiene lactama como unidad monomérica adicional se selecciona de la base de datos de sustancias “generalmente reconocidas como seguras” de la FDA y/o los enumerados en 21 C.F.R. § 182. En determinadas realizaciones, la unidad monomérica adicional se selecciona de γ -decalactona, δ -decalactona, ω -pentadecalactona, caprolactama, y mezclas de las mismas.

En determinadas realizaciones de la invención, la unidad monomérica adicional no contiene un resto de amina primaria o secundaria.

En algunas realizaciones, la razón molar del primer monómero polifuncional (por ejemplo, que comprende grupos reactivos electrófilos) con respecto a una mezcla de monómeros polifuncionales adicionales (por ejemplo, que comprenden grupos reactivos nucleófilos) y/o unidades monoméricas adicionales oscila entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10. En una realización a modo de ejemplo, la razón molar del primer monómero polifuncional con respecto a una mezcla de monómeros polifuncionales y/o unidades monoméricas adicionales es de aproximadamente 1:1. En determinadas realizaciones, la razón molar del primer monómero polifuncional con respecto a una mezcla de monómeros polifuncionales y/o unidades monoméricas adicionales es de menos de aproximadamente 10:1, menos de aproximadamente 8:1, menos de aproximadamente 6:1, menos de aproximadamente 4:1, menos de aproximadamente 2:1, menos de aproximadamente 1,5:1, menos de aproximadamente 1:1, menos de aproximadamente 1,5:1, menos de aproximadamente 1:2, menos de aproximadamente 1:4, menos de aproximadamente 1:6 o menos de aproximadamente 1:8. En algunas realizaciones, la razón molar del primer monómero polifuncional con respecto a una mezcla de monómeros polifuncionales y/o unidades monoméricas adicionales es mayor de o igual a aproximadamente 1:10, mayor de o igual a aproximadamente 1:8, mayor de o igual a aproximadamente 1:6, mayor de o igual a aproximadamente 1:4, mayor de o igual a aproximadamente 1:2, mayor de o igual a aproximadamente 1:1,5, mayor de o igual a aproximadamente 1:1, mayor de o igual a aproximadamente 1,5:1, mayor de o igual a aproximadamente 2:1, mayor de o igual a aproximadamente 4:1, mayor de o igual a aproximadamente 6:1 o mayor de o igual a aproximadamente 8:1. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10, entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1, entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 2:1).

En algunas de tales realizaciones, el segundo monómero polifuncional está presente en la mezcla de monómeros polifuncionales y/o unidades monoméricas adicionales en una cantidad de al menos aproximadamente el 10% en moles, al menos aproximadamente el 20% en moles, al menos aproximadamente el 25% en moles, al menos aproximadamente el 50% en moles, al menos aproximadamente el 75% en moles, al menos aproximadamente el 90% en moles o al menos aproximadamente el 99% en moles. En determinadas realizaciones, el segundo monómero polifuncional está presente en la mezcla de monómeros polifuncionales y/o unidades monoméricas adicionales en una cantidad menor de o igual a aproximadamente el 99,9% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 99% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 90% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 75% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 50% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 25% en moles o menor de o igual a aproximadamente el 20% en moles. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 25% en moles y aproximadamente el 99,9% en moles). También son posibles otros intervalos.

Tal como se describió anteriormente, en algunas realizaciones, dos o más monómeros polifuncionales se combinan (es decir, se hacen reaccionar) en presencia de un catalizador.

En algunas realizaciones, el catalizador es un nucleófilo. En determinadas realizaciones, el catalizador es una base (por ejemplo, una base suave, una base débil). En determinadas realizaciones, el catalizador es una sal metálica. En algunas realizaciones, el catalizador es una sal de sulfato de zinc tal como ZnSO_4 e hidratos de la misma.

En algunas realizaciones, el catalizador se selecciona de los catalizadores enumerados en la base de datos de sustancias “generalmente reconocidas como seguras” de la FDA y/o los enumerados en 21 C.F.R. § 182. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de calidad alimentaria y/o derivado de alimentos.

En determinadas realizaciones, el catalizador es una amina orgánica. En algunas realizaciones, el catalizador es una amina terciaria. En algunos casos, el catalizador de amina terciaria no contiene ningún grupo funcional amino N-H o NH_2 .

En algunas realizaciones, el catalizador es un compuesto alcaloide. En determinadas realizaciones, el catalizador es una base purínica. Los ejemplos no limitativos de bases purínicas incluyen purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, teobromina, cafeína, ácido úrico e isoguanina. En una realización a modo de ejemplo, el catalizador es cafeína.

El uso de un catalizador de calidad alimentaria, tal como la cafeína, puede ofrecer determinadas ventajas con

respecto a los catalizadores tradicionales, incluyendo una aprobación más fácil por parte de la FDA, una baja citotoxicidad y/o una necesidad reducida (o necesidad sustancialmente nula) de retirar el catalizador después de la polimerización.

En algunas realizaciones, el catalizador (por ejemplo, catalizador de calidad alimentaria) está presente en el polímero FGC después de la formación del polímero FGC en una cantidad que oscila entre el 0,01% en moles y aproximadamente el 25% en moles. En algunas realizaciones, el polímero FGC no comprende sustancialmente catalizador después de la formación del polímero FGC. En determinadas realizaciones, el catalizador está presente en el polímero FGC después de la formación del polímero FGC en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,01% en moles, al menos aproximadamente el 0,05% en moles, al menos aproximadamente el 0,1% en moles, al menos aproximadamente el 0,5% en moles, al menos aproximadamente el 1% en moles, al menos aproximadamente el 2% en moles, al menos aproximadamente el 5% en moles, al menos aproximadamente el 10% en moles o al menos aproximadamente el 20% en moles. En determinadas realizaciones, el catalizador está presente en el polímero FGC después de la formación del polímero FGC en una cantidad menor de o igual a aproximadamente el 25% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 20% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 10% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 5% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 2% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 1% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 0,5% en moles, menor de o igual a aproximadamente el 0,1% en moles o menor de o igual a aproximadamente el 0,05% en moles. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre el 1% en moles y el 25% en moles, entre el 0,01% en moles y el 5% en moles). También son posibles otros intervalos.

Tal como se describió anteriormente, en algunas realizaciones, el polímero FGC puede formarse usando tres o más monómeros polifuncionales. En una reacción a modo de ejemplo, se hace reaccionar poli(óxido de propileno) con ácido cítrico, ácido mercaptosuccínico y dimetacrilato de PPO en presencia de cafeína mediante adición de Michael para formar un polímero FGC ramificado.

En algunas realizaciones, la estructura (por ejemplo, el componente polimérico cargable) se precarga con un principio activo tal como agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores. En otras realizaciones, la estructura (por ejemplo, el componente polimérico cargable) se carga con agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores después de que se retiene ya en una ubicación interna de un sujeto, tal como una cavidad gástrica. En algunas realizaciones, una estructura está configurada para mantener la estabilidad de los agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores en un entorno fisiológico hostil (por ejemplo, el entorno gástrico) con una duración prolongada. En realizaciones adicionales, la estructura está configurada para controlar la liberación de agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores con un potencial bajo o nulo de liberación por ráfaga. En algunas realizaciones, la estructura (por ejemplo, el componente polimérico cargable) se precarga y/o se carga con una combinación de principios activos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la estructura comprende uno o más, dos o más, tres o más, o cuatro o más principios activos.

Los agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores pueden cargarse en materiales poliméricos y otros materiales de administración de fármacos a través de métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, reacciones de mezclado de polvo, adición directa, carga de disolvente, carga de masa fundida, mezclado físico, asistidas por dióxido de carbono supercrítico, y conjugación tales como uniones éster y uniones amida. La liberación de agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores puede lograrse a través de métodos incluyendo, pero sin limitarse a, disolución del componente polimérico cargable que comprende un material de matriz polimérico, degradación del material de matriz, hinchamiento del material de matriz, difusión de un agente, hidrólisis, y escisión química o enzimática de los enlaces de conjugación. En algunas realizaciones, el principio activo se une de manera covalente a la matriz de polímero del componente polimérico (por ejemplo, y se libera a medida que se degrada la matriz de polímero).

En determinadas realizaciones, la estructura se construye y dispone para liberar el principio activo desde el/los componente(s) polimérico(s) cargable(s). En determinadas realizaciones, el principio activo está diseñado para liberarse desde el componente polimérico cargable. Tales realizaciones pueden ser útiles en el contexto de la administración de fármacos. En otras realizaciones, el principio activo se fija de manera permanente al componente polimérico cargable. Tales realizaciones pueden ser útiles en contextos de purificación y reconocimiento molecular. En determinadas realizaciones, el principio activo se incluye dentro del componente polimérico cargable. En algunas realizaciones, el principio activo se asocia con el componente polimérico cargable mediante la formación de un enlace, tal como un enlace iónico, un enlace covalente, un enlace de hidrógeno, interacciones de Van der Waals, y similares. El enlace covalente puede ser, por ejemplo, carbono-carbono, carbono-oxígeno, oxígeno-silicio, azufre-azufre, fósforo-nitrógeno, carbono-nitrógeno, metal-oxígeno, u otros enlaces covalentes. El enlace de hidrógeno puede ser, por ejemplo, entre grupos funcionales hidroxilo, amina, carboxilo, tiol, y/o similares.

Según algunas realizaciones, los sistemas, las estructuras, y los dispositivos de retención gástrica para su uso en métodos para administrar los mismos descritos en el presente documento son compatibles con uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores, tales como fármacos, nutrientes, microorganismos, sensores *in vivo*

y trazadores. En algunas realizaciones, el principio activo es un agente terapéutico, nutracéutico, profiláctico o de diagnóstico. El principio activo puede estar atrapado dentro de la matriz polimérica o puede unirse directamente a uno o más átomos de la matriz polimérica a través de un enlace químico. En determinadas realizaciones, el principio activo se une de manera covalente a la matriz polimérica. En algunas realizaciones, el principio activo se une a la matriz polimérica a través de un derivado de ácido carboxílico. En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico puede formar un enlace éster con el principio activo.

Los agentes pueden incluir, pero no se limitan a, cualquier composición de materia o compuesto biológicamente activo sintético o que se produce de manera natural que, cuando se administra a un sujeto (por ejemplo, un humano o un animal no humano), induce un efecto farmacológico, inmunogénico y/o fisiológico deseado mediante acción local y/o sistémica. Por ejemplo, son útiles o potencialmente útiles en el contexto de determinadas realizaciones compuestos o productos químicos considerados tradicionalmente como fármacos, vacunas y productos biofarmacéuticos. Algunos de tales agentes pueden incluir moléculas tales como proteínas, péptidos, hormonas, ácidos nucleicos, constructos génicos, etc., para su uso en áreas terapéuticas, de diagnóstico y/o de potenciación, incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento, prevención, diagnóstico y/o mitigación médicos o veterinarios de enfermedades (por ejemplo, inhibidores de la HMG co-A reductasa (estatinas) como rosuvastatina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos como meloxicam, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como escitalopram, agentes anticoagulantes como clopidogrel, esteroides como prednisona, antipsicóticos como aripiprazol y risperidona, analgésicos como buprenorfina, antagonistas como naloxona, montelukast y memantina, glucósidos cardíacos como digoxina, alfa-bloqueantes como tamsulosina, inhibidores de la absorción de colesterol como ezetimiba, metabolitos como colchicina, antihistamínicos como loratadina y cetirizina, opioides como loperamida, inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, agentes antivirales como entecavir, antibióticos como doxiciclina, ciprofloxacino y azitromicina, agentes antipalúdicos y Synthroid/levotiroxina); tratamiento de la toxicomanía (por ejemplo, metadona y vareniclina); planificación familiar (por ejemplo, anticoncepción hormonal); potenciación del rendimiento (por ejemplo, estimulantes como la cafeína); y nutrición y complementos (por ejemplo, proteína, ácido fólico, calcio, yodo, hierro, zinc, tiamina, niacina, vitamina C, vitamina D, y otros complementos vitamínicos o de minerales).

En algunas realizaciones, el principio activo es un material radiopaco tal como carburo de wolframio o sulfato de bario.

En determinadas realizaciones, el principio activo es uno o más agentes terapéuticos específicos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente terapéutico" o también denominado "fármaco" se refiere a un agente que se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, un trastorno u otro estado reconocido clínicamente, o con propósitos profilácticos, y tiene un efecto clínicamente significativo sobre el organismo del sujeto para tratar y/o prevenir la enfermedad, el trastorno o estado. Pueden hallarse listas de ejemplos de agentes terapéuticos conocidos, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman, 10ª ed., McGraw Hill, 2001; Katzung, B. (ed.) Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange; 8ª edición (21 de septiembre de 2000); Physician's Desk Reference (Thomson Publishing), y/o The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17ª ed. (1999), o la 18ª ed. (2006) tras su publicación, Mark H. Beers y Robert Berkow (eds.), Merck Publishing Group o, en el caso de animales, The Merck Veterinary Manual, 9ª ed., Kahn, C.A. (ed.), Merck Publishing Group, 2005; y "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations", publicado por la Administración de Alimentos y Fármacos (F.D.A.) de los Estados Unidos (el "Orange Book" (Libro naranja)). Se enumeran ejemplos de fármacos aprobados para uso humano por la FDA en 21 CFR §§ 330.5, 331 a 361 y 440 a 460; se enumeran fármacos para uso veterinario por la FDA en 21 CFR §§ 500 a 589. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es una molécula pequeña. Las clases a modo de ejemplo de agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, antianalgésicos, fármacos antiinflamatorios, antipiréticos, antidepresivos, antiepilépticos, agentes antipsicóticos, agentes neuroprotectores, antiproliferativos, tales como agentes antineoplásicos, antihistamínicos, fármacos contra la migraña, hormonas, prostaglandinas, antimicrobianos (incluyendo antibióticos, antifúngicos, antivirales, antiparasitarios), antimuscarínicos, ansiolíticos, bacteriostáticos, agentes inmunosupresores, sedantes, hipnóticos, antipsicóticos, broncodilatadores, fármacos antiasmáticos, fármacos cardiovasculares, anestésicos, anticoagulantes, inhibidores de una enzima, agentes esteroideos, agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, corticosteroides, dopaminérgicos, electrolitos, fármacos gastrointestinales, relajantes musculares, agentes nutricionales, vitaminas, parasimpaticomiméticos, estimulantes, anorexígenos y antinarcóticos. También pueden incorporarse nutracéuticos en el dispositivo de administración de fármacos. Estos pueden ser vitaminas, complementos tales como calcio o biotina, o ingredientes naturales tales como extractos de plantas o fitohormonas.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico es uno o más fármacos antipalúdicos. Los fármacos antipalúdicos a modo de ejemplo incluyen quinina, lumefantrina, cloroquina, amodiaquina, pirimetamina, proguanil, clorproguanil-dapsona, sulfonamidas tales como sulfadoxina y sulfametoxipiridazina, mefloquina, atovacuona, primaquina, halofantrina, doxiciclina, clindamicina, artemisinina y derivados de artemisinina. En algunas realizaciones, el fármaco antipalúdico es artemisinina o un derivado de la misma. Los derivados de artemisinina a modo de ejemplo incluyen arteméter, dihidroartemisinina, arteéter y artesunato. En determinadas realizaciones, el derivado de artemisinina es artesunato.

Los principios activos que contienen un grupo ácido carboxílico pueden incorporarse directamente en matrices poliméricas que contienen grupos éster e hidroxilo sin modificación adicional. Los principios activos que contienen un alcohol pueden derivatizarse en primer lugar como un monoéster de ácido succínico o fumárico y luego incorporarse en la matriz polimérica. Los principios activos que contienen un tiol pueden incorporarse en matrices que contienen olefina o acetileno a través de una reacción de azufre-eno. En otras realizaciones, el uno o más agentes se asocian de manera no covalente con las matrices poliméricas (por ejemplo, dispersos o encapsulados en su interior).

En otras realizaciones, el principio activo es una proteína u otra macromolécula biológica. Tales sustancias pueden unirse de manera covalente a la matriz polimérica a través de enlaces éster usando aminoácidos que contienen carboxilato disponibles, o pueden incorporarse en material polimérico que contiene restos olefinicos o acetilénicos usando una reacción de tipo tiol-eno. En algunos casos, el principio activo comprende un grupo funcional de amina capaz de reaccionar con un grupo funcional epóxido para formar un enlace amida o éster. En otras realizaciones, el principio activo se asocia de manera no covalente con la matriz polimérica. En algunas de tales realizaciones, el principio activo puede dispersarse o encapsularse en su interior mediante fuerzas hidrófilas y/o hidrófobas.

En algunos casos, puede ajustarse el coeficiente de reparto del principio activo en el material de componente polimérico cargable. Por ejemplo, si el principio activo es hidrófobo, una estructura principal de material polimérico hidrófobo puede, en algunos casos, ralentizar la liberación en disolución acuosa, sin embargo, una estructura principal de material polimérico hidrófilo debe acelerarla. Adicionalmente, una estructura principal de material polimérico hidrófilo puede, en algunos casos, aumentar la velocidad de absorción de agua en el material, expandiendo (por ejemplo, hinchando) el material polimérico y acelerando la velocidad de liberación. La expansión y disolución del material pueden aumentarse, en algunas realizaciones, en condiciones en las que los grupos reactivos libres contienen restos ionizables que se cargan en presencia de medios acuosos. En algunas de tales realizaciones, a medida que el material se disgrega debido a la repulsión iónica, la velocidad de liberación del contenido puede aumentarse mediante difusión y/o puede conferirse un mejor acceso a enlaces escindibles. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar métodos adecuados para determinar el coeficiente de reparto del principio activo, incluyendo, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

El principio activo puede asociarse con la matriz polimérica y/o estar presente en el componente polimérico cargable en cualquier cantidad adecuada. En algunas realizaciones, el principio activo está presente en el componente polimérico cargable en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,01% en peso y aproximadamente el 50% en peso con respecto al peso total del componente polimérico cargable. En algunas realizaciones, el principio activo está presente en el componente polimérico cargable en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,01% en peso, al menos aproximadamente el 0,05% en peso, al menos aproximadamente el 0,1% en peso, al menos aproximadamente el 0,5% en peso, al menos aproximadamente el 1% en peso, al menos aproximadamente el 2% en peso, al menos aproximadamente el 3% en peso, al menos aproximadamente el 5% en peso, al menos aproximadamente el 10% en peso, al menos aproximadamente el 20% en peso, al menos aproximadamente el 30% en peso, al menos aproximadamente el 40% en peso del peso total del componente polimérico cargable. En determinadas realizaciones, el principio activo está presente en el componente polimérico cargable en una cantidad menor de o igual a aproximadamente el 50% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 40% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 30% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 20% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 10% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 5% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 3% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 2% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 1% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 0,5% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 0,1% en peso o menor de o igual a aproximadamente el 0,05% en peso. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 0,01% en peso y aproximadamente el 50% en peso). También son posibles otros intervalos.

Ventajosamente, determinadas realizaciones de los componentes poliméricos cargables descritos en el presente documento pueden permitir la incorporación de mayores concentraciones (porcentaje en peso) de principios activos tales como agentes terapéuticos en comparación con otros polímeros tales como determinados hidrogeles convencionales. En algunas realizaciones, el principio activo puede liberarse del componente polimérico cargable. En determinadas realizaciones, se libera el principio activo por difusión fuera del componente polimérico cargable. En algunas realizaciones, se libera el principio activo por degradación del componente polimérico cargable (por ejemplo, biodegradación, degradación enzimática, hidrólisis). En algunas realizaciones, se libera el principio activo del componente polimérico cargable a una velocidad particular. Los expertos en la técnica entenderán que la velocidad de liberación puede depender, en algunas realizaciones, de la solubilidad del principio activo en el medio al que se expone el componente polimérico cargable, tal como un líquido fisiológico tal como líquido gástrico. Los intervalos y la descripción incluidos en relación con la liberación y/o la velocidad de liberación del principio activo se refieren generalmente a principios activos hidrófilos, hidrófobos y/o lipófilos en líquido gástrico simulado (por ejemplo, tal como se define en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)). Los líquidos gástricos simulados se conocen en la técnica y los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar líquidos gástricos simulados adecuados basándose en las enseñanzas de esta memoria descriptiva.

En algunas realizaciones, se libera entre el 0,05% en peso y el 99% en peso del principio activo contenido

inicialmente en un componente polimérico cargable (por ejemplo, *in vivo*) entre 24 horas y 1 año. En algunas realizaciones, se libera entre aproximadamente el 0,05% en peso y aproximadamente el 99,0% en peso del principio activo (por ejemplo, *in vivo*) desde el componente polimérico cargable después de una determinada cantidad de tiempo. En algunas realizaciones, se libera al menos aproximadamente el 0,05% en peso, al menos aproximadamente el 0,1% en peso, al menos aproximadamente el 0,5% en peso, al menos aproximadamente el 1% en peso, al menos aproximadamente el 5% en peso, al menos aproximadamente el 10% en peso, al menos aproximadamente el 20% en peso, al menos aproximadamente el 50% en peso, al menos aproximadamente el 75% en peso, al menos aproximadamente el 90% en peso, al menos aproximadamente el 95% en peso o al menos aproximadamente el 98% en peso del principio activo asociado con el componente polimérico cargable desde el componente (por ejemplo, *in vivo*) en un plazo de aproximadamente 24 horas, en un plazo de 36 horas, en un plazo de 72 horas, en un plazo de 96 horas o en un plazo de 192 horas. En determinadas realizaciones, se libera al menos aproximadamente el 0,05% en peso, al menos aproximadamente el 0,1% en peso, al menos aproximadamente el 0,5% en peso, al menos aproximadamente el 1% en peso, al menos aproximadamente el 5% en peso, al menos aproximadamente el 10% en peso, al menos aproximadamente el 20% en peso, al menos aproximadamente el 50% en peso, al menos aproximadamente el 75% en peso, al menos aproximadamente el 90% en peso, al menos aproximadamente el 95% en peso o al menos aproximadamente el 98% en peso del principio activo asociado con el componente polimérico desde el componente (por ejemplo, *in vivo*) en un plazo de 1 día, en un plazo de 5 días, en un plazo de 30 días, en un plazo de 60 días, en un plazo de 120 días o en un plazo de 365 días. Por ejemplo, en algunos casos, se libera al menos aproximadamente el 90% en peso del principio activo asociado con el componente polimérico desde el componente (por ejemplo, *in vivo*) en un plazo de 120 días.

En algunas realizaciones, se libera el principio activo desde el material polimérico cargable a una velocidad promedio inicial particular determinada a lo largo de las primeras 24 horas de liberación (la "velocidad inicial") (por ejemplo, liberación del principio activo en la ubicación deseada interna del sujeto, tal como una cavidad interna). En determinadas realizaciones, se libera el principio activo a una velocidad promedio de al menos aproximadamente el 1%, al menos aproximadamente el 2%, al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95% o al menos aproximadamente el 98% de la velocidad promedio inicial a lo largo de un periodo de 24 horas después de las primeras 24 horas de liberación. En algunas realizaciones, se libera el principio activo a una velocidad promedio menor de o igual a aproximadamente el 99%, menor de o igual a aproximadamente el 98%, menor de o igual a aproximadamente el 95%, menor de o igual a aproximadamente el 90%, menor de o igual a aproximadamente el 80%, menor de o igual a aproximadamente el 75%, menor de o igual a aproximadamente el 50%, menor de o igual a aproximadamente el %, menor de o igual a aproximadamente el 30%, menor de o igual a aproximadamente el 20%, menor de o igual a aproximadamente el 10%, menor de o igual a aproximadamente el 5% o menor de o igual a aproximadamente el 2% de la velocidad promedio inicial a lo largo de un periodo de 24 horas después de las primeras 24 horas de liberación. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 98%, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 95%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 30%, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 50%, entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 80%, entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 99%). También son posibles otros intervalos.

El principio activo puede liberarse a una velocidad promedio a lo largo de al menos un periodo de 24 horas continuo seleccionado a una velocidad de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99% de la velocidad inicial entre 48 horas y aproximadamente 1 año (por ejemplo, entre 48 horas y 1 semana, entre 3 días y 1 mes, entre 1 semana y 1 mes, entre 1 mes y 6 meses, entre 3 meses y 1 año, entre 6 meses y 2 años) después de la liberación inicial.

Por ejemplo, en algunos casos, el principio activo puede liberarse a una velocidad de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99% de la velocidad inicial el segundo día de liberación, el tercer día de liberación, el cuarto día de liberación, el quinto día de liberación, el sexto día de liberación y/o el séptimo día de liberación.

En determinadas realizaciones, generalmente se evita la liberación por ráfaga de un principio activo desde el componente polimérico cargable. En una realización ilustrativa, en la que se libera al menos aproximadamente el 0,05% en peso del principio activo desde el componente polimérico cargable en un plazo de 24 horas, se libera entre aproximadamente el 0,05% en peso y aproximadamente el 99% en peso durante el primer día de liberación (por ejemplo, en la ubicación interna del sujeto), y se libera entre aproximadamente el 0,05% en peso y aproximadamente el 99% en peso durante el segundo día de liberación. Los expertos en la técnica entenderán que el principio activo puede liberarse adicionalmente en cantidades similares durante un tercer día, un cuarto día, un quinto día, etc., dependiendo de las propiedades del componente polimérico cargable y/o del principio activo.

En determinadas realizaciones, el principio activo puede liberarse con un perfil de liberación pulsada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el principio activo puede liberarse el primer día después de la administración y durante otro periodo de 24 horas, tal como comenzando durante el tercer día, el cuarto día o el quinto día, pero no se libera

sustancialmente otros días. Los expertos en la técnica entenderán que también son posibles otros días y/o combinaciones de liberación pulsada y continua.

- 5 El principio activo puede liberarse a una velocidad promedio relativamente constante (por ejemplo, una velocidad de liberación promedio sustancialmente de orden cero) a lo largo de un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 24 horas. En determinadas realizaciones, se libera el principio activo a una velocidad de liberación de primer orden (por ejemplo, la velocidad de liberación del principio activo es generalmente proporcional a la concentración del principio activo) de un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 24 horas.
- 10 En algunas realizaciones, al menos una porción del principio activo cargada en la estructura se libera de manera continua (por ejemplo, a velocidades variables) a lo largo del periodo de tiempo de permanencia de la estructura. Los periodos de tiempo de permanencia se describen con más detalle a continuación.
- 15 En la invención, están presentes conectores degradables en cada componente polimérico cargable cerca de o en la superficie de contacto con el componente polimérico elástico. Tal como se describió anteriormente, en algunas realizaciones, el uno o más componentes poliméricos se acoplan entre sí mediante uno o más conectores. Los expertos en la técnica entenderán que el término acoplado se refiere, en general, a una unión física (que puede, por ejemplo, efectuarse mediante fuerzas de enlace físicas y/o químicas) que conecta dos o más componentes. En algunas realizaciones, el primer componente polimérico (elástico) puede acoplarse con el segundo componente polimérico (cargable) a través de un adhesivo, mediante interacciones químicas y/o mediante cadenas poliméricas interpenetrantes (por ejemplo, entrelazadas). Por ejemplo, en algunas realizaciones, una estructura principal polimérica del primer componente polimérico y una estructura principal polimérica del segundo componente polimérico se acoplan a través de un enlace tal como un enlace iónico, un enlace covalente, un enlace de hidrógeno, interacciones de Van der Waals, y similares. El enlace covalente puede ser, por ejemplo, carbono-carbono, carbono-oxígeno, oxígeno-silicio, azufre-azufre, fósforo-nitrógeno, carbono-nitrógeno, metal-oxígeno, u otros enlaces covalentes. El enlace de hidrógeno puede ser, por ejemplo, entre grupos funcionales hidroxilo, amina, carboxilo, tiol, y/o similares.
- 20 25 En determinadas realizaciones, el componente polimérico elástico y el componente polimérico cargable se acoplan a través de un adhesivo (por ejemplo, un adhesivo biocompatible). Los ejemplos no limitativos de adhesivos adecuados incluyen poliuretanos, cianoacrilatos, o similares, biocompatibles.
- 30 En algunas realizaciones, el material polimérico del componente polimérico elástico y el material polimérico del componente polimérico cargable pueden interpenetrarse y/o entrelazarse de tal manera que el componente polimérico elástico y el componente polimérico cargable se acoplen.
- 35 En algunas realizaciones, el componente polimérico elástico y un componente polimérico cargable se acoplan a través de un conector. Según algunas realizaciones, la estructura está configurada para degradarse, disolverse y/o disociarse en una o más formas configuradas para pasar a través de un tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, la estructura comprende uno o más conectores diseñados para una degradación controlada y/o ajustable. Según la invención, uno o más conectores se unen y/o incorporan en una estructura para separar de manera modular la función de administrar agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o potenciadores de controlar (por ejemplo, desencadenar) y/o ajustar la degradación. Haciendo referencia de nuevo a las figuras 1B-1C que no se definen en las reivindicaciones, un primer componente 110 polimérico y un segundo componente 120 polimérico se acoplan a través del conector 130. En la invención, están presentes conectores degradables en cada componente polimérico cargable cerca de o en la superficie de contacto con el componente polimérico elástico. En determinadas realizaciones, dos o más componentes poliméricos elásticos se acoplan entre sí a través de un conector. En algunas realizaciones, dos o más componentes poliméricos cargables se acoplan entre sí a través de un conector. En algunas realizaciones, el conector se incluye dentro de un componente polimérico. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el conector se incluye dentro de un componente polimérico elástico. En algunos casos, el conector puede incluirse dentro de un componente polimérico cargable. En algunas de tales realizaciones, el conector puede degradarse en el momento deseado y/o en las condiciones deseadas de tal manera que el componente polimérico elástico o el componente polimérico cargable se rompa.
- 40 45 50 55 60 65 La estructura puede comprender uno o más, dos o más, o tres o más tipos de conectores. Por ejemplo, en una realización ilustrativa, la estructura comprende un primer conector configurado para su degradación a una primera velocidad de degradación promedio y un segundo conector configurado para su degradación a una segunda velocidad de degradación promedio en las mismas condiciones. En determinadas realizaciones, la degradación del conector depende del pH. En otra realización ilustrativa, la estructura comprende un primer conector configurado para su degradación en un primer conjunto de condiciones fisiológicas (por ejemplo, en (1) pH ácido tal como en el estómago o, alternativamente, (2) en pH relativamente neutro tal como en el intestino, etc.) y un segundo conector configurado para su degradación en un segundo conjunto de condiciones fisiológicas diferentes del primer conjunto de condiciones fisiológicas (por ejemplo, (1) en pH relativamente neutro tal como en el intestino o, alternativamente, (2) pH ácido tal como en el estómago, etc.). En algunas realizaciones, el segundo conector no está configurado para una degradación sustancial en el primer conjunto de condiciones, lo que permite de ese modo la degradación parcial y seleccionable de la estructura en condiciones seleccionadas y/o en ubicaciones seleccionadas dentro de un sujeto

(por ejemplo, diferentes posiciones a lo largo del tracto GI). Por ejemplo, en algunos casos, el segundo conector no es degradable sustancialmente en una primera condición fisiológica (por ejemplo, en pH ácido tal como en el estómago) y está configurado para su degradación en una segunda condición fisiológica diferente del primer conjunto de condiciones.

El término condición fisiológica se refiere, en general, a un conjunto de condiciones del medio externo o interno que se producen en un organismo o sistema celular (por ejemplo, en contraste con las condiciones de laboratorio). Por ejemplo, en algunos casos, una condición fisiológica oscila en cuanto a temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 40°C (por ejemplo, entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 38°C) y/o una presión atmosférica de aproximadamente 1 atm. En determinadas realizaciones, las condiciones fisiológicas son las de un órgano interno tal como el estómago, el intestino, la vejiga, los pulmones y/o el corazón. Los conectores pueden seleccionarse de tal manera que los conectores se disuelvan, se degraden, se debiliten mecánicamente y/o se separen mecánicamente de al menos uno del uno o más componentes poliméricos después de un periodo de tiempo de permanencia particular. El término periodo de tiempo de permanencia se refiere, en general, al periodo de tiempo durante el cual la estructura (o un componente de la estructura) descrita en el presente documento permanece en una ubicación interna de un sujeto, medido desde el momento presente inicialmente en la ubicación interna del sujeto hasta el momento en el que la estructura (o tal componente de la estructura a la que se hace referencia) ya no permanece en la ubicación interna del sujeto debido a, por ejemplo, degradación, disolución y/o salida de la estructura o tal(es) componente(s) de la estructura que es la estructura a la que se hace referencia desde la ubicación interna del sujeto. En una realización ilustrativa, la estructura puede administrarse por vía oral de tal manera que la estructura permanezca en una ubicación interna del sujeto, tal como el estómago por encima del píloro, y salga a través del píloro hacia el intestino (por ejemplo, después de la degradación de al menos una porción de la estructura), en el que el periodo de tiempo de permanencia se mide como el periodo de tiempo entre el momento en que la estructura permanece inicialmente en el estómago y el momento en que la estructura (o un componente de la estructura a la que se hace referencia) sale a través del píloro.

En algunas realizaciones, el periodo de tiempo de permanencia de al menos una porción de la estructura es de al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 48 horas, al menos aproximadamente 3 días, a los 7 días, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 1 año. En determinadas realizaciones, el periodo de tiempo de permanencia es menor de o igual a aproximadamente 2 años, menor de o igual a aproximadamente 1 año, menor de o igual a aproximadamente 6 meses, menor de o igual a aproximadamente 1 mes, menor de o igual a aproximadamente 7 días, menor de o igual a aproximadamente 3 días o menor de o igual a aproximadamente 48 horas. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 1 año, entre aproximadamente 48 horas y aproximadamente 7 días, entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 1 mes, entre aproximadamente 7 días y aproximadamente 6 meses, entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 1 año). También son posibles otros intervalos. El conector es preferiblemente biocompatible.

En una realización a modo de ejemplo, los conectores se seleccionan para mediar en el desensamblaje de la estructura después de, por ejemplo, la administración de un principio activo a lo largo de un periodo de tiempo de permanencia deseado (por ejemplo, en un plazo de 24 horas, en un plazo de 48 horas, en un plazo de una semana, en un plazo de un mes), y facilitar el paso seguro a través de la parte baja del tracto intestinal del sujeto. La salida desde un orificio, tal como la cavidad gástrica, puede lograrse a través de cambios en las propiedades mecánicas del conector (por ejemplo, a través de biodegradación), de tal manera que la capacidad de resistir el paso a través de un orificio (por ejemplo, a través del píloro) se vea comprometida, debido a la rotura de la estructura a través del fallo del conector diseñado, etc.

Pueden usarse varios ensayos de selección para determinar los materiales adecuados para su uso como conectores, incluyendo, pero sin limitarse a, la capacidad de interactuar (por ejemplo, acoplarse) con al menos una superficie de uno o más de los componentes poliméricos de la estructura, posesión de resistencia mecánica suficiente para sobrevivir a la encapsulación, posesión de resistencia mecánica suficiente para experimentar las fuerzas de compresión presentes en entornos fisiológicos tales como el entorno gástrico, y/o degradación selectiva en tiempos y/o condiciones deseados (por ejemplo, pH). En algunas realizaciones, el conector es estable dentro de un entorno fisiológico tal como el entorno gástrico durante un periodo de tiempo (por ejemplo, un periodo de tiempo de permanencia) de al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 48 horas, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente un mes o al menos aproximadamente un año.

En determinadas realizaciones, el conector comprende un material tal que, en condiciones fisiológicas de pH relativamente neutro (por ejemplo, tales como las del duodeno), el conector puede romperse mecánicamente (es decir, fallo mecánico) mediante una fuerza de tracción menor de o igual a aproximadamente 2 N en un plazo de menos de o igual a aproximadamente 48 horas o en un plazo de menos de o igual a aproximadamente 24 horas en dichas condiciones fisiológicas de pH neutro. En algunas realizaciones, el fallo mecánico se produce dentro del propio material de conector y no en la superficie de contacto entre el conector y el uno o más componentes poliméricos.

Los ejemplos no limitativos de materiales de conector adecuados incluyen poliésteres tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, policaprolactona, poli(fumarato de propileno), poli(sebacato de glicerol), poli(lactida), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-glicólico), polibutirato, y polihidroxicanoato; poliéteres tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); poliamidas tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(caprolactama); poli(alcoholes vinílicos); polioxetanos; poli(acrilatos/metacrilatos tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(metacrilato de metilo) y poli(etileno-co-acetato de vinilo); polianhídridos; y poliuretanos.

En determinadas realizaciones, el conector comprende un acrilato de etilo, un metacrilato de metilo y/o un bajo contenido de éster de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternario. En algunas realizaciones, el conector comprende un polímero soluble en agua tal como copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (por ejemplo, KOLLIDON® VA 64 (BASF) y KOLLIDON® SR), polivinilpirrolidona, acetato de celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, o poli(alcohol vinílico).

En algunas realizaciones, el conector comprende una mezcla de polímeros. En una realización a modo de ejemplo, el conector comprende un poliuretano reticulado con isocianato generado a partir de monómeros de policaprolactona de bajo peso molecular.

En determinadas realizaciones, el conector comprende un polímero entérico. En algunas realizaciones, el conector comprende un elastómero entérico. Los polímeros entéricos y los elastómeros entéricos se describen con más detalle a continuación.

En algunas realizaciones, el conector y/o el componente polimérico elástico comprenden un polímero entérico. El término entérico se usa, en general, para describir materiales que son estables en condiciones de pH relativamente muy ácido (por ejemplo, pH de menos de aproximadamente 5,5) y susceptibles de disolución en condiciones de pH relativamente alcalino (por ejemplo, pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9). En algunas realizaciones, el polímero entérico incluye, pero no se limita a, acetato-ftalato de celulosa (CAP), hipromelosa (INN) hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC) y/o poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) (por ejemplo, EUDRAGIT® a disponible de Evonik Industries AG (Essen, Alemania)).

En algunas realizaciones, la disolución de un polímero entérico puede desencadenarse, por ejemplo, mediante la ingestión de una disolución alcalina. En algunas realizaciones, el polímero entérico tiene la capacidad de disolución entre pH 4-8. Según algunas realizaciones, el polímero entérico se selecciona de tal manera que el polímero entérico sea estable en un entorno gástrico ácido (es decir, que tiene un pH de 1 a 4) pero se disuelve en una región más alcalina del tracto gastrointestinal de manera distal al píloro (es decir, que tiene un pH mayor de 5,5) y puede servir como conector.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el polímero entérico no se degrada sustancialmente a un pH que oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5. En algunas realizaciones, el polímero entérico no se degrada sustancialmente a un pH de al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, al menos aproximadamente 3, al menos aproximadamente 4 o al menos aproximadamente 4,5. En determinadas realizaciones, el polímero entérico no se degrada sustancialmente a un pH menor de o igual a aproximadamente 5, menor de o igual a aproximadamente 4,5, menor de o igual a aproximadamente 4, menor de o igual a aproximadamente 3 o menor de o igual a aproximadamente 2. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos de referencia anteriores (por ejemplo, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4,5, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5, entre aproximadamente 1 y 4). También son posibles otros intervalos.

En determinadas realizaciones, el polímero entérico se degrada sustancialmente a un pH que oscila entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8. En algunas realizaciones, el polímero entérico se degrada sustancialmente a un pH de al menos aproximadamente 4, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 6,5, al menos aproximadamente 7 o al menos aproximadamente 7,5. En determinadas realizaciones, el polímero entérico se degrada sustancialmente a un pH menor de o igual a aproximadamente 8, menor de o igual a aproximadamente 7,5, menor de o igual a aproximadamente 7, menor de o igual a aproximadamente 6,5, menor de o igual a aproximadamente 6 o menor de o igual a aproximadamente 5. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos de referencia anteriores (por ejemplo, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,5). También son posibles otros intervalos.

Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar métodos adecuados para determinar la degradación de los polímeros entéricos basándose en las enseñanzas de la memoria descriptiva, incluyendo determinar la solubilidad del polímero entérico en una disolución acuosa que tiene un pH de menos de aproximadamente 3 y/o disolver el polímero entérico en una disolución acuosa que tiene un pH mayor de o igual a aproximadamente 6, medido a la temperatura corporal (por ejemplo, entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 38°C) a lo largo de un periodo de tiempo de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40 días. En algunas realizaciones, el polímero entérico

que no se degrada sustancialmente se comporta de tal manera que menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 5% o menos de aproximadamente el 2% del polímero entérico se disocia de la parte restante del polímero entérico. En determinadas realizaciones, el polímero entérico que se degrada sustancialmente se comporta de tal manera que al menos aproximadamente el 1%, al menos aproximadamente el 2% o al menos aproximadamente el 5% del polímero entérico se disocia de la parte restante del material compuesto polimérico.

Según algunas realizaciones, una estructura está configurada para mantener la seguridad con un potencial bajo o nulo de obstrucción y/o perforación intestinal. La degradación controlada es importante, en algunos casos, para mitigar el riesgo de obstrucción gastrointestinal. En algunas realizaciones, el conector está diseñado para disolverse de manera distal al píloro. En algunas realizaciones, un conector se conecta y/o se incorpora a una estructura de modo que, tras la degradación/disolución del conector, la estructura se rompe en estructuras más pequeñas configuradas para pasar a través de un tracto gastrointestinal (por ejemplo, atravesando la válvula ileocecal) sin obstrucción. En una realización ilustrativa, el conector no se disuelve y/o degrada sustancialmente cuando se encuentra en el estómago de un sujeto (por ejemplo, que tiene un pH que oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5) y se disuelve sustancialmente cuando se encuentra (por ejemplo, después de pasar a través del píloro) en el intestino (por ejemplo, que tiene un pH que oscila entre aproximadamente 6,7 y aproximadamente 7,4).

En algunas realizaciones, el polímero entérico es un elastómero entérico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el conector comprende un material seleccionado de tal manera que tenga propiedades tanto entéricas como elásticas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el conector comprende un elastómero entérico que tiene un módulo de elasticidad de entre aproximadamente 0,1 MPa y aproximadamente 100 MPa en condiciones de pH relativamente muy ácido (por ejemplo, pH de menos de aproximadamente 5,5) y es susceptible de disolución en condiciones de pH relativamente alcalino.

En determinadas realizaciones, al menos una dimensión del elastómero entérico presenta un alargamiento reversible cuando la dimensión se deforma desde su longitud inicial hasta una longitud que es menor de aproximadamente el 50% de su longitud original y/o cuando la dimensión se deforma desde su longitud inicial hasta una longitud que es al menos aproximadamente el 1500% de su longitud inicial. Es decir, en algunas realizaciones, el elastómero entérico tiene una diferencia en la longitud promedio después de la deformación frente a antes de la deformación (por ejemplo, estiramiento) de menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 2% o menos de aproximadamente el 1%. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el elastómero entérico es capaz de presentar un alargamiento reversible cuando se estira desde al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 100%, al menos aproximadamente el 200%, al menos aproximadamente el 400%, al menos aproximadamente el 500%, al menos aproximadamente el 1000%, al menos aproximadamente el 1200% o al menos aproximadamente el 1400% de su longitud inicial. En una realización determinada, el elastómero entérico es capaz de presentar un alargamiento reversible cuando se estira desde menos de o igual a aproximadamente el 1500%, menos de o igual a aproximadamente el 1400%, menos de o igual a aproximadamente el 1200%, menos de o igual a aproximadamente el 1000%, menos de o igual a aproximadamente el 500%, menos de o igual a aproximadamente el 400%, menos de o igual a aproximadamente el 200% o menos de o igual a aproximadamente el 100% de su longitud inicial. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 1500%, entre aproximadamente el 100% y aproximadamente el 1500%, entre aproximadamente el 200% y aproximadamente el 1000%, entre aproximadamente el 500% y aproximadamente el 1400%). También son posibles otros intervalos.

En determinadas realizaciones, el elastómero entérico tiene un módulo de elasticidad que oscila entre aproximadamente 0,1 MPa y aproximadamente 100 MPa. En algunas realizaciones, el módulo de elasticidad del elastómero entérico es de al menos aproximadamente 0,1 MPa, al menos aproximadamente 0,2 MPa, al menos aproximadamente 0,3 MPa, al menos aproximadamente 0,5 MPa, al menos aproximadamente 1 MPa, al menos aproximadamente 2 MPa, al menos aproximadamente 5 MPa, al menos aproximadamente 10 MPa, al menos aproximadamente 25 MPa o al menos aproximadamente 50 MPa. En determinadas realizaciones, el módulo de elasticidad del elastómero entérico es menor de o igual a aproximadamente 100 MPa, menor de o igual a aproximadamente 50 MPa, menor de o igual a aproximadamente 25 MPa, menor de o igual a aproximadamente 10 MPa, menor de o igual a aproximadamente 5 MPa, menor de o igual a aproximadamente 2 MPa, menor de o igual a aproximadamente 1 MPa, menor de o igual a aproximadamente 0,5 MPa, menor de o igual a aproximadamente 0,3 MPa o menor de o igual a aproximadamente 0,2 MPa. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 MPa y aproximadamente 100 MPa, entre aproximadamente 0,3 MPa y aproximadamente 10 MPa). También son posibles otros intervalos. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar métodos adecuados para determinar el módulo de elasticidad de un elastómero entérico, incluyendo, por ejemplo, caracterización mecánica de tracción según la norma ASTM D638 y/o caracterización mecánica de compresión según la norma ASTM D575.

En determinadas realizaciones, el elastómero entérico comprende una mezcla polimérica de proporciones variables de poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) y poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo).

En algunas realizaciones, el elastómero entérico comprende un polímero de un monómero de ácido acrililaminoalquilénico o sales del mismo. En algunas realizaciones, el elastómero entérico comprende un polímero de un monómero de ácido acrililaminoalquilénico, un monómero de ácido (met)acrililaminoalquilénico, o sales de los mismos. En determinadas realizaciones, el monómero de ácido acrililaminoalquilénico se selecciona del grupo que consiste en ácido acrilil-5-aminopentanoico, ácido acrilil-6-aminocaproico, ácido acrilil-7-aminoheptanoico, ácido acrilil-8-aminooctanoico, ácido acrilil-9-aminononanoico, ácido acrilil-10-aminodecanoico, ácido acrilil-11-aminoundecanoico, ácido acrilil-12-aminododecanoico, ácido metacrilil-5-aminopentanoico, ácido metacrilil-6-aminocaproico, ácido metacrilil-7-aminoheptanoico, ácido metacrilil-8-aminooctanoico, ácido metacrilil-9-aminononanoico, ácido metacrilil-10-aminodecanoico, ácido metacrilil-11-aminoundecanoico, ácido metacrilil-12-aminododecanoico, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, el elastómero entérico comprende un homopolímero de ácido acrilil-6-aminocaproico o sales del mismo. En algunas realizaciones, el elastómero entérico comprende un copolímero de ácido acrilil-6-aminocaproico o sales del mismo. En determinadas realizaciones, el elastómero entérico comprende poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) o sales del mismo. En algunos casos, el poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) tiene una razón molar de unidades de monómero de ácido metacrílico con respecto a unidades de monómero de acrilato de etilo de aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, el elastómero entérico es una mezcla. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el elastómero entérico comprende un primer polímero entérico (por ejemplo, poli(ácido acrilil-6-aminocaproico)) y un segundo polímero entérico (por ejemplo, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo)). En algunas realizaciones, la razón en peso del primer polímero con respecto al segundo polímero oscila desde aproximadamente 1:6 hasta aproximadamente 6:1. En determinadas realizaciones, la razón en peso del primer polímero con respecto al segundo polímero es de al menos aproximadamente 1:6, al menos aproximadamente 1:5, al menos aproximadamente 1:4, al menos aproximadamente 1:3, al menos aproximadamente 1:2, al menos aproximadamente 1:1, al menos aproximadamente 2:1, al menos aproximadamente 3:1, al menos aproximadamente 4:1 o al menos aproximadamente 5:1. En algunas realizaciones, la razón en peso del primer polímero con respecto al segundo polímero es menor de o igual a aproximadamente 6:1, menor de o igual a aproximadamente 5:1, menor de o igual a aproximadamente 4:1, 3:1, menor de o igual a aproximadamente 2:1, menor de o igual a aproximadamente 1:1, menor de o igual a aproximadamente 1:2, menor de o igual a aproximadamente 1:3, menor de o igual a aproximadamente 1:4 o menor de o igual a aproximadamente 1:5. También son posibles combinaciones de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 1:6 y aproximadamente 6:1, entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1, entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1, entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 2:1, entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 1:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 3:1). También son posibles otros intervalos.

En algunas realizaciones, el elastómero entérico es un gel de polímero con un contenido de agua no mayor del 40%. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el elastómero entérico tiene un contenido de agua menor de o igual a aproximadamente el 40% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 30% en peso, menor de o igual a aproximadamente el 20% en peso o menor de o igual a aproximadamente el 10% en peso. En algunas realizaciones, el elastómero entérico tiene un contenido de agua mayor de aproximadamente el 5% en peso, mayor de aproximadamente el 10% en peso, mayor de aproximadamente el 20% en peso o mayor de aproximadamente el 30% en peso. También son posibles combinaciones de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 5% en peso y aproximadamente el 40% en peso).

El elastómero entérico puede usarse como plataforma de material. En algunas realizaciones, esta plataforma de material presenta propiedades elastoméricas ajustables, es estable en un entorno ácido y/o soluble en un entorno más alcalino. Por tanto, la plataforma de material de elastómero entérico es compatible con el entorno gástrico ácido y tiene la capacidad de disolución dirigida en el entorno del intestino delgado/colon. Según algunas realizaciones, la plataforma de material de elastómero entérico es útil para muchas aplicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, fabricación de estructuras gastrointestinales y administración de fármacos específicos gastrointestinales con liberación dirigida más allá del píloro.

Por ejemplo, uno o más conectores de elastómero entérico conectados y/o incorporados a una estructura en una cavidad gástrica pueden mitigar el riesgo de paso accidental de la macroestructura, lo que puede inducir obstrucción y/o penetración, debido a que la rápida disolución del uno o más conectores al pasar a través del píloro reduciría la macroestructura a porciones más pequeñas, previamente unidas.

Una estructura unida con un elastómero entérico puede someterse a disolución en presencia de un entorno alcalino. Por tanto, en el caso de una estructura gástrica de permanencia *in vivo* y que comprende un elastómero entérico, puede inducirse el paso de la estructura si el sujeto ingiere una disolución alcalina (por ejemplo, bicarbonato de sodio) para inducir la disolución del elastómero entérico para permitir la rotura de la estructura según algunas realizaciones.

En algunas realizaciones, el conector de elastómero entérico tiene una flexibilidad sustancial. La flexibilidad puede

permitir el empaquetamiento y/o plegado de una estructura para, por ejemplo, encajar en un recipiente confinado/predefinido tal como una cápsula para administración oral o un catéter para despliegue endoscópico, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el elastómero entérico tiene una flexibilidad de 180 grados para permitir un empaquetamiento y/o plegado apretado y/o máximo (por ejemplo, para su uso como componente polimérico elástico, tal como se describió anteriormente).

En la invención, la estructura tiene una configuración particular que tiene la forma definida especificada en las reivindicaciones. En determinadas realizaciones, la estructura tiene una configuración particular, tal como un tamaño, una orientación y/o un volumen definidos. En la invención, la estructura tiene una forma particular definida por un área de sección transversal de la estructura. La forma de sección transversal definida en las reivindicaciones es una estrella o similar a una estrella/en estrella (por ejemplo, estrellas de 3 brazos, estrellas de 4 brazos, estrellas de 5 brazos, estrellas de 6 brazos, estrellas de 7 brazos, estrellas de 8 brazos). La forma en estrella es para estructuras de retención gástrica.

La estructura tiene una configuración original que puede modificarse (por ejemplo, deformarse) de tal manera que la estructura obtenga una nueva configuración, diferente de la configuración original. La estructura tiene una primera configuración y una segunda configuración, diferente de la primera configuración, por ejemplo, cuando se comprime.

En determinadas realizaciones, la configuración de la estructura puede caracterizarse por la mayor dimensión de sección transversal. En algunas realizaciones, la mayor dimensión de sección transversal de la primera configuración puede ser al menos aproximadamente un 10% menor, al menos aproximadamente un 20% menor, al menos aproximadamente un 40% menor, al menos aproximadamente un 60% menor o al menos aproximadamente un 80% menor que la mayor dimensión de sección transversal de la segunda configuración. En determinadas realizaciones, la mayor dimensión de sección transversal de la segunda configuración puede ser al menos aproximadamente un 10% menor, al menos aproximadamente un 20% menor, al menos aproximadamente un 40% menor, al menos aproximadamente un 60% menor o al menos aproximadamente un 80% menor que la mayor dimensión de sección transversal de la primera configuración. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 80%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 40%, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 60%, entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 80%). También son posibles otros intervalos.

En algunas realizaciones, la configuración de la estructura puede caracterizarse por un volumen de casco convexo de la estructura. El término volumen de casco convexo se conoce en la técnica y se refiere, en general, a un conjunto de superficies definidas por la periferia de un objeto 3D de tal manera que las superficies definen un volumen particular. Por ejemplo, tal como se ilustra en la figura 1D, un objeto 150 en forma de estrella 3D tiene un volumen de casco convexo definido por el casco 160 convexo. En algunas realizaciones, el volumen de casco convexo de la primera configuración puede ser al menos aproximadamente un 10% menor, al menos aproximadamente un 20% menor, al menos aproximadamente un 40% menor, al menos aproximadamente un 60% menor o al menos aproximadamente el 80% menor que el volumen de casco convexo de la segunda configuración. En determinadas realizaciones, el volumen de casco convexo de la segunda configuración puede ser al menos aproximadamente un 10% menor, al menos aproximadamente un 20% menor, al menos aproximadamente un 40% menor, al menos aproximadamente un 60% menor o al menos aproximadamente un 80% menor que el volumen de casco convexo de la primera configuración. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 80%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 40%, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 60%, entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 80%). También son posibles otros intervalos.

Los expertos en la técnica entenderán que las diferencias entre la primera configuración y la segunda configuración no se refieren a un hinchamiento o una contracción de la estructura (por ejemplo, en presencia de un disolvente), sino que se refieren más bien a un cambio de forma y/u orientación de al menos una porción de la estructura (por ejemplo, en presencia de un estímulo tal como calor y/o presión/compresión mecánica), aunque puede producirse cierto grado de hinchamiento o contracción entre las dos configuraciones.

En algunas realizaciones, la primera configuración se construye y dispone de tal manera que una estructura se retiene en una ubicación interna de un sujeto, y la segunda configuración se construye y dispone de tal manera que la estructura puede encapsularse (por ejemplo, para la administración oral de la estructura dentro de una cápsula). En algunos casos, la primera configuración es lo suficientemente grande como para que la estructura se retenga en una ubicación interna del sujeto y la segunda configuración es lo suficientemente pequeña como para que la estructura pueda encajar dentro de una cápsula de tamaño particular adecuada para la administración oral a un sujeto.

En determinadas realizaciones, la estructura puede polimerizarse y/o colarse para dar una primera configuración, deformarse mecánicamente de tal manera que la estructura obtenga una segunda configuración, y colocarse en una cápsula o restringirse mediante alguna otra estructura de contención. La estructura puede deformarse

mecánicamente usando cualquier método adecuado, incluyendo, por ejemplo, doblado, torsión, plegado, moldeo (por ejemplo, presionar el material en un molde que tiene una nueva forma), expansión (por ejemplo, aplicar una fuerza de tracción al material), compresión y/o arrugado de la estructura. La estructura puede mantener la segunda configuración durante cualquier duración adecuada antes de la estimulación/liberación. Ventajosamente, determinadas realizaciones de las estructuras descritas en el presente documento pueden ser relativamente estables en la primera y/o la segunda configuración, de tal manera que la estructura puede almacenarse durante largos periodos de tiempo sin una degradación significativa de las propiedades mecánicas del uno o más componentes y/o uno o más conectores. En algunas realizaciones, la estructura puede ser estable en condiciones ambientales (por ejemplo, temperatura ambiente, presión y humedad relativa atmosféricas) y/o condiciones fisiológicas (por ejemplo, a o a aproximadamente 37°C, en líquidos fisiológicos) durante al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 1 año o al menos aproximadamente 2 años. En determinadas realizaciones, la estructura tiene una vida útil menor de o igual a aproximadamente 3 años, menor de o igual a aproximadamente 2 años, menor de o igual a aproximadamente 1 año, menor de o igual a aproximadamente 1 mes, menor de o igual a aproximadamente 1 semana o menor de o igual a aproximadamente 3 días. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 3 años, entre aproximadamente 1 semana y 1 año, entre aproximadamente 1 año y 3 años). También son posibles otros intervalos.

En algunas realizaciones, la estructura en la segunda configuración puede retroceder de tal manera que la estructura revierta a la primera configuración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la estructura en la segunda configuración está contenida dentro de una cápsula y se administra por vía oral a un sujeto. En algunas de tales realizaciones, la estructura puede desplazarse hasta el estómago y la cápsula puede liberar la estructura desde la cápsula, tras lo cual la estructura obtiene (por ejemplo, retrocede a) la primera configuración.

Tal como se describe en el presente documento, en la invención, la estructura comprende conectores y uno componente polimérico elástico central de tal manera que la estructura retrocederá sustancialmente después de deformarse mecánicamente. La estructura puede caracterizarse, en algunos casos, por una fuerza de plegado. El término fuerza de plegado se refiere, en general, a la fuerza requerida para comprimir la estructura en una cavidad que tiene un área de sección transversal de menos de aproximadamente 2 cm (por ejemplo, tal como el píloro). En algunas realizaciones, la fuerza de plegado de la estructura es de al menos aproximadamente 0,2 N, al menos aproximadamente 0,5 N, al menos aproximadamente 0,7 N, al menos aproximadamente 1 N, al menos aproximadamente 1,5 N, al menos aproximadamente 2 N, al menos aproximadamente 2,5 N o al menos aproximadamente 3 N. En determinadas realizaciones, la fuerza de plegado de la estructura es menor de o igual a aproximadamente 5 N, menor de o igual a aproximadamente 3 N, menor de o igual a aproximadamente 2,5 N, menor de o igual a aproximadamente 2 N, menor de o igual a aproximadamente 1,5 N, menor de o igual a aproximadamente 1 N, menor de o igual a aproximadamente 0,7 N o menor de o igual a aproximadamente 0,5 N. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 0,2 N y aproximadamente 3 N, entre aproximadamente 0,2 N y aproximadamente 2,5 N, entre aproximadamente 0,5 N y aproximadamente 1,5 N, entre aproximadamente 1 N y aproximadamente 3 N). También son posibles otros intervalos. La fuerza de plegado puede determinarse, por ejemplo, colocando la estructura en un embudo (mostrado en la figura 13A) que tiene un diámetro superior de 20 cm y un diámetro inferior de 2 cm (por ejemplo, que simula el esfínter pilórico) y midiendo las fuerzas requeridas para mover la estructura a través del diámetro inferior de 2 cm. Puede conectarse un émbolo a la cruceta de tensión de una máquina de carga de tracción y el embudo a una abrazadera, y la estructura se empuja a través del embudo a una velocidad de, por ejemplo, 10 mm/min, que mide la fuerza y el desplazamiento. La fuerza de plegado se determina generalmente midiendo la fuerza a la que la estructura se pliega y entra en el tubo de diámetro inferior de 2 cm.

En determinadas realizaciones, la estructura en la primera configuración tiene una dimensión de sección transversal sin comprimir. La dimensión de sección transversal sin comprimir se selecciona generalmente de tal manera que la estructura se retenga en una ubicación interna de un sujeto durante un periodo de tiempo relativamente largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 24 horas) incluso bajo fuerzas de compresión fisiológicas (por ejemplo, tales como las que hay en el tubo digestivo).

En algunas realizaciones, la dimensión de sección transversal sin comprimir de la primera configuración es de al menos aproximadamente 2 cm, al menos aproximadamente 4 cm, al menos aproximadamente 5 cm o al menos aproximadamente 10 cm. En determinadas realizaciones, la dimensión de sección transversal sin comprimir de la primera configuración es menor de o igual a aproximadamente 15 cm, menor de o igual a aproximadamente 10 cm, menor de o igual a aproximadamente 5 cm o menor de o igual a aproximadamente 4 cm. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente 2 cm y aproximadamente 15 cm). Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar dimensiones de sección transversal sin comprimir adecuadas para estructuras basándose en las enseñanzas de esta memoria descriptiva para orificios específicos de un sujeto

de tal manera que se retenga la estructura.

Tal como se describe en el presente documento, en algunas realizaciones, el uno o más componentes poliméricos de la estructura pueden colarse, moldearse y/o cortarse para que tengan una forma, un tamaño y/o volumen particulares. Por ejemplo, en una realización a modo de ejemplo, uno o más componentes poliméricos elásticos, uno o más componentes poliméricos cargables y/o uno o más conectores se polimerizan independientemente en láminas y se cortan en formas y/o tamaños deseados. Los componentes y conectores cortados pueden ensamblarse entonces (por ejemplo, en un molde) y tratarse de tal manera que uno o más componentes y conectores se acoplen. En determinadas realizaciones, uno o más componentes poliméricos elásticos, uno o más componentes poliméricos cargables y/o uno o más conectores se polimerizan independientemente en moldes de formas deseadas. En algunas realizaciones, el uno o más componentes y/o conectores se adhieren a través de un adhesivo. En determinadas realizaciones, el uno o más componentes y/o conectores se calientan de tal manera que uno o más componentes y/o conectores se acoplen (por ejemplo, mediante unión y/o entrelazado), tal como se describe en el presente documento.

La forma del dispositivo de retención gástrica de la invención se define en las reivindicaciones. La forma configurada para permanencia (por ejemplo, que se retiene en un orificio en una ubicación particular interna de un sujeto), tal como permanencia gástrica en la invención, comprende una estructura tridimensional que tiene entre tres y ocho proyecciones (es decir, brazos). La estructura con proyecciones comprende un material flexible configurado para deformación elástica (no plástica) tal como se define en las reivindicaciones. Las propias proyecciones pueden ser flexibles o rígidas con conexiones flexibles a un núcleo. Conectores de degradación (por ejemplo, elastómeros entéricos) se conectan y/o se incorporan a la estructura, a lo largo de las proyecciones cerca de o en la conexión a un núcleo. En algunas realizaciones, cada proyección tiene una longitud igual a algo menos que la longitud de un recipiente soluble, de tal manera que la forma final sin encapsular tiene un diámetro igual a casi el doble de la longitud del recipiente soluble. En algunas realizaciones, cada una de las proyecciones puede tener una longitud de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 2,5 cm (por ejemplo, de tal manera que la estructura tenga una dimensión de sección transversal sin comprimir de al menos aproximadamente 2 cm).

En determinadas realizaciones, las proyecciones se disponen en base a diseños de botones florales de inspiración biológica en los que un número (N) de radios radiales o pétalos se proyectan desde un núcleo de unión central. Tal como se especifica en las reivindicaciones, N es entre tres y ocho. En algunas realizaciones, cada una de estas proyecciones radiales tiene un ángulo de sector interno de aproximadamente $360^\circ/N$, donde N es el número total de proyecciones radiales. En algunos casos, esto potencia el volumen de empaquetamiento de la estructura encapsulada, aumentando así la capacidad de transporte de fármaco. En algunas realizaciones, las proyecciones están formadas por un material con un módulo de elasticidad relativamente alto para aumentar la resistencia a la compresión y la duración de la permanencia gástrica, tal como se describe en el presente documento.

En la invención, se incorporan conectores a la estructura tal como se especifica en las reivindicaciones. Por ejemplo, tal como se ilustra en la figura 1E, la estructura 102 comprende una primera configuración que comprende una forma similar a una estrella de 6 brazos. Aunque en este caso se muestra una forma similar a una estrella de 6 brazos, los expertos en la técnica entenderán que no se pretende que la figura 1E sea limitativa y que la estructura puede tener 3, 4, 5, 6, 7 u 8 brazos, tal como se describe en el presente documento, y cada uno puede variar en cuanto a longitud, número de componentes, y/o conectores.

La estructura 102 comprende el componente 110 polimérico elástico acoplado con componentes 120 poliméricos cargables. Por ejemplo, el componente 120 polimérico cargable puede acoplarse con el componente 110 polimérico elástico a través de primeros conectores 130 opcionales. En determinadas realizaciones, el componente 110 polimérico elástico comprende un elastómero entérico. Pueden acoplarse componentes 120 poliméricos cargables adicionales a través del segundo conector 135 opcional, diferente del conector 130 opcional. El número y/o la ubicación de los conectores pueden elegirse como parte de determinados parámetros de diseño (por ejemplo, de tal manera que la estructura tenga determinadas propiedades de degradación y/o configuraciones). La ubicación de los conectores también puede variar. Por ejemplo, tal como se muestra por el conector 134 opcional (línea discontinua), los conectores pueden incluirse dentro de uno o más componentes 120 poliméricos cargables. Es decir, en la invención, los conectores degradables están presentes en cada componente polimérico cargable cerca de o en la superficie de contacto con el componente polimérico elástico.

La estructura 102 puede plegarse en una segunda configuración, tal como se ilustra en la figura 1F, de tal manera que la estructura pueda encapsularse. Los expertos en la técnica entenderán que no se pretende que la figura 1F sea limitativa, y la estructura mostrada en la figura 1E puede plegarse en configuraciones adicionales.

Por ejemplo, tal como se ilustra en la figura 1G, la estructura 104 que no se define en las reivindicaciones comprende una primera configuración que comprende un hexágono. Aunque en este caso se muestra una forma hexagonal, los expertos en la técnica entenderán que no se pretende que la figura 1G sea limitativa y que la estructura puede tener 4, 6, 8, 10, 12 o más lados, tal como se describe en el presente documento, y cada uno puede variar en cuanto a longitud, número de componentes, y/o conectores.

La estructura 104 comprende el componente 110 polimérico elástico acoplado con componentes 120 poliméricos cargables. Por ejemplo, el componente 110 polimérico elástico y el componente 120 polimérico cargable pueden acoplarse con el componente 110 polimérico elástico a través de conectores 130 ó 135 opcionales, diferentes del conector 130 opcional. En algunas realizaciones, el componente 110 polimérico elástico comprende un elastómero entérico. El número y/o la ubicación de los conectores pueden elegirse como parte de determinados parámetros de diseño (por ejemplo, de tal manera que la estructura tenga determinadas propiedades de degradación y/o configuraciones). La ubicación de los conectores también puede variar. Por ejemplo, tal como se muestra por el conector 134 opcional (línea discontinua), los conectores pueden incluirse dentro de uno o más componentes 120 poliméricos cargables.

La estructura 104 puede plegarse en una segunda configuración, tal como se ilustra en la figura 1H, para encapsulación. Los expertos en la técnica entenderán que no se pretende que la figura 1H sea limitativa, y la estructura mostrada en la figura 1G puede plegarse en configuraciones adicionales.

En una realización a modo de ejemplo, los conectores que acoplan el componente polimérico elástico y el componente polimérico cargable (conector 130 opcional) pueden ser conectores degradables de manera dependiente del tiempo (por ejemplo, de tal manera que los brazos de la estructura se desprendan después de una duración de tiempo particular). En determinadas realizaciones, los conectores que se acoplan juntos y/o se incluyen dentro de los componentes poliméricos cargables (conectores 135 y 134 opcionales) pueden comprender polímeros entéricos, de tal manera que los componentes poliméricos cargables se desacoplan cuando se exponen a un pH mayor de aproximadamente 5. Por ejemplo, las estructuras ilustradas en las figuras 1E-1H pueden administrarse (por ejemplo, administrarse por vía oral) a un sujeto a través de una cápsula (que contiene la estructura en la segunda configuración) y liberarse (obteniendo la primera configuración), y retenerse, en una ubicación interna del sujeto, tal como el estómago antes del píloro. Después de una duración de tiempo particular (por ejemplo, el periodo de tiempo de permanencia tal como al menos aproximadamente 24 horas), el conector degradable de manera dependiente del tiempo puede degradarse y la estructura se separa en varias unidades, que pasan a través del píloro. Al entrar en el intestino (por ejemplo, a un pH mayor de aproximadamente 5), los conectores que comprenden un polímero entérico se degradan y los brazos se separan adicionalmente en unidades más pequeñas, que se eliminan más fácilmente.

En algunos casos, el principio activo puede cargarse en perlas y/o partículas que comprenden el material polimérico cargable incluido dentro de un polímero elástico tal como un conector degradable elástico (por ejemplo, que comprende un elastómero entérico). En algunas realizaciones, el componente polimérico cargable comprende perlas y/o partículas dispersas en/incluidas dentro de uno o más componentes poliméricos elásticos y/o uno o más conectores. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las perlas/partículas de componente polimérico cargable pueden acoplarse con el componente polimérico elástico y/o perlas/partículas de componente polimérico cargable adicionales a través de un conector (por ejemplo, cuando el conector se conecta físicamente al componente polimérico cargable o encapsula al menos parcialmente el componente polimérico cargable).

Pueden usarse diversas estrategias de empaquetamiento/plegado para minimizar el tamaño de una estructura para encapsulación y/o maximizar el tamaño de una estructura para permanencia gástrica según algunas realizaciones. En algunas realizaciones, una estructura poligonal con una sección transversal triangular forma un triángulo cuando se proyecta sobre un plano tal como se muestra en la figura 2. Según esta realización, cada lado de los tres lados del triángulo está configurado para plegarse por la mitad en una bisagra, lo que da como resultado una alta densidad de empaquetamiento con seis lados en total una vez plegado.

Las estructuras de permanencia típicas conocidas en la técnica, tales como los balones intragástricos, generalmente dan como resultado una obstrucción al menos parcial de la salida gástrica en los sujetos. Ventajosamente, en algunas realizaciones, la estructura comprende una forma con suficiente espacio vacío (o fenestraciones) para permitir el paso de material alimenticio, incluyendo sustancias indigeribles, evitando de ese modo la obstrucción parcial o completa de la salida gástrica, cuando se ubica en o dentro de un orificio interno del sujeto.

En algunas realizaciones, la estructura está fenestrada. En una realización a modo de ejemplo que no se define en las presentes reivindicaciones, haciendo referencia de nuevo a la figura 1G, la estructura tiene un área de sección transversal poligonal definida por una superficie externa de la estructura. En algunas de tales realizaciones, la estructura que comprende uno o más componentes poliméricos y conectores tiene un área de sección transversal interna que comprende uno o más vacíos (es decir, no comprende uno o más componentes poliméricos y conectores), de tal manera que los alimentos y otras sustancias pueden pasar a través de la estructura.

En otra realización a modo de ejemplo según la invención, haciendo referencia de nuevo a la figura 1E, la estructura tiene una configuración similar a una estrella de tal manera que los alimentos y otras sustancias pueden pasar entre los brazos de la estructura (por ejemplo, cuando permanecen en una ubicación interna de un sujeto).

Tal como se describió anteriormente, en algunas realizaciones, la configuración inicial (sin deformar) de la estructura puede caracterizarse por un volumen de casco convexo. En algunas realizaciones, la estructura que comprende uno o más componentes poliméricos y conectores (es decir, los componentes sólidos de la estructura en oposición al

espacio vacío) ocupa entre aproximadamente el 10% en volumen y aproximadamente el 90% en volumen del volumen de casco convexo total de la configuración inicial. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la estructura ocupa menos de o igual a aproximadamente el 90% en volumen, menos de o igual a aproximadamente el 80% en volumen, menos de o igual a aproximadamente el 70% en volumen, menos de o igual a aproximadamente el 60% en volumen, menos de o igual a aproximadamente el 50% en volumen, menos de o igual a aproximadamente el 40% en volumen, menos de o igual a aproximadamente el 30% en volumen o menos de o igual a aproximadamente el 20% en volumen del volumen de casco convexo de la configuración inicial. En algunas realizaciones, la estructura ocupa al menos aproximadamente el 10% en volumen, al menos aproximadamente el 20% en volumen, al menos aproximadamente el 30% en volumen, al menos aproximadamente el 40% en volumen, al menos aproximadamente el 50% en volumen, al menos aproximadamente el 60% en volumen, al menos aproximadamente el 70% en volumen o al menos aproximadamente el 80% en volumen del volumen de casco convexo de la configuración inicial. También son posibles todos y cada uno de los intervalos cerrados que tienen puntos de extremo dentro de cualquiera de los intervalos a los que se hizo referencia anteriormente (por ejemplo, entre aproximadamente el 10% en volumen y aproximadamente el 90% en volumen, entre aproximadamente el 30% en volumen y aproximadamente el 90% en volumen, entre aproximadamente el 20% en volumen y aproximadamente el 50% en volumen, entre aproximadamente el 40% en volumen y aproximadamente el 60% en volumen, entre aproximadamente el 40% en volumen y aproximadamente el 90% en volumen). También son posibles otros intervalos.

Tal como se describe en el presente documento, la estructura está configurada para adoptar una forma y/o un tamaño compatibles con la administración oral a y/o la ingestión por parte de un sujeto. En algunas realizaciones, la estructura tiene una forma con capacidad para plegarse y/o empaquetarse en formas encapsuladas estables. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la estructura está diseñada para empaquetarse en y llenar al máximo una cápsula u otro recipiente soluble (por ejemplo, una estructura de contención). En algunas realizaciones, la estructura tiene una forma que se empaqueta en y/o llena al máximo una cápsula u otro recipiente soluble.

En la invención, el sistema comprende el dispositivo de retención gástrica y una estructura de contención. En algunas realizaciones, la estructura comprende más del 60% en volumen de la estructura de contención. Basándose en la aplicación, puede fabricarse una cápsula con especificaciones particulares o un tamaño convencional, incluyendo, pero sin limitarse a, 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 y 5, así como cápsulas veterinarias más grandes Su07, 7, 10, 12el, 11, 12, 13, 110ml, 90ml y 36ml. En algunas realizaciones, la estructura puede proporcionarse en cápsulas, recubiertas o no. El material de cápsula puede ser o bien duro o bien blando y, tal como apreciarán los expertos en la técnica, normalmente comprende un compuesto insípido, fácil de administrar y soluble en agua, tal como gelatina, almidón o un material celulósico.

En otras realizaciones, la estructura se retiene en una forma empaquetada mediante un elemento de retención soluble, tal como una banda o un hilo quirúrgico. En algunas realizaciones, la estructura comprende combinaciones óptimas de materiales con módulos de elasticidad altos y bajos, dando a la estructura la capacidad de alterar su forma y/o tamaño una vez que se retira el recipiente soluble y/o el elemento de retención soluble.

Por ejemplo, considérese un paciente humano con hipotiroidismo, al que se le receta levotiroxina con un nivel de dosificación que se mantiene estable en 125 µg al día durante seis meses (por ejemplo, entre revisiones de hormona estimulante de la tiroides). Durante esos seis meses, el paciente debe someterse a 168 eventos de administración de fármaco, implicando cada evento una dosis de administración de 125 µg. Según algunas realizaciones, una estructura configurada para permanencia gástrica controlable se carga con más de 21 mg de levotiroxina (es decir, 125 µg al día durante 168 días), y se configura para liberar aproximadamente 125 µg al día. Por tanto, el paciente experimenta una administración de fármaco frente a 168 eventos de administración de fármaco a lo largo del mismo periodo de tiempo con eficacia comparable.

De manera similar, considérese un paciente humano infectado con hepatitis B, tratado con dosis diarias de entecavir. Según algunas realizaciones, una estructura configurada para permanencia gástrica controlable se carga con aproximadamente 84 mg de entecavir (es decir, 0,5 mg al día durante 168 días), de modo que el paciente se somete a una administración de fármaco frente a 168 eventos de administración de fármaco a lo largo del mismo periodo de tiempo con los mismos resultados. En otro caso, considérese un paciente humano con al menos uno de síndrome de Barrett, una úlcera gástrica y enfermedad por reflujo gastroesofágico, tratado con omeprazol. Según algunas realizaciones, una estructura configurada para permanencia gástrica controlable se carga con aproximadamente 3.360 mg de omeprazol (es decir, 20 mg al día durante 168 días), de modo que el paciente se somete a una administración de fármaco frente a 168 eventos de administración de fármaco a lo largo del mismo periodo de tiempo con eficacia comparable.

En otro ejemplo, considérese un paciente humano con una reagudización o crisis de al menos una de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis ulcerosa, asma y gota. Al paciente se le receta prednisona con un nivel de dosificación diaria inicial que se mantiene estable durante dos semanas y luego se reduce gradualmente durante un número adicional de días, por ejemplo, 23 o más días en total de tratamiento con prednisona. Durante el tratamiento, el paciente debe someterse a 23 eventos de administración de fármaco, implicando cada evento una de al menos dos dosis de administración predeterminadas. Según algunas realizaciones, una estructura configurada para permanencia gástrica controlable se carga con aproximadamente 770 mg de prednisona y se configura para liberar

una primera dosis de administración predeterminada cada día durante dos semanas, seguida de dosis de administración predeterminadas más bajas los días posteriores. Por tanto, el paciente se somete a una administración de fármaco frente a 23 o más eventos de administración de fármaco a lo largo del mismo periodo de tiempo con los mismos resultados. Además, el paciente no tendrá que estar atento al/a los cambio(s) de dosis porque la estructura está preconfigurada para reducir automáticamente la dosificación.

En otro caso, considérese un paciente humano con arteriopatía coronaria que se somete a una terapia antiagregación plaquetaria dual. Al paciente se le receta clopidogrel o prasugrel con un nivel de dosificación diaria que se mantiene estable durante al menos tres meses. Durante el tratamiento, el paciente debe someterse a aproximadamente 90 eventos de administración de fármaco. Según algunas realizaciones, una estructura configurada para permanencia gástrica controlable se carga con aproximadamente 6.750 mg de clopidogrel (es decir, 75 mg al día durante 90 días) o 900 mg de prasugrel (es decir, 10 mg al día durante 90 días), de modo que el paciente se somete a una administración de fármaco frente a 90 eventos de administración de fármaco a lo largo del mismo periodo de tiempo con eficacia comparable. En otro ejemplo, considérese un paciente humano con al menos una de hiperlipidemia y arteriopatía coronaria, tratado con rosuvastatina. Según algunas realizaciones, una estructura configurada para permanencia gástrica controlable se carga con aproximadamente 1.800 mg de rosuvastatina (es decir, 10 mg al día durante 180 días), de modo que el paciente se somete a una administración de fármaco frente a 180 eventos de administración de fármaco a lo largo del mismo periodo de tiempo con eficacia comparable.

Se entenderá que cualquier término tal como se usa en el presente documento relacionado con la forma, orientación, alineación y/o relación geométrica de o entre, por ejemplo, uno o más artículos, composiciones, estructuras, materiales y/o subcomponentes de los mismos y/o combinaciones de los mismos y/o cualquier otro elemento tangible o intangible no enumerado anteriormente susceptible de caracterización mediante tales términos, a menos que se defina o indique de otro modo, no requiere una conformidad absoluta con una definición matemática de tal término, sino que, más bien, se entenderá que indica conformidad con la definición matemática de tal término en la medida de lo posible para el contenido de la misma caracterizado tal como lo entendería un experto en la técnica más estrechamente relacionada con tal contenido. Los ejemplos de tales términos relacionados con la forma, orientación y/o relación geométrica incluyen, pero no se limitan a, términos descriptivos de: forma, tales como redondo, cuadrado, circular/círculo, rectangular/rectángulo, triangular/triángulo, cilíndrico/cilindro, elíptico/elipse, (n)poligonal/(n)polígono, etc.; orientación angular, tales como perpendicular, ortogonal, paralelo, vertical, horizontal, colineal, etc.; contorno y/o trayectoria, tales como plano, coplanario, hemisférico, semihemisférico, línea/lineal, hiperbólico, parabólico, llano, curvo, recto, arqueado, sinusoidal, tangente/tangencial, etc.; propiedades de la superficie y/o del material a granel y/o resolución y/o distribución espacial/temporal, tales como suave, reflectante, transparente, claro, opaco, rígido, impermeable, uniforme(mente), inerte, no humectable, insoluble, estable, invariante, constante, homogéneo, etc.; así como muchos otros que resultarán evidentes para los expertos en las técnicas relevantes. Como ejemplo, un artículo fabricado que se describa en el presente documento como "cuadrado" no requerirá que tal artículo tenga caras o lados que sean perfectamente planos o lineales y que se corten en ángulos de exactamente 90 grados (de hecho, tal artículo sólo puede existir como una abstracción matemática), sino más bien, la forma de tal artículo debe interpretarse como una aproximación a un "cuadrado", tal como se define matemáticamente, en un grado que puede lograrse normalmente y logrado para la técnica de fabricación mencionada, tal como lo entenderán los expertos en la técnica o tal como se describe específicamente.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo individual tal como un humano o un animal. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero (por ejemplo, un humano, un primate no humano o un mamífero no humano), un vertebrado, un animal de laboratorio, un animal domesticado, un animal agropecuario o un animal de compañía. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un roedor, un ratón, una rata, un hámster, un conejo, un perro, un gato, una vaca, una cabra, una oveja o un cerdo.

El término "electrófilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una funcionalidad que es atraída por un electrón y que participa en una reacción química aceptando un par de electrones para unirse a un nucleófilo.

El término "nucleófilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una funcionalidad que dona un par de electrones a un electrófilo para unirse a un electrófilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "reaccionar" o "hacer reaccionar" se refiere a la formación de un enlace entre dos o más componentes para producir un compuesto aislable estable. Por ejemplo, un primer componente y un segundo componente pueden reaccionar para formar un producto de reacción que comprende el primer componente y el segundo componente unidos por un enlace covalente. El término "hacer reaccionar" también puede incluir el uso de disolventes, catalizadores, bases, ligandos u otros materiales que pueden servir para fomentar que se produzca la reacción entre componente(s). Un "compuesto aislable estable" se refiere a productos de reacción aislados y no se refiere a estados de transición o productos intermedios inestables.

El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y

grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, tal como se describe con más detalle a continuación. En una realización, el grupo alquilo es un alquilo C1-C8. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-etilhexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Los grupos "heteroalquilo" son grupos alquilo en los que al menos un átomo es un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, etc.), siendo el resto de los átomos átomos de carbono. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, alcóxido, amino sustituido con poli(etilenglicol), sustituido con alquilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, etc.

Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos a los grupos alquilo descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente. En una realización, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C2-C8 y, en una realización, el grupo alquinilo es un grupo alquinilo C2-C8. El "heteroalquenilo" y el "heteroalquinilo" se refieren a grupos alquenilo y alquinilo tal como se describen en el presente documento en los que uno o más átomos son un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, y similares).

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo o fenantrilo), todos ellos opcionalmente sustituidos. En una realización, el grupo arilo es un grupo arilo C6-C10. Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo en los que al menos un átomo de anillo en el anillo aromático es un heteroátomo, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquil inferior-pirrolilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, indolilo, y similares, todos ellos opcionalmente sustituidos.

Los términos "amina" y "amino" se refieren a aminas tanto sustituidas como no sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse mediante la fórmula general: $N(R')(R'')(R''')$ en la que R' , R'' y R''' representan cada uno independientemente un grupo permitido por las reglas de la valencia.

Los términos "ácido", "grupo carboxilo" o "grupo carbonilo" se reconocen en la técnica y pueden incluir los restos que pueden representarse mediante la fórmula general:



en la que W es H, OH, O-alquilo, O-alquenilo, o una sal de los mismos. Cuando W es O-alquilo, la fórmula representa un "éster". Cuando W es OH, la fórmula representa un "ácido carboxílico". En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se reemplaza por azufre, la fórmula representa un grupo "tiol-carbonilo". Cuando W es un S-alquilo, la fórmula representa un "tiol-éster". Cuando W es SH, la fórmula representa un "ácido tiol-carboxílico". Por otro lado, cuando W es alquilo, la fórmula anterior representa un grupo "cetona". Cuando W es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "aldehído".

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroaromático" o "heteroarilo" significa un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico (o un radical del mismo) que comprende miembros de anillo de átomo de carbono y uno o más miembros de anillo de heteroátomo (tales como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno). Normalmente, el anillo heteroaromático tiene desde 5 hasta aproximadamente 14 miembros de anillo en el que al menos 1 miembro de anillo es un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno. En otra realización, el anillo heteroaromático es un anillo de 5 ó 6 miembros y puede contener desde 1 hasta aproximadamente 4 heteroátomos. En otra realización, el sistema de anillos heteroaromático tiene de 7 a 14 miembros de anillo y puede contener desde 1 hasta aproximadamente 7 heteroátomos. Los heteroarilos representativos incluyen piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolizínilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, piridinilo, tiadiazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizínilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, carbazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidilo, pirazolo[3,4]pirimidilo, benzo(b)tienilo, y similares. Estos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes admisibles de los compuestos orgánicos, estando "admisibles" en el contexto de las reglas químicas de la valencia conocidas por los expertos en la técnica. En algunos casos, "sustituido" puede referirse generalmente al reemplazo de un hidrógeno por un sustituyente tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, "sustituido", tal como se usa en el presente documento, no engloba el reemplazo y/o la alteración de un grupo funcional clave por el cual se identifica una molécula, por ejemplo, de tal manera que el grupo funcional "sustituido" se convierte, a través de sustitución, en un grupo funcional diferente. Por ejemplo, un "fenilo sustituido" debe comprender todavía el resto fenilo y no puede modificarse mediante sustitución, en esta definición, para convertirse, por ejemplo, en un grupo heteroarilo tal como piridina. En

un aspecto amplio, los sustituyentes admisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos en el presente documento. Los sustituyentes admisibles pueden ser uno o más de e iguales o diferentes que los compuestos orgánicos apropiados. Con los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente admisible de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. No se pretende que esta invención se limite en modo alguno por los sustituyentes admisibles de los compuestos orgánicos.

Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, arilo, aralquilo, alquilo cíclico, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, perhaloalcoxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroarilalquilo, heteroaralcoxilo, azido, amino, halógeno, alquiltio, oxo, acilo, acilalquilo, carboxiésteres, carboxilo, carboxamido, nitro, aciloxilo, aminoalquilo, alquilaminoarilo, alquilarilo, alquilaminoalquilo, alcoxiarilo, arilamino, aralquilamino, alquilsulfonilo, carboxamidoalquilarilo, carboxamidoarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilcarboxilo, aminocarboxamidoalquilo, alcoxialquilo, perhaloalquilo, arilalquiloalquilo, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "red" se refiere a una sustancia tridimensional que tiene filamentos oligoméricos o poliméricos interconectados entre sí mediante reticulaciones.

Tal como se usa en el presente documento, el término "filamento" se refiere a una cadena oligomérica o polimérica de una unidad monomérica, o a una cadena oligomérica o polimérica de dos o más unidades monoméricas diferentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estructura principal" se refiere a los átomos y enlaces a través de los cuales se unen entre sí las unidades monoméricas. Tal como se usa en el presente documento, el término "prepolímero" se refiere a filamentos oligoméricos o poliméricos que no se han sometido a reticulación para formar una red.

Tal como se usa en el presente documento, el término "reticulación" se refiere a una conexión entre dos filamentos. La reticulación puede ser o bien un enlace químico, un único átomo, o bien múltiples átomos. La reticulación puede formarse mediante la reacción de un grupo colgante en un filamento con la estructura principal de un filamento diferente, o mediante la reacción de un grupo colgante con otro grupo colgante. Pueden existir reticulaciones entre moléculas de filamentos independientes, y también pueden existir entre diferentes puntos del mismo filamento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "principio activo" se refiere a un compuesto o a una mezcla de compuestos que provoca un cambio en un sustrato biológico. Las clases a modo de ejemplo de principios activos en las técnicas médica y biológica incluyen agentes terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico. El principio activo puede ser un fármaco de molécula pequeña, una vitamina, un nutriente, un fármaco biológico, una vacuna, una proteína, un anticuerpo u otra macromolécula biológica. El principio activo puede ser una mezcla de cualquiera de los tipos de compuestos enumerados anteriormente.

"Agente inmunosupresor" se refiere a un agente que inhibe o previene una respuesta inmunitaria a un material extraño en un sujeto. Los agentes inmunosupresores actúan generalmente inhibiendo la activación de las células T, alterando la proliferación o suprimiendo la inflamación.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "oligómero" y "polímeros" se refieren cada uno a un compuesto de una subunidad monomérica de repetición. En términos generales, un "oligómero" contiene menos unidades monoméricas que un "polímero". Los expertos en la técnica apreciarán que el hecho de que un compuesto particular se designe como oligómero o polímero depende tanto de la identidad del compuesto como del contexto en el que se usa.

Un experto en la técnica apreciará que muchos compuestos oligoméricos y poliméricos se componen de una pluralidad de compuestos que tienen diferentes números de monómeros. A menudo, tales mezclas se designan por el peso molecular promedio de los compuestos oligoméricos o poliméricos en la mezcla. Tal como se usa en el presente documento, el uso del "compuesto" singular en referencia a un compuesto oligomérico o polimérico incluye tales mezclas.

Tal como se usa en el presente documento, la referencia a cualquier material oligomérico o polimérico sin modificadores adicionales incluye dicho material oligomérico o polimérico que tiene cualquier peso molecular promedio. Por ejemplo, los términos "polietilenglicol" y "polipropilenglicol", cuando se usan sin modificadores adicionales, incluyen polietilenglicoles y polipropilenglicoles de cualquier peso molecular promedio.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aceptor de Michael" se refiere a un grupo funcional que tiene un doble o triple enlace carbono-carbono en el que al menos uno de los átomos de carbono está unido adicionalmente a un grupo carbonilo o análogos de carbonilo tales como imina, oxima y tiocarbonilo. La reacción entre un aceptor de Michael y un nucleófilo da como resultado la formación de un enlace covalente entre el

nucleófilo y el átomo de carbono que no está conectado directamente al grupo carbonilo o análogo de carbonilo. La reacción entre un aceptor de Michael y un nucleófilo puede denominarse "adición de Michael".

El término "grupo alifático" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico e incluye grupos alifáticos saturados e insaturados, tales como un grupo alquilo, un grupo alquenilo y un grupo alquinilo. En una realización, los grupos alquilo son grupos alquilo C1-C8. En una realización, los grupos alquenilo son grupos alquenilo C2-C8. En una realización, los grupos alquinilo son grupos alquinilo C2-C8.

El término "alcoxilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que tiene un átomo de oxígeno conectado al mismo. En una realización, los grupos alcoxilo son grupos -O-alquilo C1-C8. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxilo, etoxilo, propiloxilo y terc-butoxilo. Un "éter" son dos hidrocarburos unidos de manera covalente por un oxígeno.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que tiene un átomo de azufre conectado al mismo. En algunas realizaciones, el resto "alquiltio" está representado por uno de -S-alquilo, -S-alquenilo y -S-alquinilo. En algunas realizaciones, el resto "alquiltio" está representado por uno de -S-alquilo C1-C8, -S-alquenilo C2-C8 y -S-alquinilo C2-C8. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio y etiltio.

El término "amido" se reconoce en la técnica como un amino sustituido con un grupo carbonilo.

El término "aralquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. El término "heteroaralquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

El término "heteroátomo", tal como se usa en el presente documento, significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Heteroátomos a modo de ejemplo son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tio" significa -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonilo" significa -SO₂.

Tal como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno de carbonilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alcaloide" se refiere a un compuesto orgánico que se produce de manera natural que contiene al menos un átomo de nitrógeno no peptídico.

Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren determinadas realizaciones de la presente invención, pero no ejemplifican el alcance completo de la invención.

Ejemplo 1 - Diseño de anillo elíptico - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se eligió policaprolactona (PCL) como componente polimérico cargable de las estructuras debido a sus propiedades mecánicas y fisicoquímicas, a menos que se indique de otro modo. PCL es un poliéster degradable con un bajo punto de fusión de aproximadamente 60°C que permite múltiples tecnologías de procesamiento. Se degrada lentamente mediante hidrólisis de sus uniones éster en condiciones fisiológicas, lo que lo convierte en un material apropiado para la preparación de determinadas realizaciones de estructuras de permanencia *in vivo* a largo plazo. Se ha usado para la liberación controlada y la administración dirigida de una variedad de fármacos.

Se sometieron a ensayo diversos materiales flexibles para su uso como conector flexible. Las propiedades evaluadas incluyeron la capacidad de experimentar una deformación de 180 grados sin romperse, la capacidad de permanecer en el estado deformado durante un periodo de tiempo prolongado, tal como sucedería en una pastilla almacenada, y la capacidad de retroceder casi al 100% a la forma original. Para maximizar las propiedades mecánicas mientras se mantiene la biocompatibilidad, se usó un poliuretano reticulado con isocianato generado a partir de monómeros de policaprolactona de bajo peso molecular.

Una de tales implementaciones consistió en la adición de una razón molar 6:1,3:0,027:9,5 de diol de policaprolactona (PM 530 g/mol):triol de policaprolactona (PM 900 g/mol):policaprolactona lineal de alto peso molecular (PM 45.000 g/mol):diisocianato de hexametileno. En primer lugar, se mezclaron los tres primeros componentes a 70 grados centígrados hasta que estuviesen bien mezclados. Se sonicó la mezcla para eliminar las burbujas de aire atrapadas. Se añadió el isocianato y se mezcló durante aproximadamente 30 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 70 y 75 grados centígrados. Mientras se mantenía la temperatura, se pipeteó suavemente la disolución de prepolímero en moldes de PDMS de la forma deseada. Se endureció el material termoes estable a 70-75 grados centígrados durante 48 horas, momento en el que la forma se endurece firmemente y está presente un mínimo de isocianato libre residual.

La figura 3 muestra una estructura de anillo elíptico configurada para permanencia gástrica. La estructura de anillo elíptico comprende un componente polimérico cargable y uno o más conectores configurados para su degradación controlada incorporados en la estructura de anillo elíptico. La figura 3A muestra una estructura de anillo elíptico junto a una cápsula de tamaño 000. La estructura de anillo elíptico tiene un diámetro de eje mayor superior a aproximadamente 40 mm y un diámetro de eje menor comparable al eje mayor de la cápsula de tamaño 000 (es decir, aproximadamente 26 mm). En la figura 3B, la estructura de anillo elíptico se muestra empaquetada en (y doblada dentro de) la cápsula de tamaño 000. En las figuras 3C-3D, son visibles conectores de degradación controlada, que se incorporan en la estructura de anillo elíptico en puntos a lo largo del eje menor. En la figura 3D, la estructura de anillo elíptico se somete a torsión de tal manera que el eje de la hélice está a lo largo del eje menor de la estructura de anillo elíptico. Las ganancias de eficiencia de empaquetamiento pueden verse en la figura 3E en comparación con la figura 3B.

Ejemplo 2 - Diseño de estrella de múltiples brazos - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se abordaron las limitaciones de diseño usando una combinación de elementos relativamente rígidos (componentes poliméricos cargables) como matriz de fármaco que proporcionan estabilidad mecánica y elementos de retroceso flexibles (componentes poliméricos elásticos). Tal como se muestra en las figuras 4A-5B, se estudiaron con mayor detalle dos familias geométricas de elementos rígidos y flexibles, una familia "poligonal" de elementos alternos rígidos y flexibles que se pliegan sobre sí mismos y una familia "en estrella" en la que los elementos rígidos se proyectan desde un elemento flexible central. Se generaron diseños que podían encapsularse de manera eficiente en una cápsula de gelatina de tamaño 000 convencional en el software Inventor CAD, se imprimieron en 3D y se usaron como positivos para producir moldes negativos de PDMS. También se desarrollaron versiones optimizadas para cápsulas de otros tamaños, incluyendo cápsulas veterinarias más grandes, así como cápsulas más pequeñas para un consumo humano más rápido, incluyendo 00-EL, 0-EL.

En la figura 4A, la estructura comprende un núcleo central y seis proyecciones radiales, que se muestran junto a una cápsula de tamaño 000. El núcleo central comprende un componente polimérico elástico que comprende PCL elástica, y las proyecciones comprenden un componente polimérico cargable rígido. Cada proyección tiene una longitud igual a un poco menos que la longitud de la cápsula, de tal manera que la forma final sin encapsular tiene un diámetro de circunscripción igual a casi el doble de la longitud de la cápsula. En la figura 4B, se muestran varias estructuras con proyecciones radiales que tienen formas de sector con ángulos de sector interno iguales a aproximadamente 360°/N. Cada estructura tiene proyecciones de 20 mm de longitud dentro de un diámetro de circunscripción de aproximadamente 44 mm. Para una estructura con tres proyecciones radiales, la superficie de diseño fue de 915 mm² y el volumen de diseño fue de 438 mm³. Para una estructura con cuatro proyecciones radiales, la superficie de diseño fue de 1047 mm² y el volumen de diseño fue de 723 mm³. Para una estructura con seis proyecciones radiales, la superficie de diseño fue de 1410 mm² y el volumen de diseño fue de 954 mm³. Para una estructura con ocho proyecciones radiales, la superficie de diseño fue de 1658 mm² y el volumen de diseño fue de 1015 mm³. En la figura 4C, se muestran tres estructuras con cuatro, seis y ocho proyecciones radiales, respectivamente, empaquetadas en cápsulas y en sus formas sin encapsular. Las proyecciones están formadas por al menos un material con un alto módulo de elasticidad para aumentar la resistencia a la compresión y la duración de la permanencia gástrica.

La tabla 1 resume los distintos tamaños de las estructuras.

Tabla 1.

N = brazos	longitud de cápsula (mm)	a = longitud de borde (mm)	anchura de cápsula (mm)	w = anchura de estructura plegada (mm)	radio de circunscripción (mm) = R	Volumen de diseño (mm ³)	Superficie de diseño (mm ²)
3	26	20	9,9	8,5	~44	438	915
4	26	20	9,9	8,5	~44	723	1047
5	26	20	9,9	8,5	~44		
6	26	20	9,9	8,5	~44	954	1410
7	26	20	9,9	8,5	~44		
8	26	20	9,9	8,5	~44	1015	1658

Ejemplo 3 - Diseño poligonal - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

En la figura 5A, se muestra una realización con una estructura hexagonal junto a una cápsula de tamaño 000. Los vértices del hexágono comprenden componentes poliméricos elásticos y los lados del hexágono comprenden componentes poliméricos cargables rígidos. Cada lado tiene una longitud igual a poco menos que la longitud de la cápsula, de tal manera que la forma final sin encapsular tiene un diámetro de circunscripción igual a casi el doble de la longitud de cápsula. En la figura 5B se ilustran diversas estructuras con proyecciones radiales que tienen formas de sector con ángulos de sector interno iguales a aproximadamente $360^\circ/N$. Se muestran cuatro realizaciones con estructuras cuadradas, hexagonales, octaédricas y dodecaédricas, respectivamente, en sus formas sin encapsular. Las formas se conforman a partir de al menos un material con un alto módulo de elasticidad para aumentar la resistencia a la compresión y la duración de la permanencia gástrica.

Cada lado de cada polígono tiene aproximadamente 22 mm de largo y cada estructura poligonal plegada tiene una anchura de aproximadamente 8,5 mm. Para una estructura con cuatro lados, el diámetro de circunscripción fue de aproximadamente 15,6 mm, la superficie de diseño fue de aproximadamente 964 mm² y el volumen de diseño fue de aproximadamente 640 mm³. Para una estructura con seis lados, el diámetro de circunscripción fue de aproximadamente 22,0 mm, la superficie de diseño fue de aproximadamente 1451 mm² y el volumen de diseño fue de aproximadamente 998 mm³. Para una estructura con ocho lados, el diámetro de circunscripción fue de aproximadamente 28,8 mm, la superficie de diseño fue de aproximadamente 1806 mm² y el volumen de diseño fue de aproximadamente 1125 mm³. Para una estructura con diez lados, el diámetro de circunscripción fue de aproximadamente 35,6 mm, la superficie de diseño fue de aproximadamente 2052 mm² y el volumen de diseño fue de aproximadamente 1148 mm³. Para una estructura con doce lados, el diámetro de circunscripción fue de aproximadamente 42,5 mm, la superficie de diseño fue de aproximadamente 2389 mm² y el volumen de diseño fue de aproximadamente 1208 mm³. Los tamaños se resumen en la tabla 2.

Tabla 2.

N = bordes	longitud de cápsula (mm)	a = longitud de borde (mm)	anchura de cápsula (mm)	w = anchura de estructura plegada (mm)	radio de circunscripción de polígono implícito (mm) $R = a/2\text{sen}(pL/N)$	Volumen de diseño (mm ³)	Superficie de diseño (mm ²)
4	26	22	9,9	8,5	15,6	640	964
6	26	22	9,9	8,5	22	998	1451
8	26	22	9,9	8,5	28,8	1125	1806
10	26	22	9,9	8,5	35,6	1148	2052
12	26	22	9,9	8,5	42,5	1208	2389

Ejemplo 4 - Ingestión de estructuras - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

La figura 6 es una serie de imágenes de rayos X de tórax/abdomen obtenidas en un modelo animal grande a los 3 minutos, 5 minutos y 12 minutos respectivamente después de la ingestión, que demuestran el despliegue de una estructura de múltiples brazos desde una cápsula y la adopción *in vivo* por la estructura de la conformación nativa a lo largo de aproximadamente 12 minutos.

De manera similar, la figura 7 incluye una serie de imágenes de rayos X de tórax/abdomen obtenidas en un modelo animal grande después de la ingestión de una estructura de retención/administración hexagonal, estando los lados formados con policaprolactona y comprendiendo los vértices conectores de elastómero entérico, según algunas realizaciones. Cada estructura de retención/administración se empaquetó herméticamente en una cápsula 000 y se expandió hasta su forma nativa después de llegar a una cavidad gástrica. La figura 7A es una imagen tomada después de la ingestión cuando el sujeto estaba en estado de ayuno, y la figura 7B es una imagen tomada cinco días después de la ingestión cuando el sujeto tomaba una dieta normal. La tabla 3 presenta los resultados de ocho ensayos en seis cerdos diferentes usando la estructura de retención/administración hexagonal según algunas realizaciones. Tal como se muestra en la tabla de la figura 7, la estructura se retuvo con éxito en la cavidad gástrica en todos los casos el día 0 y el día 2, y en tres casos, el día 5. En los otros cinco casos el día 5, los conectores de elastómero entérico se degradaron y la estructura pasó de manera segura a través del tracto gastrointestinal.

Tabla 3.

	Día 0	Día 2	Día 5
Retención en la cavidad gástrica	8/8	8/8	3/8
Disolución del conector y paso seguro	0/8	0/8	5/8

Acontecimientos adversos	0/8	0/8	0/8
--------------------------	-----	-----	-----

8 ensayos en 6 cerdos diferentes de estructura hexagonal con conectores entéricos

Ejemplo 5 - Elastómeros entéricos - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

La figura 8 es una representación esquemática de un elastómero entérico y un método para preparar un elastómero entérico según algunas realizaciones. En la figura 8A, se ilustra una red de gel de polímero con un primer conjunto de líneas que representan poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) sintetizado; un segundo conjunto de líneas que representan poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) lineal (por ejemplo, EUDRAGIT® L 100-55, disponible de Evonik Industries AG (Essen, Alemania)); una pluralidad de recuadros que representan enlaces de hidrógeno entre cadenas poliméricas; y manchas que representan moléculas de agua. En la figura 8B, se ilustra un flujo de proceso de fabricación. Desde la parte izquierda de la figura 8B, se mezclaron una disolución acuosa de sal de sodio de poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) y una disolución acuosa de sal de sodio de poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) con una de diversas razones (incluyendo, pero sin limitarse a, 1:0, 1:1 y 1:2), en una disolución acuosa de sal de sodio de polímero homogénea. Luego, se coprecipitaron dos polímeros tras la adición de una disolución de HCl. Se transformaron los precipitados de complejos de polímero en un gel de polímero elástico entérico, recuperado en el fondo del tubo de centrifuga. El elastómero entérico formado podía cortarse y/o moldearse a presión para dar diversas formas para la construcción de estructuras, caracterizaciones mecánicas, etc.

En la figura 8C, se muestran tres imágenes ópticas del ensayo de estiramiento de un elastómero entérico. El elastómero entérico tenía una razón 1:2 de poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) con respecto a poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo). La imagen superior muestra un elastómero entérico de 1,5 cm de largo antes de estirarse. La imagen central muestra el elastómero entérico estirado tres veces su longitud inicial. La imagen inferior muestra el elastómero entérico cinco minutos después de que se eliminó la fuerza externa y el elastómero entérico había vuelto a su longitud inicial.

La figura 9 ilustra las caracterizaciones de morfología, mecánica, disolución y citotoxicidad de tres formulaciones de elastómeros entéricos según algunas realizaciones. En la figura 9A, una serie de imágenes de microscopio electrónico de barrido (SEM) muestra la morfología de elastómeros entéricos secados con tres razones diferentes de poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) (PA6ACA) con respecto a EUDRAGIT® L 100-55 (L 100-55), 1:0, 1:1 y 1:2, respectivamente. La barra de escala en las imágenes es igual a 50 µm. Las tres formulaciones de elastómeros entéricos tienen estructuras porosas, pero mayores concentraciones de EUDRAGIT® L 100-55 se correlacionaron con la disminución del tamaño de poro. Se secaron las formulaciones mediante liofilización durante 48 horas para medir su contenido de agua. El contenido de agua disminuyó desde el 31,6% en peso en poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) puro, hasta el 27,7% en peso del elastómero entérico con la razón 1:1 y hasta el 26,4% en peso del elastómero entérico con la razón 1:2, según las observaciones de SEM.

Para someter a ensayo las propiedades elásticas de los elastómeros entéricos, se realizaron ensayos de tensión de tracción. En la figura 9A, se presentan una serie de representaciones gráficas de tensión real-deformación real correspondientes para los elastómeros entéricos. El módulo de Young y la resistencia a la tracción aumentan con cantidades crecientes de EUDRAGIT® L 100-55, mientras que la deformación se reduce desde el 857% del poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) en sí mismo hasta el 341% del elastómero entérico con una razón 1:2.

Después de demostrar las propiedades elásticas de los elastómeros entéricos, se evaluó su capacidad entérica mediante ensayos de disolución en líquido gástrico simulado y líquido intestinal simulado. En la figura 9B, una representación gráfica compara los resultados de los ensayos de disolución correspondientes de los elastómeros entéricos en líquido gástrico simulado y líquido intestinal simulado. El poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) mostró estabilidad a largo plazo en líquido gástrico simulado sin pérdida de masa distinguible durante más de 4 días. Por el contrario, en el mismo periodo de tiempo, el poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) se disolvió en líquido intestinal simulado con un pH de 6,8.

Para demostrar la biocompatibilidad y seguridad del poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) después de su disolución, se sometió a ensayo la sal de sodio de poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) para determinar la citotoxicidad en células HeLa en un intervalo de concentraciones. En la figura 9C, una representación gráfica compara los resultados de los estudios de citotoxicidad correspondientes de las formulaciones de elastómero entérico en las células HeLa. Después de una incubación de 24 horas, no se observó citotoxicidad significativa para el poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) a lo largo de un intervalo de concentraciones de desde 0,0001 mg/ml hasta 5 mg/ml. La citotoxicidad observada a alta concentración (por encima de 5 mg/ml) puede deberse a un cambio en el pH del medio de cultivo celular después de disolverse la sal de sodio del polímero. Por tanto, el poli(ácido acrilóil-6-aminocaproico) puede ser biocompatible.

Para evaluar la estabilidad de un elastómero entérico *in vivo*, se realizó un círculo que se componía de arcos de policaprolactona (PCL) con conectores de elastómero entérico intermedios según algunas realizaciones. La figura 10

ilustra la construcción y evaluación *in vivo* de la estructura de permanencia gástrica en forma de anillo según algunas realizaciones. En la figura 10A, se colocaron seis piezas de elastómero entérico en un molde de polidimetilsiloxano (PDMS) en forma de anillo con un diámetro exterior de 3,0 cm, un diámetro interior de 2,8 cm y una profundidad de 0,2 cm. Después de que se secaron a vacío los geles poliméricos entéricos elásticos, la figura 10B muestra la colocación de perlas de policaprolactona (PCL) entre las seis piezas de elastómero entérico. Después de que se fundió y solidificó la PCL, la figura 10C muestra una estructura en forma de anillo retirada del molde e ilustra un método de plegado de la estructura para alcanzar el resultado mostrado en la figura 10D. En la figura 10E, la estructura plegada se ha empaquetado en una cápsula de gelatina con una longitud de 2,6 cm y un diámetro de 0,9 cm. Las figuras 10F-G son imágenes de rayos X lateral y anteroposterior, respectivamente, de un cerdo después de administrar la cápsula de gelatina que contiene la estructura en forma de anillo (se incluyeron bolas de metal radiopacas en los segmentos de PCL para la obtención de imágenes). Después de que la estructura en forma de anillo de la cápsula se administró a un cerdo a través de su esófago, se disolvió la cápsula en el estómago y se liberó la estructura en forma de anillo y recuperó su forma.

Ejemplo 6 - Formación de conectores - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se formaron elementos conectores entéricos mediante moldeo por compresión. En una realización, se mezcló Eudragit L100-55 (Evonik), un material entérico conocido en la técnica por tener un perfil de disolución dependiente del pH, con un plastificante (triacetina) en una razón de entre 60:40 y 80:20. Se colocaron 3 g de la mezcla resultante entre dos láminas de teflón de 6 x 6 pulgadas y se colocaron en una prensa caliente a 110-120 grados centígrados y se comprimieron hasta 5000 psi durante 20 minutos. Se retiraron de la prensa las láminas de teflón y se enfriaron bruscamente con agua del grifo a temperatura ambiente durante 10 segundos, después de lo cual se retiró la película de Eudragit.

Se generaron de manera similar conectores con otros perfiles de disolución. Se mezcló Eudragit RS PO (Evonik), un polímero soluble en agua con un perfil de disolución dependiente del tiempo, con un plastificante (triacetina) a razones de 70:30 a 85:15, y se moldeó por compresión de manera similar en una prensa caliente a 100-110 grados centígrados y 3000 psi durante 10-20 minutos.

En algunos casos, se moldearon por compresión otros polímeros solubles en agua tales como copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (por ejemplo, KOLLIDON® VA 64 (BASF) y KOLLIDON® SR), polivinilpirrolidona, acetato de celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa o poli(alcohol vinílico) o se colaron para dar películas mediante evaporación del disolvente (por ejemplo, agua) para generar láminas de material para su uso como conectores.

Los conectores dependientes del tiempo o del pH pueden interconectarse con la matriz de policaprolactona cargada con fármaco. Se contemplaron varias estrategias para lograrlo. En un caso, se pintaron películas de la disolución de prepolímero de PCL elástica sobre ambos lados de la película de disolución y se curaron. En el caso de Eudragit L100-55, esto proporcionó una reticulación covalente de la PCL elástica al conector soluble a través de la formación de uniones uretano con los grupos reactivos disponibles. La película multicapa producida de esta manera tenía una superficie de contacto exterior de PCL elástica y podía interconectarse con PCL lineal a través de una aplicación final de calor durante un periodo de tiempo en un molde de constricción.

En otro ejemplo, se usaron adhesivos biocompatibles para interconectar los conectores de disolución con policaprolactona. En un caso, se generan láminas de película de policaprolactona para facilitar la interconexión. El uso de un plastificante (Pluronic P407) en una razón del 10% p/p con policaprolactona mejoró generalmente la flexibilidad y redujo la fragilidad de las películas de policaprolactona. Se adhirieron películas de policaprolactona a ambos lados de la película de disolución formada previamente usando adhesivos biomédicos tales como uretano (por ejemplo, adhesivo de uretano para estructuras médicas Loctite® M-11FL™ Hysol®) o un cianoacrilato (por ejemplo, adhesivo estructural epoxídico Loctite® 3981 Hysol®).

A continuación, se cortaron conectores con geometría apropiada de las películas multicapa cuyas capas exteriores expuestas son de policaprolactona. Estos pueden interconectarse con la matriz de policaprolactona cargada con fármaco fácilmente con una aplicación de calor en la superficie de contacto.

Ejemplo 7 - Caracterización mecánica de polímeros elásticos - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

El elastómero de PCL se caracterizó mecánicamente usando tensión, compresión y carga de fluencia. La caracterización mecánica se realizó según las normas ASTM D638 (tensión), D575 (compresión) y D2990 (fluencia).

Tensión

Se curó el elastómero de PCL para dar una lámina de polímero de 2 mm de grosor. Se permitió que se enfriase la lámina y se usó un troquel en forma de pesa convencional (norma ASTM D-638) para cortar las muestras de la lámina. Se cargaron las muestras en las mordazas de una máquina de ensayo Instron y se midió la longitud

calibrada usando un micrómetro digital. Se aplicó desplazamiento a la muestra a una velocidad de 10 mm/min hasta la ruptura de las muestras. Se convirtió la fuerza en tensión normal (F/A) y el desplazamiento en deformación ($\Delta L/L$) y se representa gráficamente en la figura 11A.

5 *Compresión*

Se curó el elastómero de PCL para dar una losa de 13 mm de grosor. Se permitió que se enfriase la losa y se usó una broca hueca rotatoria para cortar una muestra de 28 mm de diámetro de la losa. Se colocaron las muestras en una plantilla de compresión de carga restringida y se sometieron a desplazamiento a 12 mm/min. Se sometieron a ensayo las muestras hasta alcanzar un 30% de deformación por compresión. Se convirtió la fuerza en presión (F/A) y el desplazamiento en una razón volumétrica ($\Delta V/V$) y se representa gráficamente en la figura 11B.

Fluencia

Se curaron elastómero de PCL, polidimetilsiloxano (silicona) y poli(etileno-acetato de vinilo) (PEVA) para dar láminas de polímero de 2 mm de grosor. Se permitió que se enfriasen las láminas y se usó un troquel en forma de pesa convencional (norma ASTM D-638) para cortar muestras de las láminas. Se cargaron las muestras en las mordazas de una máquina de ensayo Instron y se midió la longitud calibrada usando un micrómetro digital. Se aplicó una tensión constante correspondiente al 30% de la resistencia a la tracción de rotura de cada material a las muestras durante 60 min. Se calcularon la fuerza y el desplazamiento en la totalidad del ensayo y se convirtieron en tensión normal (F/A) y deformación ($\Delta L/L$) y se representan gráficamente en la figura 11C.

Ejemplo 8 - Análisis de elementos finitos de la estructura de retención - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se usó el método de elementos finitos para analizar los perfiles de tensión y deformación de estructuras en el software Abaqus FEA de SIMULIA. La geometría de las estructuras se importó a Abaqus desde AutoDesk Inventor. Las propiedades materiales del elastómero de PCL se definieron usando el modelo hiperelástico de Mooney-Rivlin a partir de los ensayos de tensión y compresión mencionados anteriormente. Se supuso que los brazos de PCL lineal eran elásticos de manera lineal y el módulo derivó de los ensayos de flexión descritos anteriormente. Se generó la malla del modelo usando elementos C3D4 y se unieron el elastómero de PCL y la PCL lineal en las superficies de contacto. Se introdujo una placa de 1 mm de diámetro en la parte inferior del elastómero de PCL para mantener la estructura en su lugar durante la deformación. Se aplicó fuerza de manera perpendicular a la parte superior de cada brazo para simular el plegado de la estructura en una cápsula. Después de computación de von Mises, se analizaron las tensiones principal máxima, longitudinal y lateral. Se muestran los resultados del modelado de elementos finitos en la figura 12.

Ejemplo 9 - Salida pilórica simulada de la estructura de retención - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se desarrolló una configuración experimental personalizada para entender mejor el tránsito de las estructuras de retención a través del píloro. En la figura 13A se muestra un esquema de la configuración experimental. Se usó un embudo de polipropileno de 20 cm de diámetro superior por 2 cm de diámetro inferior para simular el esfínter pilórico. Se colocaron estructuras que tenían una forma en estrella tal como se describió anteriormente en el embudo y se usó un émbolo diseñado a medida para empujar la estructura a través de la boca de 2 cm. Se conectó el émbolo a la cruceta de tensión de una máquina de ensayo Instron y el embudo a una abrazadera. Se empujó la estructura a través del embudo a una velocidad de 10 mm/min y se capturaron la fuerza y el desplazamiento durante la totalidad del ensayo, tal como se muestra en la figura 13B.

Ejemplo 10 - Evaluación de la retención gástrica *in vivo* - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Para evaluar las formulaciones particulares que se desarrollaron para determinar la capacidad de lograr la retención gástrica, se administraron las estructuras (por ejemplo, hexagonal y en estrella) tal como se describieron anteriormente a un modelo animal grande, cerdos Yorkshire de 35-50 kg. Se eligió este modelo porque se sabe que tiene una anatomía gástrica similar a la de los humanos y se usa ampliamente para evaluar estructuras en el espacio gastrointestinal. La prolongación del paso del bolo alimenticio en el cerdo se mide generalmente en horas y, como tal, para la evaluación de la retención en el orden de días, esto no debe introducir más que un pequeño error mientras que proporciona un buen modelo de anatomía gástrica y salida gástrica.

Se sedaron los cerdos con Telazol y xilazina, o en algunos casos con ketamina, o en algunos casos con isoflurano, y se colocó un sobretubo endoscópico en el esófago con guiado visual endoscópico durante la intubación esofágica. Se administraron cápsulas de gelatina que contenían las estructuras mediante sobretubo al esófago y/o estómago y se retiró el sobretubo. Inmediatamente después de eso se obtuvieron radiografías en serie para documentar el proceso de despliegue de la cápsula de gelatina. Se obtuvieron muestras de sangre, si fue necesario, mediante la canulación de una vena mamaria en la superficie ventral del cerdo en los puntos de tiempo indicados, más a

menudo tiempo 0 (antes de la administración de la pastilla), 5 min, 15 min, 30 min, 2 horas, 6 horas, y luego diariamente durante un mínimo de 5 días y luego tres veces a la semana. Tres veces a la semana, se obtuvieron radiografías de tórax y abdomen a partir de un mínimo de 5 vistas, incluyendo las posiciones anteroposterior, lateral izquierda y lateral derecha del tórax, parte superior del abdomen y parte inferior del abdomen y recto. Se incluyeron marcadores fiduciales de acero de entre 3 y 5 x 1 mm mediante colada en estado fundido para dar los brazos de PCL de administración de fármacos. Podía realizarse un seguimiento de estos radiográficamente para evaluar el despliegue y la integridad del sistema de administración (configuración), así como la ubicación en la cavidad gástrica o la parte superior o inferior del abdomen. También se evaluaron las radiografías para determinar la presencia de evidencias de complicaciones, incluyendo neumoperitoneo u obstrucción intestinal. Se muestran radiografías a modo de ejemplo en las figuras 6 y 7.

Ejemplo 11 - Evaluación *in vitro* de la estabilidad y liberación del fármaco - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se evaluó la estabilidad de los fármacos en el entorno gástrico mediante análisis de HPLC y CL-EM/EM. Se disolvieron fármacos hidrófilos en líquido gástrico simulado (SGF, NaCl al 0,2% (p/v), HCl al 0,83% (v/v), pH = 1) en tubos de centrifuga. Se disolvieron fármacos hidrófobos en IAW (el 70% de isopropanol, el 20% de acetonitrilo, el 10% de agua) con el pH ajustado a 1 usando HCl. Como control, se disolvieron los fármacos en los mismos disolventes con el pH ajustado a 6,0 (usando NaOH 1 M). Después de agitación en vórtex durante 1 min y sonicación durante 10 min, se colocaron los tubos en una incubadora con agitación (150 rpm, 37°C). Se recogieron muestras en puntos de tiempo definidos durante hasta dos semanas y se analizaron mediante HPLC y CL-EM/EM para cuantificar la estabilidad de los fármacos.

También se estudió la estabilidad de los fármacos cargados en matrices de administración basadas en PCL. La carga de fármacos se describe a continuación en los ejemplos 16 y 17. Las estructuras cargadas con fármaco se mantuvieron en condiciones ácidas (pH = 1, 37°C) y, a intervalos definidos, se extrajo el fármaco de la matriz de PCL y se analizó mediante HPLC y/o CL-EM/EM. Para extraer los fármacos, se sonicaron las estructuras en SGF (fármacos hidrófilos) o isopropanol (fármacos hidrófobos) durante 10 min. Se preparó nuevo fármaco en SGF o isopropanol inmediatamente antes del análisis como controles.

Estabilidad de doxiciclina (hidrófila) en SGF (pH=1, 37°C)

Se muestra la estabilidad de doxiciclina en SGF (pH = 1, 37°C) a lo largo de dos semanas analizada mediante HPLC en la figura 14. Se usó un sistema de HPLC modelo 1260 Infinity de Agilent equipado con un inyector automático y una columna de fase inversa C8 (4,6 x 150 mm, d.i., tamaño de partícula de 5 µm). La fase móvil fue ACN/agua + ácido fórmico al 0,1% pH 3,5 (60/40). Se inyectaron 20 µl de muestras en la columna a una velocidad de flujo de fase móvil de 1 ml/min y se registró la absorción de UV a 350 nm durante 10 min.

Estabilidad de arteméter (hidrófobo) en IAW (pH=1, 37°C)

Se muestra la estabilidad de arteméter en IAW (pH = 1, 37°C) a lo largo de dos semanas analizada mediante HPLC en la figura 15. Se usó el área bajo la curva (AUC) asociada con el fármaco para cuantificar el porcentaje de estabilidad.

Estabilidad de ivermectina en disolución o en estructuras de PCL en condiciones ácidas (pH=1, 37°C)

Se muestra que la ivermectina libre es inestable en condiciones ácidas (IAW, pH = 1, 37°C) en la figura 16A. Las estructuras de PCL protegieron a la ivermectina frente a la degradación ácida. Se colocaron estructuras cargadas con ivermectina (IVM), mostradas en la figura 16B, en una disolución de SGF + RH (pH = 1, 37°C) durante 72 h. Se extrajo el fármaco sonicando la estructura en isopropanol durante 10 min. El cromatograma de HPLC de la IVM extraída fue similar al de la IVM nueva disuelta en isopropanol, lo que indica que las estructuras de PCL protegen a la IVM en un entorno ácido.

Ejemplo 12 - Estudios de liberación de fármacos *in vitro* - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se prepararon estructuras de administración oral cargadas con fármaco con composiciones variables tal como se describe en los ejemplos 16 y 17. Se colocaron estructuras cargadas con fármacos hidrófilos en copas selladas con 100 ml de SGF. Para los fármacos hidrófobos, se añadió Kolliphor® RH40, un agente solubilizante de aceite en agua no iónico, a SGF (al 0,25% (p/v)) para aumentar la solubilidad de los fármacos liberados. Se colocaron las copas en una incubadora con agitación (150 rpm, 37°C). Se recogieron muestras en puntos de tiempo definidos durante hasta dos semanas y se analizaron mediante HPLC y CL-EM/EM para cuantificar la cantidad de fármaco liberado.

*Liberación *in vitro* de estructuras cargadas con doxiciclina (hidrófila) en SGF*

La figura 17A muestra la liberación *in vitro* de estrellas de PCL cargadas con doxiciclina en SGF (pH = 1, 37°C): se

añadió Pluronic P407, un tensioactivo hidrófilo, a la matriz de PCL para facilitar la suspensión del fármaco en la matriz de polímero y ajustar la cinética de liberación. La concentración de fármaco en el medio de liberación se midió mediante HPLC. La razón de PCL:PLu:Dox se expresa como % en peso en las leyendas de la figura.

5 Liberación *in vitro* de estructuras cargadas con ivermectina (hidrófoba) en SGF + RH40

La figura 17B muestra la liberación *in vitro* de estructuras en forma de estrella cargadas con ivermectina (IVM) con diferentes formulaciones en SGF + RH40 (pH = 1, 37°C). Se añadieron diferentes excipientes, es decir, RH40, Pluronic P407 y Soluplus, para ajustar la cinética de liberación, tal como se muestra en la tabla 4. La concentración de fármaco en el medio de liberación se midió mediante HPLC.

Tabla 4.

Lote	PCL	IVM	RH40	P407	Soluplus
1	55	20	20	5	
2	60	20	20		
3	65	20	10	5	
4	70	20	10		
5	70	20		10	
6	55	20		5	20
7	65	20		5	10

La figura 17C muestra la liberación *in vitro* de estructuras en forma de estrella cargadas con ivermectina (IVM) con diferentes formulaciones en SGF + RH40 (pH = 1, 37°C). Todas las formulaciones incluyen el 70% de PCL, el 20% de IVM y el 10% de excipiente. Los excipientes incluyen PEG ramificado de 4 y 8 brazos y Pluronic P407. Para la muestra de "profundo", se prefundieron IVM y PEG8 antes de mezclar y refundir con PCL. La concentración de fármaco en el medio de liberación se midió mediante HPLC. Las barras de error representan la D.E. de tres réplicas independientes.

Ejemplo 13 - Propiedades de flexión de los segmentos de PCL cargados con fármaco - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se caracterizó mecánicamente la PCL lineal en cuanto a flexión según la norma ASTM D790, y se muestra en la figura 18. Se curaron láminas de PCL lineal, PCL con excipientes y PCL con excipientes y fármacos para dar láminas de 2 mm de grosor. Se permitió que se enfriasen las láminas y luego se cortaron rectángulos de 80 mm de longitud x 8 mm de anchura de la lámina para producir muestras. Se usó un micrómetro digital para medir la anchura y el grosor de las muestras antes del ensayo. Se usó una máquina de ensayo Instron equipada con un dispositivo fijo de flexión de tres puntos para someter a ensayo las muestras. Se llevó a cabo el ensayo a una velocidad de 0,85 mm/min y se usó una distancia de 32 mm para todas las muestras. Se detuvo el ensayo cuando las muestras fallaron o cuando alcanzaron una deformación por flexión del 20%. Se convirtió la fuerza en tensión de flexión y el desplazamiento en deformación por flexión.

Ejemplo 14 - Tiempos de permanencia gástrica - la muestra H1-EE1 mencionada en este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Las figuras 19-21 muestran histogramas de la probabilidad de retención gástrica en puntos de tiempo especificados de tres configuraciones diferentes de sistemas de permanencia gástrica. Se formaron sistemas de permanencia gástrica con la inclusión de marcadores fiduciales de acero inoxidable de 1 mm colocados en los "brazos" poliméricos de administración de fármacos durante la polimerización de los brazos. Se administraron sistemas de permanencia gástrica a cerdos Yorkshire (35-50 kg) con sedación y a través de un sobretubo endoscópico en la cavidad gástrica. Se obtuvieron radiografías en serie en múltiples posiciones (anteroposterior, lateral izquierda, lateral derecha) del tórax, el abdomen y la pelvis. Se tomaron radiografías después de la administración durante un máximo de 15 minutos para confirmar el despliegue de la cápsula exterior y/o el sistema de restricción. Luego se obtuvieron radiografías diariamente durante los 4 días siguientes y tres veces a la semana después de los primeros 5 días. La ubicación del sistema de permanencia en la cavidad gástrica se confirmó a partir de múltiples vistas radiográficas. (Figura 19, H1-EE1) Sistema de permanencia hexagonal con "brazos" de policaprolactona y elementos elásticos en los vértices compuestos por elastómero entérico. (Figura 20, H1-F1-F1-X1) Sistema de permanencia hexagonal con brazos compuestos por policaprolactona reticulada con isocianato y elemento elástico compuesto por policaprolactona reticulada con isocianato y con conectores solubles compuestos por películas de Eudragit L100-55. (Figura 21, H1-F1-R1-X2) Sistema de permanencia hexagonal con brazos compuestos por policaprolactona y elementos elásticos compuestos por policaprolactona reticulada con isocianato y conectores solubles compuestos

por una mezcla del 90% de Eudragit L100-55 y el 10% de poli(ácido acrílico).

Ejemplo 15 - Paso de alimentos - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Con los balones intragástricos (un sistema de permanencia gástrico que se despliega de manera endoscópica) para el tratamiento de la obesidad se han observado síntomas que concuerdan con obstrucción parcial de la salida gástrica, específicamente náuseas en el intervalo del 18-90% de los pacientes. Para monitorizar la posibilidad de obstrucción de la salida gástrica en las estructuras de permanencia descritas en el presente documento, se evaluaron estas estructuras en un modelo animal grande. Específicamente, se preparó una estructura construida principalmente con componentes poliméricos elásticos no degradables en una configuración en estrella para observar una posible obstrucción de la salida. Este se desplegó en el estómago de un cerdo de ~50 kg que se monitorizó clínicamente dos veces al día para detectar evidencias de obstrucción gastrointestinal, incluyendo distensión abdominal, vómitos y disminución de la producción de heces. Además, se realizaron radiografías en serie 3 veces a la semana para evaluar evidencias de obstrucción, incluyendo distensión gástrica. Además, en el día 35, el animal se puso en una dieta líquida durante 24 horas antes del procedimiento endoscópico para evaluar la capacidad del animal para el vaciado gástrico y se evaluó el estómago de manera endoscópica. En la obtención de imágenes endoscópicas, se observó que la estructura se extendía demasiado al píloro y que la cavidad gástrica estaba desprovista de material alimenticio, lo que respalda la capacidad de la estructura para permitir el paso de los alimentos fuera del estómago y, sin embargo, permanecer aún residente en la cavidad del estómago e incluso sobrepasando el píloro.

La figura 22 muestra la evaluación endoscópica el día 35 de la retención de un sistema de administración en estrella. En la imagen, el sistema de administración sobrepasa el píloro y hay una sonda en el campo. Tal como se observa en la imagen, no parece haber evidencias significativas de alimentos retenidos y, de hecho, el prototipo está libre de partículas de alimento entrelazadas.

Ejemplo 16 - Administración oral prolongada de doxiciclina *in vivo* - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se adquirieron comprimidos de hiclato de doxiciclina de 100 mg disponibles comercialmente de una fuente veterinaria (Patterson Veterinary). Se administró un comprimido el día 0 a cada uno de tres cerdos y se recogió suero de la canulación venosa en los puntos de tiempo seleccionados. A cerdos independientes se les administraron formulaciones en estrella de 6 brazos de doxiciclina para un total de aproximadamente 1000 mg con la intención de proporcionar la misma dosificación que 100 mg dos veces al día durante aproximadamente 5 días. La doxiciclina se formuló con una carga del 25% p/p en policaprolactona de PM 45.000 junto con un excipiente hidrófilo Pluronic P407 al 4% p/p. Se fundió la mezcla y se mezcló a 75 grados centígrados y se coló en moldes de PDMS. La parte central se retiró de la estrella después de enfriar y se vertió una disolución de prepolímero de PCL elástica en el vacío central y se curó durante 48 horas a aproximadamente 75 grados centígrados. Las formas resultantes se encapsularon y administraron a los cerdos Yorkshire tal como se describió anteriormente. Los niveles de fármaco se cuantificaron usando CL/CL-EM, tal como se muestra en la figura 24.

Ejemplo 17 - Administración oral prolongada de ivermectina *in vivo* - este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona con propósitos de información únicamente

Se disolvió ivermectina en una disolución 50:50 de EtOH y agua y se administraron 0,2 mg/kg a cada cerdo de 40-50 kg como sonda oral en 10 ml de disolución. Se extrajeron muestras de sangre de la canulación venosa periférica en tubos separadores de suero en los tiempos indicados antes y después de la administración y se centrifugaron. Se congeló el suero en alícuotas para su posterior análisis por lotes. Los niveles séricos de ivermectina se midieron en un dispositivo de CL-EM de Waters usando métodos convencionales, tal como se muestra en la figura 25A.

Se cargó ivermectina en policaprolactona mezclando en primer lugar ivermectina al 20% (p/p) de la masa final con el 10% (p/p) de la masa final del poloxámero Pluronic P407 y se fundió brevemente a 75 grados centígrados. Luego se añadió policaprolactona de peso molecular 45.000 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (al 70% p/p) y se fundió la mezcla a 75 grados centígrados durante 20 minutos y se mezcló durante 5 minutos. Se transfirió la mezcla fundida a un molde de diseño en estrella. Se calentó el molde hasta 90 grados centígrados durante 2 horas y luego se enfrió al aire. Se prepararon porciones de brazos y se volvieron a colocar en el molde en estrella dejando el elemento central como un vacío. Se vertió una disolución de prepolímero de PCL elástica en la región elástica central y se curó a 70 grados centígrados durante 24 horas. Las formas en estrella se retiraron del molde y se colocaron en cápsulas de gelatina 000. Las cápsulas se administraron a través de un sobretubo esofágico colocado de manera endoscópica en la cavidad gástrica de cerdos Yorkshire sedados. Se administraron tres cápsulas, cada una de las cuales contenía aproximadamente 200 mg de ivermectina incluida en la formulación, a cada uno de los tres cerdos. Se muestran los resultados en la figura 25B.

Se preparó el elemento elástico tal como se describió anteriormente en moldes producidos especialmente correspondientes al elemento elástico central. Se produjo el elemento cargado con ivermectina tal como se describió

anteriormente en la figura 25B. Se transfirió la mezcla fundida a un molde de diseño en estrella en el que se había colocado el elemento central elástico preformado. Se calentó el molde hasta 90 grados centígrados durante 2 horas y luego se enfrió al aire. Las formas en estrella se retiraron del molde y se colocaron en cápsulas de gelatina 000. Las cápsulas se administraron a través de un sobretubo esofágico colocado de manera endoscópica en la cavidad gástrica de cerdos Yorkshire sedados. Se administraron diez cápsulas, cada una de las cuales contenía aproximadamente 200 mg de ivermectina incluida en la formulación, a cada uno de los tres cerdos. Se muestran los resultados en la figura 25C.

Debe entenderse que los artículos indefinidos “un” y “uno/a”, tal como se usan en el presente documento en la memoria descriptiva y en las realizaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, significan “al menos uno”.

Debe entenderse que la expresión “y/o”, tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las realizaciones, significa “uno o ambos” de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes de manera conjunta en algunos casos y presentes de manera disyuntiva en otros casos. Otros elementos pueden estar presentes opcionalmente distintos de los elementos identificados específicamente por la cláusula “y/o”, estén relacionados o no con aquellos elementos identificados específicamente a menos que se indique claramente lo contrario. Por tanto, como ejemplo no limitativo, una referencia a “A y/o B”, cuando se usa junto con un lenguaje abierto tal como “que comprende”, puede referirse, en una realización, a A sin B (que incluye opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a B sin A (que incluye opcionalmente elementos distintos de A); en otra realización, tanto a A como a B (que incluye opcionalmente otros elementos); etc.

Tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las realizaciones, debe entenderse que “o” tiene el mismo significado que “y/o” tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan elementos en una lista, “o” o “y/o” se interpretará como inclusivo, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también incluyendo más de uno, de un número o una lista de elementos, y, opcionalmente, elementos no enumerados adicionales. Sólo los términos claramente indicados al contrario, tales como “sólo uno de” o “exactamente uno de”, o, cuando se usan en las realizaciones “que consiste en”, se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o una lista de elementos. En general, el término “o”, tal como se usa en el presente documento, sólo se interpretará como indicativo de alternativas exclusivas (es decir, “uno u otro pero no ambos”) cuando está precedido por términos de exclusividad, tales como “cualquiera”, “uno de”, “sólo uno de” o “exactamente uno de”. “Que consiste esencialmente en”, cuando se usa en las realizaciones, tendrá su significado ordinario tal como se usa en el campo de la ley de patentes.

Tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las realizaciones, debe entenderse que la expresión “al menos uno”, en referencia a una lista de uno o más elementos, significa al menos un elemento seleccionado de uno cualquiera o más de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente incluyendo al menos uno de todos y cada uno de los elementos específicamente enumerados dentro de la lista de elementos y no excluyendo ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que puedan estar presentes opcionalmente elementos distintos de los elementos identificados específicamente dentro de la lista de elementos a los que se refiere la expresión “al menos uno”, esté relacionado o no con aquellos elementos identificados específicamente. Por tanto, como ejemplo no limitativo, “al menos uno de A y B” (o, de manera equivalente, “al menos uno de A o B”, o, de manera equivalente, “al menos uno de A y/o B”) puede referirse, en una realización, a al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, de A, sin B presente (y que incluye opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, de B, sin A presente (y que incluye opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra realización, a al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, de A, y al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, de B (y que incluye opcionalmente otros elementos); etc.

En las realizaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, debe entenderse que todas las expresiones de transición tales como “que comprende”, “que incluye”, “que porta”, “que tiene”, “que contiene”, “que implica”, “que mantiene” y similares son abiertas, es decir, significan incluyendo, pero sin limitarse a. Sólo las expresiones de transición “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” serán expresiones de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, tal como se expone en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de Estados Unidos, sección 2111.03.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de retención gástrica, que comprende:
5 un componente polimérico elástico central acoplado a entre tres y ocho componentes poliméricos cargables,
proyectándose cada componente polimérico cargable radialmente desde el componente polimérico elástico central para conformar una forma de sección transversal similar a una estrella,
10 en el que cada uno de los componentes poliméricos cargables se acopla al componente polimérico elástico central,
en el que están presentes conectores degradables en cada componente polimérico cargable cerca de o en la superficie de contacto con el componente polimérico elástico.
15
2. Dispositivo de retención gástrica según la reivindicación 1, en el que los materiales del conector degradable incluyen uno o más seleccionados de: poliésteres, opcionalmente policaprolactona, poli(fumarato de propileno), poli(sebacato de glicerol), poli(lactida), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-glicólico), polibutirato, y/o polihidroxialcanoato; poliamidas, opcionalmente poli(caprolactama); poli(alcoholes vinílicos); polioxetanos; poliacrilatos/metacrilatos, opcionalmente poli(metacrilato de metilo) y/o poli(acetato de etileno-co-vinilo); polianhídridos; y poliuretanos.
20
3. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior,
25 en el que los componentes poliméricos cargables comprenden policaprolactona, poli(ácido láctico), poli(ácido láctico-co-glicólico) y/o mezclas de los mismos; y/o
en el que los componentes poliméricos cargables comprenden al menos uno de un agente terapéutico, un agente de diagnóstico, y un agente potenciador; y/o
30 en el que los componentes poliméricos cargables se precargan con un agente terapéutico, de diagnóstico, y/o potenciador.
4. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que el componente polimérico elástico comprende uno o más seleccionados de poliésteres, opcionalmente policaprolactona, poli(fumarato de propileno), poli(sebacato de glicerol), poli(lactida), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-glicólico), polibutirato, y/o polihidroxialcanoato; poliéteres, opcionalmente poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); polisiloxanos, opcionalmente poli(dimetilsiloxano); poliamidas, opcionalmente poli(caprolactama); poliolefinas, opcionalmente polietileno; policarbonatos, opcionalmente poli(óxido de propileno); policetales; poli(alcoholes vinílicos); polioxetanos; poliacrilatos/metacrilatos, opcionalmente poli(metacrilato de metilo) y/o poli(acetato de etil-vinilo); polianhídridos; y poliuretanos.
35 40
5. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que el módulo de elasticidad del componente polimérico elástico oscila entre aproximadamente 0,1 MPa y aproximadamente 30 MPa; y/o el componente polimérico elástico tiene una velocidad de fluencia mínima de menos de o igual a aproximadamente 0,3 mm/mm/h.
45
6. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que el componente polimérico elástico está configurado para un retroceso sustancial; y/o el componente polimérico elástico tiene una fuerza de retroceso para devolver sustancialmente el componente polimérico elástico a su forma previa a la deformación en un plazo de menos de aproximadamente 30 minutos después de la liberación de la deformación mecánica.
50
7. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que el componente polimérico elástico es capaz de experimentar al menos aproximadamente 45 grados de deformación por flexión mecánica sin romperse.
55
8. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, que está configurado para adoptar una forma y/o un tamaño para la retención gástrica tras la liberación de:
60 una cápsula o un recipiente soluble; y/o
una estructura o un elemento de retención soluble.
65
9. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que los componentes

poliméricos cargables comprenden un principio activo que se libera del material polimérico cargable a una velocidad promedio inicial determinada a lo largo de las primeras 24 horas de liberación, y en el que el principio activo se libera a una velocidad promedio de al menos aproximadamente el 1% de la velocidad promedio inicial a largo de un periodo de 24 horas después de las primeras 24 horas de liberación.

10. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que los conectores degradables son conectores degradables de manera dependiente del tiempo.

11. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que los conectores degradables están configurados para degradarse después de un periodo de tiempo de permanencia de tal manera que el dispositivo se separa en varias unidades que pasan a través del píloro.

12. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo comprende uno o más conectores configurados para su degradación en el estómago y uno o más conectores configurados para su degradación en los intestinos y no configurados para su degradación en el estómago.

13. Dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo de retención gástrica está configurado para retenerse dentro de la cavidad gástrica durante entre 24 horas y aproximadamente 1 mes.

14. Sistema para administrar el dispositivo de retención gástrica según cualquier reivindicación anterior, que comprende:

una estructura de contención;

el dispositivo de retención gástrica contenido dentro de la estructura de contención;

en el que el dispositivo de retención gástrica se construye y dispone para tener una primera configuración después de la liberación de la estructura de contención;

en el que el dispositivo de retención gástrica se construye y dispone para tener una segunda configuración cuando está contenido dentro de la estructura de contención;

en el que la primera configuración tiene una dimensión de sección transversal sin comprimir de al menos aproximadamente 2 cm; y

en el que la segunda configuración tiene un casco convexo al menos aproximadamente un 10% menor que un casco convexo de la primera configuración y/o en el que la segunda configuración tiene la mayor dimensión de sección transversal al menos aproximadamente un 10% menor que la mayor dimensión de sección transversal de la primera configuración;

y en el que una primera porción del dispositivo es degradable en un primer conjunto de condiciones fisiológicas, mientras que una segunda porción del dispositivo no es degradable sustancialmente en el primer conjunto de condiciones fisiológicas.

15. Dispositivo de retención gástrica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en un método para administrar el dispositivo de retención gástrica, en el que el método para administrar el dispositivo de retención gástrica comprende:

administrar, a un sujeto, una estructura de contención que comprende el dispositivo de retención gástrica, de tal manera que la estructura de contención libera el dispositivo de retención gástrica en una ubicación dentro del sujeto;

en el que el dispositivo de retención gástrica tiene la segunda configuración dentro de la estructura de contención;

en el que, después de que el dispositivo de retención gástrica se libere de la estructura de contención, el dispositivo de retención gástrica obtiene la primera configuración de tal manera que el dispositivo de retención gástrica se retiene en o en las proximidades de la ubicación dentro del sujeto durante al menos aproximadamente 24 horas.

100

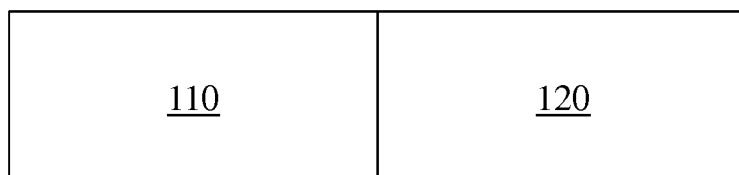



FIG. 1A

100

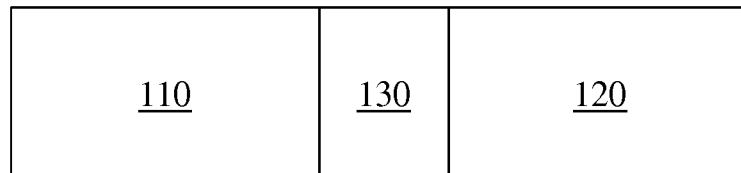



FIG. 1B

100

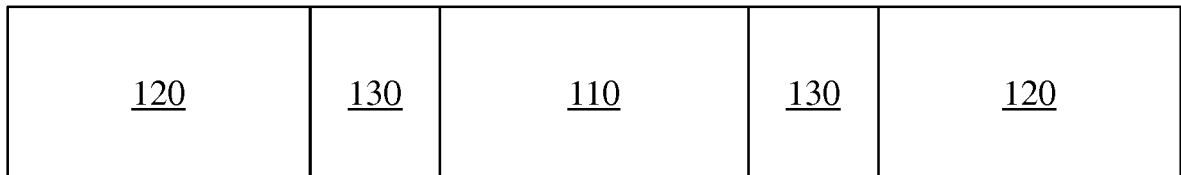



FIG. 1C

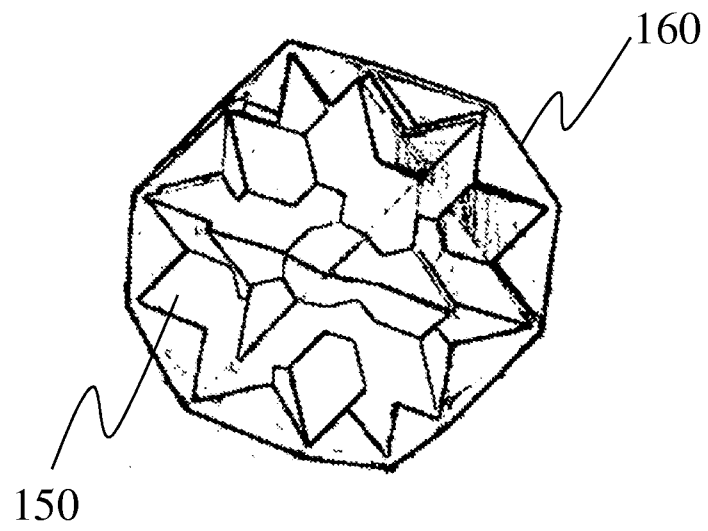


FIG. 1D

102


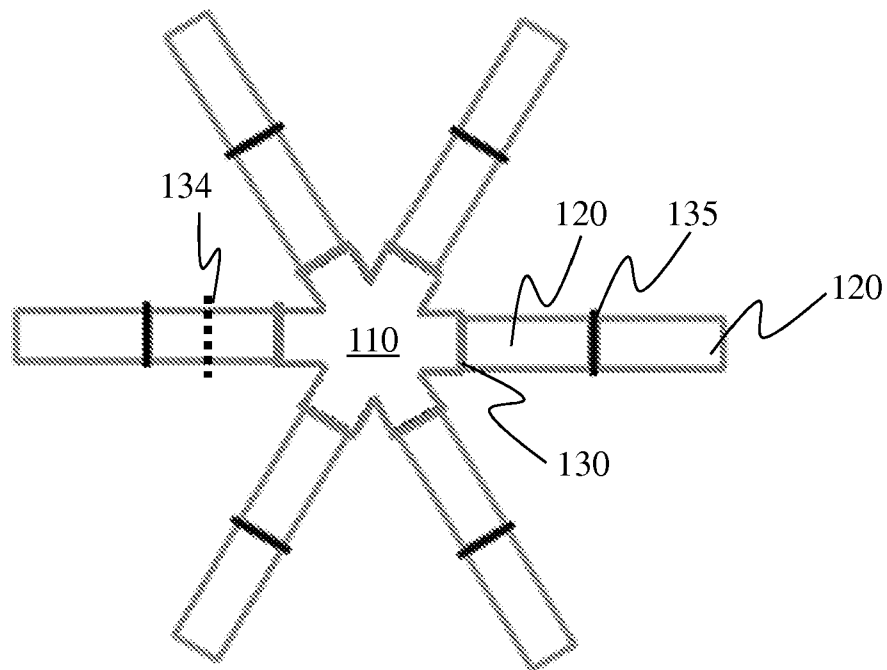



FIG. 1E

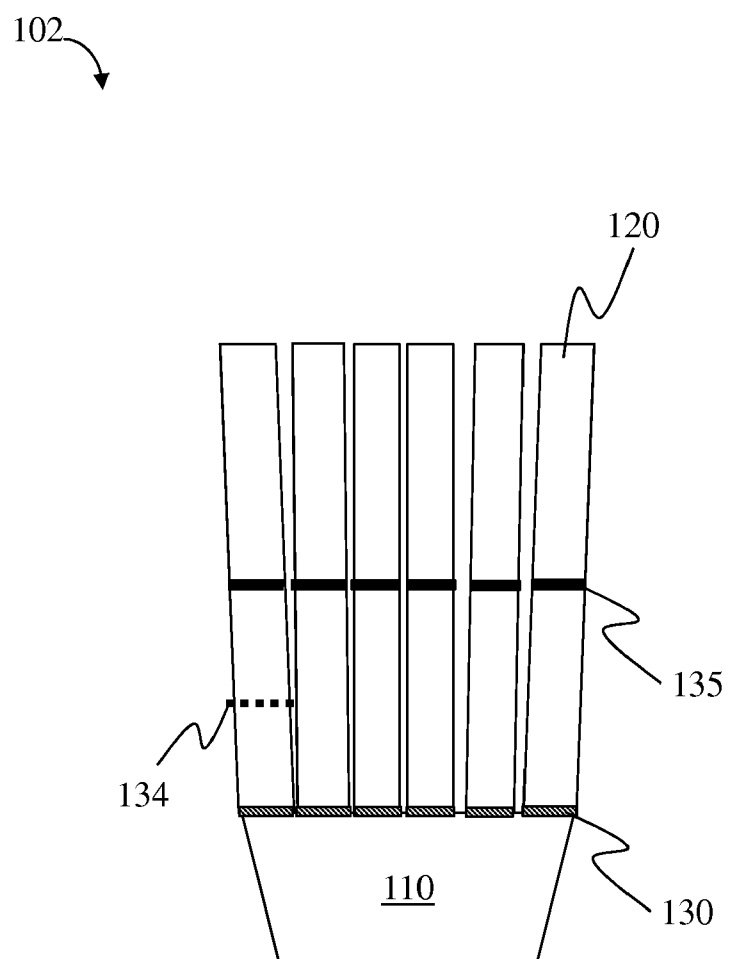


FIG. 1F

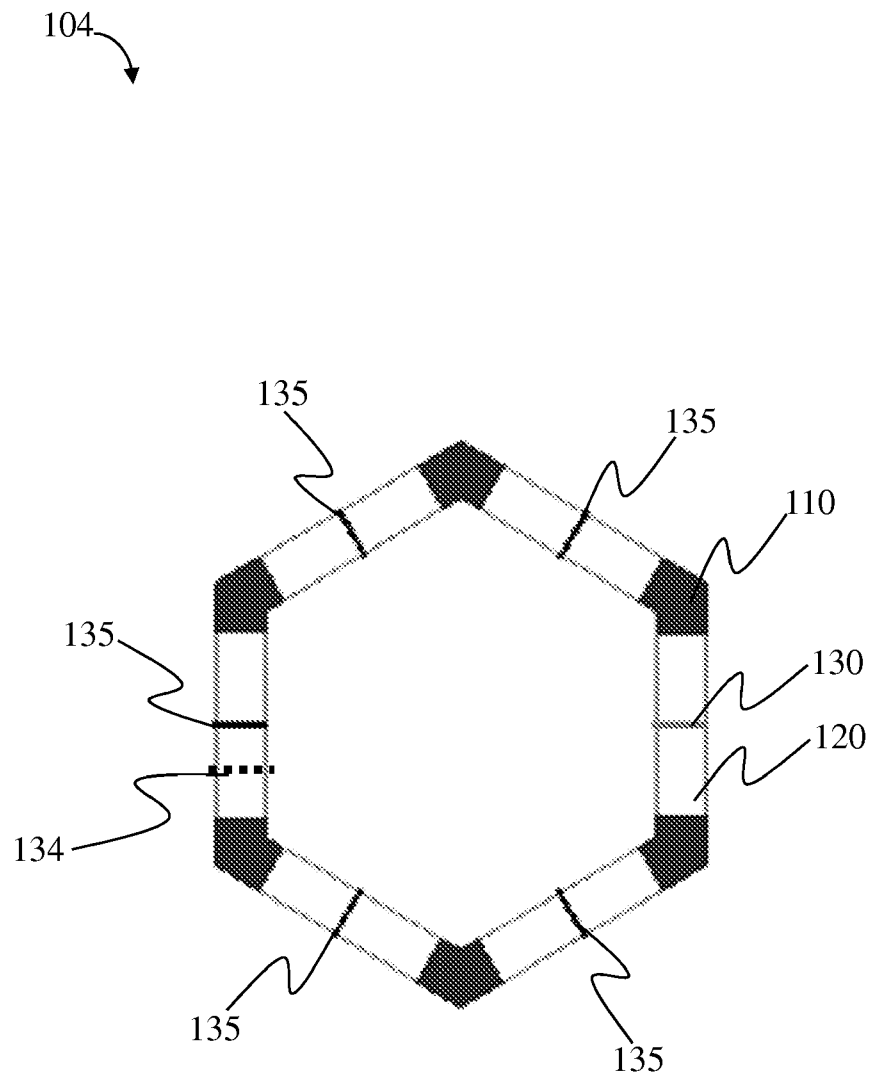


FIG. 1G

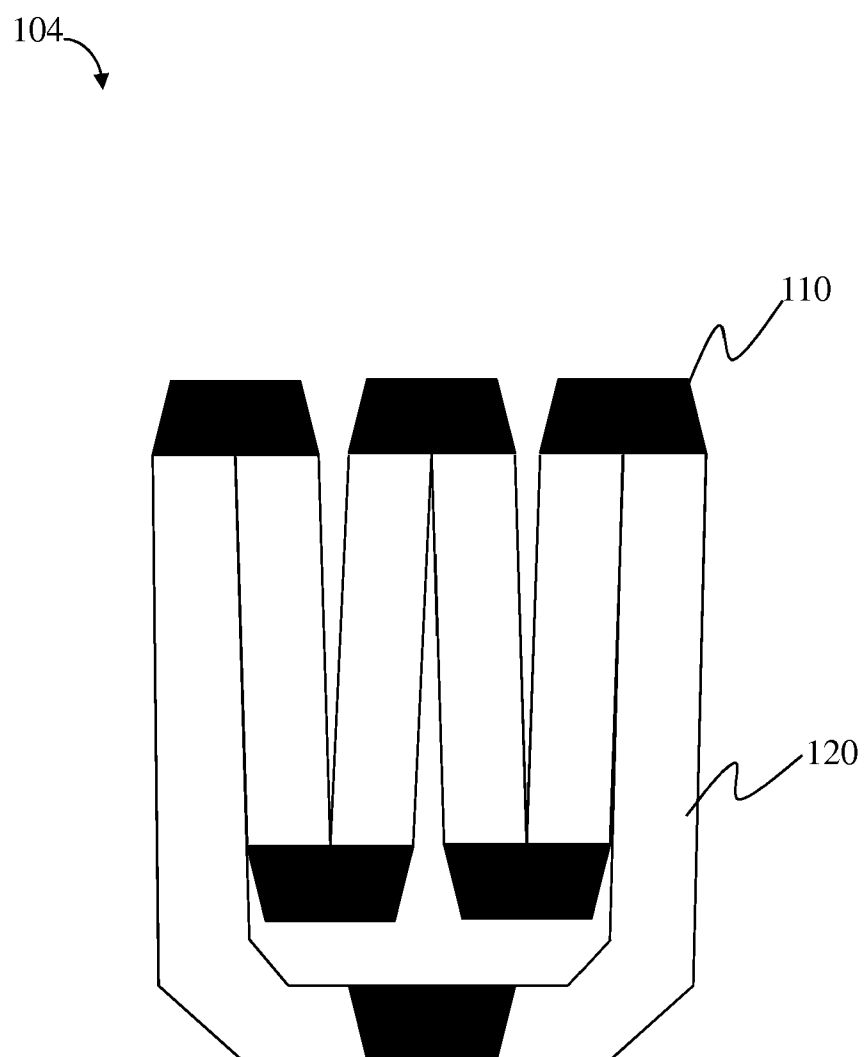


FIG. 1H

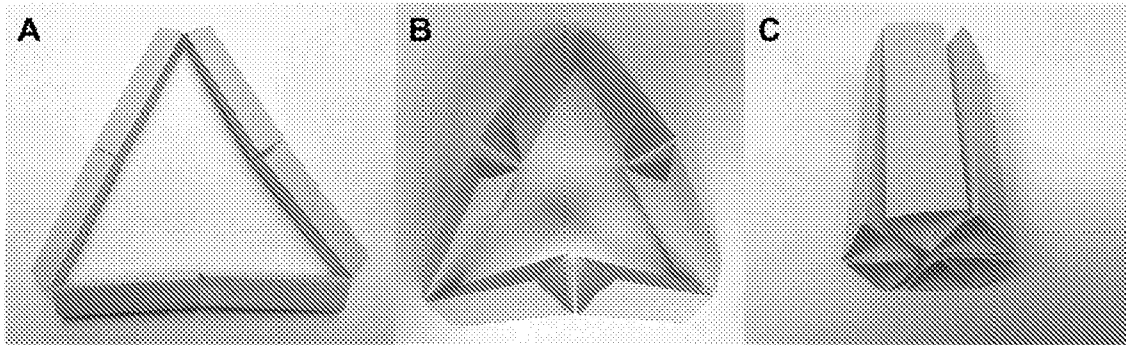


FIG. 2

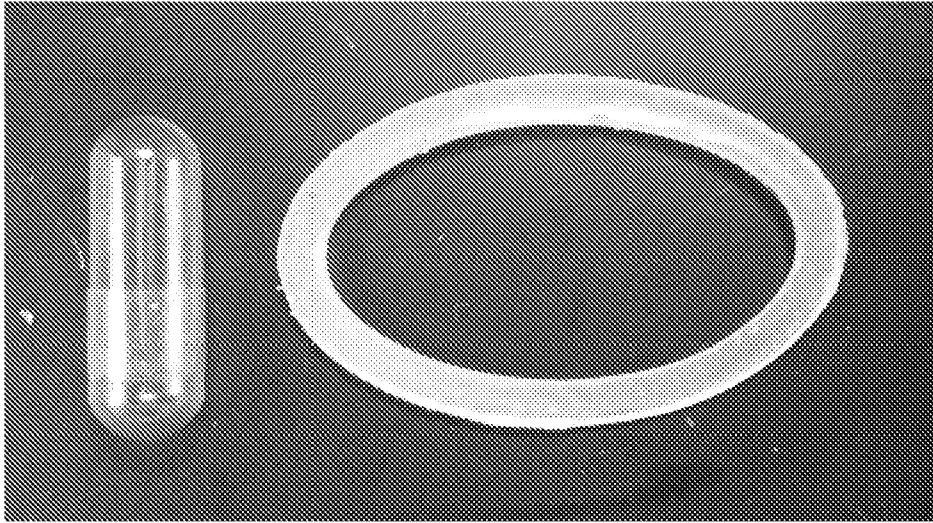


FIG. 3A



FIG. 3B

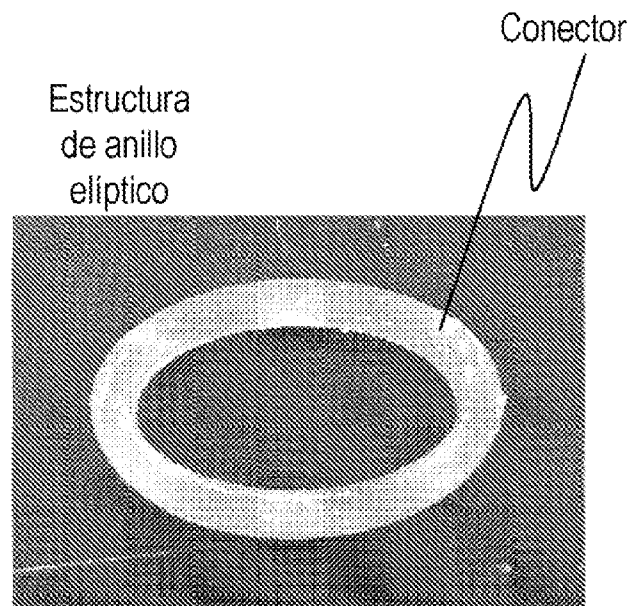


FIG. 3C

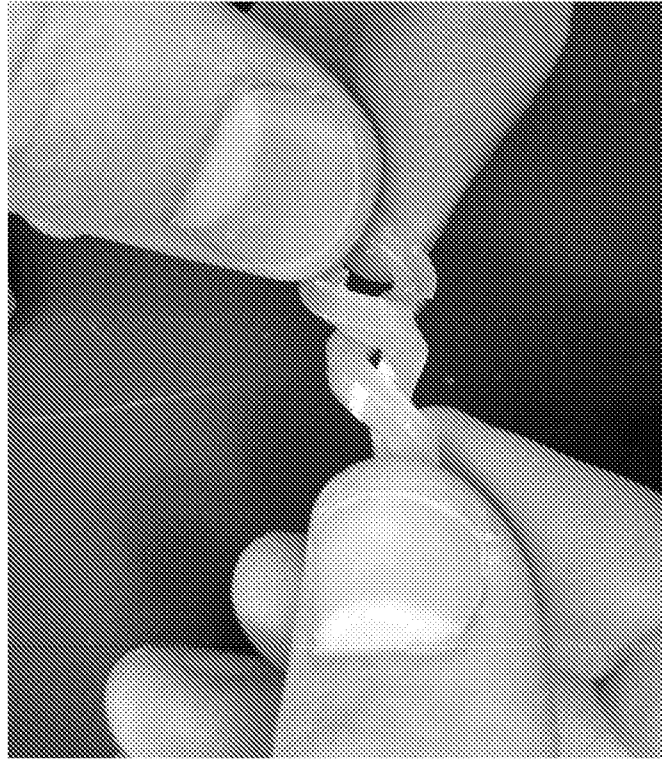


FIG. 3D



FIG. 3E

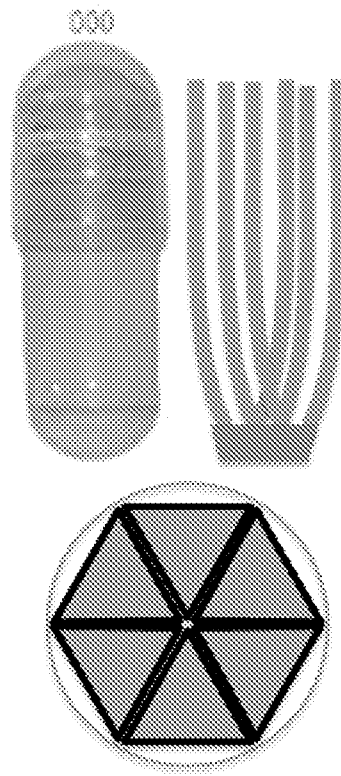


FIG. 4A

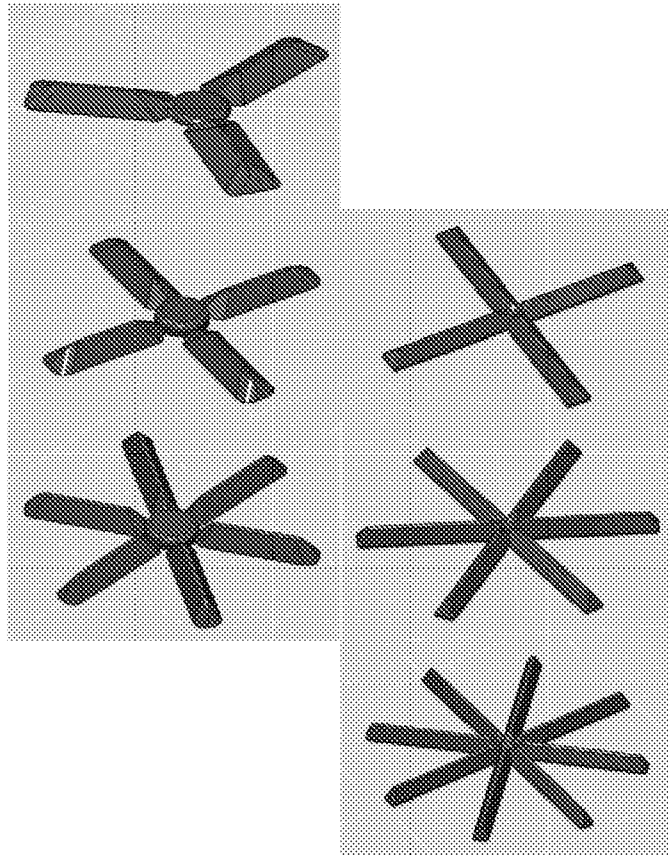


FIG. 4B

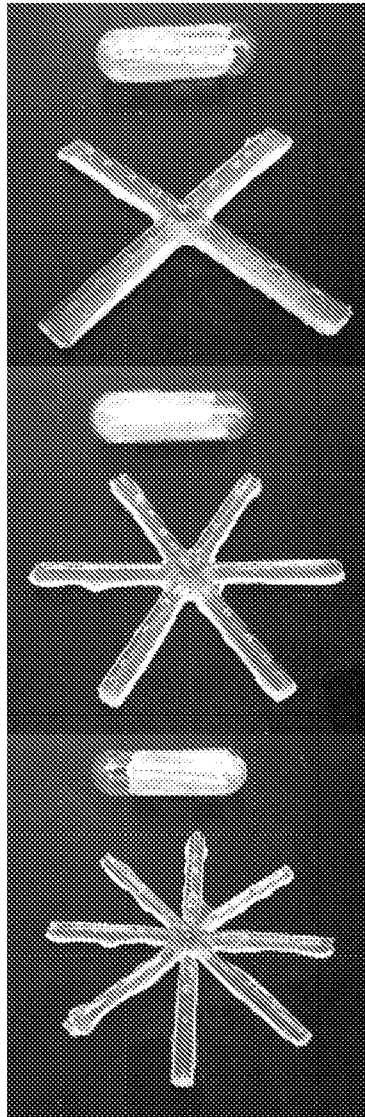


FIG. 4C

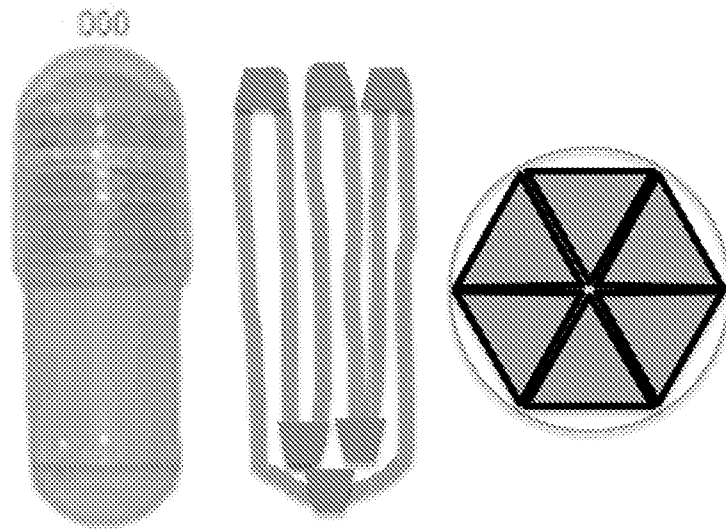


FIG. 5A

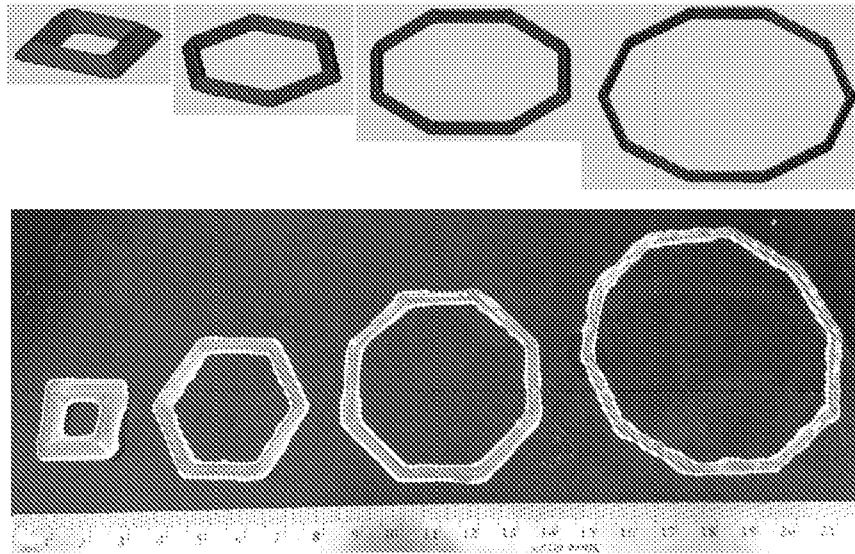


FIG. 5B

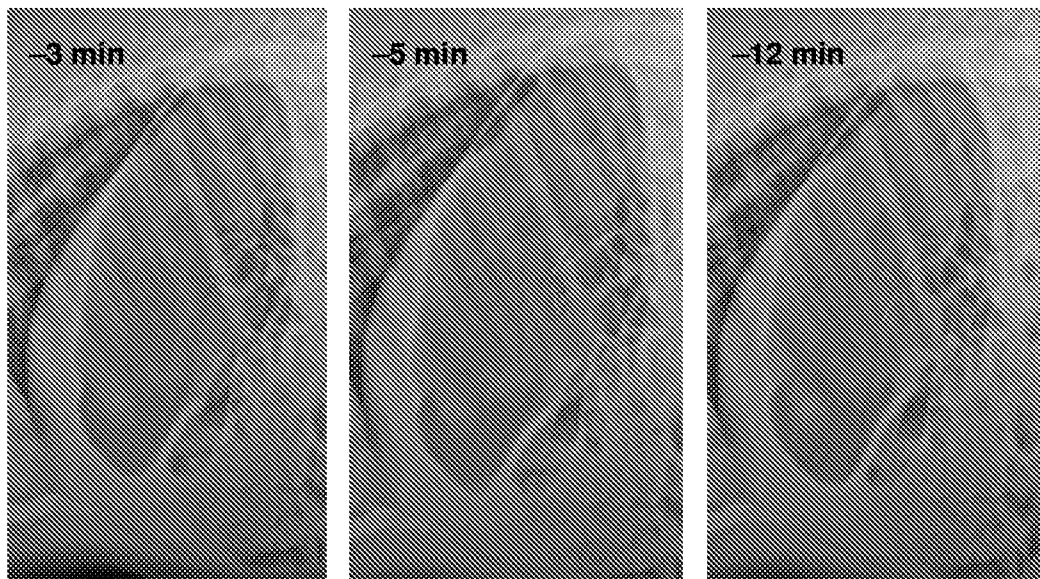


FIG. 6

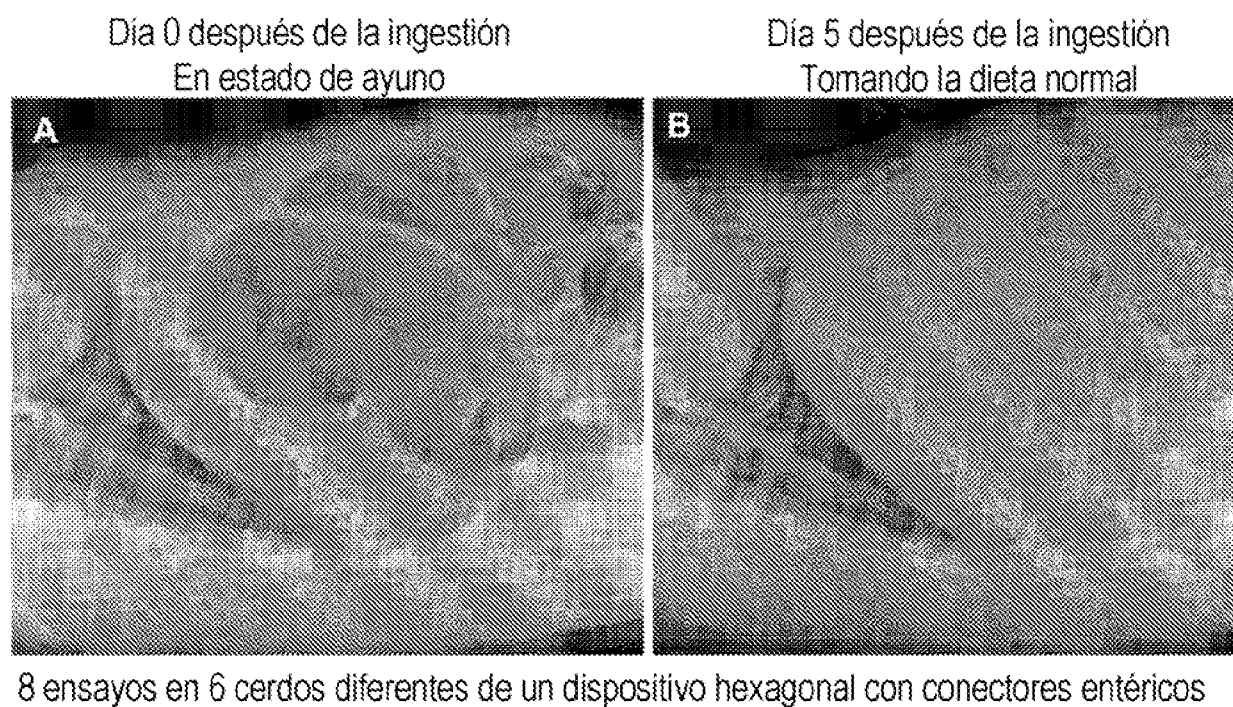


FIG. 7

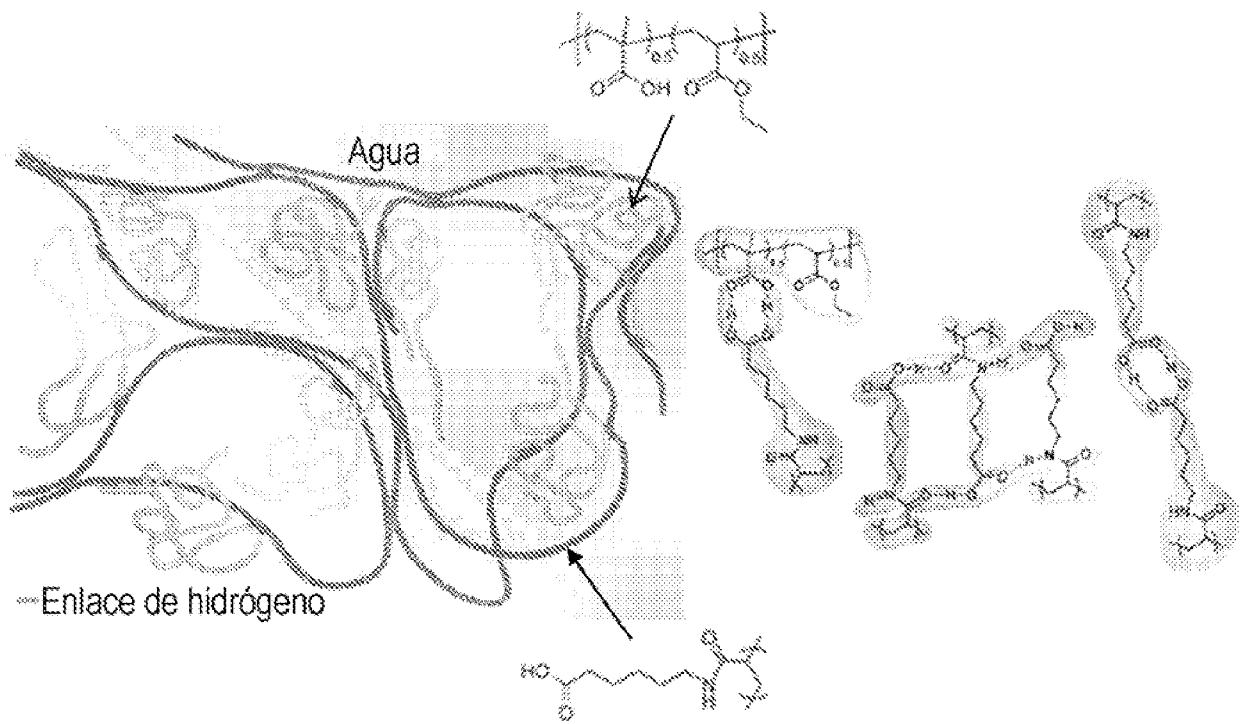


FIG. 8A

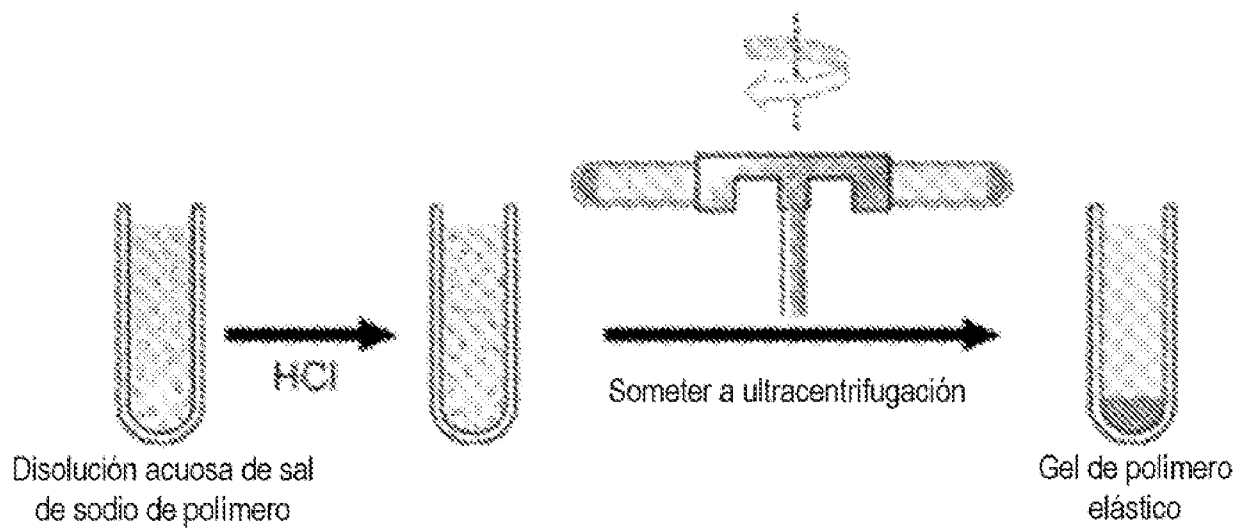


FIG. 8B

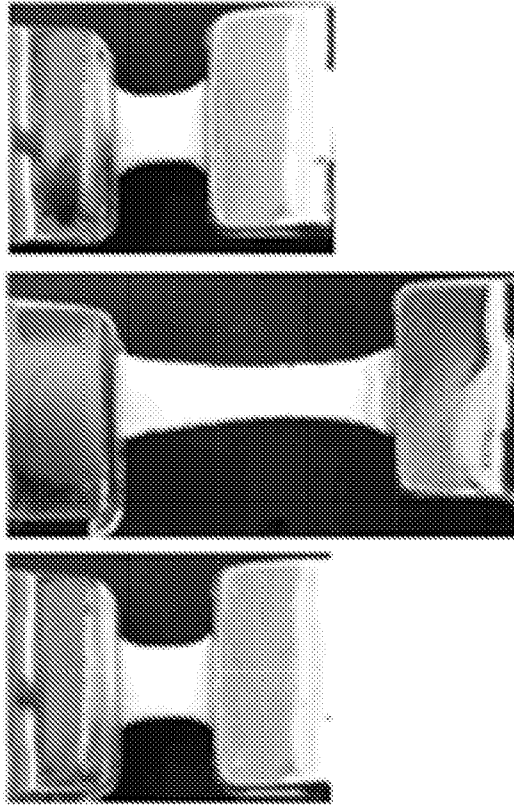


FIG. 8C

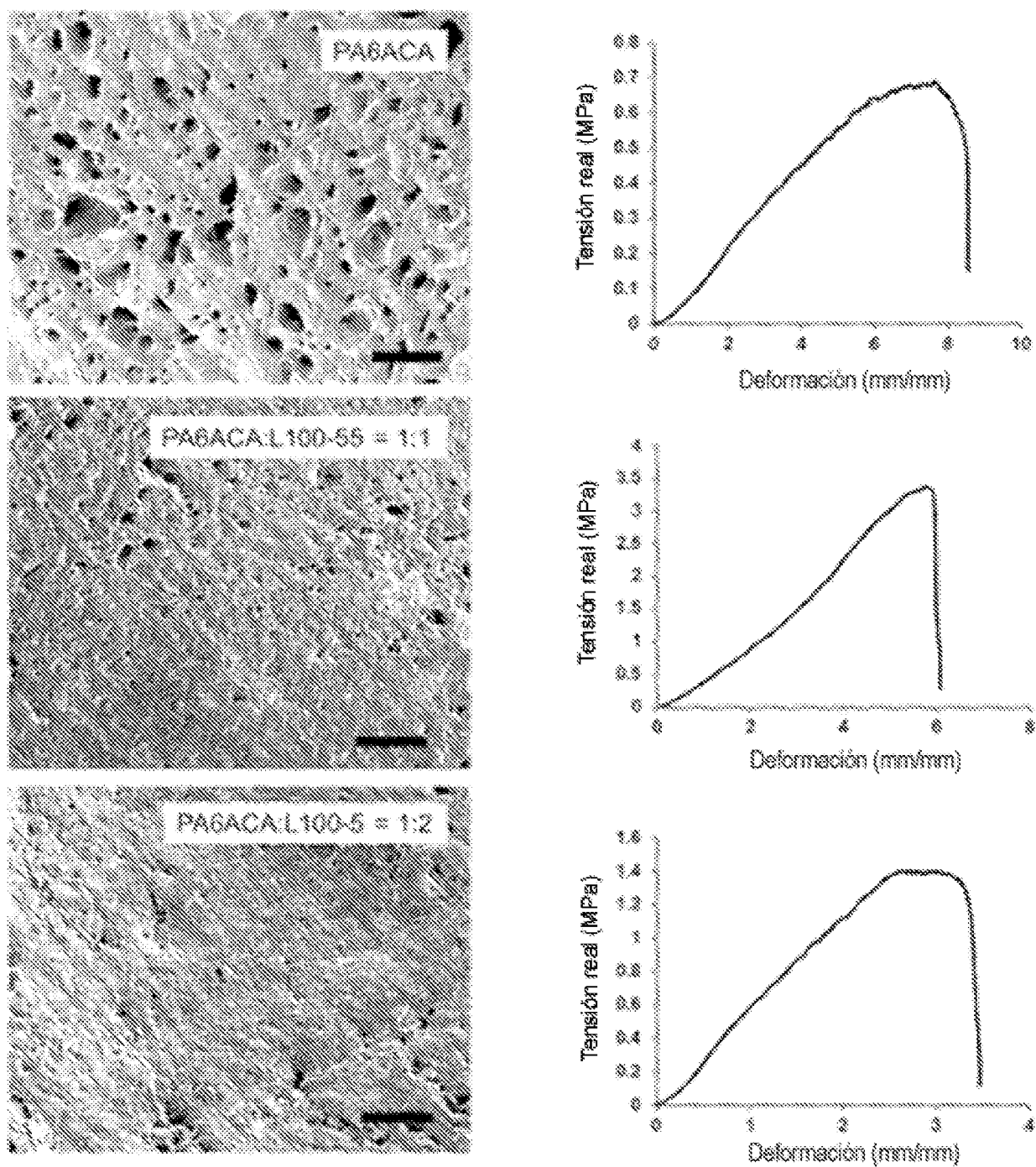


FIG. 9A

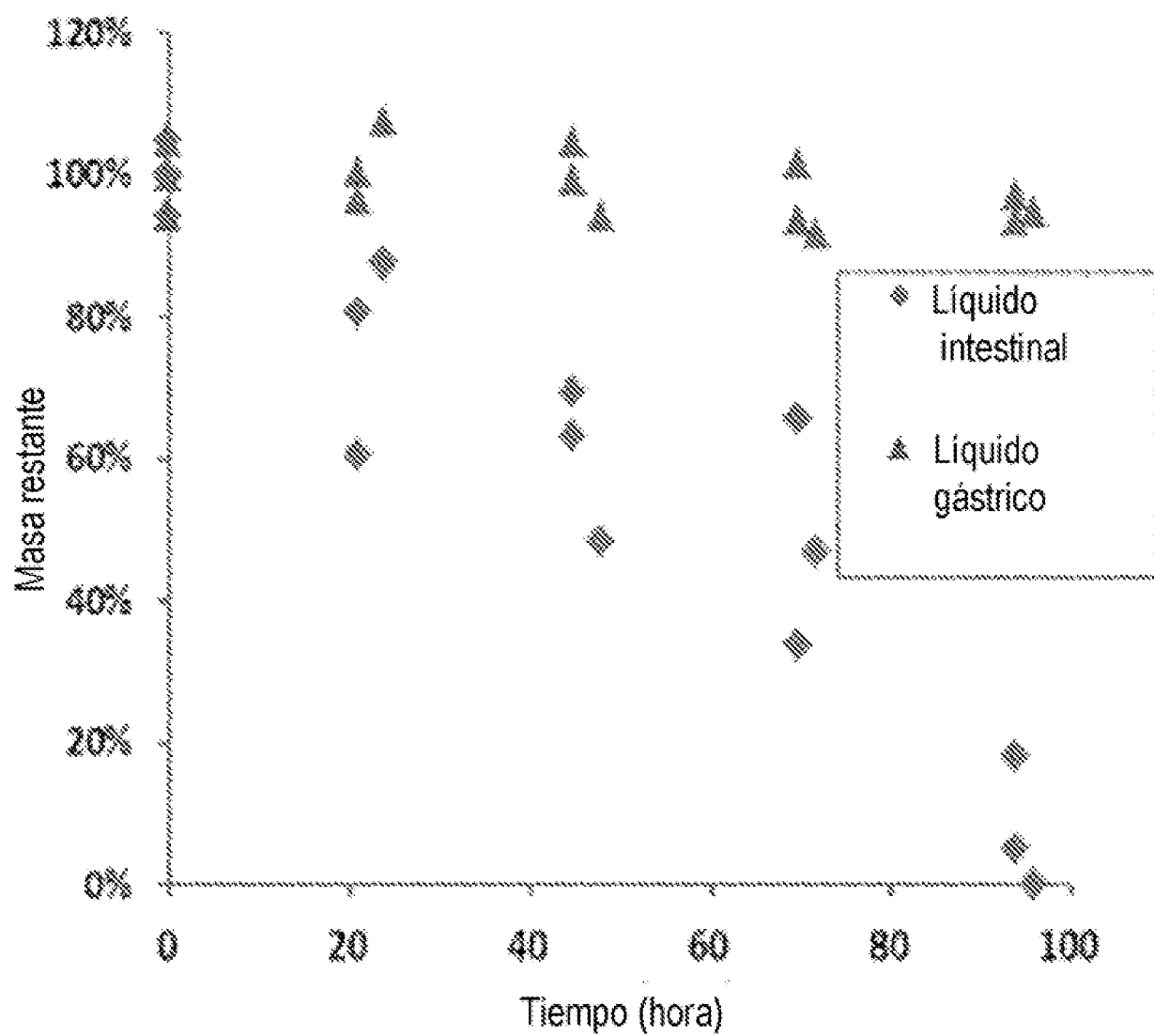


FIG. 9B

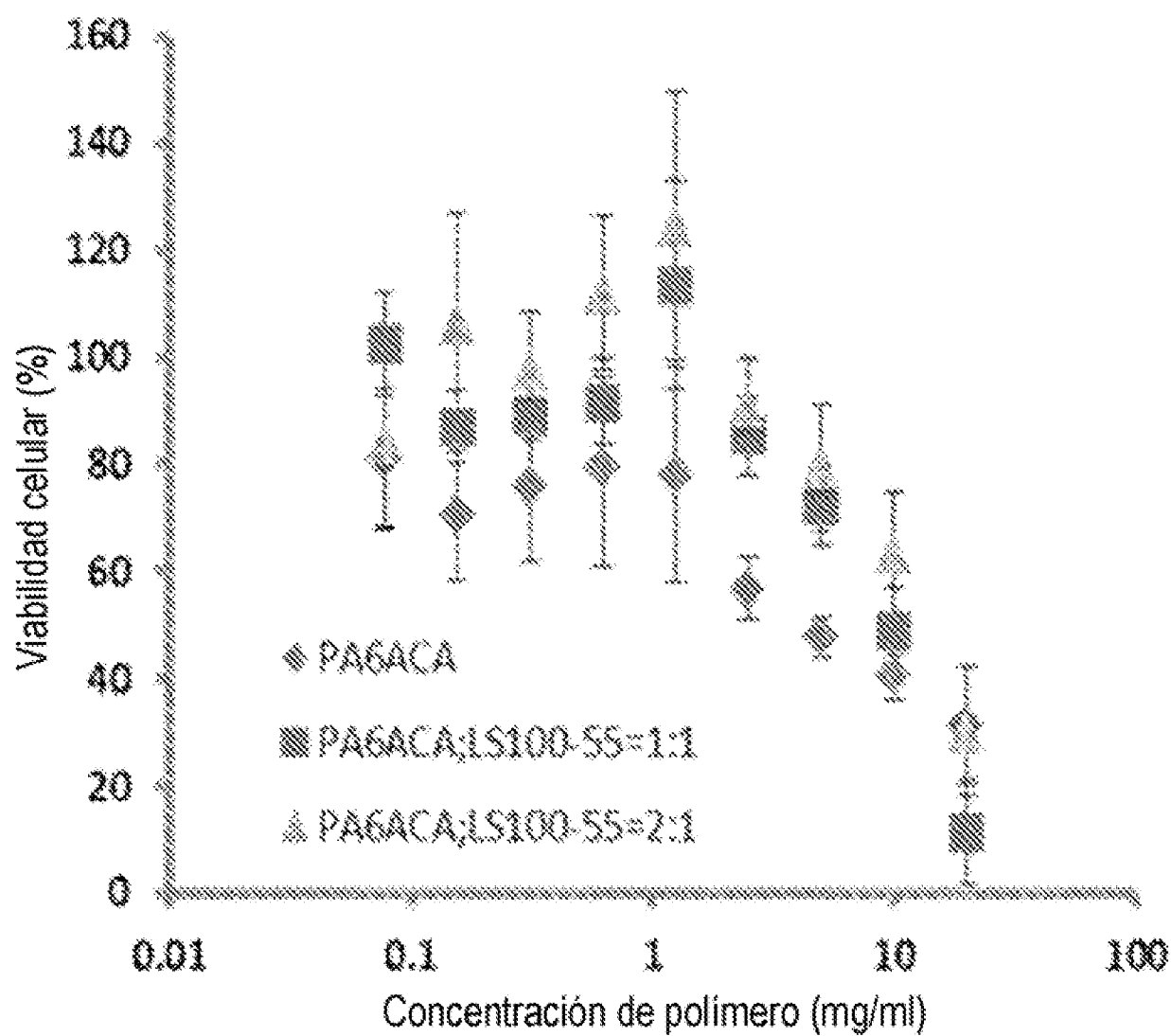


FIG. 9C

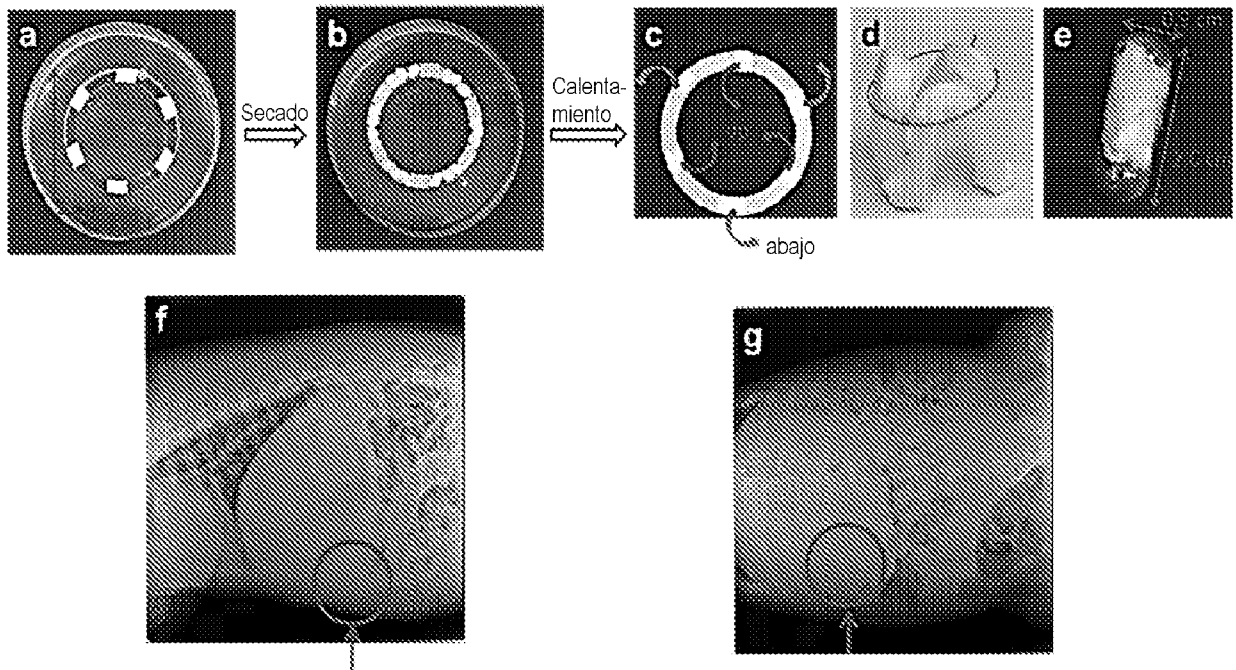


FIG. 10

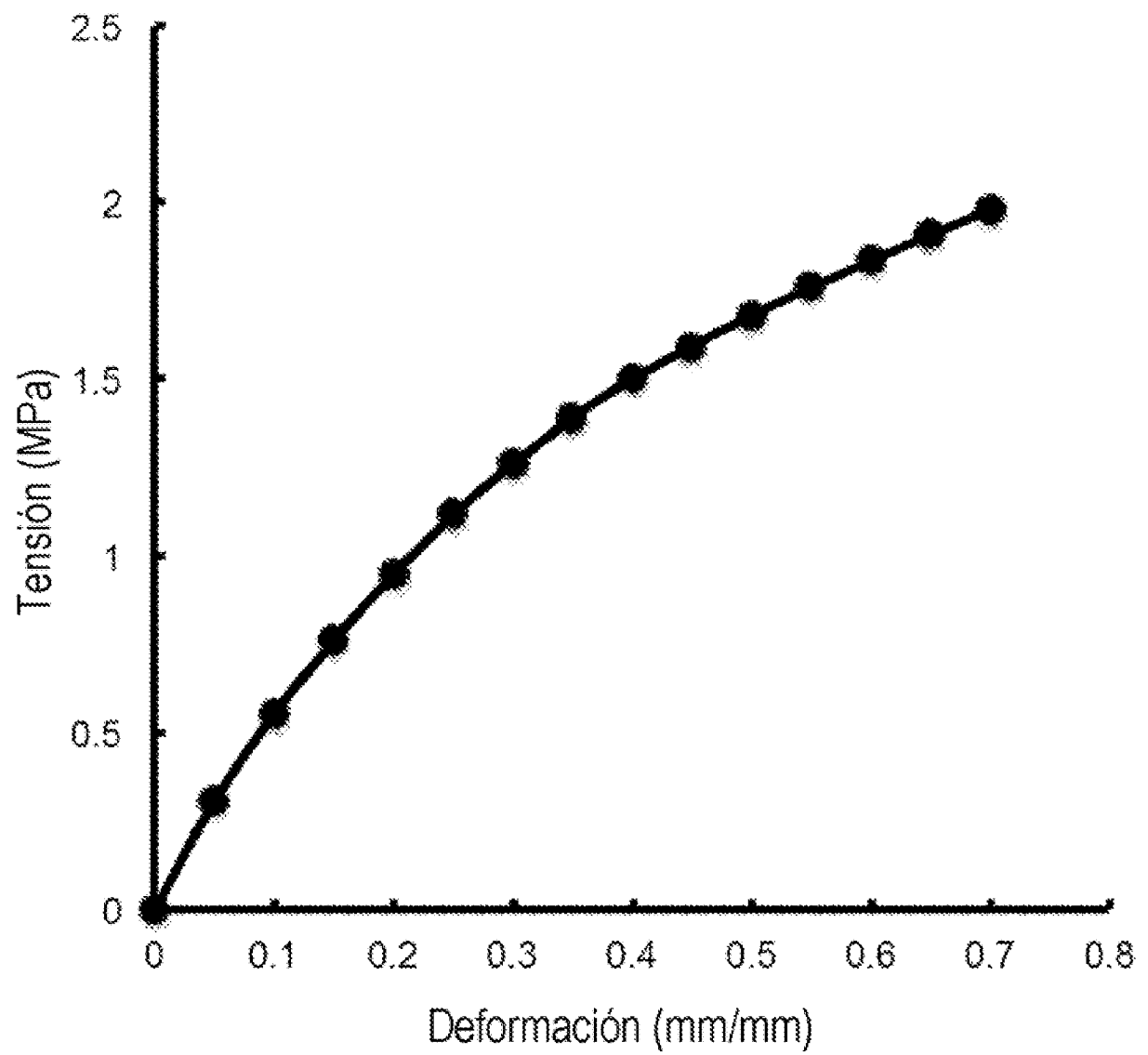


FIG. 11A

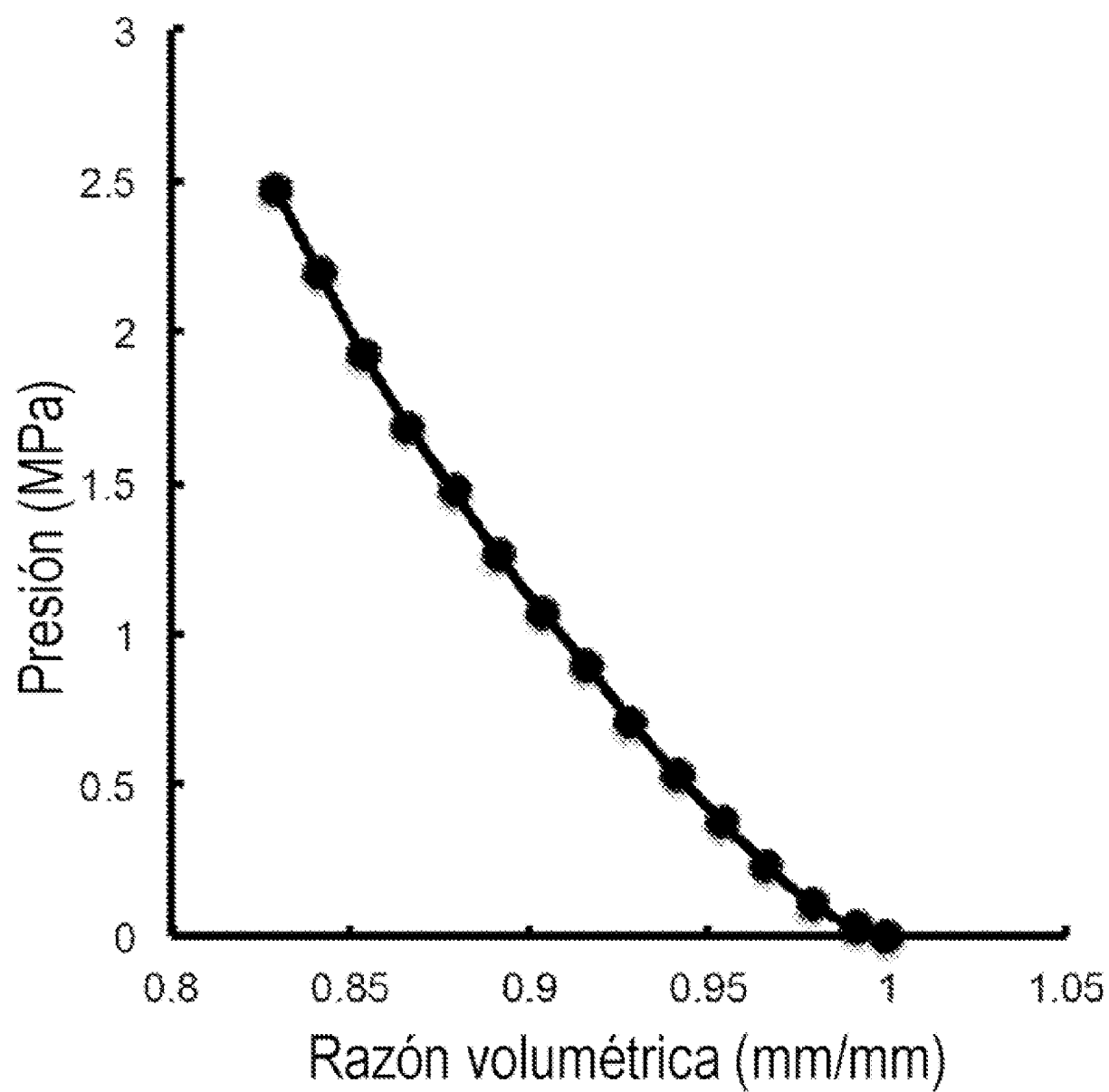


FIG. 11B

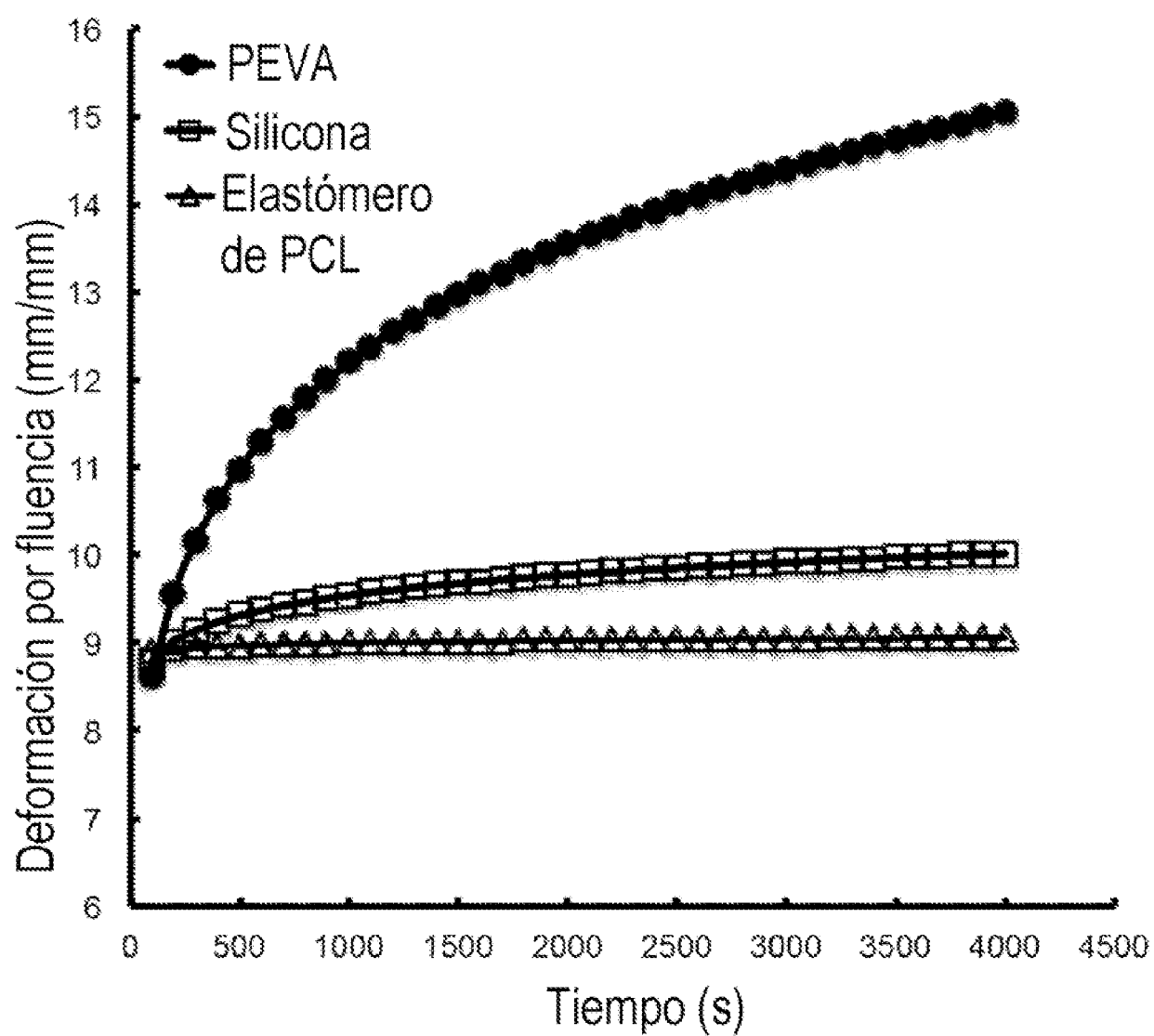


FIG. 11C

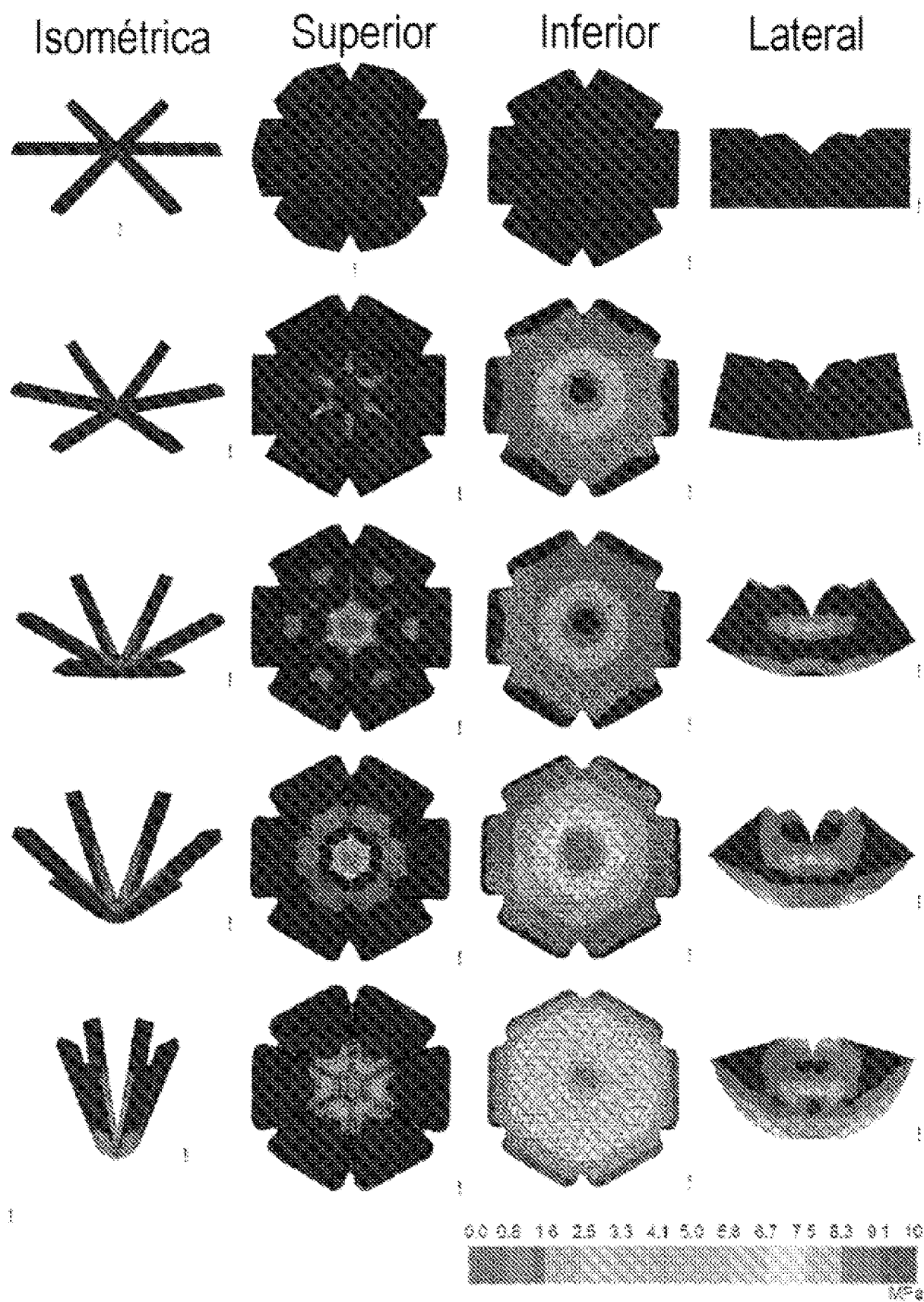


FIG. 12

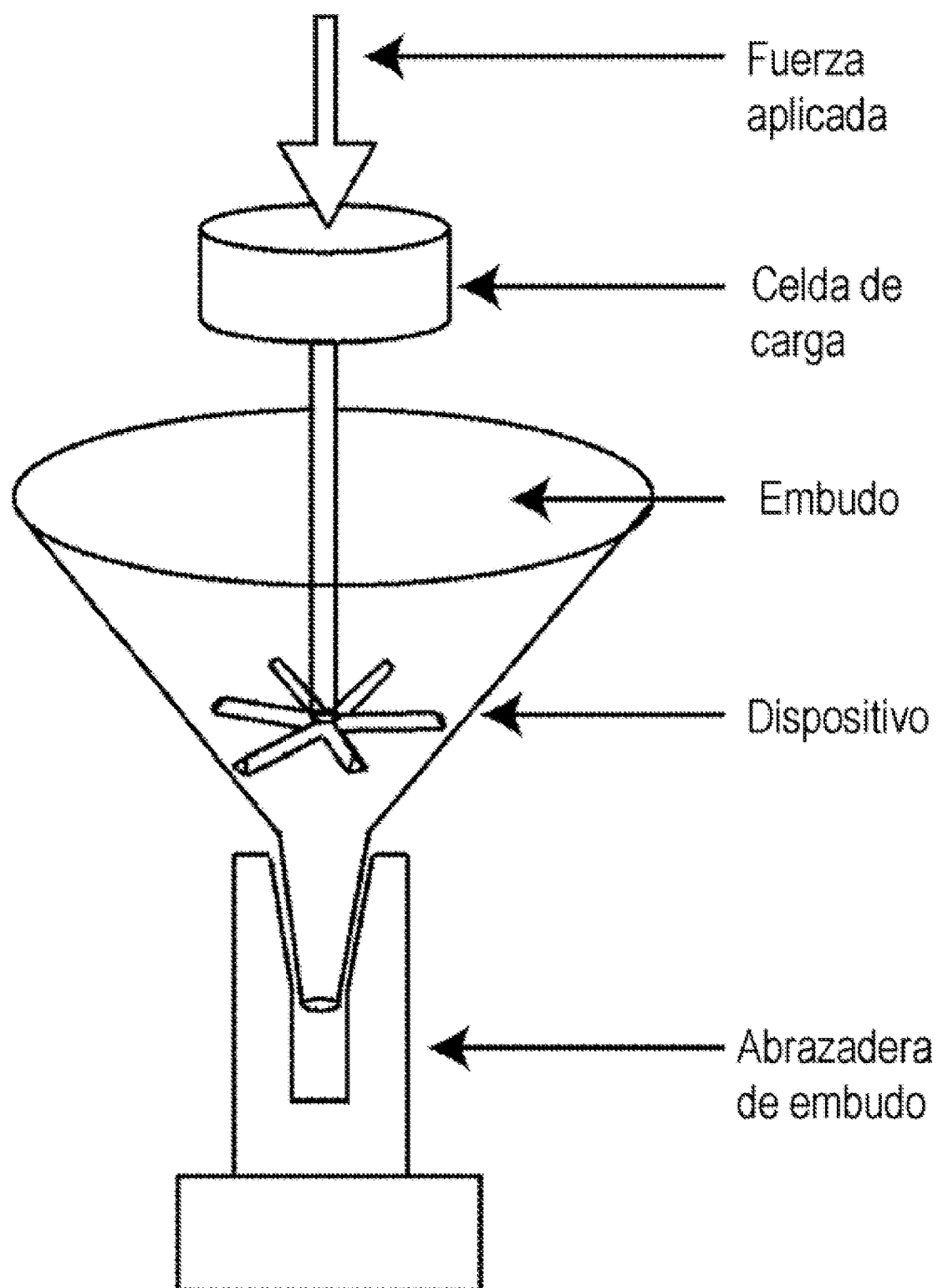


FIG. 13A

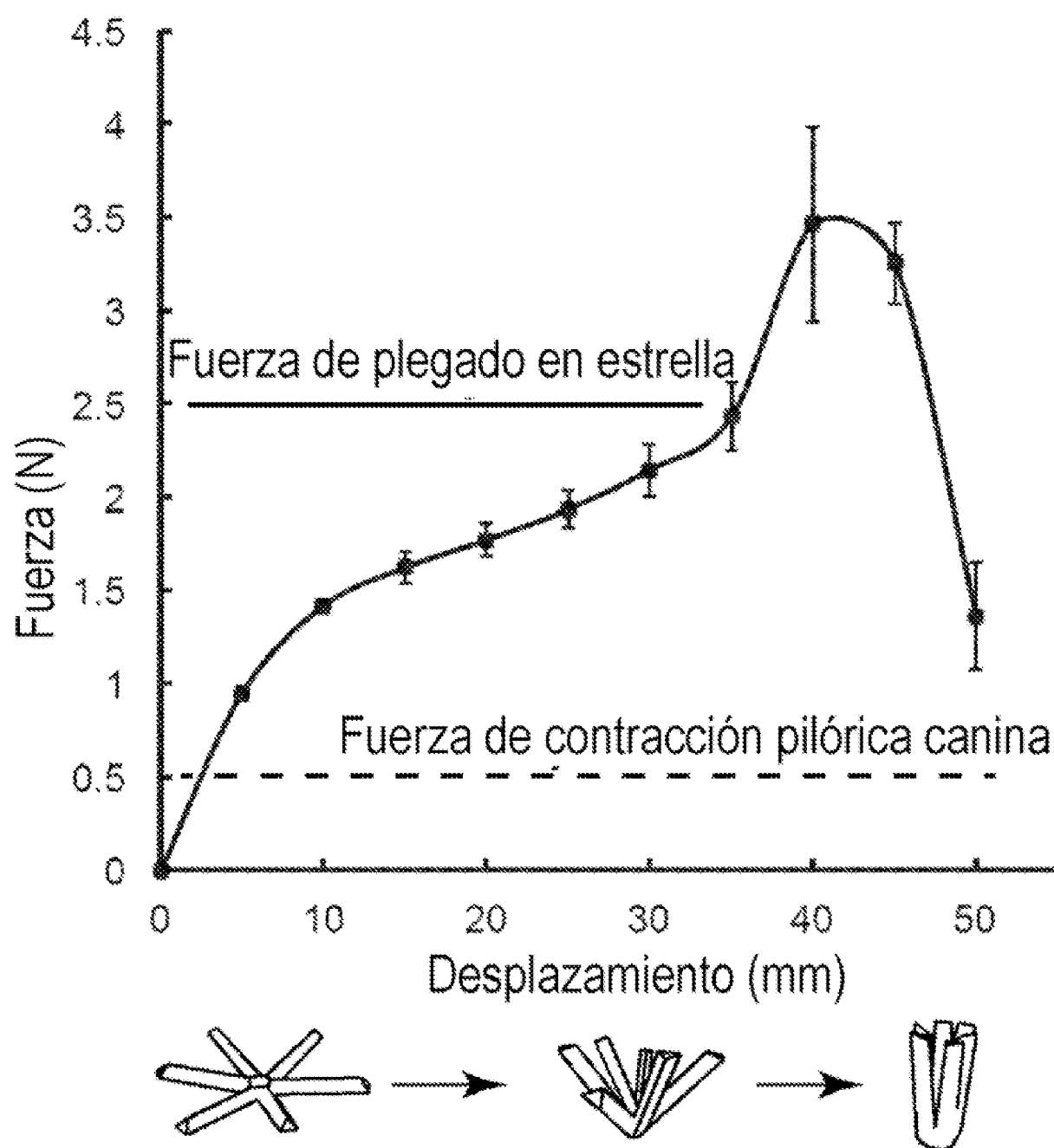


FIG. 13B

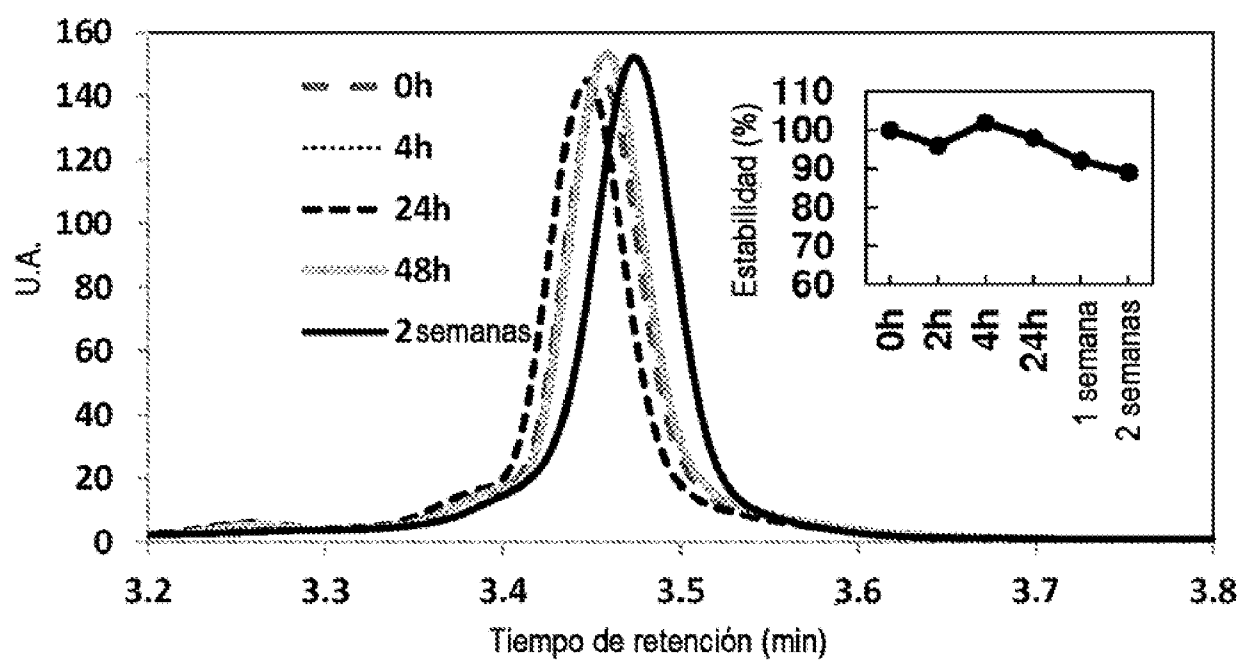


FIG. 14

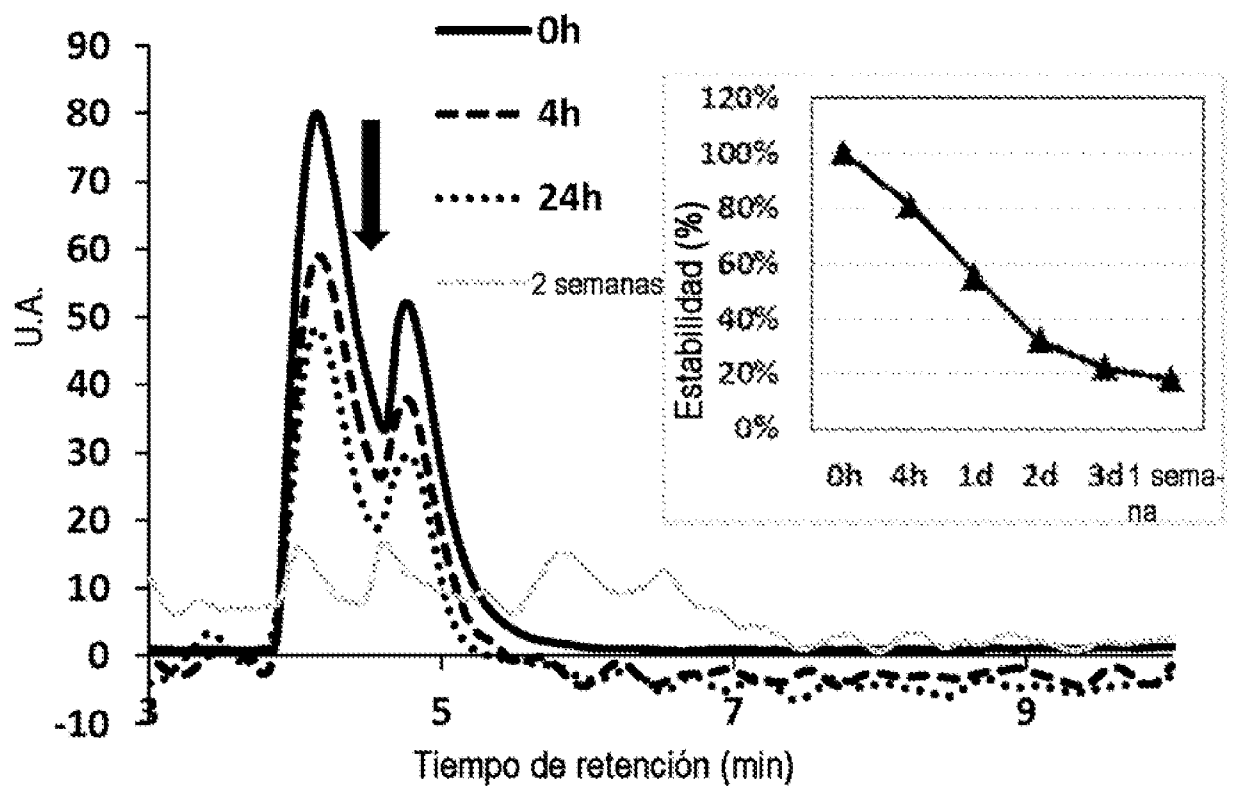


FIG. 15

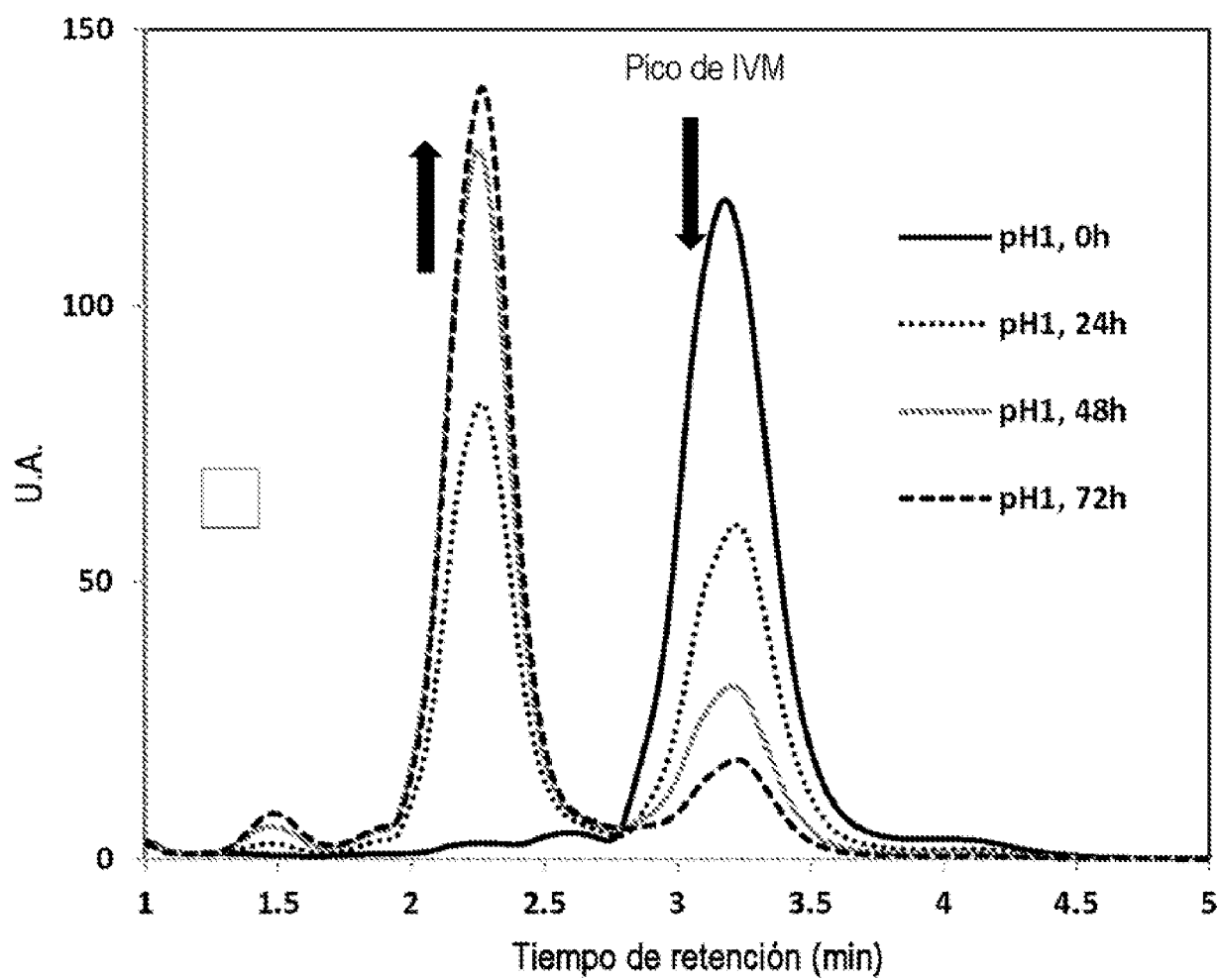


FIG. 16A

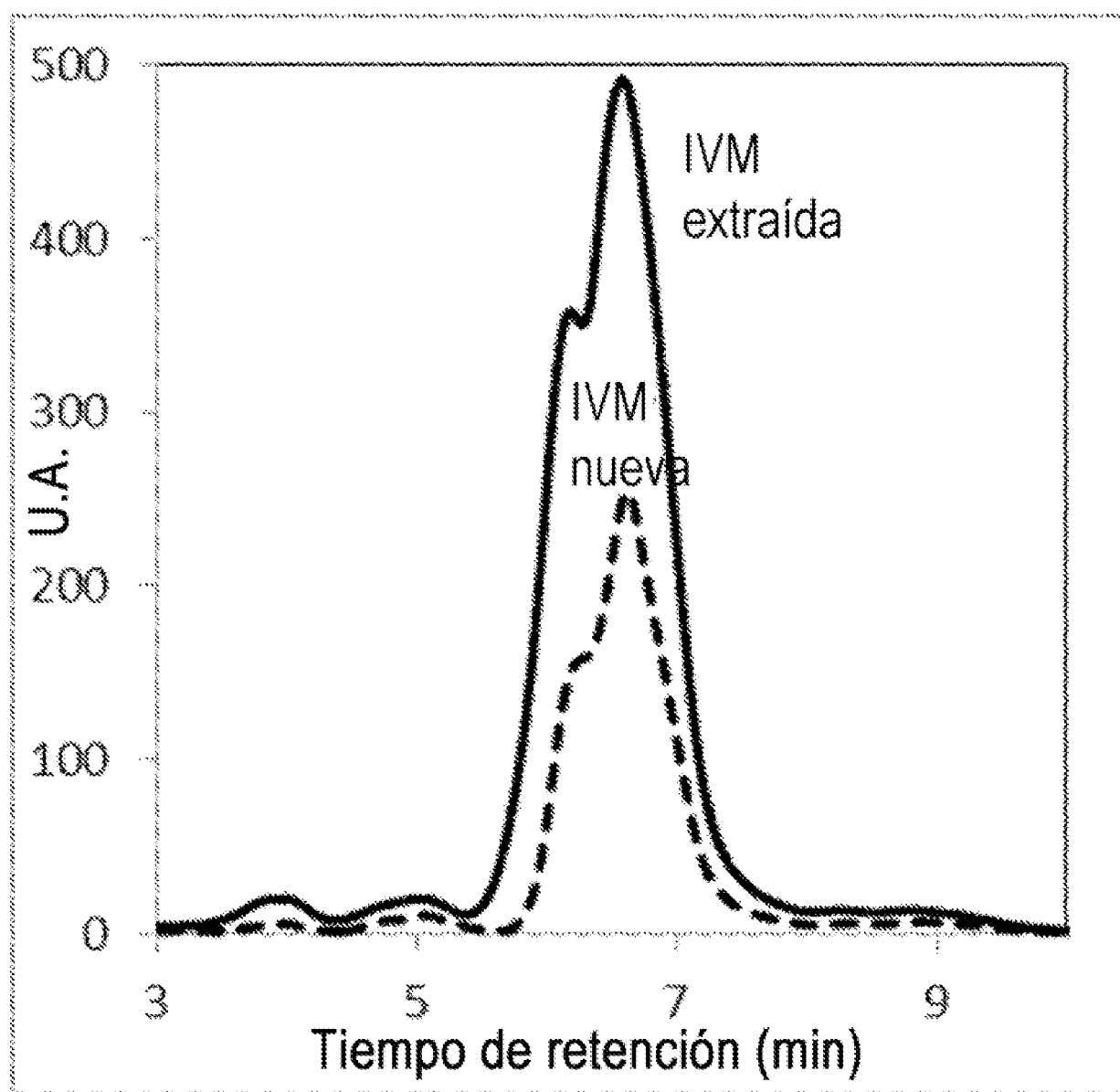


FIG. 16B

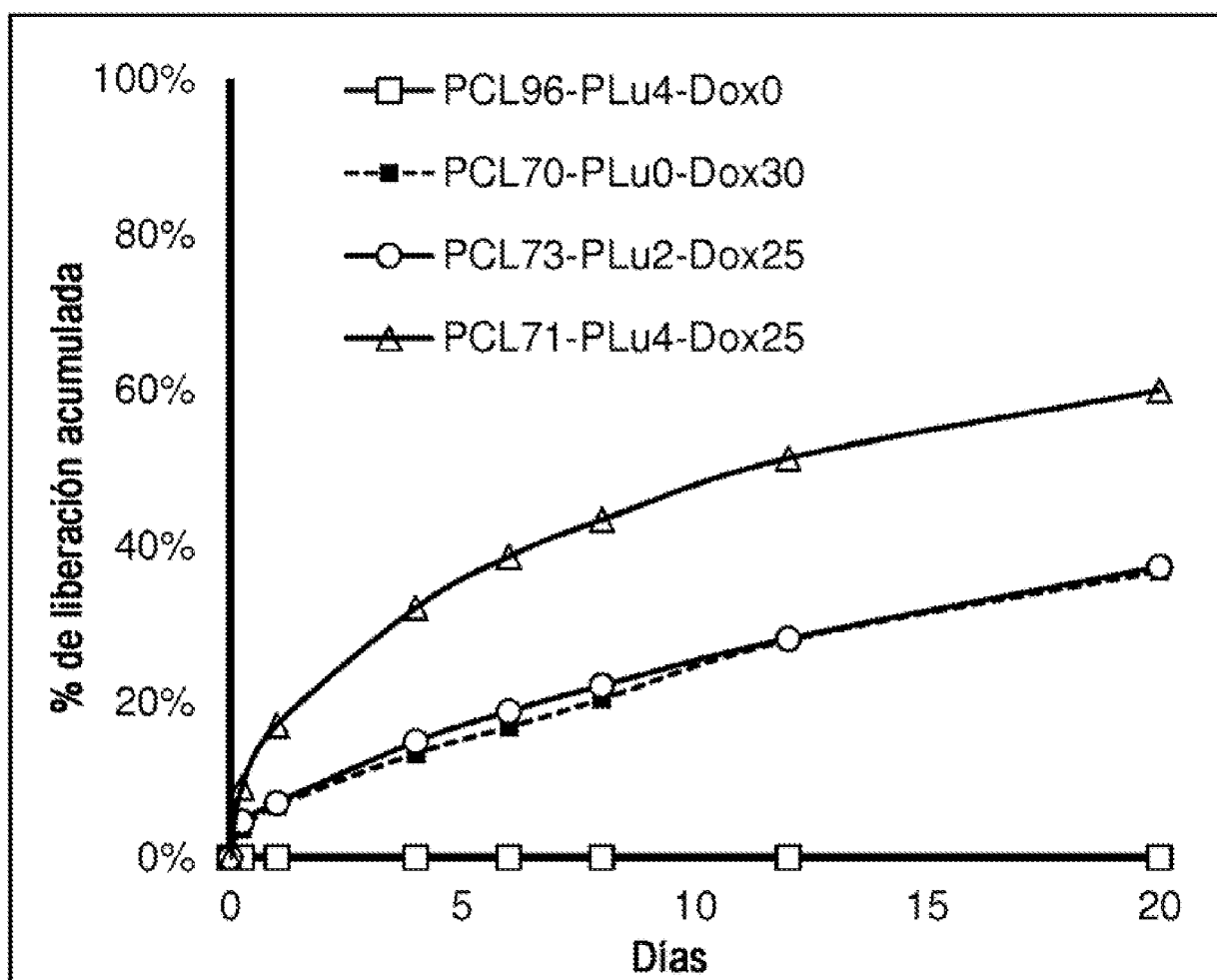


FIG. 17A

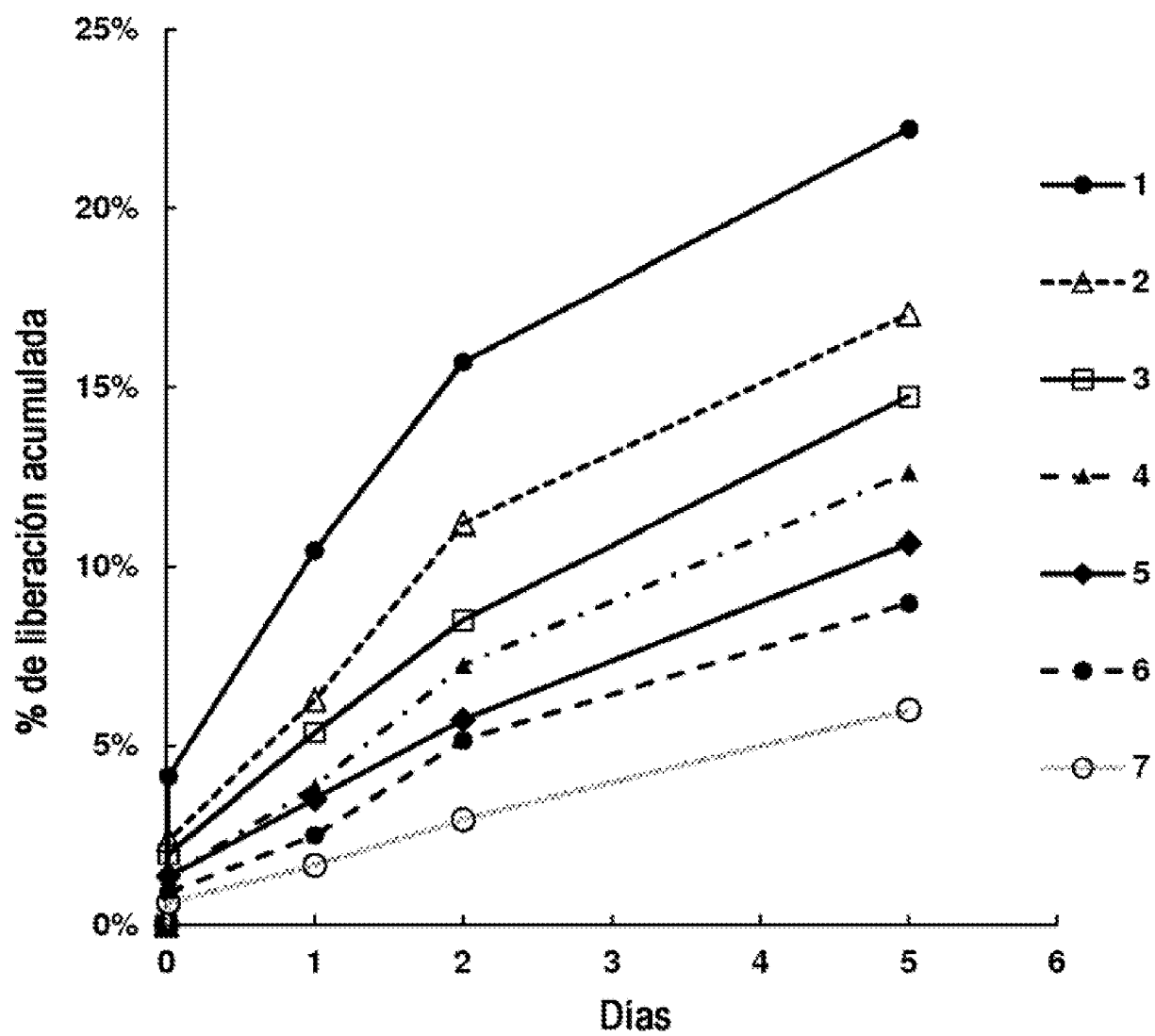


FIG. 17B

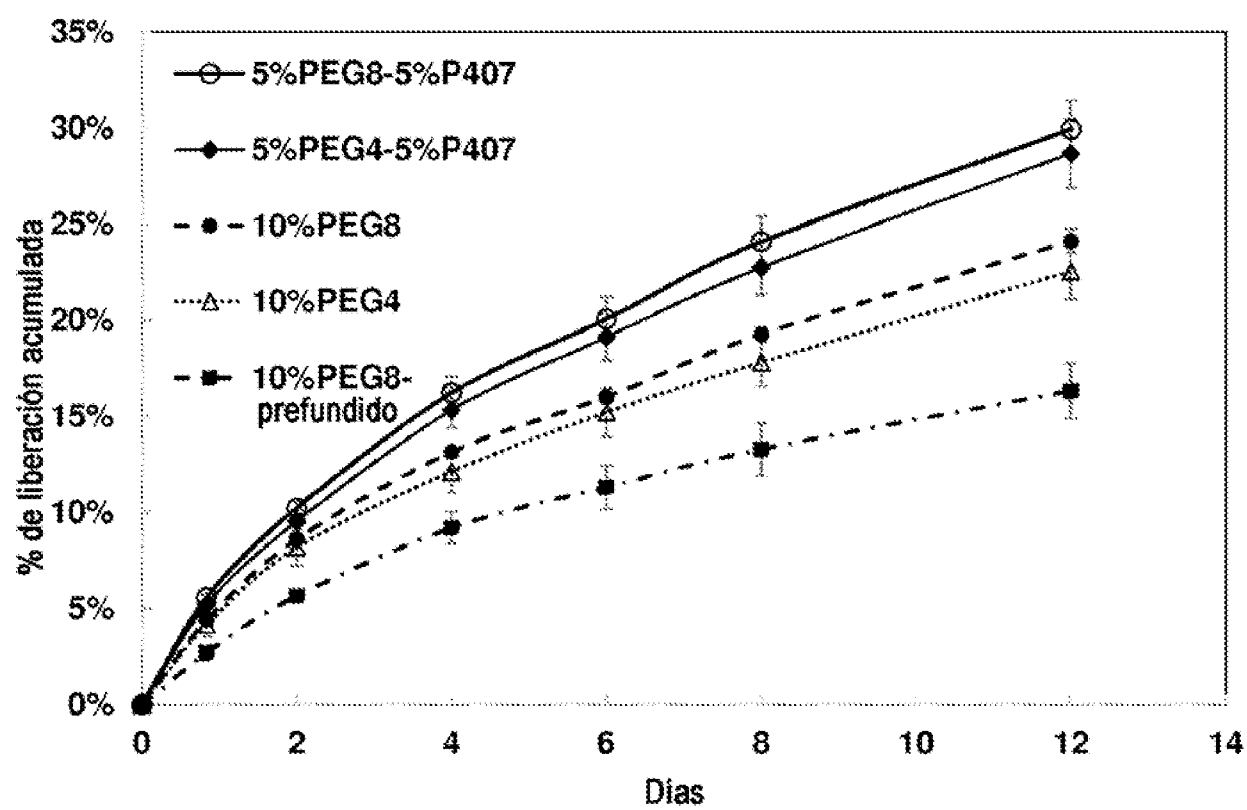


FIG. 17C

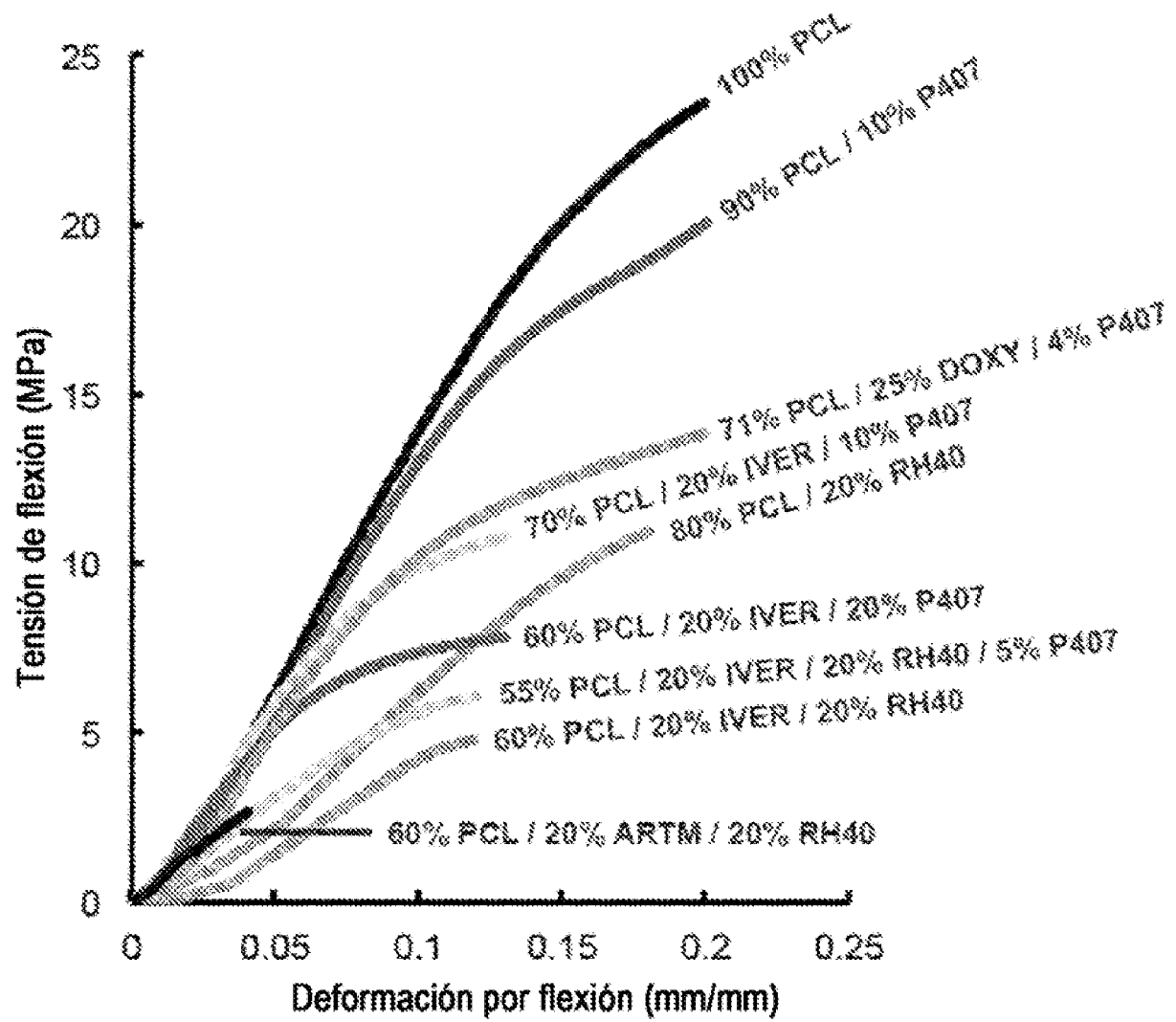


FIG. 18

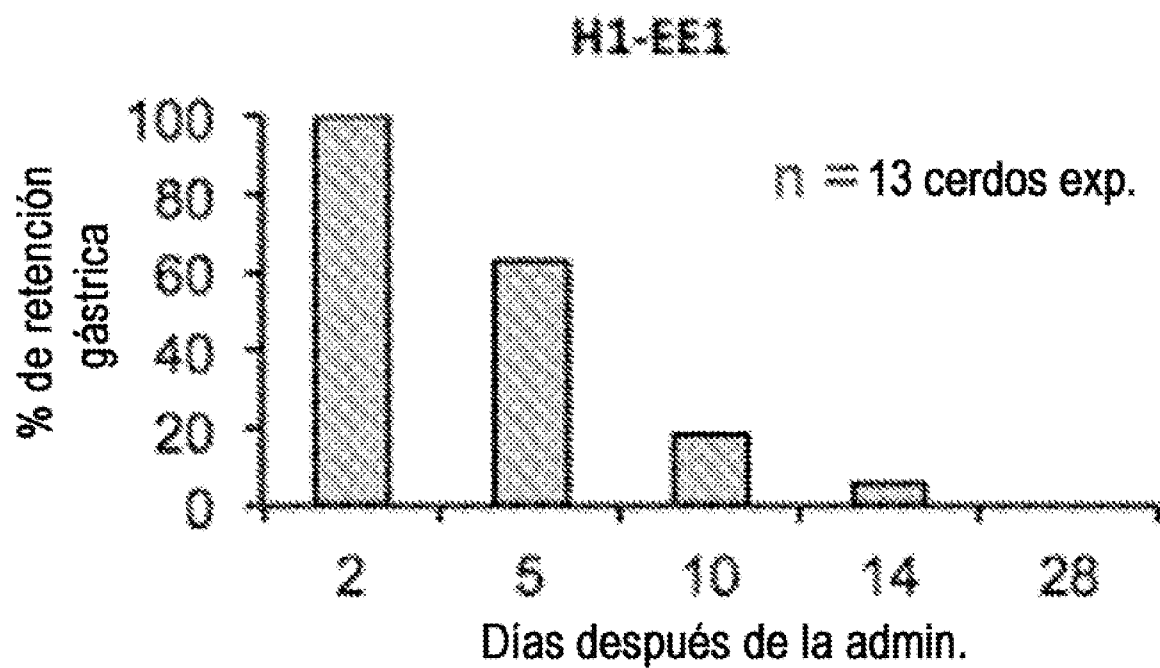


FIG. 19

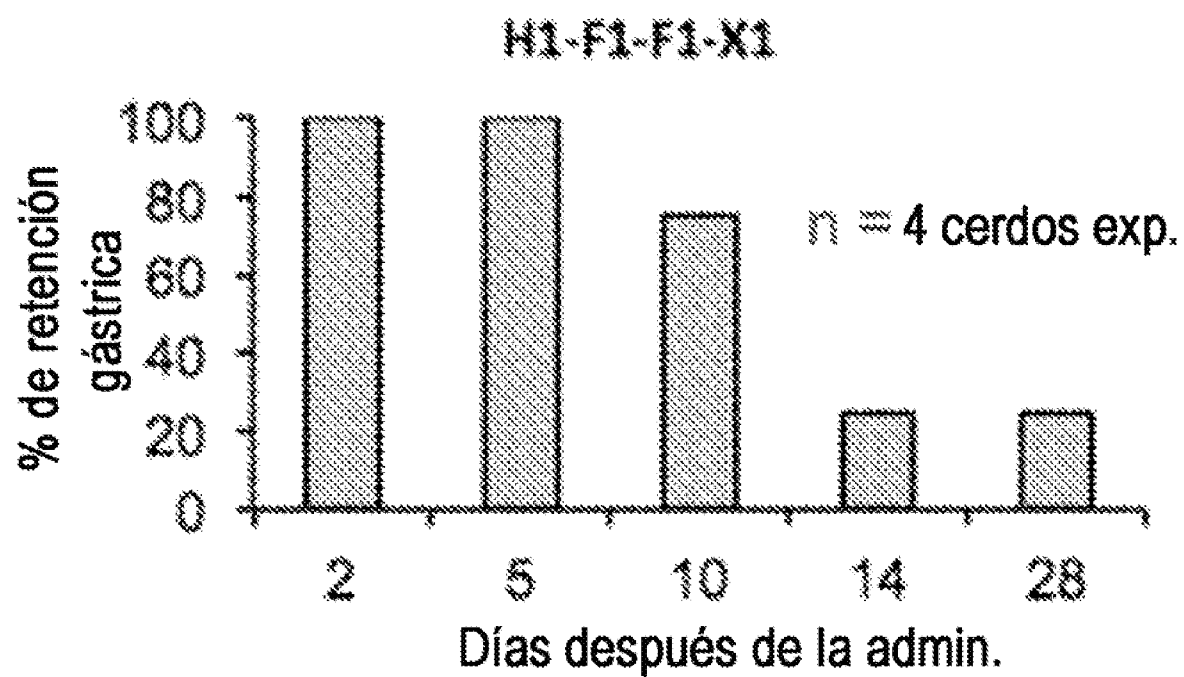


FIG. 20

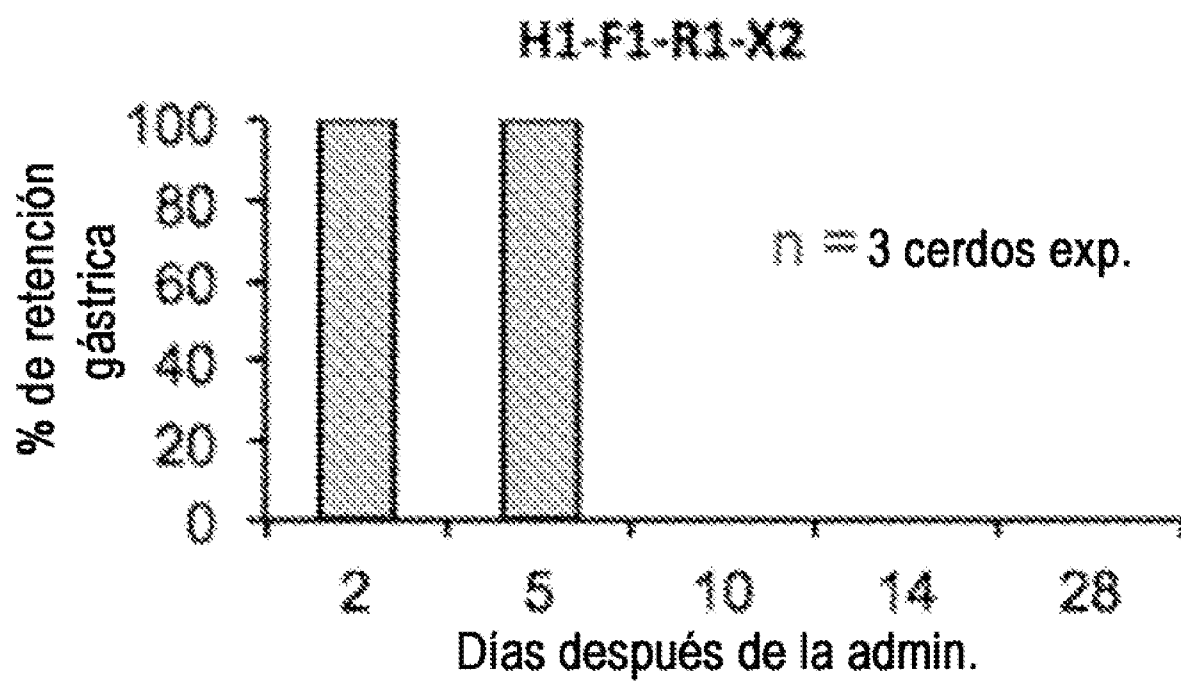


FIG. 21

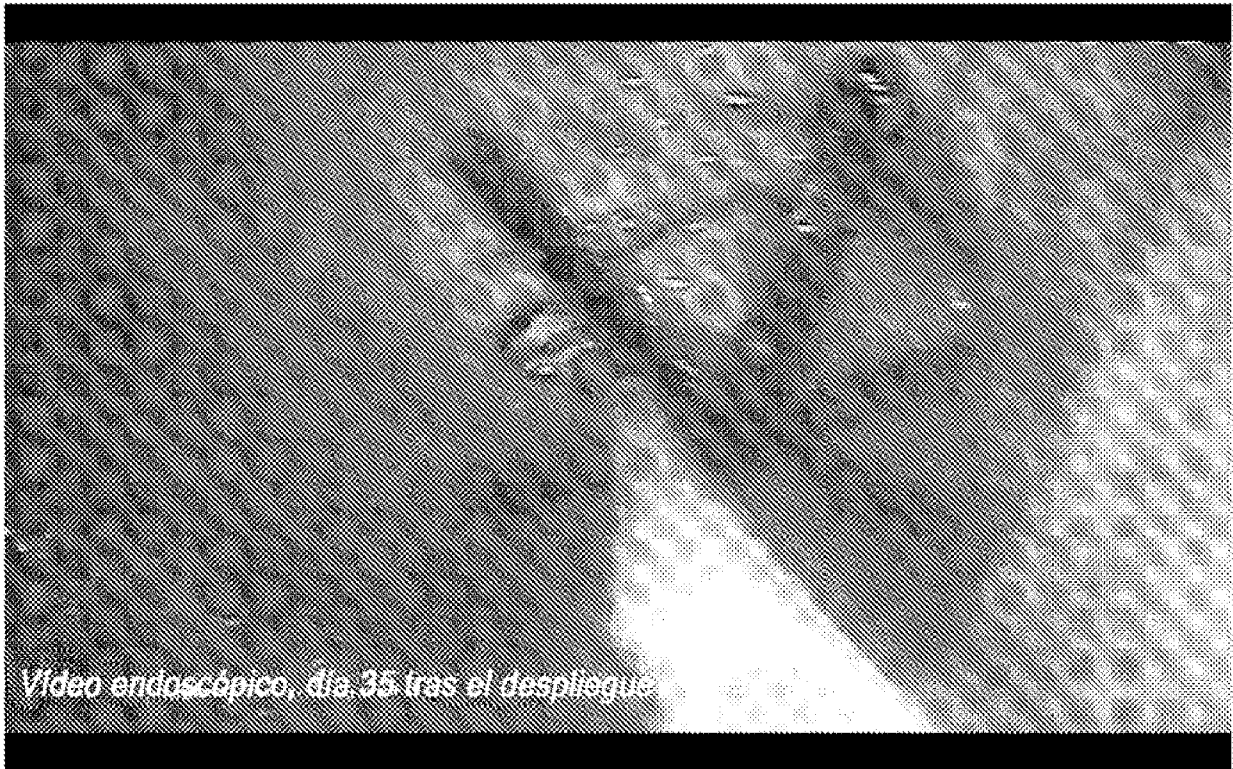


FIG. 22

Risperidona

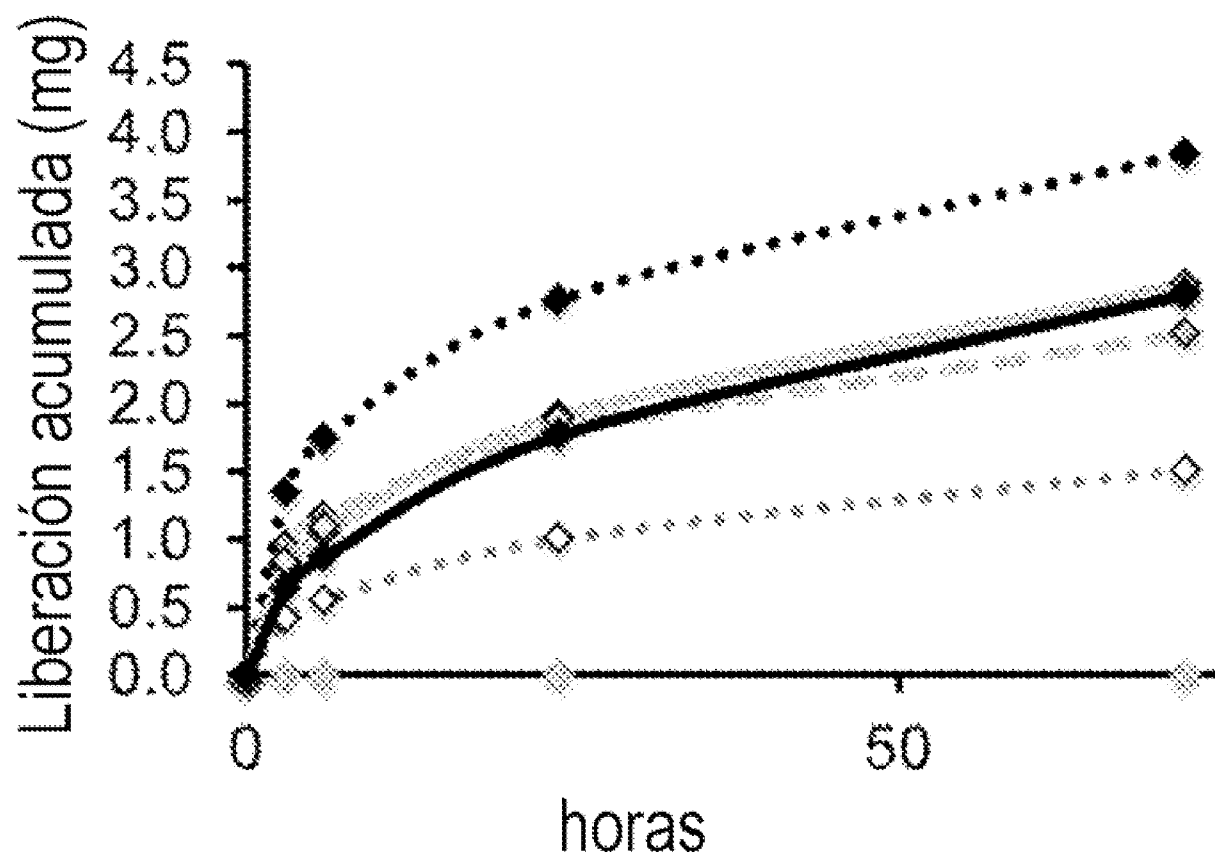


FIG. 23

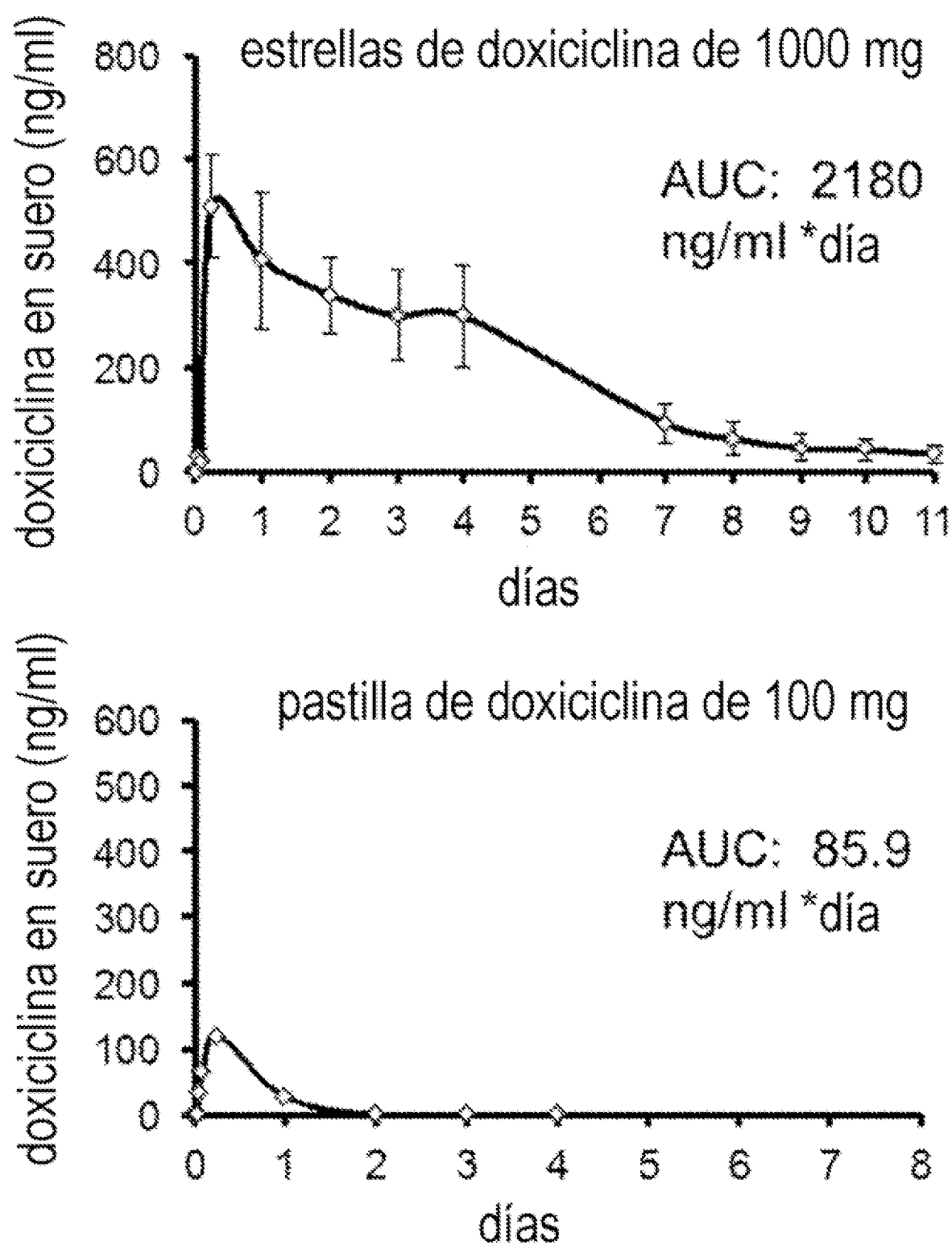


FIG. 24

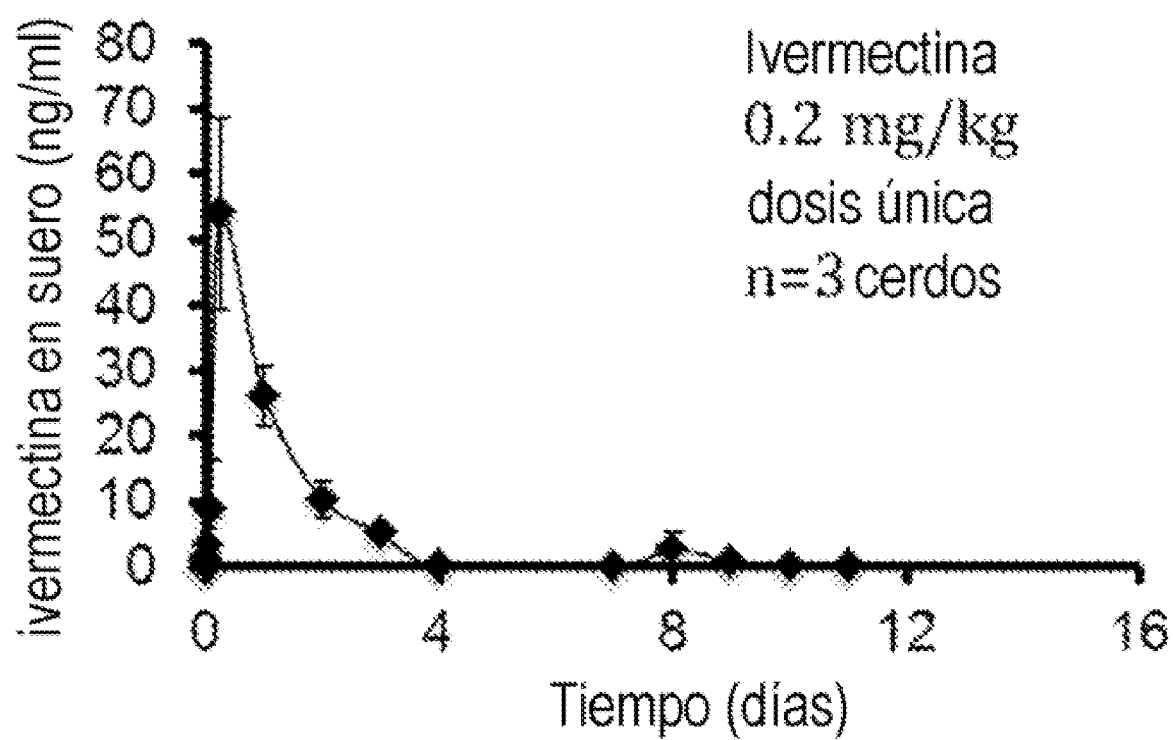


FIG. 25A

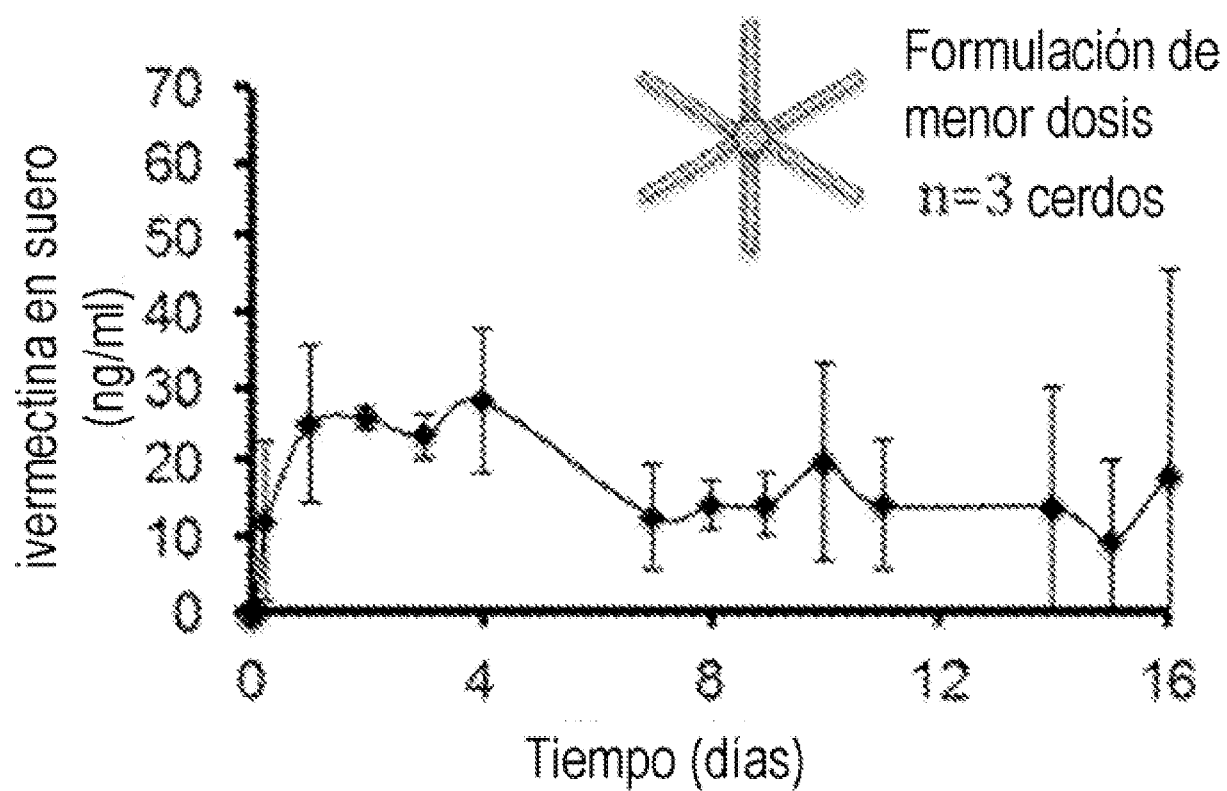


FIG. 25B

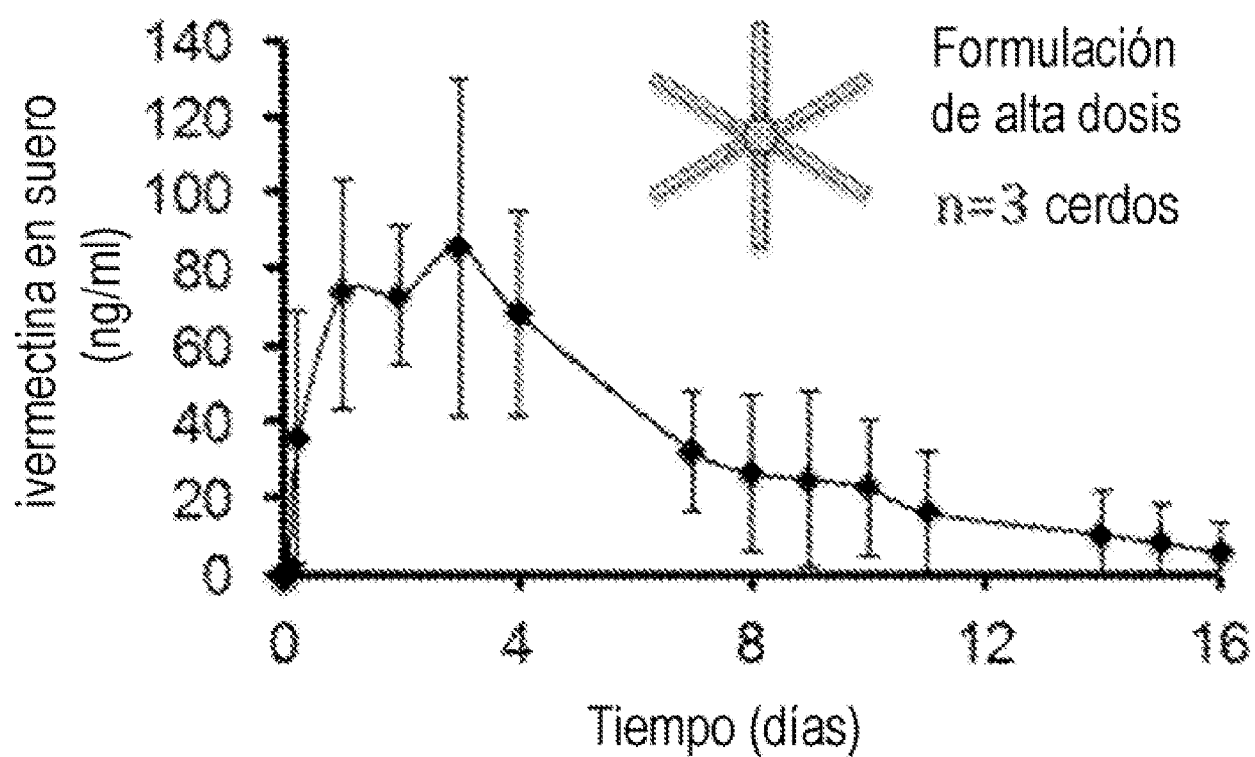


FIG. 25C

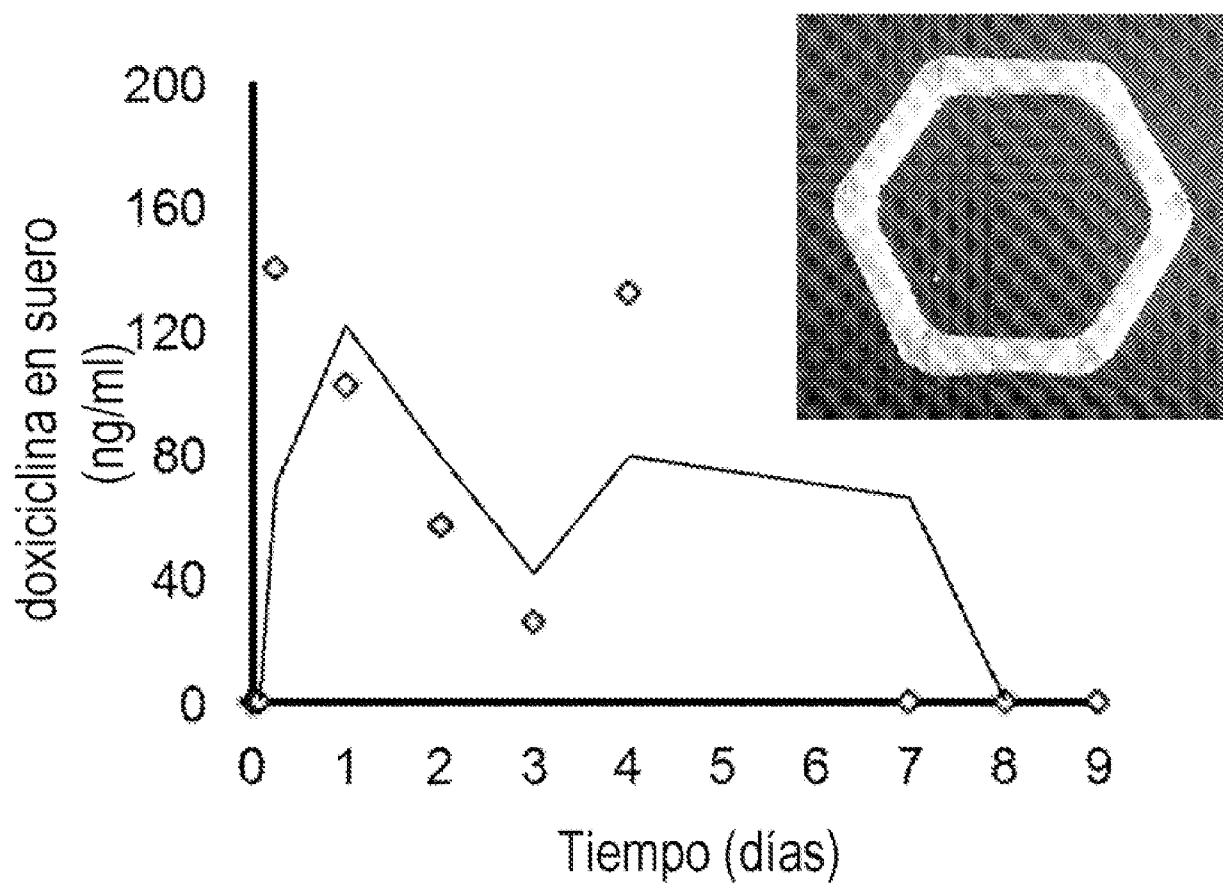


FIG. 26