

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 832 524**

51 Int. Cl.:

A61F 2/82 (2013.01)

A61M 27/00 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

A61F 2/04 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2011 PCT/US2011/046843**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12019155**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2011 E 11815399 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2020 EP 2600800**

54 Título: **Dispositivo y kit de administración de fármacos para endoprótesis ureteral**

30 Prioridad:

05.08.2010 US 371139 P

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

10.06.2021

73 Titular/es:

**TARIS BIOMEDICAL LLC (100.0%)
113 Hartwell Ave
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**HUTCHINS, III, BURLEIGH, M.;
LARRIVEE-ELKINS, CHERYL;
LEE, HEEJIN y
BOYKO, JIM**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 832 524 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

Dispositivo y kit de administración de fármacos para endoprótesis ureteral

5 **Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/371.139, presentada el 5 de agosto de 2010.

10 **Antecedentes**

Las endoprótesis ureterales se usan comúnmente para el tratamiento de enfermedades y afecciones renales, como cálculos renales. Una vez implantada, la endoprótesis se extiende a través del uréter desde el riñón hasta la vejiga, manteniendo la permeabilidad del uréter y permitiendo el drenaje. La colocación de una endoprótesis ureteral a menudo provoca efectos secundarios para el paciente, como dolor de vejiga, malestar, urgencia urinaria o frecuencia urinaria. Actualmente, estos efectos secundarios se tratan con terapias orales, como narcóticos, alfabloqueantes y antimuscarínicos. La eficacia es variable y se producen efectos secundarios que limitan el tratamiento. Se han empleado algunas endoprótesis ureterales recubiertas con fármaco para la administración local de fármacos, pero tales endoprótesis conocidas generalmente tienen una carga útil de fármaco relativamente pequeña y no pueden administrar una cantidad eficaz de fármaco de manera controlada durante un período de tiempo prolongado.

Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 7.862.552 de McInryre et al. divulga una endoprótesis ureteral que tiene una región de elución de fármaco. La región de elución de fármaco comprende un fármaco contenido dentro de una matriz polimérica. Aunque tales endoprótesis ureterales de elución de fármacos han demostrado algunas mejoras en la reducción del dolor asociado con el uso de la endoprótesis ureteral en un subconjunto de poblaciones de pacientes, en los ensayos clínicos, una de estas endoprótesis liberadoras de fármacos "no demostró una clara ventaja en la reducción del número de contactos médicos no programados, extracciones tempranas de endoprótesis, cambios en la medicación para el dolor o el dolor evaluado por el paciente [Visual Analog Score]. Ver A Novel Drug Eluting Ureteral Endoprótesis: A Prospective, Randomized, Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of Ketorolac Loaded Ureteral Endoprótesis; The Journal of Urology; marzo de 2010; 183: 1037-43. La US 2009/187254 A1 divulga dispositivos urológicos implantables, que se adaptan a liberar uno o más agentes urológicamente beneficiosos en cantidades farmacéuticamente eficaces.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar endoprótesis ureterales mejoradas y métodos para tratar el dolor y otros efectos secundarios asociados con la implantación de una endoprótesis ureteral en pacientes. También sería deseable administrar un fármaco a la vejiga para cualquier otro propósito de tratamiento junto con el despliegue de una endoprótesis ureteral en un paciente.

40 **Sumario**

Se proporcionan dispositivos de endoprótesis ureteral que tienen capacidades de administración de fármacos mejoradas. En un aspecto, se proporciona un dispositivo médico implantable que comprende las características de la reivindicación 1.

También se describe un método (que no es parte de la invención) para administrar un fármaco desde un dispositivo de endoprótesis ureteral. El método incluye implantar un dispositivo de endoprótesis ureteral en un uréter de un paciente, el dispositivo de endoprótesis ureteral incluyendo un componente de administración de fármacos que comprende una carcasa de fármaco que define un depósito de fármaco que contiene un fármaco; y liberar el fármaco del componente de administración de fármacos al cuerpo del paciente.

También se describen métodos (que no son parte de la invención) para tratar uno o más efectos secundarios asociados con la colocación de la endoprótesis ureteral en el cuerpo. El método incluye implantar un dispositivo de endoprótesis ureteral en un uréter de un paciente, el dispositivo de endoprótesis ureteral incluyendo un componente de administración de fármacos que comprende una carcasa de fármaco que define un depósito de fármaco que contiene un fármaco; y liberar el fármaco desde el dispositivo de endoprótesis ureteral al paciente. El fármaco puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste de: un agente anestésico local, un antimuscarínico, un alfabloqueante, un narcótico, fenazopiridina y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, se proporciona un kit de procedimiento médico de acuerdo con la reivindicación 13.

Breve descripción de los dibujos

Las FIGS. 1-7 ilustran varios ejemplos de realizaciones de dispositivos de endoprótesis ureterales configurados

para la administración de fármacos.

La FIG. 8 ilustra el despliegue de un dispositivo de endoprótesis ureteral sobre un alambre guía.

La FIG. 9 ilustra una realización de una parte de administración de fármacos de un dispositivo de endoprótesis ureteral, la parte de administración de fármacos teniendo una luz de alambre guía para desplegar el dispositivo de endoprótesis ureteral sobre un alambre guía.

La FIG. 10 es una vista en planta de una realización de una parte de administración de fármacos unida a una endoprótesis para su despliegue.

La FIG. 11 es una vista en planta de una realización de una parte de administración de fármacos.

La FIG. 12 es una vista en planta de la parte de administración de fármacos mostrada en la FIG. 11, que ilustra la parte de administración de fármacos dentro de un instrumento de despliegue.

La FIG. 13 es una vista en sección transversal de la parte de administración de fármacos mostrada en la FIG. 11, tomada a lo largo de la línea 3-3 de la FIG. 11.

La FIG. 14 es una ilustración que muestra el tamaño de una realización de una parte de administración de fármacos en comparación con una aproximación de la región del triángulo de la vejiga.

La FIG. 15 ilustra ejemplos de formas para una estructura de retención de una parte de administración de fármacos.

La FIG. 16 ilustra ejemplos de configuraciones para partes de administración de fármacos que tienen por lo menos una parte de depósito de fármaco y una parte de estructura de retención.

Descripción detallada

En la presente se describen realizaciones de un dispositivo de endoprótesis ureteral implantable configurado para la administración de fármacos. El dispositivo de endoprótesis ureteral puede implantarse en un uréter con sus dos partes extremas opuestas que residen en el riñón y la vejiga. Una vez implantado, el dispositivo de endoprótesis ureteral mantiene abierto el uréter y puede comunicar líquido (por ejemplo, orina) desde el riñón a la vejiga. El dispositivo también administra el fármaco a nivel local o regional, como la vejiga, el riñón o el uréter. También se divulgan métodos de administración local de fármaco.

El dispositivo de endoprótesis ureteral generalmente incluye una parte de endoprótesis ureteral y una parte de administración de fármacos. La parte de endoprótesis del dispositivo está dimensionada y conformada para extenderse a través del uréter desde el riñón hasta la vejiga. La endoprótesis incluye un cuerpo central alargado y dos extremos opuestos, que incluyen un extremo que reside en la vejiga y un extremo que reside en el riñón. Cuando se implanta la endoprótesis, el extremo que reside en el riñón se coloca en el riñón y el extremo que reside en la vejiga se coloca en la vejiga, con el cuerpo central extendiéndose a través del uréter entre los dos extremos. Cada uno de los extremos puede estar asociado con una abertura que está en comunicación fluida con una luz interna en el cuerpo central alargado. Las aberturas y la luz interna permiten que el líquido (por ejemplo, orina) fluya desde el riñón a través del uréter hasta la vejiga.

Los extremos del dispositivo de endoprótesis ureteral pueden tener una variedad de configuraciones. En algunas realizaciones, los extremos son rectos. En otras realizaciones, uno o ambos extremos tienen configuraciones curvas o enrolladas que facilitan la retención del extremo de la endoprótesis en el cuerpo. Tales extremos curvados o enrollados se denominan comúnmente en la técnica "colas de caballo".

El dispositivo de endoprótesis también incluye por lo menos una parte de administración de fármacos asociada con la parte de endoprótesis ureteral, como con uno de los extremos de la endoprótesis. En realizaciones particulares, la parte de administración de fármacos se coloca en el extremo que reside en la vejiga para administrar el fármaco localmente a la vejiga, aunque el extremo que reside en el riñón también puede estar asociado con una parte de administración de fármaco, o ambos extremos pueden estar asociados con componentes de administración de fármacos separados, independientemente de si los extremos de la endoprótesis son rectos o de cola de caballo. La parte de administración de fármacos también puede extenderse a lo largo de todo o parte del cuerpo central de la parte de endoprótesis ureteral en algunas realizaciones.

La parte de administración de fármacos incluye generalmente una carcasa de fármaco que define un depósito de fármaco y un fármaco contenido dentro del depósito de fármaco. El término "depósito" como se usa en la presente se refiere a un espacio hueco, como una luz central o un espacio anular, limitado por lo menos en parte por una pared, adecuado para recibir una carga útil de fármaco para dispensar, por ejemplo, adecuado para ser llenado por un fármaco. La carcasa de fármaco está configurada para liberar el fármaco en el sitio de implantación. Una realización de una carcasa de fármaco, descrita brevemente, incluye un tubo flexible cargado con una fila o línea de comprimidos de fármaco sólidos. El tubo puede estar formado por un material permeable al agua de tal manera que el agua pueda entrar en el tubo para solubilizar el fármaco. El fármaco solubilizado puede liberarse mediante la acción de una bomba osmótica y/o mediante difusión. En una realización en la que el fármaco se libera mediante presión osmótica, la carcasa del fármaco incluye una abertura de liberación y el fármaco está en una forma altamente soluble en agua. Un ejemplo de combinación de tubo y fármaco contemplada para tal liberación es un tubo de silicona cargado con una forma de lidocaína altamente soluble en agua, como clorhidrato de lidocaína monohidrato. En una realización en la que el fármaco se libera por difusión, la carcasa del fármaco es permeable al

fármaco solubilizado. Un ejemplo de combinación de tubo y fármaco contemplada para tal liberación es un tubo de silicona cargado con una forma de lidocaína que tiene una baja solubilidad en agua, como base de lidocaína.

La parte de administración de fármacos puede tener una variedad de configuraciones, incluyendo una configuración descrita en una de las siguientes solicitudes de patente de Estados Unidos: Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2009-0149833; Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2010-0331770; Publicación de solicitud de Estados Unidos N° 2010-0330149, Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2011-0060309; y Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2011-0152839.

La parte de endoprótesis ureteral y la parte de administración de fármacos pueden formarse por separado y unirse entre sí, antes o después de la inserción, como con adhesivo, un imán, una sutura u otros medios de conexión. Las dos partes también pueden formarse parcial o completamente integralmente como una única unidad.

Las realizaciones particulares de la parte de administración de fármacos de la endoprótesis ureteral se ilustran en las FIGS. 1-7. Las FIGS. 1 y 2 ilustran realizaciones de dispositivos de endoprótesis ureterales 500, 520 en los que la parte de administración de fármacos 504, 522 es paralela y adyacente a la parte de endoprótesis 502 a lo largo de uno de sus extremos, como en el extremo 508 que reside en la vejiga de la parte de endoprótesis 502. El componente de administración de fármacos 504, 522 puede tender a situarse dentro (FIG. 1) o fuera (FIG. 2) del extremo de la endoprótesis cuando está en la configuración de cola de caballo. A modo de ejemplo, el extremo 508 que reside en la vejiga se muestra en una configuración de cola de caballo. Puede ser deseable que la parte de administración de fármacos se encuentre dentro del extremo de la endoprótesis para reducir el riesgo de que la parte de administración de fármacos entre en contacto con el sitio de implantación. Alternativamente, el componente de administración de fármacos puede estar en el lado de la parte de la endoprótesis (es decir, ni en el interior ni en el exterior de la parte de la endoprótesis) de tal manera que la curvatura de la parte de administración de fármacos imite sustancialmente la curvatura de cola de caballo de la parte de la endoprótesis. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos 504 puede extenderse solo a lo largo de una parte de la longitud de la parte de endoprótesis 502. Por ejemplo, la parte de administración de fármacos 504 puede extenderse solo a lo largo de la parte de cola de caballo en el extremo 506 que reside en la vejiga. Alternativamente, la parte de administración de fármacos 504 también puede extenderse a lo largo de una parte del cuerpo central alargado 506 de la parte de endoprótesis 502 como se ilustra en la FIG. 1. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos 504 puede unirse a la parte de endoprótesis 502 mediante uno o más elementos de unión, como manguitos 510 que rodean la parte de endoprótesis 502. También pueden usarse otros tipos de elementos de unión. En ciertas realizaciones, los elementos de unión (por ejemplo, los manguitos 510) pueden colocarse en localizaciones a lo largo de la longitud de la parte de administración de fármacos 504 que no bloqueen las aberturas 512 que permiten que la orina pase hacia dentro o fuera de la parte de endoprótesis 502 cuando la parte de administración de fármacos 504 está unida a la parte de endoprótesis 502 en su localización de unión pretendida (por ejemplo, en el extremo que reside en la vejiga 508 de la parte de endoprótesis 502). A continuación se describen con mayor detalle diferentes realizaciones y configuraciones para la parte de administración de fármacos 504.

Las FIGS. 3 a 7 ilustran realizaciones adicionales de dispositivos de endoprótesis ureterales en los que la parte de administración de fármacos está unida a una punta distal de la parte de endoprótesis ureteral. Por ejemplo, un extremo de la parte de administración de fármacos puede unirse a una punta distal de la parte de endoprótesis ureteral como se muestra, aunque otros puntos de la parte de administración de fármacos pueden unirse a este u otros puntos en la parte de endoprótesis ureteral.

La parte de administración de fármacos puede estar separada, puede estar espaciada, o puede incluir una parte que se extiende lejos de la parte de endoprótesis ureteral, de tal manera que la parte de administración de fármacos tenga una mayor exposición al sitio pretendido de despliegues, por ejemplo, el vejiga, como se muestra en las FIGS. 3 y 4. La parte de administración de fármacos puede moverse entre una forma de despliegue adecuada para su despliegue a través de un canal de trabajo de un instrumento de despliegue y una forma de retención, que puede estar enrollada o curvada. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos puede incluir una estructura de retención operable para hacer que el componente de administración de fármacos adopte la forma de retención después de la implantación. Por ejemplo, como se ilustra en las FIGS. 3 y 4, el dispositivo de endoprótesis ureteral 530, 540 puede incluir una parte de administración de fármacos 532, 548 que incluye una parte que se extiende alejándose de la parte de endoprótesis 534, 542. La parte de administración de fármacos 532 puede unirse a la punta distal 536 de la parte de endoprótesis 534, 542 mediante un elemento de unión, como un manguito 538 que rodea la parte de endoprótesis 534. También pueden usarse otros tipos de elementos de unión.

La parte de administración de fármacos también puede extenderse desde la endoprótesis ureteral a lo largo o desde el extremo distal de la endoprótesis, como se muestra en las FIGS. 5-6. En algunas realizaciones, la luz interna a través de la parte de endoprótesis ureteral termina antes de que comience la parte de administración de fármacos, de tal manera que la abertura de salida de la luz interna se coloca entre la parte de administración de fármacos y la parte de endoprótesis ureteral como se muestra en la FIG. 6. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 6, el dispositivo 560 puede incluir una apertura 564 en la pared lateral de la parte de endoprótesis 562 en o próxima al extremo de la parte de endoprótesis 562 que permite que la orina pase a través de la luz interna de la parte de

endoprótesis 562 para salir a través de la pared lateral de la endoprótesis en lugar de pasar a través de la parte de administración de fármacos 566. La parte de administración de fármacos 566 puede extenderse desde el extremo de la parte de endoprótesis 562 adyacente a la apertura 564. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos 566 puede formar una cola de caballo como se ilustra en la FIG. 6.

En otras realizaciones, la luz interna a través de la endoprótesis ureteral se extiende a través de la parte de administración de fármacos o puede estar conectada de forma fluida a una luz interna que pasa a través de la estructura de administración de fármacos, de tal manera que la abertura de salida de la luz interna se coloca en la parte distal extremo de la parte de administración de fármacos, como se muestra en la FIG. 5. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 5, el dispositivo 550 puede incluir una luz interna que pasa a través de la parte de administración de fármacos 554 para conectar de manera fluida un orificio 556 en un extremo de la parte de administración de fármacos 554 a una luz que se extiende a través de la parte de endoprótesis 552. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos 554 puede formar una cola de caballo como se ilustra en la FIG. 5.

Las FIGS. 7A y 7B ilustran vistas en sección transversal de una realización de una endoprótesis ureteral. En la realización ilustrada, tanto la parte de administración de fármacos 574 como la parte de endoprótesis ureteral 572 del dispositivo 570 tienen luces internas huecas que se alinean entre sí, como se muestra en la FIG. 7A, para formar una única luz continua. Como se muestra en la FIG. 7B, la carcasa de fármaco puede tener una pared interior concéntrica 584 y una pared exterior 586 que definen un depósito de fármaco con forma anular 588, con la luz interior 582 atravesando su centro. La parte de administración de fármacos puede ser un componente separado que está unido a la parte de endoprótesis ureteral en su extremo distal, o la parte de administración de fármacos puede estar formada por lo menos parcialmente integralmente con la parte de endoprótesis ureteral. El dispositivo 570 puede incluir una extensión rígida 580 que se extiende desde el extremo distal de la parte de administración de fármacos 574 para interactuar con un empujador 578 cuando el dispositivo 570 se despliega en la luz ureteral sobre un alambre guía 576. La extensión rígida 580 puede ser una parte de la pared interior 584 de la parte de administración de fármacos 574 que se extiende más allá del depósito de fármaco 588 o puede ser un componente separado y distinto unido al extremo distal de la parte de administración de fármacos 574.

En varias realizaciones, el dispositivo de endoprótesis ureteral puede implantarse de varias maneras, como enhebrando el dispositivo sobre un alambre guía que se extiende a través del uréter. Un ejemplo de tal procedimiento de implantación se ilustra en las FIGS. 8A y 8B. Puede enhebrarse un alambre guía 596 a través de un uréter 592 como se muestra en la FIG. 8A de tal manera que el alambre guía 596 se extiende desde la vejiga 590 hasta el riñón 594. El dispositivo puede entonces ser enhebrado sobre el alambre guía, con o sin la ayuda de una funda de acceso ureteral y/o un empujador (estilite). Luego, se retira el alambre guía del uréter, dejando el dispositivo de endoprótesis ureteral en posición. En realizaciones en las que el dispositivo de endoprótesis incluye extremos en cola de caballo, los extremos pueden regresar como se muestra en la FIG. 8B para retener la endoprótesis en su sitio. La luz central 598 de la parte de endoprótesis puede extenderse a través del uréter 529 proporcionando una ruta para el flujo de orina desde el riñón 594 a la vejiga 590. En una realización, un extremo de la endoprótesis forma una cola de caballo 599 dentro del riñón y la parte de administración de fármacos 597 forma una cola de caballo dentro de la vejiga 590.

Para que el dispositivo de endoprótesis ureteral pueda enhebrarse sobre un alambre guía, el dispositivo puede incluir una luz de alambre guía. En la realización de la FIG. 7, la luz interna que proporciona una ruta para el flujo de orina después de la implantación también puede servir como luz de alambre guía para enhebrar el dispositivo sobre un alambre guía durante la implantación. En otras realizaciones, la parte de administración de fármacos puede incluir una carcasa del alambre guía separada que define una luz de alambre guía, como se muestra en la FIG. 9. La luz del alambre guía separada permite enhebrar el dispositivo de endoprótesis ureteral sobre un alambre guía, pasando la parte de la endoprótesis ureteral sobre el alambre guía a través de su luz interna y pasando la parte de administración de fármacos sobre el alambre guía a través de su luz del alambre guía. En tal encarnación, el alambre guía puede pasar a través de la abertura de salida en el extremo distal de la parte de endoprótesis ureteral para alcanzar la luz del alambre guía del componente de administración de fármacos. Puede usarse un empujador para empujar el dispositivo sobre la luz del alambre guía. Como se ilustra en la FIG. 9, la parte de administración de fármacos 600 puede incluir un depósito de fármaco formado por lo menos en parte por una pared exterior 602. Un fármaco sólido 604 puede estar contenido dentro del depósito de fármaco. Puede proporcionarse una luz de alambre guía 606 fuera del depósito de fármaco, por ejemplo, la luz de alambre guía 606 puede tener un eje central que se extiende paralelo al eje central del depósito de fármaco como se muestra. En realizaciones en las que la parte de administración de fármacos tiene una carcasa del alambre guía separada como se muestra en la FIG. 9, el empujador puede tener un canal que acomode la parte de administración de fármacos de tal manera que la sección transversal total del dispositivo pueda encajar dentro de una funda de acceso ureteral. En otra realización, la luz del alambre guía puede definirse dentro de la pared exterior del depósito de fármaco, por ejemplo, la luz del alambre guía puede estar definida en parte por la pared exterior y en parte por la formulación sólida del fármaco que puede incluir, por ejemplo, una parte de borde plana o cóncava que forma un espacio entre la formulación de fármaco sólida y la pared del depósito.

El dispositivo de endoprótesis ureteral puede configurarse generalmente para reducir o evitar el paso de la

parte de administración de fármacos al uréter y para reducir o evitar el contacto de la parte de administración de fármacos con el sitio de implantación, como la pared de la vejiga. Por ejemplo, la parte de la endoprótesis ureteral puede ser más larga que la de una endoprótesis ureteral convencional. Como otro ejemplo, la parte de la endoprótesis ureteral puede ser más ancha que una endoprótesis convencional a lo largo de su extremo asociado con (por ejemplo, conectado a) la parte de administración de fármacos. El tamaño y la forma de la parte de la endoprótesis ureteral pueden coincidir de otro modo con las configuraciones de endoprótesis ureteral conocidas.

En algunas realizaciones, el dispositivo puede desplegarse en un procedimiento mínimamente invasivo, como implantando el dispositivo a través de la uretra en el uréter de tal manera que la parte de administración de fármacos se implante en la vejiga, riñón o ambos. Una vez implantada, la parte de administración de fármacos puede liberar uno o más fármacos durante un período prolongado. El fármaco puede administrarse localmente a la vejiga o el riñón, o regionalmente al sitio de implantación, incluyendo el uréter. El fármaco puede liberarse mediante bombeo osmótico a través de una abertura en la parte de administración de fármacos, mediante difusión a través de una superficie de la parte de administración de fármacos, mediante difusión desde una abertura en la parte de administración de fármacos, o una combinación de los mismos. La liberación del fármaco puede ser continua y de acuerdo con un perfil de liberación predefinido.

El fármaco puede administrarse para la profilaxis o el tratamiento de uno o más efectos secundarios asociados con la colocación de la endoprótesis ureteral en el cuerpo, como dolor de vejiga, malestar, urgencia urinaria o frecuencia urinaria. Los ejemplos de fármacos adecuados para dicho tratamiento incluyen agentes anestésicos locales como lidocaína, antimuscarínicos, alfabloqueantes, narcóticos y fenazopiridina. También pueden administrarse otros fármacos, como para el tratamiento de cálculos renales. El componente de administración de fármacos puede liberar el fármaco de manera continua durante un período prolongado. Pueden tratarse otros fármacos y afecciones con el dispositivo, como se describe en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos.

Los dispositivos descritos en la presente proporcionan administración de fármacos local (y en algunos casos, regional) en asociación con la colocación de una endoprótesis ureteral directamente desde la propia endoprótesis, en oposición a un dispositivo separado implantado en el riñón o la vejiga que puede interferir con la endoprótesis implantada. A diferencia de las endoprótesis ureterales conocidas que administran fármacos, los presentes dispositivos pueden administrar una carga útil de fármaco mayor sin revestir su exterior. Por tanto, se puede evitar ventajosamente que el uréter entre en contacto directo con una alta concentración de fármaco en un recubrimiento de fármaco. El interior de la endoprótesis ureteral también se deja abierto beneficiosamente para permitir el paso de la orina a la vejiga.

En otras realizaciones, el dispositivo de endoprótesis ureteral puede ser cualquier endoprótesis ureteral ahora conocida o desarrollada posteriormente, y la endoprótesis ureteral puede unirse a una parte de administración de fármacos separada, ya sea antes o después de la implantación de la endoprótesis ureteral, como usando una sutura o un imán. La parte de administración de fármacos separada puede ser una realización de un dispositivo descrito en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 10, el dispositivo de endoprótesis ureteral 610 puede incluir una parte de endoprótesis 612 y una parte de administración de fármacos 614 que está anclada a la parte de endoprótesis 612 mediante un anclaje 616, como una sutura. La parte de administración de fármacos 614 puede estar anclada al extremo de la parte de endoprótesis 612 que reside en la vejiga de tal manera que la parte de administración de fármacos 614 residirá en la vejiga cuando se despliegue el dispositivo 610. El dispositivo 610 puede estar configurado de tal manera que el anclaje 616 permita que se tire de la parte de administración de fármacos 614 por detrás de la parte de endoprótesis 612 (por ejemplo, puede tirarse de la parte de administración de fármacos 614 junto al empujador 618) cuando la parte de endoprótesis 612 se alimenta sobre el alambre guía 620 durante el despliegue.

También pueden usarse otras partes de administración de fármacos implantables. En un caso, la parte de administración de fármacos separada se despliega en la vejiga después de que se ha implantado la endoprótesis ureteral, y luego la parte de administración de fármacos puede unirse alrededor del extremo de la vejiga de la endoprótesis. En una de tales realizaciones, puede usarse la funda de acceso ureteral como conducto de despliegue para la parte de administración de fármacos, ya que la funda ya está colocada para la inserción de la endoprótesis. Por tanto, después de retirar el dilatador y el alambre guía después de la colocación de la endoprótesis, la parte de administración de fármacos se despliega en la vejiga a través de la funda de acceso.

Partes de administración de fármacos

Se proporcionan partes de administración de fármacos para dispositivos de endoprótesis ureterales que pueden desplegarse, o implantarse, en la vejiga para la liberación de uno o más fármacos durante un período prolongado. Los dispositivos y métodos divulgados en la presente se basan en los descritos en las solicitudes de patente de Estados Unidos identificadas anteriormente.

El dispositivo de administración de fármacos puede diseñarse para su despliegue y retención dentro de la vejiga. La parte de administración de fármacos puede desplegarse a través de un instrumento de despliegue, como

un catéter o cistoscopio, colocado en la uretra, en la vejiga. La parte de administración de fármacos puede ser flexible de tal manera que la parte de administración de fármacos pueda deformarse para la inserción, pero una vez implantada, la parte de administración de fármacos puede resistir la excreción en respuesta a las fuerzas de la micción u otras fuerzas. En realizaciones particulares, una parte de administración de fármacos implantable se carga con uno o más fármacos en forma de varias unidades de fármaco sólido, como comprimidos o gránulos. Ventajosamente, el dispositivo cargado con fármacos en una realización preferida es flexible o deformable a pesar de estar cargado con fármaco sólido, ya que puede permitirse que cada unidad de fármaco se mueva con respecto a las unidades de fármaco adyacentes.

En realizaciones particulares, la parte de administración de fármacos es pequeña, como lo suficientemente pequeña para ser insertada a través de un instrumento de despliegue que se extiende a través de la uretra hacia la vejiga. Dicho dispositivo puede cargarse con comprimidos de fármacos sólidos que son sustancialmente más pequeños que los comprimidos de fármacos convencionales y, a diferencia de los comprimidos convencionales, los comprimidos de fármacos también pueden constituir principalmente fármaco y poco o ningún excipiente, de tal manera que los comprimidos de fármaco contienen una gran cantidad de fármaco considerando la tamaño del comprimido. En realizaciones particulares, la parte de administración de fármacos puede administrar lidocaína u otro análogo de cocaína localmente a la vejiga durante un período relativamente prolongado para el tratamiento de una afección como IC/PBS, vejiga neurogénica o dolor como dolor posoperatorio.

Los dispositivos y métodos divulgados en la presente pueden adaptarse para su uso en humanos, ya sean hombres o mujeres, adultos o niños, o para su uso en animales, como para aplicaciones veterinarias o ganaderas.

En la FIG. 11 se ilustra una realización de una parte de administración de fármacos 100. La parte de administración de fármacos 100 incluye una parte de depósito de fármaco 102 y una parte de estructura de retención 104. En la FIG. 11, la parte de administración de fármacos 100 se muestra en una forma relativamente expandida adecuada para la retención en el cuerpo, y en la FIG. 12, la parte de administración de fármacos 100 se muestra en una forma de perfil relativamente más bajo para su despliegue a través del canal 200 de un instrumento de despliegue, como un cistoscopio u otro catéter. Después del despliegue en el cuerpo, la parte de administración de fármacos 100 puede asumir la forma relativamente expandida para retener la parte de administración de fármacos en la cavidad o luz corporal. Aunque en la FIG. 11 no se ilustran elementos de unión para unir la parte de administración de fármacos 100 a la parte de endoprótesis ureteral del dispositivo, debe apreciarse que puede usarse cualquier elemento de unión adecuado para unir la parte de administración de fármacos 100 a la parte de endoprótesis ureteral.

Para los propósitos de esta divulgación, términos como "forma relativamente expandida", "forma de perfil relativamente más alto" o "forma de retención" generalmente denotan cualquier forma adecuada para retener la parte de administración de fármacos en la localización de implantación pretendida, incluyendo pero no limitada a la forma de pretzel mostrada en la FIG. 11 que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga. De manera similar, términos como "forma de perfil relativamente más bajo" o "forma de despliegue" denotan generalmente cualquier forma adecuada para desplegar la parte de administración de fármacos en el cuerpo, incluyendo la forma lineal o alargada mostrada en la FIG. 12 que es adecuada para desplegar el dispositivo a través del canal de trabajo del catéter, cistoscopio u otro instrumento de despliegue colocado en una luz del cuerpo, como la uretra. En realizaciones, la parte de administración de fármacos puede asumir naturalmente la forma relativamente expandida y puede deformarse, ya sea manualmente o con la ayuda de un aparato externo, en la forma de perfil relativamente más bajo para su inserción en el cuerpo. Una vez desplegado, el dispositivo puede volver espontánea o naturalmente a la forma inicial relativamente expandida para su retención en el cuerpo.

En la realización ilustrada, las partes de depósito de fármaco y estructura de retención 102, 104 de la parte de administración de fármacos 100 están alineadas longitudinalmente y están acopladas entre sí a lo largo de su longitud, aunque son posibles otras configuraciones. Por ejemplo, la parte de depósito de fármaco 102 puede estar unida a la parte de estructura de retención 104 en puntos discretos pero de lo contrario puede estar separada o espaciada de la parte de estructura de retención 104.

En particular, la parte de administración de fármacos 100 incluye un cuerpo de dispositivo elástico o flexible 106 que define una luz de depósito de fármaco 108 y una luz de estructura de retención 110. La luz del depósito de fármaco 108 está diseñada para alojar una formulación de fármaco, como un número de comprimidos sólidos de fármaco 112, para formar la parte de depósito de fármaco 102. La luz de la estructura de retención 110 está diseñada para alojar una estructura de retención 114 para formar la parte de estructura de retención 104. Las luces 108, 110 ilustradas son discretas entre sí, aunque son posibles otras configuraciones.

Como se muestra en la vista en sección transversal de la FIG. 13, el cuerpo del dispositivo 106 incluye un tubo o pared 122 que define la luz del depósito de fármaco 108 y un tubo o pared 124 que define la luz de la estructura de retención 110. Los tubos 122, 124 y las luces 108, 110 pueden ser sustancialmente cilíndricos, teniendo la luz del depósito de fármaco 108 un diámetro relativamente mayor que la luz de la estructura de retención 110, aunque pueden seleccionarse otras configuraciones basándose, por ejemplo, en la cantidad de fármaco a

administrar, el diámetro de la estructura de retención y consideraciones de despliegue como el diámetro interior del instrumento de despliegue. El cuerpo del dispositivo 106 puede estar formado integralmente, por ejemplo mediante moldeo o extrusión, aunque es posible la construcción y el montaje separados de los tubos 122, 124. La pared 124 que define la luz de la estructura de retención 110 puede extenderse a lo largo de toda la longitud de la pared 122 que define la luz del depósito de fármaco 108, de tal manera que la luz de la estructura de retención 110 tiene la misma longitud que la luz del depósito de fármaco 108 como se muestra, aunque una pared puede ser más corta que la otra pared en otras realizaciones. Además, las dos paredes 122, 124 están unidas a lo largo de toda la longitud del dispositivo en la realización ilustrada, aunque puede emplearse una unión intermitente.

Puede formarse una apertura 118 a través de la pared 124 que define la luz del depósito de fármaco 108. La abertura 118 puede proporcionar un pasaje para liberar el fármaco desde la luz del depósito de fármaco 108 como se describe más adelante. Sin embargo, en algunas realizaciones la apertura 118 puede omitirse.

Como se muestra en la FIG. 11, la luz del depósito de fármaco 108 se carga con varias unidades de fármaco 112 en una disposición en serie. Por ejemplo, pueden cargarse entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 unidades de fármaco 112, como entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 unidades de fármaco 112, o más particularmente entre aproximadamente 50 y 60 unidades de fármaco 112. Sin embargo, puede usarse cualquier número de unidades de fármaco. La luz del depósito de fármaco 108 incluye una entrada 130 y una salida 132, que se muestran como aberturas relativamente circulares en los extremos opuestos de la luz del depósito de fármaco 108. La entrada 130 proporciona entrada para que las unidades de fármaco 112 se coloquen en la luz del depósito de fármaco 108 durante la carga y el montaje del dispositivo, como mediante un flujo de gas presurizado, en cuyo caso la salida 132 proporciona una salida para que el flujo de gas presurizado escape de la luz del depósito de fármaco 108. Una vez que se cargan las unidades de fármaco 112, por lo menos dos tapones finales 120 bloquean la entrada 130 y la salida 132. Los tapones finales 120 pueden ser tapones cilíndricos insertados en la entrada 130 y la salida 132, cada uno con un diámetro exterior ligeramente mayor que el diámetro interior de la luz del depósito de fármaco 108, de tal manera que los tapones encierren sustancialmente la entrada 130 y la salida 132 y se retengan ajustadamente en su posición. En algunos casos, pueden colocarse varios tapones finales 120 en la entrada 130 o en la salida 132. Los tapones finales 120 pueden ser tapones de silicona. Los tapones finales 120 también pueden omitirse, en cuyo caso la entrada 130 y la salida 132 pueden cerrarse con un material, como adhesivo, que se coloca en la luz del depósito de fármaco 108 en forma manejable y se cura en el mismo.

En algunas realizaciones, los comprimidos de fármaco 112 pueden no llenar toda la luz del depósito de fármaco 108. En tales realizaciones, puede usarse un material de relleno para llenar el resto de la luz del depósito de fármaco 108. Por ejemplo, los comprimidos de fármaco 112 pueden cargarse en una parte central de la luz del depósito de fármaco 108 y el material de relleno puede cargarse en las partes finales restantes de la luz del depósito de fármaco 108. El material de relleno puede insertarse en las partes finales de la luz del depósito de fármaco 108 después de la luz se haya llenado con los comprimidos de fármaco 112. El material de relleno puede ser un material polimérico. El material polimérico puede colocarse en la luz del depósito de fármaco 108 en forma manejable y puede curarse en el mismo. Los materiales poliméricos adecuados pueden curar a temperatura ambiente o en respuesta a un estímulo externo, como el calor. En algunos casos, el material de relleno puede encerrar la entrada 130 y la salida 132, en cuyo caso pueden proporcionarse o no los tapones finales 120. El material de relleno también puede ser una serie de tapones finales 120 insertados en las partes de extremo de la luz del depósito de fármaco 108.

Una vez que se cargan las unidades de fármaco 112, pueden formarse intersticios o roturas 116 entre unidades de fármaco 112 adyacentes. Los intersticios o roturas 116 pueden servir como alivios que acomodan la deformación o el movimiento de la parte 100, a la vez que permiten que las unidades de fármaco individuales 112 conserven su forma sólida durante el almacenamiento y el despliegue. Por tanto, la parte de administración de fármacos 100 puede ser relativamente flexible o deformable a pesar de estar cargada con un fármaco sólido, ya que puede permitirse que cada unidad de fármaco 112 se mueva con respecto a las unidades de fármaco 112 adyacentes. A lo largo de la longitud de la luz del depósito de fármaco 108 del dispositivo, las unidades de fármaco 112 pueden tener la misma composición o pueden variar de composición, y en algunos casos las unidades de fármaco 112 de diferentes composiciones pueden estar en distintos depósitos que están segregados, ya sea axial o radialmente, a lo largo de la longitud de la luz del depósito de fármacos 108.

La luz de la estructura de retención 110 se carga con la estructura marco de retención 114, que puede ser un alambre elástico. La estructura de retención 110 puede configurarse para volver espontáneamente a una forma de retención, como la forma de "pretzel" ilustrada u otra forma enrollada. En particular, la estructura de retención 114 puede retener la parte de administración de fármacos 100 en el cuerpo, como en la vejiga. Por ejemplo, la estructura de retención 114 puede tener un límite y módulo elásticos que permiten que la parte 100 se introduzca en el cuerpo en una forma de perfil relativamente más bajo, permite que la parte de administración de fármacos 100 vuelva a la forma relativamente expandida una vez dentro del cuerpo, e impide que el dispositivo adopte la forma de perfil relativamente más bajo dentro del cuerpo en respuesta a las fuerzas esperadas, como las fuerzas hidrodinámicas asociadas con la contracción del músculo detrusor y la micción. Por tanto, la parte de administración de fármacos

100 puede retenerse en el cuerpo una vez implantada, limitando o evitando su expulsión accidental.

El material usado para formar el cuerpo del dispositivo 106 puede ser elástico o flexible para permitir mover la parte de administración de fármacos 100 entre las formas de despliegue y retención. Cuando el dispositivo tiene la forma de retención, la parte de la estructura de retención 104 puede tender a situarse dentro de la parte del depósito de fármacos 102 como se muestra, aunque la parte de la estructura de retención 104 puede colocarse dentro, fuera, encima o debajo de la parte del depósito de fármaco 102 en otros casos. El material flexible también permite que el cuerpo del dispositivo 106 se flexione hacia fuera o se expanda circunferencialmente en respuesta a un flujo de gas presurizado a través de la luz del depósito de fármaco 108 durante la carga del fármaco, como se describe a continuación. El material usado para formar el cuerpo del dispositivo 106 también puede ser permeable al agua o poroso, de tal manera que el fluido de solubilización pueda introducirse en la parte del depósito de fármaco 102 para solubilizar las unidades de fármaco 112 una vez implantado el dispositivo. Por ejemplo, puede usarse silicona u otro material elastomérico biocompatible.

En una realización en la que la parte de administración de fármacos 100 está diseñada para implantarse en la vejiga, la parte de administración de fármacos 100 está diseñada para insertarse en (y opcionalmente recuperarse de) la vejiga a través de la uretra cistoscópicamente. Por tanto, el dispositivo puede tener el tamaño y la forma necesarios para que se ajuste a través de un estrecho camino tubular de un instrumento de despliegue, como un catéter o un cistoscopio.

Un cistoscopio para un humano adulto puede tener un diámetro exterior de aproximadamente 5 a 7 mm y un canal de trabajo con un diámetro interior de aproximadamente 2,4 mm a aproximadamente 2,6 mm. En otras realizaciones, un cistoscopio puede tener un canal de trabajo con un diámetro interior mayor, como un diámetro interior de 4 mm o más. Por tanto, el dispositivo implantable puede ser de tamaño relativamente pequeño. Por ejemplo, cuando el dispositivo se deforma elásticamente a la forma de perfil relativamente más bajo, el dispositivo para un paciente adulto puede tener un diámetro exterior total de aproximadamente 3,75 mm o menos, como de aproximadamente 2,6 mm o menos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos puede tener un diámetro exterior total de aproximadamente 3,7 mm a aproximadamente 2,6 mm. Para pacientes pediátricos, se prevé que las dimensiones del dispositivo sean más pequeñas, por ejemplo, proporcionales, por ejemplo, en base a las diferencias de tamaño anatómico y/o a las diferencias de dosis del fármaco entre los pacientes adultos y pediátricos. Además de permitir la inserción, el tamaño relativamente pequeño del dispositivo también puede reducir la incomodidad del paciente y el trauma a la vejiga.

La configuración general de la parte de administración de fármacos está diseñada preferiblemente para asegurar que la parte de administración de fármacos sea tolerable para el paciente mientras se despliega in vivo. Para facilitar la tolerabilidad, el tamaño de la parte de administración de fármacos puede ser más pequeña que el de la vejiga en la mayoría de los niveles de plenitud de la vejiga. El tamaño de la vejiga humana cambia dependiendo de si está llena o vacía. La vejiga es aproximadamente esférica cuando está llena y varía de forma cuando está vacía o casi vacía, asumiendo a menudo una forma aproximadamente elipsoidal cuando está vacía. Para los propósitos de esta divulgación, el diámetro de la vejiga vacía se aproxima a aproximadamente 3 cm, ya que la vejiga vacía típica puede tener una dimensión de aproximadamente 3 cm en por lo menos una dirección. La plenitud de la vejiga también afecta a la presión intravesical en la misma. Por lo general, cuando la vejiga contiene entre aproximadamente 100 y 200 ml de orina, la presión dentro de la vejiga es de aproximadamente 8 a 15 cm H₂O (aproximadamente 0,8 a 1,5 kPa). A estas presiones se produce la primera sensación de plenitud de la vejiga, mientras que las presiones más bajas están mediadas por nervios en la pared de la vejiga, de tal manera que no se crea una sensación de plenitud de la vejiga. A medida que se llena la vejiga, puede crearse una sensación definida de plenitud de la vejiga y ganas de orinar. Una vejiga llena puede corresponder a presiones intravesicales de aproximadamente 40 y 100 cm H₂O (aproximadamente de 4 kPa a 10 kPa). Más particularmente, la sensación de urgencia de orinar se origina dentro de la región del triángulo de la vejiga, que es un área de la vejiga definida entre el cuello de la vejiga y los orificios ureterales. El triángulo puede aproximarse como un triángulo que tiene un vértice superior que representa el cuello de la vejiga y dos vértices inferiores que representan los orificios ureterales. La FIG. 14 muestra un triángulo de ejemplo que se aproxima al triángulo de un hombre adulto. En un varón humano, la distancia desde el cuello de la vejiga hasta uno de los orificios ureterales es de aproximadamente 2,75 cm y la distancia entre los dos orificios ureterales es de aproximadamente 3,27 cm. Así, en la FIG. 14, la distancia desde el vértice superior a cualquiera de los vértices inferiores es de aproximadamente 2,8 cm, mientras que la distancia entre los dos vértices inferiores es de 3,3 cm. El tamaño de la región del triángulo puede variar dependiendo del animal. En una hembra humana adulta, por ejemplo, la distancia entre los dos orificios ureterales es de aproximadamente 2,68 cm y la distancia de un cuello de la vejiga para uno de los orificios ureterales es de aproximadamente 2,27 cm. Los animales más pequeños pueden tener regiones de triángulo más pequeñas.

En vista de estas características de la vejiga, la parte de administración de fármacos puede configurarse para que sea tolerable dentro de la vejiga. En particular, la parte de administración de fármacos puede dimensionarse de tal manera que cuando el dispositivo está en forma de retención, la parte de administración de fármacos puede ser más pequeña que la vejiga en la mayoría de las condiciones de plenitud de la vejiga. Una parte de administración de fármacos que es más pequeña que la vejiga en la mayoría de las condiciones de plenitud de la

vejiga puede tener un contacto reducido con la pared de la vejiga, reduciendo la irritación potencial de la pared de la vejiga y la presión de contacto que puede sentirse como plenitud de la vejiga. Sin embargo, cuando la parte de administración de fármacos está en la forma de retención, la parte de administración de fármacos puede tener un tamaño y una forma general que se selecciona de tal manera que cuando la parte de administración de fármacos se superpone a la aproximación triangular de la región del triángulo de la vejiga, la parte de administración de fármacos es más grande que la aproximación triangular. En algunas realizaciones, tal dimensionamiento puede reducir la frecuencia con la que la parte de administración de fármacos descansa dentro de la región del triángulo, que puede ser sensible. Tal dimensionamiento también puede limitar la probabilidad de que una parte del dispositivo se introduzca o quede atrapada dentro del cuello de la vejiga y los orificios ureterales.

En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos en una forma de retención puede tener dimensiones en todas las direcciones inferiores a 3 cm, de modo que cuando la vejiga está vacía, puede minimizarse el contacto con la pared de la vejiga. En otras realizaciones, la parte de administración de fármacos en la forma de retención puede tener por lo menos una dimensión que sea mayor de 3 cm, de modo que pueda suministrarse una carga útil de fármaco mayor. En tales realizaciones, la pared de la vejiga puede ejercer una presión sobre el dispositivo que comprime el dispositivo en por lo menos una dirección de tal manera que encaje dentro de la vejiga vacía, y el dispositivo comprimido puede ejercer una presión de retorno sobre la pared de la vejiga. La presión de retorno no puede exceder las presiones asociadas con una sensación de urgencia al orinar o con plenitud de la vejiga, de modo que el dispositivo sigue siendo tolerable. Por tanto, el tamaño y la forma de la parte de administración de fármacos pueden seleccionarse de tal manera que cuando se comprime el dispositivo, el dispositivo ejerce una presión sobre la pared de la vejiga que es menor de aproximadamente 9,8 kPa. En algunas realizaciones, el tamaño y la forma del dispositivo pueden seleccionarse de tal manera que cuando se comprime el dispositivo, el dispositivo ejerce una presión sobre la pared de la vejiga que es inferior a aproximadamente 3,92 kPa. En realizaciones particulares, el tamaño y la forma de la parte de administración de fármacos puede seleccionarse de tal manera que cuando se comprime la parte de administración de fármacos, la parte de administración de fármacos ejerce una presión sobre la pared de la vejiga que es menor de aproximadamente 1,47 kPa y puede ser menor de 0,79 kPa. Estos cambios de presión pueden lograrse variando el tamaño total de la parte de administración de fármacos y la extensión de su área superficial. Por ejemplo, el área superficial del dispositivo puede aumentarse para disminuir la presión ejercida contra la pared de la vejiga tras entrar en contacto. Por tanto, la geometría del dispositivo puede personalizarse para evitar o minimizar las fuerzas de contacto y las presiones indeseables relacionadas con la sensación de urgencia.

Por tanto, dentro del espacio tridimensional ocupado por la parte de administración de fármacos en la forma de retención, la dimensión máxima del dispositivo en cualquier dirección es menor de 10 cm, el diámetro aproximado de la vejiga cuando está llena. En algunas realizaciones, la dimensión máxima de la parte de administración de fármacos en cualquier dirección puede ser menor de aproximadamente 9 cm, como aproximadamente 8 cm, 7 cm, 6 cm, 5 cm, 4,5 cm, 4 cm, 3,5 cm, 3 cm, 2,5 o menos. En realizaciones particulares, la dimensión máxima de la parte de administración de fármacos en cualquier dirección es menor de aproximadamente 7 cm, como aproximadamente 6 cm, 5 cm, 4,5 cm, 4 cm, 3,5 cm, 3 cm, 2,5 cm o menos. En realizaciones preferidas, la dimensión máxima de la parte de administración de fármacos en cualquier dirección es menor de aproximadamente 6 cm, como aproximadamente 5 cm, 4,5 cm, 4 cm, 3,5 cm, 3 cm, 2,5 cm o menos.

Más particularmente, el espacio tridimensional ocupado por la parte de administración de fármacos está definido por tres direcciones perpendiculares. A lo largo de una de estas direcciones, la parte de administración de fármacos tiene su dimensión máxima y, a lo largo de las otras dos direcciones, la parte de administración de fármacos puede tener dimensiones más pequeñas. Por ejemplo, las dimensiones más pequeñas en las otras dos direcciones pueden ser menores de aproximadamente 4 cm, como aproximadamente 3,5 cm, 3 cm o menos. En una realización preferida, la parte de administración de fármacos tiene una dimensión en por lo menos una de estas direcciones que es menor de 3 cm.

En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos puede tener una dimensión diferente en por lo menos dos de las tres direcciones, y en algunos casos en cada una de las tres direcciones, de tal manera que el dispositivo no tenga una forma uniforme. Debido a la forma no uniforme, el dispositivo puede lograr una orientación de compresión reducida en la vejiga vacía, que también es de forma no uniforme. En otras palabras, puede haber una orientación particular para el dispositivo en la vejiga vacía que permite que el dispositivo ejerza menos presión de contacto contra la pared de la vejiga, haciendo que el dispositivo sea más tolerable para el paciente.

La forma general de la parte de administración de fármacos puede permitir que la parte de administración de fármacos se reoriente a sí misma, como cuando está anclada y separada de la parte de endoprótesis, dentro de la vejiga para reducir su enganche o contacto con la pared de la vejiga. Por ejemplo, la forma exterior general de la parte de administración de fármacos puede ser curvada, y todas o la mayoría de las superficies exteriores o expuestas del dispositivo pueden ser sustancialmente redondeadas. La parte de administración de fármacos también puede estar sustancialmente desprovista de bordes afilados, y sus superficies exteriores pueden estar formadas de un material que experimenta un acoplamiento de fricción reducido con la pared de la vejiga. Tal configuración puede

5 permitir que la parte de administración de fármacos se reposicione dentro de la vejiga vacía de tal manera que el dispositivo aplique presiones de contacto más bajas a la pared de la vejiga en algunas realizaciones. En otras palabras, la parte de administración de fármacos puede deslizarse o rodar contra la pared de la vejiga en una posición de energía inferior, lo que significa una posición en la que la parte de administración de fármacos experimenta menos compresión.

10 En las FIGS. 11-13 se muestra un ejemplo de una parte de administración de fármacos que generalmente satisface estas características. En particular, la parte de administración de fármacos ilustrada es generalmente de forma plana aunque el dispositivo ocupa un espacio tridimensional. Dicha parte de administración de fármacos puede definir un eje secundario, alrededor del cual el dispositivo es sustancialmente simétrico, y un eje principal que es sustancialmente perpendicular al eje secundario. La parte de administración de fármacos puede tener una dimensión máxima en la dirección del eje principal que no exceda de aproximadamente 6 cm, y en realizaciones particulares es menor de 5 cm, como aproximadamente 4,5 cm, aproximadamente 4 cm, aproximadamente 3,5 cm, aproximadamente 3 cm o menos. La parte de administración de fármacos puede tener una dimensión máxima en la dirección del eje secundario que no exceda de aproximadamente 4,5 cm, y en realizaciones particulares es menor de 4 cm, como aproximadamente 3,5 cm, aproximadamente 3 cm o menos. La parte de administración de fármacos está curvada alrededor de sustancialmente todo su perímetro exterior tanto en un plano de sección transversal principal como en un plano de sección transversal secundario. En otras palabras, la forma exterior general de la parte de administración de fármacos es curva y la forma de la sección transversal del dispositivo es redondeada. Por tanto, la parte de administración de fármacos carece sustancialmente de bordes, excepto los bordes de los dos extremos planos, que están completamente protegidos dentro del interior de la parte de administración de fármacos cuando la parte de administración de fármacos se encuentra en un plano. En algunas realizaciones, estas características permiten que la parte de administración de fármacos se reoriente a una posición de compresión reducida cuando está en la vejiga vacía.

25 La parte de administración de fármacos también puede ser lo suficientemente pequeña en la forma de retención para permitir la movilidad intravesical. En particular, en algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos cuando se despliega puede ser lo suficientemente pequeña para moverse dentro de la vejiga, como para moverse libremente o sin obstáculos por toda la vejiga en la mayoría de las condiciones de plenitud de la vejiga, lo que facilita la tolerancia del paciente al dispositivo. El libre movimiento de la parte de administración de fármacos puede facilitar la administración uniforme de fármacos por toda la vejiga, en oposición a una localización particular de la vejiga localizada cerca del orificio de liberación. Sin embargo, las partes de administración de fármacos que de otro modo se mueven libremente dentro de la vejiga pueden verse impedidas de moverse libremente cuando la vejiga está completamente vacía, y la parte de administración de fármacos y la endoprótesis ureteral pueden ser todavía tolerables si son suficientemente comprimibles como se ha descrito anteriormente.

30 En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos también puede tener una densidad que se selecciona para facilitar la flotación. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos tiene una densidad mínima en un estado seco y descargado, lo que significa que el dispositivo no está cargado con fármaco y no hay fluido presente en las paredes o luces del dispositivo. La densidad de la parte de administración de fármacos también aumenta cuando el dispositivo está en estado húmedo, lo que significa que hay fluido en las paredes y luces del dispositivo. La parte de administración de fármacos entra en estado húmedo tras la implantación en la vejiga, cuando el dispositivo queda rodeado de orina. En uso, la parte de administración de fármacos puede tener una densidad máxima después de la implantación, cuando la parte de administración de fármacos está cargada con la carga útil máxima de fármaco y el líquido desplaza el aire presente en las paredes y luces. Posteriormente, la densidad de la parte de administración de fármacos puede permanecer esencialmente igual o disminuir a medida que el fármaco se solubiliza y libera, y se reemplaza por orina.

35 En general, la parte de administración de fármacos en estado seco y cargado puede tener una densidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 g/ml a aproximadamente 1,5 g/ml, como entre aproximadamente 0,7 g/ml y aproximadamente 1,3 g/ml. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos en estado seco y cargado tiene una densidad que es menor que la densidad del agua, como una densidad que es menor de aproximadamente 1 g/ml. Tales densidades facilitan la flotabilidad y el movimiento en la vejiga. Pueden integrarse materiales más ligeros o de menor densidad en la parte de administración de fármacos según sea necesario para compensar cualquier fármaco u otra carga útil de mayor densidad en la parte de administración de fármaco, manteniendo de este modo una densidad general que facilita la flotabilidad con propósitos de tolerancia. Además, puede atraparse aire u otro gas en partes de la parte de administración de fármacos para reducir la densidad general. Por ejemplo, las paredes de la estructura de retención pueden hacerse impermeables al agua de tal manera que se forme una bolsa de aire en la luz de la estructura de retención alrededor del alambre elástico.

40 Una parte de administración de fármacos de ejemplo puede tener una masa de aproximadamente 0,40 gramos o menos y una densidad de aproximadamente 0,7 g/ml o menos cuando no está cargado. La parte de administración de fármacos puede cargarse con un fármaco que tenga una masa de aproximadamente 275 mg o menos. En tales realizaciones, la parte de administración de fármacos cuando se carga puede tener una masa de aproximadamente 0,675 gramos o menos y una densidad de aproximadamente 1,1 g/ml o menos. Tal dispositivo

puede ser bien tolerado en la vejiga. De igual manera, pueden tolerarse bien partes de administración de fármacos de masas y densidades más pequeñas.

La configuración y forma exactas de la parte de administración de fármacos pueden seleccionarse dependiendo de una variedad de factores que incluyen el diseño general del dispositivo y cómo la parte de administración de fármacos está conectada a la parte de endoprótesis, el medio de despliegue, el fármaco, el régimen de dosificación y necesidades de tratamiento del paciente. Por ejemplo, el diseño del dispositivo puede minimizar el dolor y la incomodidad del paciente, a la vez que administra localmente una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco en un sitio de tejido (por ejemplo, tejido urotelial) en un paciente.

En una realización, la parte de administración de fármacos implantable puede hacerse para que sea completa o parcialmente bioerosionable de modo que no se requiera explantación, o recuperación, de la parte de administración de fármacos después de la liberación de la formulación de fármaco. Como se usa en la presente, el término "bioerosionable" significa que el dispositivo, o parte del mismo, se degrada in-vivo por disolución, hidrólisis enzimática, erosión, reabsorción o una combinación de los mismos. En una realización, esta degradación se produce en un momento que no interfiere con la cinética pretendida de liberación del fármaco desde la parte de administración del fármaco. Por ejemplo, puede que no se produzca una erosión sustancial de la parte de administración de fármacos hasta después de que la formulación del fármaco se libere sustancial o completamente. En otra forma de realización, la parte de administración de fármacos es bioerosionable y la liberación de la formulación del fármaco se controla por lo menos en parte por las características de degradación o erosión del cuerpo del dispositivo erosionable.

Alternativamente, la parte de administración de fármacos implantable puede ser por lo menos parcialmente no bioerosionable. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos está formada de materiales adecuados para aplicaciones urológicas, como silicona de grado médico, látex natural, PTFE, ePTFE, PLGA, PGS, acero inoxidable, nitinol, elgiloy (aleación de metal no ferromagnético), polipropileno, polietileno, policarbonato, poliéster, nailon o combinaciones de los mismos. Después de la liberación de la formulación del fármaco, el dispositivo de endoprótesis ureteral, la parte de administración de fármacos y/o la estructura de retención pueden retirarse sustancialmente intactos o en múltiples piezas. En algunas realizaciones, la parte de administración de fármacos es parcialmente bioerosionable de tal manera que la parte de administración de fármacos, tras la erosión parcial, se rompe en trozos no bioerosionables lo suficientemente pequeños como para ser excretados de la vejiga. Los materiales de construcción bioerosionables y no bioerosionable biocompatibles útiles son conocidos en la técnica.

En una realización preferida, el dispositivo de endoprótesis vascular ureteral y la parte de administración de fármacos se esterilizan, por ejemplo, como después de fabricar/ensamblar el dispositivo y antes de implantar el dispositivo. En algunos casos, el dispositivo de endoprótesis vascular ureteral y la parte de administración de fármacos pueden esterilizarse después de envasar el dispositivo, por ejemplo sometiendo el paquete a irradiación gamma o gas de óxido de etileno.

(i) La parte del depósito de fármaco

En una realización, la parte de depósito de fármaco del dispositivo incluye un tubo alargado. Un interior del tubo puede definir uno o más depósitos de fármaco y una formulación de fármaco puede alojarse en el depósito(s) de fármaco. En otra realización, la parte de depósito de fármaco tiene una forma distinta a la de un tubo.

La velocidad de liberación del fármaco desde la parte del depósito de fármaco generalmente se controla mediante el diseño de la combinación de los componentes del dispositivo incluyendo, pero no limitado a, los materiales, las dimensiones, el área de superficie y las aperturas de la parte del depósito de fármaco, así como la formulación particular del fármaco y la masa total de carga de fármaco, entre otros.

Un ejemplo de tal parte de depósito de fármaco se muestra en las FIGS. 11-13. Como se muestra, la parte de depósito de fármaco 102 puede incluir un cuerpo formado a partir de un tubo elastomérico 122. El tubo 122 define un depósito 108 que contiene una serie de comprimidos de fármaco 112. Los extremos del tubo 122 pueden sellarse con estructuras de sellado 120. Por lo menos una apertura 118 puede estar dispuesta en el tubo 122. En los casos en los que se proporciona una apertura 118, la apertura 118 puede cerrarse mediante una membrana de sincronización degradable, que puede controlar el inicio de la liberación de la formulación de fármaco desde el depósito. En algunos casos, puede colocarse una funda o recubrimiento alrededor de por lo menos una parte del tubo 122 para controlar o reducir la velocidad de liberación, por ejemplo reduciendo el área superficial osmótica del tubo o reduciendo la difusión a través de la pared del tubo. Por simplicidad, las membranas de sincronización biodegradables y las fundas o recubrimientos no se muestran.

En una realización, la parte de depósito de fármaco funciona como una bomba osmótica. En tales realizaciones, el tubo puede formarse a partir de un material permeable al agua, como una silicona, o el tubo puede tener una estructura porosa, o ambos. Después de la implantación, el agua u orina penetra a través de la pared del

tubo, una o más aperturas formadas a través del tubo o uno o más poros de paso formados a través de un tubo poroso. El agua se introduce en el depósito y es absorbida por la formulación del fármaco. El fármaco solubilizado se dispensa a una velocidad controlada fuera del depósito a través de una o más aperturas, impulsado por la presión osmótica en el depósito. La velocidad de administración y el rendimiento general de la bomba osmótica se ven afectados por los parámetros del dispositivo, como el área de superficie del tubo; la permeabilidad al líquido del material usado para formar el tubo; la forma, el tamaño, número y colocación de las aperturas; y el perfil de disolución de la formulación del fármaco, entre otros factores. La velocidad de administración puede predecirse a partir de los parámetros fisicoquímicos que definen el sistema de administración de fármacos particular, de acuerdo con principios bien conocidos, que se describen, por ejemplo, en Theeuwes, J. Pharm. Sci., 64(12): 1987-91 (1975). En algunas realizaciones, el dispositivo puede mostrar inicialmente una velocidad de liberación de orden cero y posteriormente puede mostrar una velocidad de liberación de orden cero reducida, en cuyo caso el perfil general de liberación del fármaco puede determinarse por la velocidad de liberación inicial de orden cero y la carga útil total. Ejemplos representativos de diseños de bombas osmóticas y ecuaciones para seleccionar tales diseños se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2009/0149833.

En una realización alternativa, el dispositivo puede funcionar esencialmente por difusión del fármaco desde el tubo a través de (i) una o más aperturas discretas formadas en la pared del tubo, o poros pasantes formados en la pared de un tubo poroso, o (ii) a través de la pared del propio tubo, que puede ser permeable al fármaco, o (iii) una combinación de los mismos. En realizaciones en las que la difusión se produce a través de la pared, las aperturas o los poros pasantes pueden no estar incluidos. En otras realizaciones más, el dispositivo puede funcionar mediante una combinación de ósmosis y difusión.

La parte de depósito de fármaco puede formarse a partir de un material elastomérico, que puede permitir deformar elásticamente el dispositivo durante su despliegue a través de un instrumento de despliegue como un cistoscopio o catéter. Por ejemplo, el tubo puede deformarse elásticamente a lo largo de su estructura de retención para la implantación intravesical, como se describe con mayor detalle a continuación.

En realizaciones preferidas, la parte de depósito de fármaco se forma a partir de un material que es elastomérico y permeable al agua. Un material que es tanto elastomérico como permeable al agua es la silicona, aunque pueden usarse otros materiales biocompatibles.

La longitud, el diámetro y el grosor del tubo pueden seleccionarse en base al volumen de formulación de fármaco que se contendrá, la velocidad deseada de administración del fármaco desde el tubo, el lugar pretendido de implantación del dispositivo dentro del cuerpo, la integridad mecánica deseada para el dispositivo, la velocidad de liberación deseada o la permeabilidad al agua y la orina, el tiempo de inducción deseado antes del inicio de la liberación inicial y el método o ruta de inserción deseados en el cuerpo, entre otros. El grosor de la pared del tubo puede determinarse en base a las propiedades mecánicas y la permeabilidad al agua del material del tubo, ya que una pared del tubo que es demasiado delgada puede no tener suficiente integridad mecánica mientras que una pared del tubo que es demasiado gruesa puede experimentar un tiempo de inducción indeseablemente largo para la liberación inicial del fármaco desde el dispositivo.

En una realización, el cuerpo del dispositivo no es reabsorbible. Puede estar formado por un tubo de silicona de grado médico, como se conoce en la técnica. Otros ejemplos de materiales no reabsorbibles adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(éteres), poli(acrilatos), poli(metacrilatos), poli(vinil pirrolidonas), poli(vinil acetatos), poli(uretanos), celulosas, acetatos de celulosa, poli(siloxanos), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno) y otros polímeros fluorados, poli(siloxanos), copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el cuerpo del dispositivo es bioerosionable. En una realización de un dispositivo bioerosionable, el tubo del cuerpo está formado por un polímero biodegradable o biorreabsorbible. Ejemplos de tales materiales adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados de poli(amidas), poli(ésteres), poli(éster amidas), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), polifosfacenos, pseudo poli(aminoácidos), poli(sebacato de glicerol) (PGS), copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. En una realización preferida, los polímeros sintéticos reabsorbibles se seleccionan de poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos láctico-co-glicólicos), poli(caprolactonas) y mezclas de los mismos. Otros elastómeros curables biorreabsorbibles incluyen derivados de poli(caprolactona) (PC), poli(éster amidas) (PEA) a base de aminoalcoholes y poli(octano-diol citrato) (POC). Los polímeros a base de PC pueden requerir agentes de reticulación adicionales como diisocianato de lisina o 2,2-bis(e-caprolacton-4-il)propano para obtener propiedades elastoméricas.

El tubo de una parte de depósito de fármaco puede ser sustancialmente lineal y en algunos casos puede ser sustancialmente cilíndrico con una sección transversal circular, aunque pueden usarse formas cuadradas, triangulares, hexagonales y otras secciones transversales poligonales, entre otras.

Los extremos del tubo pueden sellarse para limitar el escape del fármaco, por ejemplo, como con una estructura de sellado u otros medios de sellado. La estructura de sellado puede tener cualquier forma adecuada para

taponar o cerrar el extremo del tubo, como un cilindro 120 como se muestra en la FIG. 11, una bola, un disco u otros. En algunas realizaciones, la estructura de sellado puede tener un diámetro mayor que el diámetro interior del tubo, de tal manera que el tubo se estira para ajustarse firmemente alrededor de la estructura de sellado, cerrando el tubo y reteniendo la estructura de sellado en su sitio. La estructura de sellado puede formarse a partir de material biocompatible, incluyendo un metal como acero inoxidable, un polímero como silicona, una cerámica, zafiro o adhesivo, entre otros o combinaciones de los mismos. El material puede ser biodegradable o bioerosionable. También puede cargarse un adhesivo de silicona de grado médico u otro adhesivo en el tubo en una forma manejable y puede luego curarse dentro del tubo para sellar su extremo.

En algunas realizaciones, el tubo puede tener múltiples depósitos. Cada depósito puede estar definido por una parte de la superficie interior del tubo y por lo menos una división. La división puede ser una estructura de división o un tapón insertado en el tubo, como un cilindro, esfera o disco, entre otros, en cuyo caso la estructura de división puede tener una sección transversal mayor que el tubo, asegurando la estructura de división en su lugar y segregando los depósitos adyacentes. Por ejemplo, el tapón cilíndrico 120 de la FIG. 11 que cierra el extremo del tubo puede servir en cambio como una estructura de división para segregar dos depósitos colocados adyacentes entre sí a lo largo del tubo. La división puede ser no porosa o semiporosa, no reabsorbible o reabsorbible y puede estar formada por un material descrito anteriormente con referencia al tapón cilíndrico 120. La división también puede formarse en el tubo, por ejemplo mediante moldeado. Por ejemplo, una o más bandas pueden extenderse a través del tubo a lo largo de la longitud del tubo para segregar los depósitos axiales que se extienden a lo largo de la longitud del tubo, como se muestra en los Ejemplos J a L de la FIG. 16. La división también puede ser una estructura que une dos tubos diferentes que sirven como depósitos separados, como se muestra en los Ejemplos M a O de la FIG. 16.

Los múltiples depósitos permiten segregar dos o más formulaciones de fármaco diferentes en diferentes depósitos, administrando un único fármaco de diferentes depósitos a diferentes velocidades o tiempos después de la implantación, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, dos depósitos diferentes pueden tener diferentes configuraciones, como diferentes materiales, diferentes permeabilidades, diferentes números o colocaciones de aperturas (o la ausencia de aperturas), diferentes membranas de sincronización en las aperturas, entre otras o combinaciones de las mismas. Los dos depósitos diferentes también pueden alojar formulaciones de fármacos iguales o diferentes en la misma forma o en formas diferentes (como líquida, semisólida y sólida), o combinaciones de las mismas. Los dos depósitos diferentes pueden configurarse además para liberar fármaco a través de diferentes mecanismos de liberación, como por ósmosis a través de una apertura y por difusión a través de una pared del depósito de fármaco que puede carecer por completo de una apertura. También pueden proporcionarse recubrimientos o fundas a lo largo de diferentes partes de un único depósito de fármaco o a lo largo de diferentes depósitos de fármaco que alojan las mismas o diferentes formulaciones de fármaco. Estas realizaciones pueden combinarse y variarse para lograr el perfil de liberación deseado del fármaco deseado.

Por ejemplo, el inicio de la liberación de dos dosis en diferentes depósitos puede programarse configurando el dispositivo como corresponda, por ejemplo, usando diferentes materiales para las partes del tubo que definen diferentes depósitos, asociando las aperturas de diferentes depósitos con diferentes membranas de sincronización, colocando fármacos con diferentes solubilidades en los depósitos, o colocando fármacos con diferentes formas en los depósitos, como una forma líquida para liberación inmediata y una forma sólida a solubilizar antes de la liberación. Por tanto, el dispositivo puede liberar algún fármaco con relativa rapidez después de la implantación, mientras que otro fármaco puede experimentar un tiempo de inducción antes de comenzar la liberación.

En una realización, el volumen total del depósito (o depósitos combinados) es suficiente para contener todo el fármaco necesario para la administración local durante el curso de un único tratamiento, reduciendo el número de procedimientos necesarios para tratar una afección particular.

(ii) Aperturas de liberación de fármaco

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye una o más aperturas u orificios para dispensar el fármaco, como por ósmosis, difusión o una combinación de los mismos, entre otros. Las aperturas pueden estar espaciadas a lo largo del tubo para proporcionar un pasaje para la liberación de la formulación del fármaco. Las aperturas u orificios pueden colocarse a través de una pared lateral o un extremo del tubo. Las aperturas pueden estar en comunicación fluida con uno o más depósitos. Las realizaciones de las aperturas 118 se muestran en las partes del depósito de fármaco en las FIGS. 11 y 13, respectivamente.

La apertura puede estar localizada alrededor de la mitad de la parte del depósito de fármaco o adyacente a su salida, lo que puede afectar la facilidad de carga de las unidades sólidas de fármaco en la parte del depósito de fármaco como se describe a continuación. Las aperturas pueden estar colocadas lejos de una parte del tubo que se plegará durante la inserción para limitar el desgarramiento de las membranas degradables en las aperturas.

En las realizaciones en las que la parte de administración de fármacos incluye un cuerpo de dispositivo que define tanto las luces del depósito de fármaco como de la estructura de retención, como la realización mostrada en

la FIG. 13, la apertura o aperturas pueden tener varias posiciones en la pared de la luz del depósito de fármaco con referencia a la pared de la luz de la estructura de retención, como se describe más adelante.

El tamaño, el número y la colocación de las aperturas pueden seleccionarse para proporcionar una velocidad controlada de liberación del fármaco. Un dispositivo que funciona principalmente como una bomba osmótica puede tener una o más aperturas dimensionadas lo suficientemente pequeñas para reducir la difusión del fármaco a través de las aperturas, pero lo suficientemente grandes y espaciadas apropiadamente a lo largo del tubo para reducir la acumulación de presión hidrostática en el tubo. Dentro de estas limitaciones, el tamaño y el número de aperturas para un único dispositivo (o depósito) puede variarse para lograr una velocidad de liberación seleccionada. En realizaciones ejemplares, el diámetro de la apertura está entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 800 μm , como entre aproximadamente 25 μm y aproximadamente 500 μm , y más particularmente entre aproximadamente 30 μm y aproximadamente 400 μm . En un ejemplo, la apertura tiene un diámetro entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 300 μm , como aproximadamente 150 μm . También se ha observado que la longitud de la apertura afecta a si la liberación está en el régimen osmótico, por ejemplo, una apertura de 5 mm de longitud y 500 μm de diámetro puede proporcionar liberación osmótica. En realizaciones en las que el dispositivo funciona principalmente por difusión, las aperturas pueden estar en este intervalo o uno mayor. Un único dispositivo puede tener aperturas de dos o más tamaños diferentes. La apertura puede ser circular, aunque son posibles y se prevén otras formas, dependiendo la forma típicamente de las consideraciones de fabricación. Ejemplos de procesos para formar las aperturas incluyen punzonado mecánico, perforación con láser, ablación con láser y moldeado. La apertura puede ahusarse ligeramente desde el exterior hacia el interior del tubo, y la apertura puede crearse antes o después de que se cargue el fármaco en el tubo. La apertura también puede formarse en una estructura de orificio dispuesta en un extremo del tubo, como una estructura de orificio con precisión de rubí o zafiro de, por ejemplo, Bird Precision Orifices, Swiss Jewel Company.

En algunas realizaciones, la parte de depósito de fármaco puede no tener aperturas, en cuyo caso el fármaco puede liberarse mediante un mecanismo de liberación distinto de la ósmosis, como difusión a través de la pared de la parte de depósito de fármaco. De manera similar, una parte de depósito de fármaco que tiene múltiples depósitos de fármaco discretos puede tener aperturas asociadas con todos, algunos o ninguno de los depósitos de fármaco, en cuyo caso la liberación de los diferentes depósitos de fármaco puede producirse mediante diferentes mecanismos de liberación.

En una realización, se dispone una membrana degradable, es decir, una membrana de sincronización, sobre o en las aperturas (por ejemplo, en alineación con la apertura) para controlar el inicio de la liberación de la formulación de fármaco. La membrana degradable puede ser un recubrimiento sobre toda o parte de la superficie exterior del tubo o una membrana discreta por encima o dentro de la apertura. También pueden usarse dos o más membranas degradables para controlar la liberación desde una apertura. Las membranas pueden estar formadas, por ejemplo, de un polímero sintético reabsorbible (como poliéster, un poli(anhídrido) o una policaprolactona) o un material biológico reabsorbible (como colesterol, otros lípidos y grasas). Detalles adicionales se describen en la Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2009/0149833.

(iii) Formulación de fármacos y comprimidos de fármaco sólidos

La formulación de fármaco puede incluir esencialmente cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico, como uno que sería útil para administrar localmente en una cavidad o luz corporal o regionalmente alrededor de la cavidad o luz corporal. La formulación del fármaco puede consistir sólo del fármaco, o pueden incluirse uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El fármaco puede ser un agente biológico. La droga puede ser un metabolito. Como se usa en la presente, el término "fármaco" con referencia a cualquier fármaco específico descrito en la presente incluye sus formas alternativas, como formas de sal, formas de ácido libre, formas de base libre e hidratos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica y pueden incluir lubricantes, modificadores de la viscosidad, agentes tensioactivos, agentes osmóticos, diluyentes y otros ingredientes no activos de la formulación destinados a facilitar la manipulación, la estabilidad, la capacidad de dispersión, la humectabilidad, y/o la cinética de liberación del fármaco.

En una realización preferida, la formulación del fármaco está en forma sólida o semisólida para reducir el volumen total de la formulación del fármaco y reducir de este modo el tamaño del dispositivo, facilitando la implantación. La forma semisólida puede ser, por ejemplo, una emulsión o suspensión; un gel o una pasta. En muchas realizaciones, la formulación de fármaco incluye deseablemente una cantidad mínima o nula de excipiente por las mismas razones de minimización de volumen/tamaño.

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

que el mismo fármaco en forma de base puede tener una baja solubilidad. Un ejemplo es la lidocaína, que tiene una alta solubilidad de aproximadamente 680 mg/ml cuando está en forma de clorhidrato de lidocaína monohidrato, una sal soluble en agua, pero tiene una baja solubilidad de aproximadamente 8 mg/ml cuando está en forma de base de lidocaína. Los fármacos de alta solubilidad pueden ser adecuados para su liberación debido a un gradiente de presión osmótica, como a través de una o más aperturas o poros pasantes a través de la pared del dispositivo, mientras que los fármacos de baja solubilidad pueden ser adecuados para su liberación por difusión, como directamente a través de la pared del dispositivo o a través de una o más aperturas o poros pasantes en la pared del dispositivo. Por ejemplo, la base de lidocaína puede liberarse mediante difusión a través de una pared de silicona sin una apertura, y la velocidad de liberación puede aumentarse añadiendo aperturas a la pared. Por tanto, el fármaco puede formularse para que tenga una solubilidad alta o baja dependiendo del modo de liberación pretendido. En una realización, el fármaco se formula para mejorar su solubilidad aparente en el entorno de implantación, como su solubilidad aparente en orina dentro de la vejiga.

En una realización particular, la parte de liberación de fármaco de los dispositivos descritos en la presente proporciona alivio del dolor al paciente. Pueden usarse una variedad de agentes anestésicos, agentes analgésicos y combinaciones de los mismos. En realizaciones, el dispositivo administra uno o más agentes anestésicos locales. El agente anestésico local puede ser un análogo de la cocaína. En realizaciones particulares, el agente anestésico local es una aminoamida, un aminoéster o combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos de aminoamidas o anestésicos de clase amida incluyen articaína, bupivacaína, caíticaína, cinchocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Los ejemplos representativos de aminoésteres o anestésicos de clase éster incluyen amilocaína, benzocaína, butacaína, cloroprocaina, cocaína, ciclotmetacaína, dimetocaína, hexilcaína, larocaína, meprilcaína, metabutoxicaína, ortocaína, piperocaína, procaina, proparacaína, propoxicaína, proximetacaína, risocaína y tetracaína. Estos anestésicos locales son típicamente bases débiles y pueden formularse como una sal, como una sal de clorhidrato, para hacerlos solubles en agua, aunque los anestésicos también pueden usarse en forma de base libre o hidrato. También pueden usarse otros anestésicos, como la lortocaína. El fármaco también puede ser un compuesto antimuscarínico que muestre un efecto anestésico, como la oxibutinina o la propiverina. El fármaco también puede incluir otros fármacos descritos en la presente, solos o en combinación con un agente anestésico local.

En ciertas realizaciones, el agente analgésico incluye un opioide. Los ejemplos representativos de agonistas opioides incluyen alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromidao, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptetidina, isomedona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norflevorfenol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, propiridina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Se contemplan otros fármacos opioides, como mu, kappa, delta y agonistas del receptor opioide de nocicepción.

Los ejemplos representativos de otros agentes analgésicos adecuados incluyen agentes tales como alcohol salicílico, clorhidrato de fenazopiridina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico 5, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina, naproxeno.

En ciertas realizaciones, la parte de administración de fármacos se usa para tratar afecciones inflamatorias tales como cistitis intersticial, cistitis por radiación, síndrome de vejiga dolorosa, prostatitis, uretritis, dolor posquirúrgico y cálculos renales. Los ejemplos no limitativos de fármacos específicos para estas afecciones incluyen lidocaína, glicosaminoglicanos (por ejemplo, condroitín sulfato, sulodexido), pentosano polisulfato sódico (PPS), dimetilsulfóxido (DMSO), oxibutinina, mitomicina C, heparina, flavoxato, ketorolaco o una combinación de los mismos. Para los cálculos renales, pueden seleccionarse fármacos para tratar el dolor y/o promover la disolución de los cálculos renales.

Otros ejemplos no limitativos de fármacos que pueden usarse en el tratamiento de la IC incluyen antagonistas de anticuerpos monoclonales (MAB) del factor de crecimiento nervioso, como Tanezumab, y moduladores alfa-2-delta de los canales de calcio, como PD-299685 o gabapentina. La evidencia sugiere que la vejiga expresa localmente el factor de crecimiento nervioso (NGF), ya que el NGF administrado exógenamente a la vejiga induce hiperactividad de la vejiga y aumenta la excitabilidad de las neuronas aferentes disociadas de la vejiga (Nature Rev Neurosci 2008; 9: 453-20 66). Por consiguiente, sería ventajoso administrar localmente un MAB u otro agente contra NGF usando los dispositivos de administración descritos, reduciendo significativamente la dosis total necesaria para la eficacia terapéutica. La evidencia también sugiere que la unión de la unidad alfa-2-delta de los canales de calcio sensibles al voltaje, como con la gabapentina, puede ser eficaz en el tratamiento de enfermedades del dolor neuropático como la fibromialgia y que puede haber mecanismos comunes entre la IC y las enfermedades del dolor neuropático (Ver Tech Urol. 2001 Mar, 7(1):47-49). Por consiguiente, sería ventajoso administrar

localmente un modulador alfa-2-delta de los canales de calcio, como PD-299685 o gabepentina, usando los dispositivos de administración descritos, minimizando las toxicidades sistémicas relacionadas con las dosis en el tratamiento de la IC.

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

En una realización particular, la parte de administración de fármacos se usa en asociación con la colocación de una endoprótesis ureteral, como para tratar el dolor, la urgencia urinaria o la frecuencia urinaria resultante de la colocación de una endoprótesis ureteral. Los ejemplos no limitativos de fármacos específicos para dicho tratamiento incluyen antimuscarínicos, α -bloqueantes, narcóticos y fenazopiridina, entre otros.

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

En otra realización, la parte de administración de fármacos se usa para tratar el cáncer del tracto urinario, como el cáncer de vejiga y el cáncer de próstata. Los fármacos que pueden usarse incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos o una combinación de los mismos. Ejemplos representativos de fármacos que pueden ser adecuados para el tratamiento del cáncer del tracto urinario incluyen la vacuna de Bacillus Calmette Guérin (BCG), cisplatino, doxorubicina, valrubicina, gemcitabina, complejo de ADN y pared celular micobacteriana (MCC), metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina, fluorouracilo, leuprolida, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (es decir, un SERM, como tamoxifeno), toxinas botulínicas y ciclofosfámidas. El fármaco puede ser un agente biológico y puede comprender un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de TNF, una anti-leucina o similar. El fármaco puede ser un inmunomodulador, como un agonista de TLR, incluyendo imiquimod u otro agonista de TLR7. El fármaco puede ser un inhibidor de quinasas, como un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), un inhibidor de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) o un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), entre otros o combinaciones de los mismos. Otros ejemplos incluyen celecoxib, erlotinib, gefitinib, paclitaxel, polifenón E, valrubicina, neocarzinostatina, apaziquona, Belinostat, mebutato de Ingenol, urocina (MCC), Proxinium (VB 4845), BC 819 (BioCancell Therapeutics), hemocianina de lapa californiana, LOR 2040 (Lorus Therapeutics), ácido urocánico, OGX 427 (OncoGenex), y SCH 721015 (Schering-Plough).

En otra realización más, la presente parte de administración de fármacos intravesical se usa para tratar infecciones que involucran a la vejiga, la próstata y la uretra. Pueden administrarse antibióticos, agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotzoarios, antisépticos, antivirales y otros agentes antiinfecciosos para el tratamiento de tales infecciones. Ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de infecciones incluyen mitomicina, gentamicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, metanamina, nitrofurantoína, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprima, sulfonamidas trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina, doxiciclina, metronidazol, tetraciclina, kanamicina, penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos.

En otras realizaciones, la parte de administración de fármacos se usa para tratar la fibrosis. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de los fibroides incluyen pentoxifilina (análogo de xantina), antiTNF, agentes antiTGF, análogos de GnRH, progestinas exógenas, antiprogestinas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, danazol y AINE.

La parte de administración de fármacos implantable también puede usarse para tratar la vejiga neurogénica. Los ejemplos representativos de fármacos para el tratamiento de la vejiga neurogénica incluyen analgésicos o anestésicos como lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, articaína y ropivacaína; anticolinérgicos; antimuscarínicos como la oxibutinina o la propiverina; un vainilloide, como capsaicina o resiniferatoxina; antimuscarínicos, como los que actúan sobre el receptor muscarínico de acetilcolina M3 (mAChR); antiespasmódicos incluyendo agonistas de GABA_B como el baclofeno; toxinas botulínicas; capsaicinas; antagonistas alfa-adrenérgicos; anticonvulsivos; inhibidores de la recaptación de serotonina como la amitriptilina; y antagonistas del factor de crecimiento nervioso. En varias realizaciones, el fármaco puede ser uno que actúa sobre las aferentes de la vejiga o uno que actúa sobre la transmisión colinérgica eferente, como se describe en Reitz et al., Spinal Cord 42:267-72 (2004).

El posible fármaco útil para el tratamiento de la vejiga neurogénica puede clasificarse en uno de dos tipos generales: los que se usan para tratar la vejiga neurogénica espástica y los que se usan para tratar la vejiga neurogénica flácida. En una realización, el fármaco se selecciona de los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debida a hiperactividad neurológica del detrusor y/o detrusor de baja adaptabilidad. Ejemplos de estos tipos de medicamentos incluyen fármacos relajantes de la vejiga (por ejemplo, oxibutinina (agente antimuscarínico con una actividad relajante muscular pronunciada y actividad anestésica local), propiverina, imipratropio, tiotropio, tropio, terodilina, tolterodina, propantelina, oxifenciclimina, flavoxato y antidepresivo de triciclimina, fármacos para bloquear los nervios que inervan la vejiga y la uretra (por ejemplo, vainilloides (capsaicina, resiniferatoxina), toxina botulínica-A); o fármacos que modulan la fuerza de contracción del detrusor, el reflejo de la micción, la disineria del esfínter detrusor (por ejemplo, agonistas de GABA_B (baclofeno), benzodiazapinas). En otra realización, el fármaco se selecciona entre los conocidos para el tratamiento de la incontinencia debida a una deficiencia del esfínter neurológica. Ejemplos de estos fármacos incluyen agonistas alfa adrenérgicos, estrógenos, agonistas beta adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina). En otra realización más, el fármaco se selecciona de los conocidos por facilitar el vaciado de la vejiga (por ejemplo, antagonistas alfa adrenérgicos (fentolamina) o colinérgicos). En otra realización más, el fármaco se selecciona de entre fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, diciclomina), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo), alcaloides de tropano (por ejemplo, atropina, escopolamina), nociceptina/orfanina FQ y betanecol (por ejemplo, agonista m3 muscarínico, éster de colina).

En algunas realizaciones, la formulación del fármaco está en forma sólida. Por ejemplo, la formulación de fármaco se forma en unidades de fármaco sólidas que se cargan en la parte de depósito de fármaco. Cada una de las unidades de fármaco es un objeto sólido discreto que conserva sustancialmente una forma impartida de forma selectiva (a las condiciones de temperatura y presión a las que normalmente estará expuesto el dispositivo de administración durante el montaje, almacenamiento y manipulación antes de la implantación). Las unidades de fármaco pueden estar en forma de comprimidos, gránulos o perlas, aunque son posibles otras configuraciones. Por ejemplo, las FIGS. 11-13 ilustran varias de las unidades de fármaco sólidas 112 cargadas en la luz del depósito de fármaco 108 de la parte de administración de fármacos 100, siendo las unidades de fármaco 112 adecuadas para la implantación.

Los comprimidos de fármaco pueden fabricarse mediante un proceso de formación de comprimidos por compresión directa, un proceso de moldeo u otros procesos conocidos en la técnica farmacéutica. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse con uno o más materiales conocidos en la técnica para proteger los comprimidos contra la exposición destructiva al oxígeno o la humedad durante la manipulación del comprimido, el montaje del dispositivo y el almacenamiento; para facilitar la carga del dispositivo; por estética; o para facilitar, retrasar o controlar de otro modo la disolución in vivo y las características de liberación del fármaco. La formulación de fármaco también puede cargarse en el depósito de fármaco en forma viable y puede curarse en el mismo. Posteriormente, el fármaco solidificado puede romperse a lo largo del depósito de fármaco para formar los intersticios o roturas que permitan la deformación del dispositivo. Por ejemplo, en realizaciones en las que la formulación del fármaco está configurada para fundirse y solidificarse, la formulación del fármaco puede fundirse, inyectarse en el depósito del fármaco en forma fundida, solidificarse en el depósito del fármaco y romperse en pedazos en el depósito del fármaco para adaptarse a la deformación o movimiento del dispositivo. La formulación de fármaco también puede extruirse con el depósito de fármaco, puede curarse dentro del depósito de fármaco y, posteriormente, puede romperse a lo largo de la longitud del depósito para adaptarse a la deformación del dispositivo.

El comprimido de fármaco puede incluir un componente de fármaco y puede incluir un componente excipiente. El componente de fármaco puede incluir uno o más fármacos o ingredientes farmacéuticos activos (API), mientras que el componente de excipiente puede incluir uno o más excipientes. El término "excipiente" es conocido en la técnica, y los ejemplos representativos de excipientes útiles en los presentes comprimidos de fármacos pueden incluir ingredientes como aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, colorantes, cargas o diluyentes, recubrimientos y conservantes, así como otros ingredientes. para facilitar la fabricación, el almacenamiento o la administración del comprimido de fármaco.

Para maximizar la cantidad de fármaco que puede almacenarse y liberarse de una parte de administración de fármacos dada de un tamaño seleccionado (pequeño), el comprimido de fármaco comprende preferiblemente una

fracción de alto peso de fármaco o API, con una fracción de peso bajo o reducido de excipientes que se requieren para la fabricación de comprimidos y consideraciones de montaje y uso del dispositivo. Para los propósitos de esta divulgación, términos como "fracción en peso", "porcentaje en peso" y "porcentaje por peso" con referencia al fármaco o API, se refieren al fármaco o API en la forma empleada, como en forma de sal, forma de ácido libre, forma de base libre o forma de hidrato. Por ejemplo, un comprimido de fármaco que tiene un 90% en peso de un fármaco en forma de sal puede incluir menos del 90% en peso de ese fármaco en forma de base libre.

En una realización, el comprimido de fármaco es más del 50% en peso de fármaco. En una realización preferida, el 75% o más del peso del comprimido de fármaco es fármaco, y el resto del peso comprende excipientes, como lubricantes y aglutinantes que facilitan la elaboración del comprimido de fármaco. Para los propósitos de esta divulgación, el término "fracción de alto peso" con referencia al fármaco o API significa que los excipientes constituyen menos del 25% en peso, preferiblemente menos del 20% en peso, más preferiblemente menos del 15% en peso, e incluso más preferiblemente menos del 10% en peso del comprimido de fármaco. En algunos casos, el contenido de fármaco comprende aproximadamente el 75% o más del peso del comprimido de fármaco. Más particularmente, el contenido de fármaco puede comprender aproximadamente el 80% o más del peso del comprimido de fármaco. Por ejemplo, el contenido de fármaco puede comprender entre aproximadamente el 85% y aproximadamente el 99,9% del peso del comprimido de fármaco. En algunas realizaciones, el contenido de excipiente puede omitirse por completo.

En una realización, el fármaco y los excipientes se seleccionan y el comprimido se formula para que sea soluble en agua, de tal manera que los comprimidos de fármaco puedan solubilizarse cuando el dispositivo está localizado dentro de la vesical, para liberar el fármaco solubilizado. En una realización preferida, los comprimidos de fármaco se formulan para que sean esterilizables, ya sea dentro o fuera de la parte de administración del fármaco, sin cambios sustanciales o perjudiciales en la composición química o física de los comprimidos de fármaco. Tales comprimidos de fármaco pueden ser bastante diferentes de los comprimidos de fármacos convencionales, que normalmente incluyen ingredientes activos que constituyen menos del 50% del contenido de los comprimidos de fármaco en peso, y el resto del comprimido de fármaco comprende excipientes que a menudo son insolubles y/o no pueden ser adecuados para esterilización convencional. Además, los presentes comprimidos de fármaco pueden dimensionarse y conformarse para su uso con una parte de administración de fármacos implantable. Por ejemplo, los comprimidos de fármaco pueden ser "minicomprimidos" que son mucho más pequeños en tamaño que los comprimidos convencionales, lo que puede permitir la inserción de los comprimidos de fármaco a través de una luz como la uretra en una cavidad como la vejiga. En las FIGS. 11-13 se muestra una realización de un comprimido de fármaco sólido 112 para inserción intravesical u otra implantación in vivo. En una realización preferida, los comprimidos de fármaco son minicomprimidos que comprenden más del 80% de clorhidrato de lidocaína monohidrato.

En las realizaciones en las que se incluyen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, los excipientes pueden facilitar la carga de las unidades de fármaco sólido en el dispositivo. Por ejemplo, los excipientes pueden aumentar la lubricidad de las unidades de fármaco de tal manera que las unidades de fármaco puedan deslizarse con respecto a las paredes de la luz interior de la parte del depósito de fármaco. Los excipientes también pueden facilitar la formación del agente o agentes terapéuticos en un comprimido de fármaco sólido que puede cargarse en la parte del depósito de fármaco. Los excipientes también pueden afectar a la cinética de liberación del fármaco desde el dispositivo, como aumentando o retardando la solubilidad o la velocidad de disolución de las unidades del fármaco. En algunas realizaciones, sin embargo, la velocidad de liberación del fármaco está controlada predominantemente por las características del depósito del fármaco, como el grosor del tubo y la permeabilidad al agua u orina, mientras que el contenido de excipientes de las unidades de fármaco se selecciona principalmente para permitir la producción fiable de unidades de fármaco que sean sólidas e incluyan una fracción en peso relativamente alta del fármaco.

Aunque en la presente se describen minicomprimidos y otros comprimidos de fármacos sólidos por tener una fracción de fármaco o API de alto peso y una fracción de excipientes de bajo peso, los comprimidos de fármacos sólidos pueden tener cualquier fracción en peso de fármaco, especialmente en los casos en los que el comprimido incluye un fármaco que es extremadamente potente, un agente estabilizante o un agente que aumenta la solubilidad del fármaco, entre otros o combinaciones de los mismos.

Las unidades de fármaco individuales pueden tener esencialmente cualquier forma y dimensión seleccionadas que encajen dentro de la parte de depósito de fármaco del dispositivo. En una realización, las unidades de fármaco están dimensionadas y conformadas de tal manera que la parte del depósito de fármaco está sustancialmente llena por un número seleccionado de unidades de fármaco. Cada unidad de fármaco puede tener una forma de sección transversal que se corresponda sustancialmente con una forma de sección transversal de la parte de depósito de fármaco. Por ejemplo, las unidades de fármaco 112 son de forma sustancialmente cilíndrica, como se muestra en las FIGS. 11-13 para colocarlas en la luz del depósito de fármaco sustancialmente cilíndrico 108 mostrado en la FIG. 11. Una vez cargadas, las unidades de fármaco 112 pueden llenar sustancialmente la luz del depósito de fármaco 108, formando la parte del depósito de fármaco 102.

Las unidades de fármaco pueden tener dimensiones exteriores que son aproximadamente iguales, son ligeramente menores, o superan ligeramente las dimensiones interiores de la parte elástica del depósito de fármaco. El uso de unidades de fármaco de mayor diámetro puede aumentar la carga útil y, por tanto, la cantidad de fármaco que puede administrarse desde una parte de administración de fármacos de un tamaño determinado. Por ejemplo, la unidad de fármaco 112 mostrada en las FIGS. 11-13 tiene un diámetro exterior que excede ligeramente el diámetro interior de la luz del depósito de fármaco 108 mostrado en la FIG. 13. Tales unidades de fármaco 112 pueden cargarse en la luz 108 bajo un flujo de gas presurizado que expande radialmente la pared del depósito de fármaco 122 de tal manera que las unidades de fármaco 112 puedan desplazarse a través de la luz del depósito de fármaco 108 en una dirección axial, y cuando se elimina el flujo de gas presurizado, la pared 122 puede volver a retener las unidades de fármaco 112 en posiciones axiales seleccionadas a lo largo de la longitud de la luz 108, como se muestra en la FIG. 11. En realizaciones en las que las dimensiones exteriores de las unidades de fármaco son más pequeñas que las dimensiones interiores de la parte del depósito de fármaco, las unidades de fármaco pueden tener un contacto reducido con la parte del depósito de fármaco.

En realizaciones particulares, las unidades de fármaco están conformadas para alinearse en una fila cuando se alojan en el depósito de fármaco. Cada unidad de fármaco tiene una forma en sección transversal que se corresponde con la forma en sección transversal del depósito de fármaco, y cada unidad de fármaco puede tener formas de cara de extremo que se corresponden con las caras de extremo de unidades de fármaco adyacentes. Por tanto, una vez que los comprimidos de fármaco se cargan en el depósito de fármaco, la línea o fila de comprimidos de fármaco puede llenar sustancialmente el depósito de fármaco con intersticios o roturas formadas entre unidades de fármaco adyacentes. Los intersticios o roturas acomodan la deformación o el movimiento del dispositivo, como durante el despliegue, a la vez que permiten que las unidades de fármaco individuales retengan su forma sólida. Por tanto, la parte de administración de fármacos puede ser relativamente flexible o deformable a pesar de estar cargada con un fármaco sólido, ya que puede permitirse que cada unidad de fármaco se mueva con respecto a unidades de fármaco adyacentes.

Un ejemplo se muestra en las FIGS. 11-13, que ilustra la unidad de fármaco 112 que tiene caras de extremo planas circulares y una pared lateral cilíndrica. Por tanto, la unidad de fármaco 112 puede alinearse en una fila con otras unidades de fármaco 112 para cargarla en la luz del depósito de fármaco cilíndrico 108 como se muestra en las FIGS. 11 y 12. Cuando se cargan de este modo, las unidades de fármaco 112 llenan sustancialmente la luz del depósito de fármaco 108, con intersticios o roturas 116 formados entre ellos para adaptarse a la deformación o el movimiento. Las caras de extremos planas permiten la flexibilidad por partes del dispositivo a la vez que limitan el volumen o espacio dentro de la parte del depósito de fármaco que se dedica a los intersticios o roturas 116. Por tanto, el dispositivo puede llenarse sustancialmente con fármaco sólido a la vez que retiene su flexibilidad. Cargar el dispositivo con una serie de comprimidos de fármaco 112, como los comprimidos de fármaco que son relativamente uniformes en tamaño y forma, permite de manera beneficiosa fabricar un dispositivo que se comporta como se espera en respuesta a las fuerzas esperadas durante y después de la implantación y muestra características esperadas de liberación de fármaco una vez implantado; es decir, la uniformidad de los fármacos permite ventajosamente la reproducibilidad en la producción del producto médico y, por tanto, proporciona generalmente características fiables y repetibles de liberación del fármaco.

En algunas realizaciones, las unidades de fármaco son relativamente altas con respecto a su diámetro, a diferencia de los comprimidos de fármacos convencionales que tienden a ser cortos con respecto a su diámetro. Las unidades de fármaco pueden ser lo suficientemente altas como para retener su orientación una vez cargadas en el depósito de fármaco, lo que reduce el vuelco o el giro. Por otro lado, las unidades de fármaco pueden ser lo suficientemente cortas como para proporcionar suficientes intersticios o roturas de tal manera que el dispositivo pueda flexionarse o moverse a lo largo de su longitud. En particular, cada unidad de fármaco puede tener una longitud que excede su anchura, lo que significa una relación de aspecto de alto: anchura que es mayor de 1:1. Las relaciones de aspecto adecuadas para las unidades de fármaco pueden estar en el intervalo de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 5:2, aunque son posibles otras relaciones de aspecto, incluyendo las relaciones de aspecto que son menores de 1:1, como los comprimidos de fármaco convencionales. Un ejemplo se muestra en la FIG. 11, que ilustra la unidad de fármaco 112 con una longitud que excede su diámetro.

En realizaciones en las que los comprimidos de fármacos sólidos están diseñados para su inserción o implantación en una luz o cavidad del cuerpo, como la vejiga, a través de una parte de administración de fármacos, como un dispositivo del tipo descrito anteriormente con referencia a las FIGS. 11-13, los comprimidos de fármaco pueden ser "minicomprimidos" que están adecuadamente dimensionados y conformados para su inserción a través de una luz natural del cuerpo, como la uretra. Para los propósitos de esta divulgación, el término "minicomprimido" indica generalmente un comprimido de fármaco sólido que tiene una forma sustancialmente cilíndrica, que tiene caras finales que son relativamente planares o planas y una cara lateral que es sustancialmente cilíndrica. Un ejemplo de minicomprimido se muestra en la FIG. 11. El minicomprimido 112 tiene un diámetro, que se extiende a lo largo de la cara final, en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,2 mm, por ejemplo entre aproximadamente 1,5 y unos 3,1 mm. El minicomprimido 112 tiene una longitud, que se extiende a lo largo de la cara lateral, en el intervalo de aproximadamente 1,7 mm a aproximadamente 4,8 mm, como entre aproximadamente 2,0 mm y aproximadamente 4,5 mm. La friabilidad del comprimido puede ser menor del 2% aproximadamente.

En una realización preferida, los comprimidos de fármaco incluyen lidocaína. Una parte de administración de fármacos que tiene comprimidos de fármaco que comprenden principalmente lidocaína puede desplegarse por completo en la vejiga de un paciente que necesita tratamiento para cistitis intersticial, vejiga neurogénica o dolor, entre otros. Otras enfermedades o afecciones también pueden tratarse con este dispositivo. En otras realizaciones, pueden usarse otros fármacos, solos o en combinación con lidocaína, para tratar la cistitis intersticial u otras enfermedades y afecciones que involucran a la vejiga.

Una vez que se forman los comprimidos de fármaco sólidos, los comprimidos de fármaco pueden cargarse en la parte de administración de fármacos. Una vez cargado el dispositivo, preferiblemente el dispositivo se esteriliza. El proceso de esterilización seleccionado no altera de forma indeseable la composición física o química de los comprimidos de fármaco sólidos u otros componentes del dispositivo. Los ejemplos de procesos de esterilización adecuados incluyen irradiación gamma o esterilización con óxido de etileno, aunque pueden usarse otros procesos de esterilización. Por ejemplo, puede emplearse irradiación gamma a una intensidad de aproximadamente 8 KGy a aproximadamente 40 KGy, como aproximadamente 25 KGy. Los comprimidos de fármaco pueden esterilizarse antes o después de cargarse/ensamblarse en una parte de administración de fármacos, y los comprimidos de fármaco poseen una vida útil comercialmente razonable.

Una vez implantada, la composición de los comprimidos de fármaco es apropiada para la vía de administración pretendida, es estable en condiciones ácidas y proporciona cinéticas de liberación de fármaco reproducibles preseleccionadas. Por ejemplo, los comprimidos de fármaco pueden solubilizarse en la vejiga para liberar continuamente el fármaco a una velocidad adecuadamente estable durante un período prolongado.

(iv) Parte de estructura de retención

La parte de administración de fármacos puede incluir una parte de estructura de retención. La parte de estructura de retención está asociada con la parte de depósito de fármaco y permite retener la parte de depósito de fármaco en el cuerpo, como en la vejiga. La parte de la estructura de retención puede incluir una estructura de retención que es deformable entre una forma relativamente expandida y una forma de perfil relativamente más bajo. Por ejemplo, la estructura de retención puede asumir de manera natural la forma relativamente expandida, puede manipularse en la forma de perfil relativamente más bajo para su inserción en el cuerpo, y puede volver espontáneamente a la forma relativamente expandida tras su inserción en el cuerpo. La estructura de retención en la forma relativamente expandida puede conformarse para su retención en una cavidad corporal, y la estructura de retención en la forma de perfil relativamente más bajo puede conformarse para su inserción en el cuerpo a través del canal de trabajo de un instrumento de despliegue, como un catéter o cistoscopio. Para lograr tal resultado, la estructura de retención puede tener un límite elástico, un módulo y/o una constante de resorte seleccionados para impedir que el dispositivo adopte la forma de perfil relativamente más bajo una vez implantado. Tal configuración puede limitar o prevenir la expulsión prematura del dispositivo del cuerpo bajo las fuerzas esperadas. Por ejemplo, el dispositivo puede quedar retenido en la vejiga durante la micción o la contracción del músculo detrusor.

En una realización preferida, la estructura de retención incluye o consiste de un alambre elástico. En una realización, el alambre elástico puede comprender un material con memoria de forma biocompatible o un polímero con memoria de forma biodegradable conocido en la técnica. El alambre elástico también puede incluir un elastómero de módulo relativamente bajo, que puede ser relativamente menos probable que irrite o provoque úlceras dentro de la vejiga u otro sitio de implantación y puede ser biodegradable de tal manera que no sea necesario retirar el dispositivo. Los ejemplos de elastómeros de módulo bajo incluyen poliuretano, silicona, elastómero termoplástico estirénico y poli(sebacato de glicerol) (PGS). El alambre elástico puede recubrirse con un polímero biocompatible, como un recubrimiento formado por uno o más de silicona, poliuretano, elastómero termoplástico estirénico, Silitek, Tecoflex, C-flex y Percuflex.

Por ejemplo, en la realización mostrada en las FIGS. 11-12, la estructura de retención 114 es un alambre elástico formado a partir de una aleación superelástica como nitinol, y rodeado por la pared 124 de la luz de la estructura de retención 310, que forma una funda protectora alrededor de la estructura de retención 114. Por tanto, la pared 124 puede formarse a partir de un material polimérico, como silicona. En otras realizaciones, la estructura de retención puede ser un alambre elástico formado a partir de una aleación superelástica, como nitinol, que se recubre con un recubrimiento de polímero, como una funda de silicona y se une a la parte del depósito de fármaco.

En algunas realizaciones, la luz de la estructura de retención 110 puede incluir la estructura de retención 114 y un material de relleno, como un relleno de polímero. Un ejemplo de material de relleno es un adhesivo de silicona, como MED3-4213 de Nusil Technology LLC, aunque pueden usarse otros materiales de relleno. El material de relleno puede llenar el vacío en la luz de la estructura de retención 110 alrededor de la estructura de retención 114. Por ejemplo, el material de relleno puede verse en la luz de la estructura de retención 110 alrededor de la estructura de retención 114 y puede curarse en el mismo. El material de relleno puede reducir la tendencia de la luz del depósito de fármaco 108 a estirarse a lo largo, o retorcerse o rotar alrededor de la estructura de retención 114, a la vez que se mantiene la luz del depósito de fármaco 108 en una orientación seleccionada con referencia a la

estructura de retención 114. El material de relleno sin embargo, no es necesario y puede omitirse.

Cuando la estructura de retención tiene la forma relativamente expandida, como las formas enrolladas mostradas en la FIG. 11, el dispositivo puede ocupar un espacio que tiene dimensiones adecuadas para impedir la expulsión de la vejiga. Cuando la estructura de retención está en la forma de perfil relativamente más bajo, como las formas alargadas mostradas en la FIG. 12, el dispositivo puede ocupar un área adecuada para su inserción en el cuerpo, como a través del canal de trabajo de un instrumento de despliegue. Las propiedades del alambre elástico hacen que el dispositivo funcione como un resorte, deformándose en respuesta a una carga de compresión pero que vuelva espontáneamente a su forma inicial una vez que se quita la carga. El recubrimiento de polímero puede hacer que la superficie exterior de la estructura de retención sea relativamente lisa y blanda, reduciendo la irritación de la vejiga u otro lugar de implantación.

Un estructura de retención que asume una forma de pretzel puede ser relativamente resistente a las fuerzas de compresión. La forma de pretzel comprende esencialmente dos subcírculos, cada uno con su propio arco más pequeño y compartiendo un arco común más grande. Cuando la forma de pretzel se comprime por primera vez, el arco más grande absorbe la mayor parte de la fuerza de compresión y comienza a deformarse, pero con la compresión continua, los arcos más pequeños se superponen y, posteriormente, los tres arcos resisten la fuerza de compresión. La resistencia a la compresión del dispositivo en su conjunto aumenta una vez que los dos subcírculos se superponen, impidiendo el colapso y la evacuación del dispositivo a medida que la vejiga se contrae durante la micción.

En las realizaciones en las que la estructura de retención comprende un material con memoria de forma, el material usado para formar la estructura puede "memorizar" y asumir espontáneamente la forma relativamente expandida tras la aplicación de calor al dispositivo, como cuando se expone a temperaturas corporales al entrar en la vejiga.

La estructura de retención puede tener una forma que tenga una constante de resorte suficientemente alta para retener el dispositivo dentro de una cavidad corporal, como la vejiga. Puede usarse un material de alto módulo o un material de bajo módulo. Especialmente cuando se usa un material de bajo módulo, la estructura de retención puede tener un diámetro y/o forma que proporcione una constante de resorte sin la cual la estructura se deformaría significativamente bajo las fuerzas de la micción. Por ejemplo, la estructura de retención puede incluir uno o más bobinados, bobinas, espirales o combinaciones de los mismos, diseñados específicamente para lograr una constante de resorte deseable, como una constante de resorte en el intervalo de aproximadamente 3 N/m a aproximadamente 60 N/m, o más particularmente, en el intervalo de aproximadamente 3,6 N/m a aproximadamente 3,8 N/m. Tal constante de resorte puede lograrse mediante una o más de las siguientes técnicas: aumentando el diámetro del alambre elástico usado para formar la estructura, aumentando la curvatura de uno o más bobinados del alambre elástico y añadiendo bobinados adicionales al alambre elástico. Los bobinados, bobinas o espirales de la estructura pueden tener varias configuraciones. Por ejemplo, la estructura puede tener una configuración rizada que comprenda uno o más bucles, rizos o subcírculos. Los extremos del alambre elástico pueden adaptarse para evitar la irritación del tejido y la formación de cicatrices, por ejemplo, al ser blandos, romos, dirigidos hacia adentro, unidos entre sí o una combinación de los mismos.

En la FIG. 15 se muestran ejemplos. La estructura de retención puede tener una estructura bidimensional que está confinada a un plano, una estructura tridimensional, como una estructura que ocupa el interior de un esferoide, o alguna combinación de las mismas. En particular, los Ejemplos A a G ilustran estructuras que comprenden uno o más bucles, rizos o subcírculos, conectados lineal o radialmente, girando en la misma dirección o en direcciones alternas, y superpuestos o no superpuestos. Los Ejemplos H a N ilustran estructuras que comprenden uno o más círculos u óvalos dispuestos en una configuración bidimensional o tridimensional, los círculos u óvalos cerrados o abiertos, que tienen el mismo tamaño o uno diferente, superpuestos o no superpuestos y se unen entre sí en uno o más puntos de conexión. La parte de la estructura de retención puede ser una estructura tridimensional que está conformada para ocupar o enrollarse alrededor de un espacio con forma de esferoide, como un espacio esférico, un espacio que tiene una forma de esferoide prorrteada o un espacio que tiene una forma de esferoide achatado. Los ejemplos O a R ilustran partes de la estructura de retención que están conformadas para ocupar o enrollarse alrededor de un espacio esférico, con cada parte de la estructura de retención mostrada arriba como una representación de la estructura en una esfera. La parte de la estructura de retención puede tomar generalmente la forma de dos círculos que se cruzan en diferentes planos como se muestra en el Ejemplo O, dos círculos que se cruzan en diferentes planos con extremos rizados hacia adentro como se muestra en el Ejemplo P, tres círculos que se cruzan en diferentes planos como se muestra en el Ejemplo Q, o una espiral esférica como se muestra en el Ejemplo R. En cada uno de estos ejemplos, la parte de la estructura de retención puede estirarse a la forma lineal para su despliegue a través de un instrumento de despliegue. La parte de la estructura de retención puede enrollarse alrededor o a través del espacio esférico, u otro espacio con forma de esferoide, en una variedad de otras maneras. Pueden omitirse uno o ambos de la estructura de retención y la carcasa de retención, en cuyo caso la parte de retención puede ser componentes de la propia parte de fármaco, que puede asumir o deformarse en una forma de retención, o la parte de retención puede ser un ancla asociada con la parte de fármaco.

(v) Otras características de la parte de administración de fármacos

La parte de depósito de fármaco puede incluir un recubrimiento o una funda, que puede ser sustancialmente impermeable al agua o relativamente menos permeable al agua que la parte de depósito de fármaco para reducir o alterar el área superficial osmótica o difusiva del cuerpo del dispositivo. Por tanto, la velocidad de liberación puede controlarse o dirigirse independientemente con un ajuste reducido de las características deseadas del dispositivo, como tamaño, forma, material, permeabilidad, volumen, carga útil de fármaco, flexibilidad y constante de resorte, entre otras. Para lograr la velocidad de liberación, el recubrimiento o funda puede cubrir todo o cualquier parte del cuerpo del dispositivo, y el recubrimiento o funda puede ser relativamente uniforme o puede variar en espesor, tamaño, forma, posición, localización, orientación y materiales, entre otros y combinaciones de los mismos. Además, pueden proporcionarse múltiples recubrimientos o fundas a lo largo de diferentes partes del cuerpo del dispositivo, alrededor del mismo depósito de fármaco o diferentes depósitos de fármaco que alojan las mismas o diferentes formulaciones de fármaco. En los casos en los que la parte del depósito de fármaco se forma a partir de tubos de silicona, por ejemplo, puede formarse una funda a partir de parileno, mientras que puede formarse una funda a partir de un polímero como poliuretano o silicona curable, u otro material de recubrimiento o funda biocompatible conocido en la técnica. En algunas realizaciones, el recubrimiento o funda puede colocarse en el tubo entre el extremo y el orificio de tal manera que el agua que penetra a través del tubo adyacente al extremo pueda impulsarse a través de la parte del tubo cubierta por la funda y salir del orificio, reduciendo o evitando el aislamiento o estancamiento del fármaco debajo de la funda. Recubrimientos y fundas, y ecuaciones para seleccionar tales diseños, se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2009/149833.

En una realización, la parte de administración de fármacos incluye por lo menos una parte o estructura radiopaca para facilitar la detección o visualización (por ejemplo, mediante imagenología de rayos X o fluoroscopia) del dispositivo por parte de un médico como parte del procedimiento de despliegue o de recuperación en un paciente. En una realización, el tubo está construido de un material que incluye un material de relleno radioopaco, como sulfato de bario u otro material radiopaco conocido en la técnica. Algunos tubos pueden hacerse radiopacos mezclando rellenos radiopacos, como sulfato de bario u otro material adecuado, durante el procesamiento del tubo. El material radiopaco también puede estar asociado con la estructura de retención. Por ejemplo, puede enrollarse un alambre de platino alrededor de los extremos del alambre elástico y cubrirlo con material de alisamiento. Puede usarse imagenología por ultrasonidos. La fluoroscopia puede ser el método preferido durante el despliegue/recuperación del dispositivo no erosionable al proporcionar imagenología en tiempo real precisa de la posición y orientación del dispositivo al médico que realiza el procedimiento.

En una realización, el cuerpo de la parte de administración de fármacos implantable incluye además por lo menos una característica de recuperación, como una cuerda, lazo u otra estructura que facilite la extracción del dispositivo de la cavidad corporal, por ejemplo, para la extracción de un cuerpo del dispositivo no reabsorbible tras la liberación de la formulación del fármaco. La parte de administración de fármacos puede recuperarse simultáneamente con la parte de endoprótesis ureteral. En estas y otras realizaciones, el dispositivo puede recuperarse usando instrumentos de agarre endoscópicos convencionales, como fórceps u otros instrumentos de agarre.

(vi) Combinación de la parte de depósito de fármaco y la parte de retención

La parte del depósito de fármaco y la parte de la estructura de retención están asociadas entre sí para formar la parte de administración de fármacos. Se prevén una variedad de asociaciones diferentes. Por ejemplo, la parte del depósito de fármaco y la parte de la estructura de retención pueden estar por lo menos parcialmente alineadas. En otras palabras, la parte del depósito de fármaco puede extenderse a lo largo de una parte o de toda la longitud de la parte de la estructura de retención, sustancialmente paralela o coincidente con la parte de la estructura de retención. En las FIGS. 11-13 se muestra un ejemplo de tal realización. La FIG. 16 también ilustra varias realizaciones alternativas en sección transversal. Como se muestra en los Ejemplos F, G, H e I, el alambre de la estructura de retención puede extenderse a lo largo de una superficie exterior de la pared del depósito de fármaco, a lo largo de una superficie interior de la pared del depósito de fármaco, a través de la pared del depósito de fármaco, o dentro de un área reforzada dentro o fuera de la pared. Como se muestra en los Ejemplos J, K y L, el alambre elástico también puede colocarse dentro del interior del tubo soportado por una banda, que puede dividir el tubo en múltiples compartimentos. La banda puede estar perforada o no ser continua de otra manera, de tal manera que los compartimentos estén en comunicación entre sí, o la banda puede ser relativamente continua, de tal manera que los compartimentos estén segregados entre sí para formar diferentes depósitos que pueden ser adecuados para contener diferentes formulaciones de fármacos. La banda puede formarse del mismo material que el tubo, o de un material que tenga una permeabilidad diferente al agua u orina, dependiendo de la realización. Como se muestra en los Ejemplos M, N y O, el alambre elástico puede estar asociado con múltiples tubos, que se extienden a lo largo o entre los tubos. El alambre elástico puede estar empotrado en un área de refuerzo que une múltiples tubos discretos entre sí. Los tubos pueden contener formulaciones de fármacos iguales o diferentes y también pueden estar formados por los mismos materiales de construcción o unos diferentes, como materiales que difieren en

permeabilidad a la orina u otros fluidos corporales o acuosos.

En otras realizaciones, la parte del depósito de fármaco puede unirse solo a una parte de la estructura de retención. La parte de depósito de fármaco puede tener la primera y segunda partes de extremo que están unidas a una parte de la estructura de retención. Las partes de extremo del depósito de fármaco pueden terminar en la estructura de retención, las partes de extremo pueden solaparse con la estructura de retención o una combinación de los mismos. La parte del depósito de fármaco puede orientarse con referencia a la parte de la estructura de retención de manera que la parte del depósito de fármaco quede dentro del perímetro de la parte de la estructura de retención, más allá del perímetro de la parte de la estructura de retención, o una combinación de los mismos. Adicionalmente, pueden asociarse una serie de partes de depósito de fármaco con una única parte de estructura de retención. Los Ejemplos A a E de la FIG. 16 ilustran tales realizaciones.

En otras realizaciones, la parte del depósito de fármaco y la parte de la estructura de retención pueden ser el mismo componente en algunas realizaciones. En tales casos, el dispositivo puede comprender un tubo formado en una configuración que tenga una constante de resorte suficiente para retener el dispositivo en el cuerpo, como se ha descrito anteriormente. Además, la parte del depósito de fármaco puede envolverse alrededor de la parte de la estructura de retención, una o cualquier número de veces.

Las realizaciones descritas en la presente pueden combinarse y variarse para producir otras partes de administración de fármacos que caen dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, la parte del depósito de fármaco puede unirse a cualquier parte de la parte de la estructura de retención de cualquier manera. Pueden proporcionarse múltiples partes de depósito de fármaco, puede dividirse una sola parte de depósito de fármaco, o una combinación de los mismos, lo que puede facilitar la administración de múltiples fármacos diferentes al cuerpo, administrar diferentes formas de fármacos al cuerpo, administrar fármacos a velocidades variables al cuerpo, o una combinación de los mismos.

Además, cuando el dispositivo está en forma de retención, la parte de la estructura de retención puede tener cualquier orientación con respecto a la parte del depósito de fármaco, ya sea dentro, fuera, encima o debajo de la parte del depósito de fármaco o moviéndose con referencia a la parte de depósito de fármaco a medida que el dispositivo se mueve a través del sitio de implantación. Por ejemplo, en una realización, la parte de administración de fármacos 100 incluye una parte de estructura de retención que se encuentra dentro del perímetro de la parte de depósito de fármaco. En otras realizaciones, la parte de administración de fármacos incluye una parte de la estructura de retención que se encuentra debajo de la parte del depósito de fármaco (de tal manera que la parte de la estructura de retención no sería visible en la FIG. 11). Puede mantenerse una orientación particular entre las dos partes llenando la parte de la estructura de retención con un material de relleno, como un adhesivo de silicona, después de cargar la estructura de retención. El material de relleno puede curarse o solidificarse para evitar el movimiento de una parte con respecto a la otra. También pueden usarse otros medios para mantener la orientación de la parte de la estructura de retención con respecto a la parte del depósito de fármaco.

Cabe señalar que el dispositivo 400 mostrado en la FIG. 14 tiene una forma y configuración ligeramente diferentes que la parte de administración de fármacos 100 mostrada en la FIG. 11. Por ejemplo, los extremos del dispositivo 400 son relativamente más rectos que los extremos de la parte de administración de fármacos 100. Los extremos más rectos pueden resultar porque la estructura de retención del dispositivo 400 tiene partes de extremo relativamente rectas, mientras que la estructura de retención de la parte de administración de fármacos 100 tiene partes de extremo relativamente curvadas. Un estructura de retención con partes de extremo relativamente rectas puede tener menos probabilidades de perforar las paredes del cuerpo del dispositivo durante la carga del fármaco y, posteriormente, reducir el riesgo de fallo del dispositivo después de la implantación. Sin embargo, puede usarse cualquier forma de estructura de retención.

En la realización mostrada en la FIG. 11, por ejemplo, la parte de administración de fármacos 100 es adecuada para administrar un fármaco hacia la vejiga. La luz del depósito de fármaco 108 puede tener un diámetro interior de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3,3 mm, como de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,1 mm, un diámetro exterior de aproximadamente 1,7 a aproximadamente 3,7 mm, como de aproximadamente 1,9 a aproximadamente 3,4 mm, y una longitud de aproximadamente 12 a 21 cm, como de aproximadamente 14 a 16 cm. La luz del depósito de fármaco 108 puede contener aproximadamente de 10 a 100 comprimidos de fármaco cilíndricos, como minicomprimidos. Los minicomprimidos pueden tener cada uno un diámetro de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mm, como de aproximadamente 1,5 mm, y una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mm, como de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 mm. Tales minicomprimidos pueden tener una carga útil de lidocaína de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 40,0 mg. Un ejemplo particular de un minicomprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 1,5 mm, una longitud de aproximadamente 2,1 mm, y una masa de aproximadamente 4 a 4,5 mg de lidocaína. Otro ejemplo particular de un minicomprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 2 mm, una longitud de aproximadamente 3 mm y una masa de aproximadamente 12 a 13 mg de lidocaína. Otro ejemplo particular más de minicomprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 2,6 mm, una longitud de aproximadamente 3,5 a 3,9 mm y una masa de aproximadamente 21 a 24 mg de lidocaína. Otro ejemplo particular más de minicomprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 3

mm, una longitud de aproximadamente 4 mm y una masa de aproximadamente 33 a 37 mg de lidocaína. Sin embargo, pueden usarse otros diámetros, longitudes y masas.

Dentro de estos intervalos, el dispositivo puede diseñarse para administrar entre aproximadamente 150 mg y 1000 mg de lidocaína a la vejiga, como aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 800 mg de lidocaína. Por ejemplo, puede administrarse una carga útil más pequeña desde un dispositivo más pequeño o desde un dispositivo cargado con menos comprimidos, cargándose el resto del espacio en el dispositivo con un espaciador o material de relleno.

Las configuraciones específicas anteriores son simplemente posibilidades del tipo de partes de administración de fármacos que puede crear una persona experta en la técnica tras leer la presente divulgación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la parte del depósito de fármaco puede omitirse por completo y la parte de la estructura de retención puede asociarse con otro componente para su retención en el cuerpo, como la vejiga. Ejemplos de otros componentes incluyen equipos de diagnóstico, materiales de prueba y pequeños dispositivos electrónicos, como cámaras y sensores, entre otros.

Métodos de uso del dispositivo de endoprótesis ureteral

También se divulgan en la presente métodos para administrar fármaco desde un dispositivo de endoprótesis ureteral. Un método incluye (i) implantar un dispositivo de endoprótesis ureteral en un uréter de un paciente, el dispositivo de endoprótesis ureteral incluyendo un componente de administración de fármacos; y (ii) liberar un fármaco del componente de administración de fármacos en el cuerpo del paciente en o alrededor del sitio de implantación.

También se proporcionan métodos para prevenir o tratar uno o más efectos secundarios asociados con la colocación de la endoprótesis ureteral en el cuerpo como dolor de vejiga, malestar, urgencia urinaria o frecuencia urinaria. Uno de tales métodos incluye (i) implantar un dispositivo de endoprótesis ureteral en un uréter de un paciente; y (ii) liberar un fármaco desde el dispositivo de endoprótesis ureteral al paciente, el fármaco seleccionado del grupo que consiste de: un agente anestésico local, un antimuscarínico, un alfabloqueante, un narcótico y fenazopiridina. Pueden administrarse otros fármacos en otras realizaciones.

En un ejemplo, la parte de administración de fármacos se implanta pasando la parte de administración de fármacos a través de un instrumento de despliegue y liberando el dispositivo del instrumento de despliegue en el cuerpo. En los casos en los que el dispositivo se despliega en una cavidad corporal como la vejiga, la parte de administración de fármacos puede asumir una forma de retención, como una forma de perfil expandido o más alto, una vez que la parte de administración de fármacos emerge del instrumento de despliegue hacia la cavidad.

Una vez implantada, la parte de administración de fármacos puede liberar el fármaco. La parte de administración de fármacos puede proporcionar una liberación prolongada, continua, intermitente o periódica de una cantidad deseada de fármaco durante un período de tiempo predeterminado deseado. En realizaciones, la parte de administración de fármacos puede administrar la dosis deseada de fármaco durante un período prolongado, como 12 horas, 24 horas, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días o 20, 25, 30, 45, 60, o 90 días o más. La velocidad de administración y la dosificación del fármaco pueden seleccionarse dependiendo del fármaco que se esté administrando y de la enfermedad o afección que se esté tratando. La parte de administración de fármacos desplegada puede liberar uno o más fármacos para el tratamiento de una o más afecciones, localmente a uno o más tejidos en el sitio de despliegue y/o regionalmente a otros tejidos distales del sitio de despliegue. La liberación puede controlarse durante un período prolongado. Posteriormente, la parte de administración de fármacos puede retirarse, reabsorberse, excretarse o alguna combinación de los mismos.

En realizaciones en las que la parte de administración de fármacos comprende un fármaco en una forma sólida, la elución del fármaco del dispositivo se produce después de la disolución del fármaco dentro del dispositivo. El fluido corporal se introduce en el dispositivo, entra en contacto con el fármaco y solubiliza el fármaco, y posteriormente el fármaco disuelto se difunde desde el dispositivo o fluye desde el dispositivo bajo presión osmótica o mediante difusión. Por ejemplo, el fármaco puede solubilizarse al entrar en contacto con la orina en los casos en los que el dispositivo se implanta en la vejiga.

Posteriormente, el dispositivo de endoprótesis vascular ureteral y/o la parte de administración de fármacos pueden recuperarse del cuerpo, como en los casos en los que la parte de administración de fármacos no es reabsorbible o de otra forma necesita ser retirada. Los dispositivos de recuperación para este propósito son conocidos en la técnica o pueden producirse especialmente. La parte de administración de fármacos también puede ser total o parcialmente biorreabsorbible, de tal manera que la recuperación sea innecesaria, ya que la parte de administración de fármacos completa se reabsorbe o la parte de administración de fármacos se degrada lo suficiente para ser expulsada de la vejiga durante la micción. La parte de administración de fármacos no puede recuperarse o reabsorberse hasta que se haya liberado parte del fármaco, o preferiblemente la mayor parte o todo el fármaco. Si es necesario, puede implantarse posteriormente un nuevo dispositivo cargado de fármaco, durante el mismo

procedimiento que la recuperación o en un momento posterior.

En una realización, el dispositivo implantable, con una carga útil de fármaco autocontenida, se despliega completamente dentro de la vejiga para proporcionar una administración local sostenida de por lo menos un fármaco localmente a la vejiga en una cantidad eficaz. Después del despliegue in vivo del dispositivo, por lo menos una parte de la carga útil de fármaco se libera del dispositivo de manera sustancialmente continua durante un período prolongado, al urotelio y posiblemente a los tejidos cercanos, en una cantidad eficaz para proporcionar tratamiento o mejorar la función de la vejiga en el paciente. En una realización preferida, el dispositivo reside en la vejiga liberando el fármaco durante un período predeterminado, como dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes o más.

En una realización, la parte de administración de fármacos intravesical se implanta en una vejiga para administrar localmente un agente anestésico local para la gestión del dolor que surge de cualquier fuente, incluyendo pero no limitado al despliegue y/o presencia de la endoprótesis ureteral, un enfermedad o trastorno en los tejidos genitourinarios, o dolor derivado de cualquier procedimiento de la vejiga, como cirugía, cateterismo, ablación, implantación de dispositivos médicos, extracción de piedras u objetos extraños, entre otros. Por ejemplo, puede liberarse un agente anestésico local en la vejiga para su administración regional a sitios cercanos para controlar el dolor cercano que surge de cualquier fuente, como el dolor posoperatorio asociado con el paso de un dispositivo médico hacia o a través de un uréter u otro dolor posoperatorio en sitios aparte de la vejiga.

En una realización particular, un dispositivo que tiene una carga útil de lidocaína puede administrarse a la vejiga, y la lidocaína puede liberarse continuamente del dispositivo durante un período prolongado. En una realización, la administración local de lidocaína al urotelio de la vejiga se proporciona a partir de los dispositivos divulgados actualmente que se han desplegado en la vejiga de una manera que logra un nivel sostenido de lidocaína por encima de la concentración que podría obtenerse durante un período prolongado mediante instilación, pero sin el alto pico inicial observado con la instilación y sin concentraciones sistémicas significativas posteriores o asociadas. En una realización, el dispositivo puede tener dos cargas útiles de lidocaína que se liberan en diferentes momentos. La primera carga útil puede adaptarse para una liberación relativamente rápida, mientras que la segunda carga útil puede adaptarse para una liberación más continua. Por ejemplo, la primera carga útil puede estar en forma líquida o puede estar alojada en una bomba osmótica de acción relativamente rápida, como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente más delgada, mientras que la segunda carga útil puede ser de forma sólida o puede estar alojada en una bomba osmótica que experimenta un retraso inicial o tiempo de inducción antes de la liberación, como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente más gruesa. Por tanto, el método puede liberar continuamente lidocaína en la vejiga durante una fase inicial, aguda y durante una fase de mantenimiento. Dicho método puede compensar un tiempo de inducción inicial del dispositivo en el que puede retrasarse la administración del fármaco.

Métodos para desplegar el dispositivo de endoprótesis ureteral

El dispositivo de endoprótesis ureteral puede implantarse de varias maneras. En algunas realizaciones, la parte de endoprótesis ureteral y la parte de administración de fármacos pueden desplegarse simultáneamente. En otras realizaciones, la parte de administración de fármacos puede desplegarse después de desplegar la parte de endoprótesis ureteral.

En un procedimiento de implantación ejemplar, el dispositivo se puede desplegar enhebrando el dispositivo sobre un alambre guía que se extiende a través del uréter. Un ejemplo de tal procedimiento de implantación se ilustra en las FIGS. 8A y 8B. Un alambre de guía 596 puede enhebrarse a través de un uréter 592 como se muestra en la FIG. 8A de tal manera que el alambre de guía 596 se extienda desde la vejiga 590 hasta el riñón 594. El dispositivo puede entonces enhebrarse sobre el alambre de guía, con o sin la ayuda de una funda de acceso y/o empujador ureteral. Luego, se retira el alambre guía del uréter, dejando el dispositivo de endoprótesis ureteral en posición. En realizaciones en las que el dispositivo de endoprótesis incluye extremos en cola de caballo, los extremos pueden regresar como se muestra en la FIG. 8B para retener la endoprótesis en su posición. La luz central 598 de la parte de la endoprótesis puede extenderse a través del uréter 529 proporcionando una ruta para el flujo de orina desde el riñón 594 a la vejiga 590. En una realización, un extremo de la endoprótesis forma una cola de caballo 599 dentro del riñón y la parte de administración de fármacos 597 forma una cola de caballo dentro de la vejiga 590.

En otro procedimiento de implantación, el alambre guía puede extenderse sólo a través de la parte de endoprótesis y no de la parte de administración de fármacos. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 10, la parte 614 de administración de fármacos puede anclarse al extremo de la parte de la endoprótesis 612 mediante un anclaje 616 como una sutura, y tirarse por detrás de la parte de la endoprótesis 612 mientras la parte de la endoprótesis se enhebra sobre un alambre guía 620 con la ayuda de un empujador 618 y/o una funda de acceso (no mostrada) y se despliega en el uréter. En tal realización, la parte de administración de fármacos 614 puede flotar libremente en la vejiga.

En otra realización más, la parte de endoprótesis ureteral puede desplegarse de cualquier manera conocida (por ejemplo, con el uso de un alambre guía o funda de acceso) y la parte de administración de fármacos puede

desplegarse posteriormente en la vejiga, por ejemplo, con la ayuda de un catéter o cistoscopio. Una vez que tanto la parte de la endoprótesis ureteral como las partes de administración de fármacos se despliegan en el uréter y la vejiga, respectivamente, la parte de administración de fármacos puede conectarse al extremo de la endoprótesis ureteral que reside en la vejiga con un elemento de unión, como una sutura, una conexión mecánica o imanes.

5 Las modificaciones y variaciones de los métodos y dispositivos descritos en la presente serán obvias para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada anterior. Se pretende que tales modificaciones y variaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10 Aunque se describen con detalle realizaciones particulares de dispositivos de endoprótesis ureterales en la descripción anterior y las figuras con propósitos de ejemplo, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse variaciones y modificaciones sin apartarse del alcance de la divulgación. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización pueden usarse en otra realización para producir una realización adicional más. Se pretende que todas estas variaciones y modificaciones estén incluidas dentro del alcance de la
15 presente divulgación, como se protege por las siguientes reivindicaciones y equivalentes de las mismas.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable (530, 540, 550, 560), que comprende:

una endoprótesis ureteral (534, 542, 552, 562, 572) que comprende un cuerpo central alargado que tiene una luz interna que se extiende entre un extremo que reside en el riñón y un extremo opuesto que reside en la vejiga, **caracterizado porque** el dispositivo comprende un componente de administración de fármacos (532, 548, 554, 566, 100, 574, 600) que se extiende desde el extremo que reside en la vejiga de la endoprótesis ureteral, en donde el componente de administración de fármacos tiene un extremo proximal unido a la endoprótesis ureteral y un extremo distal separado de la endoprótesis ureteral, y en donde el componente de administración de fármacos comprende una carcasa de fármacos que define un depósito de fármacos (102, 588) que contiene un fármaco (112, 604) en forma sólida o semisólida, en donde la carcasa de fármacos está configurada para liberar el fármaco in vivo.

2. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que:

la carcasa de fármacos del componente de administración de fármacos comprende un tubo (122); y el fármaco comprende una pluralidad de comprimidos de fármaco sólidos (112) alineados en una fila del tubo.

3. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la carcasa comprende silicona u otro material permeable al agua.

4. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que:

la carcasa de fármacos comprende una apertura de liberación (118); y el fármaco comprende una forma de sal soluble en agua de lidocaína.

5. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que:

el fármaco comprende una base de lidocaína; y la carcasa comprende un material que es permeable a la base de lidocaína.

6. El dispositivo médico implantable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el componente de administración de fármacos (100) es deformable entre una forma de retención y una forma de despliegue.

7. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 6, en el que el componente de administración de fármacos (100) incluye una estructura de retención (114) manejable para hacer que el componente de administración de fármacos asuma la forma de retención tras el despliegue del componente de administración de fármacos dentro de la vejiga.

8. El dispositivo médico implantable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el componente de administración de fármacos comprende una configuración de cola de caballo.

9. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 8, en el que:

el componente de administración de fármacos (554, 574) comprende una luz central (582) conectada de manera fluida con la luz central de la endoprótesis ureteral (552, 572); y el componente de administración de fármacos comprende una apertura de salida de orina (556) en un extremo distal de la endoprótesis ureteral.

10. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 8, en el que:

la endoprótesis ureteral (562) comprende una apertura de salida de orina (564) proximal al extremo que reside en la vejiga de la endoprótesis ureteral; y el componente de administración de fármacos (566) comprende una luz central que define el depósito de carcasa de fármacos.

11. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el componente de endoprótesis ureteral y el componente de administración de fármacos son componentes formados por separado que se unen entre sí.

12. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el componente de endoprótesis ureteral y el componente de administración de fármacos se forman integralmente como una única unidad.

13. Un kit de procedimiento médico que comprende:

el dispositivo médico implantable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y
uno o más de un alambre de guía, un dilatador, y una funda de despliegue.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

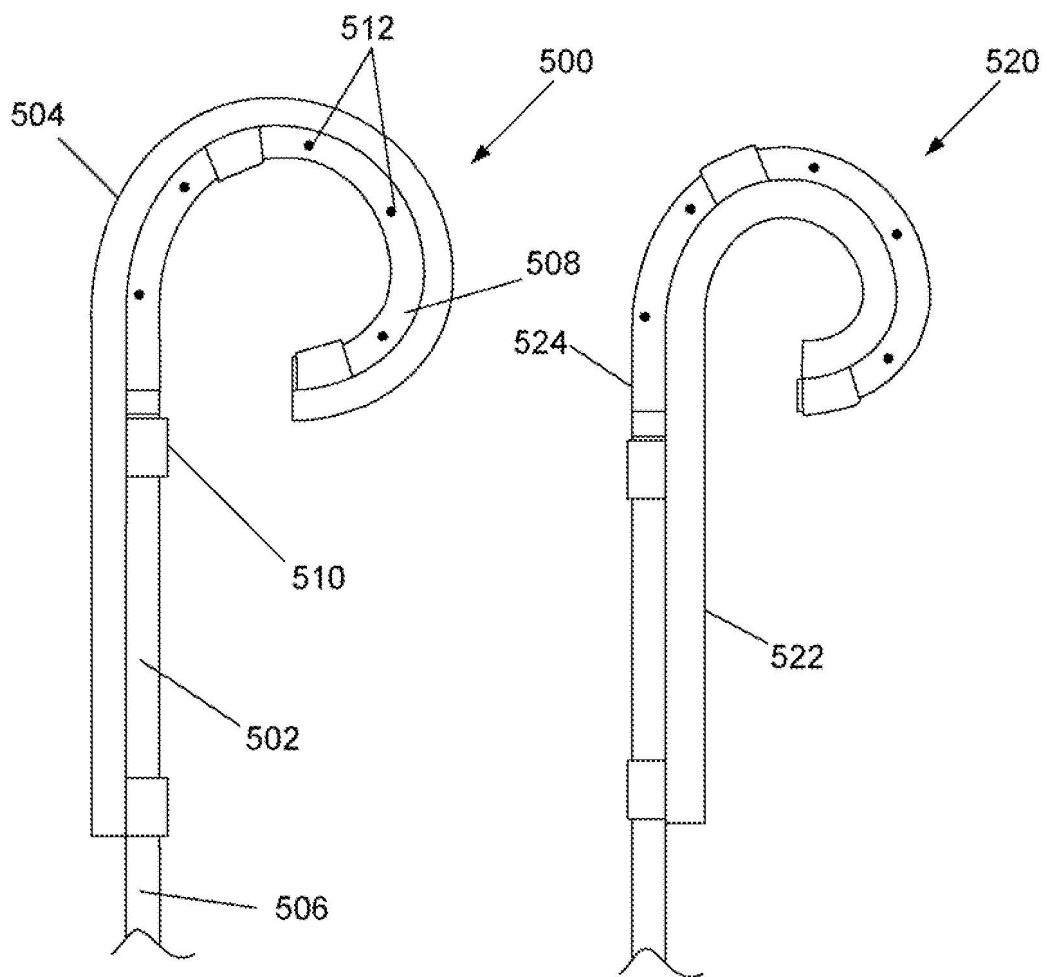


FIG. 1

FIG. 2

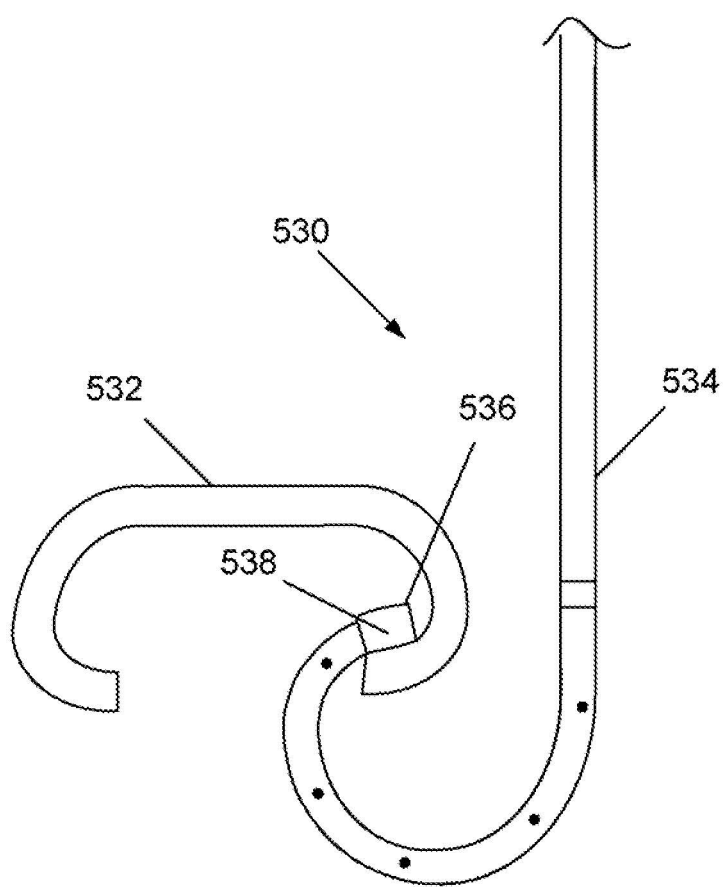


FIG. 3

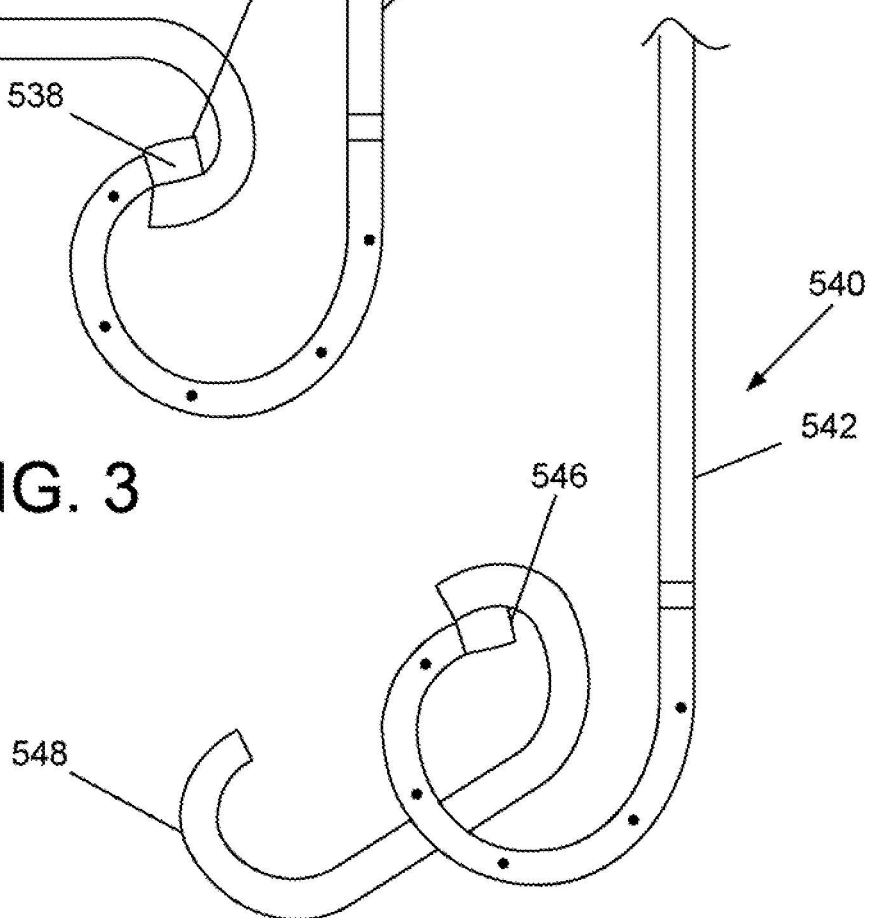


FIG. 4

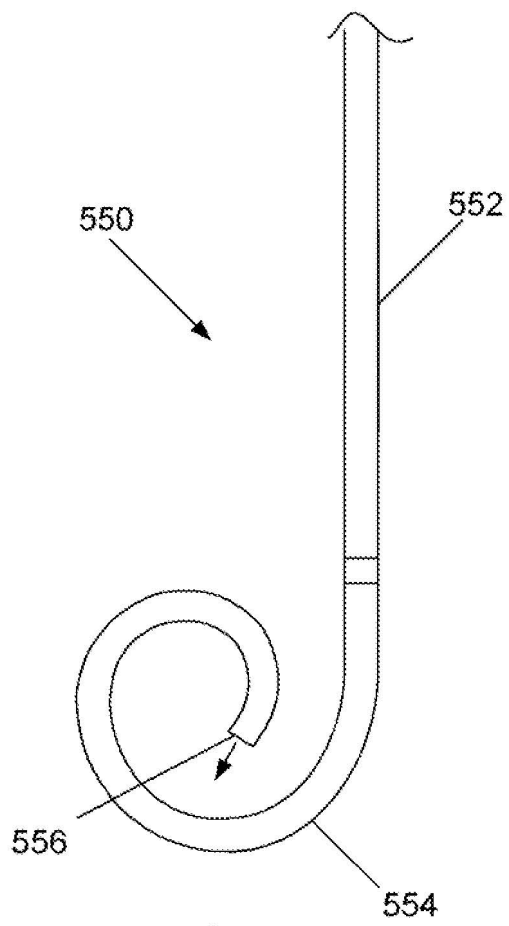


FIG. 5

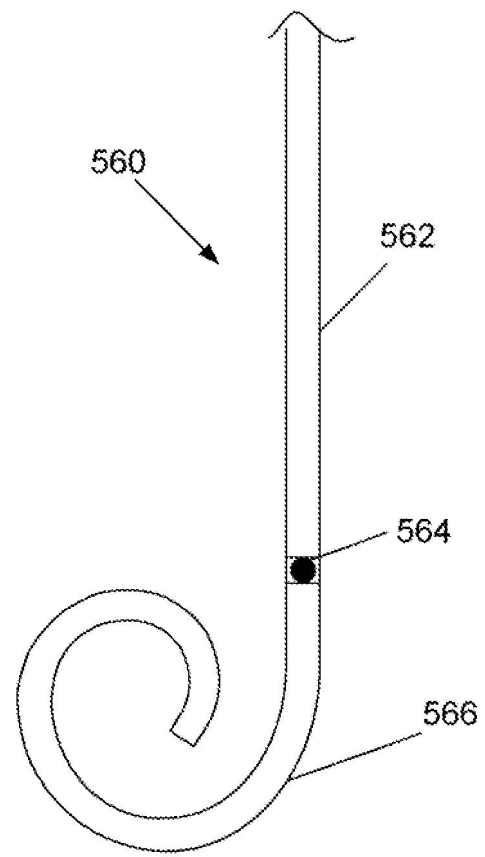
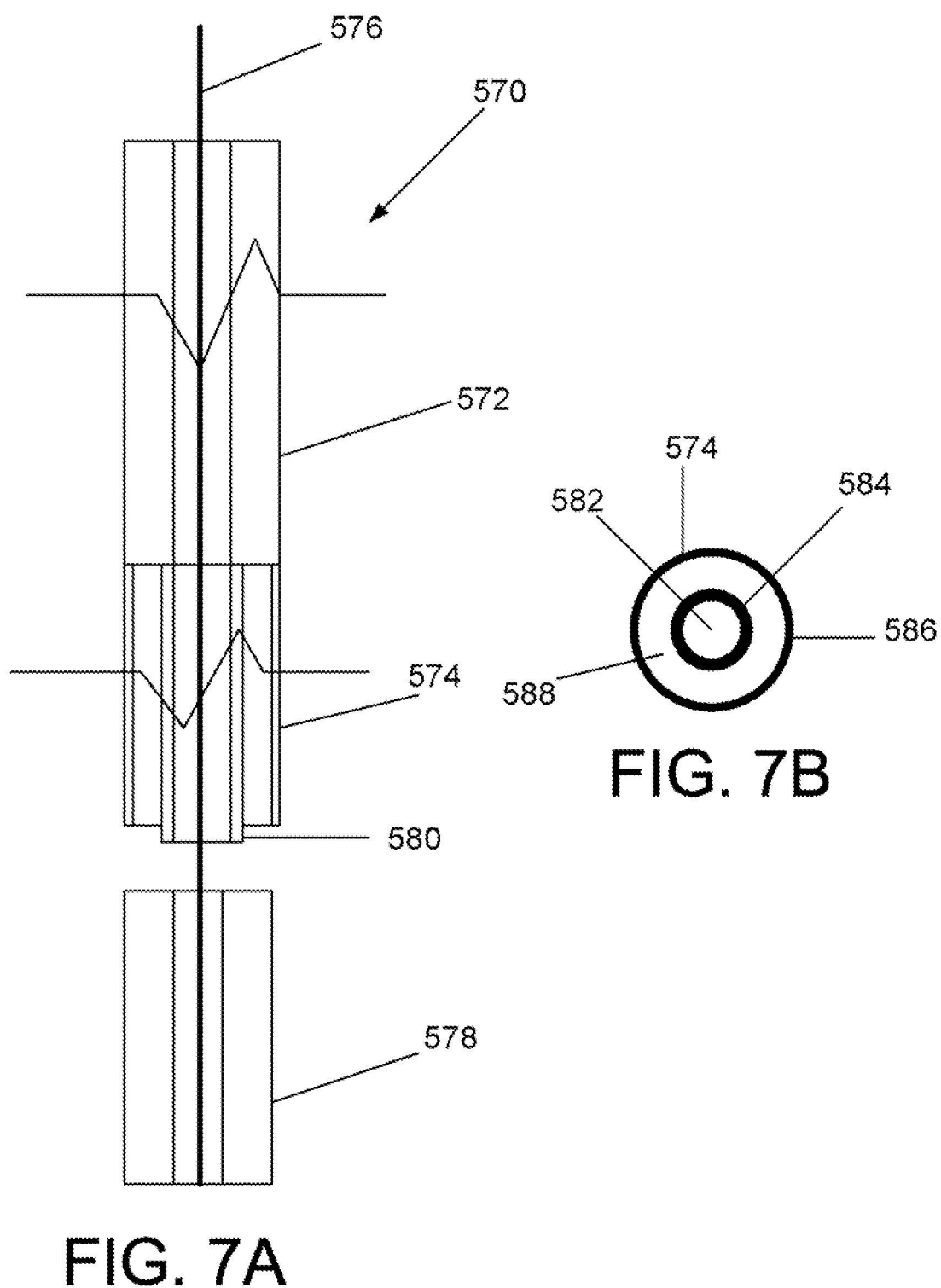


FIG. 6



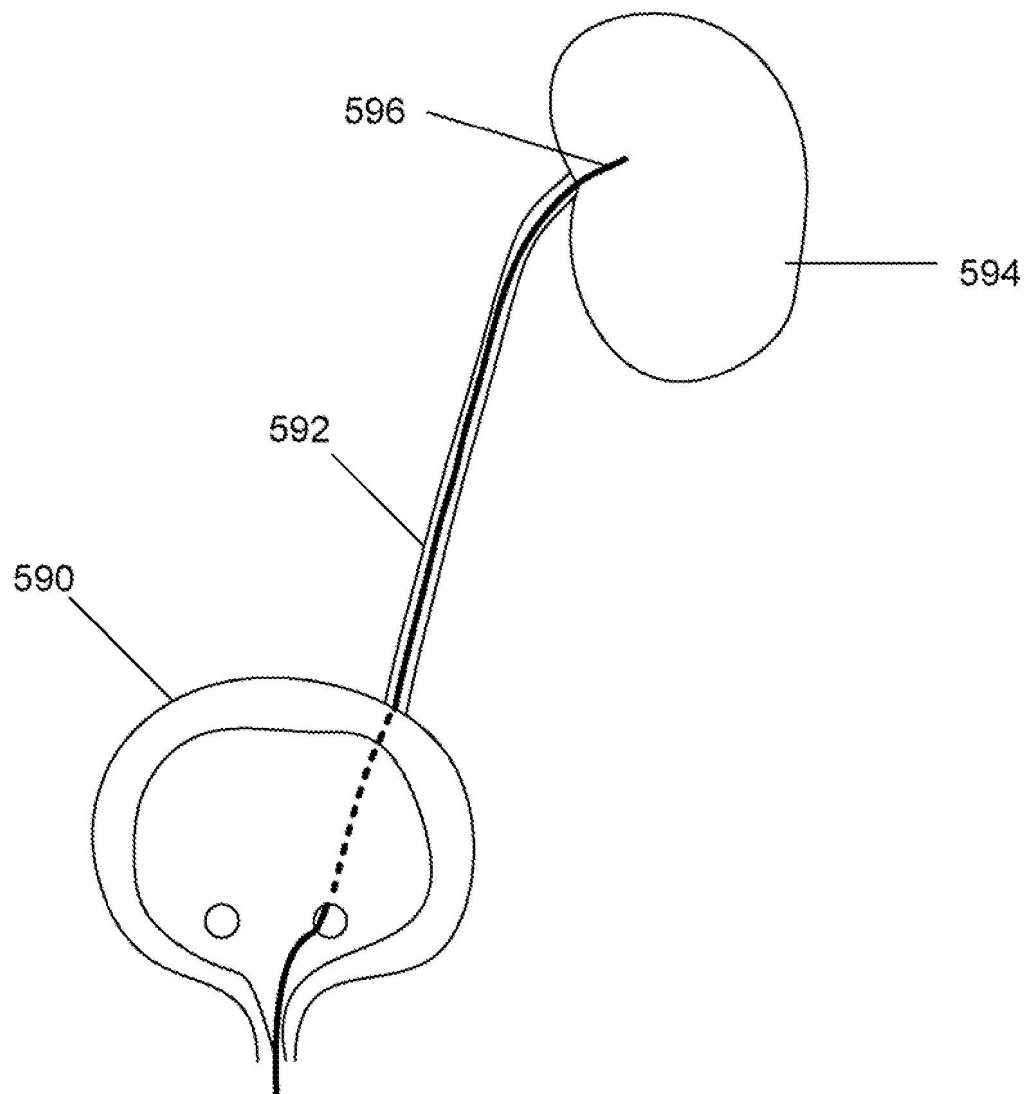


FIG. 8A

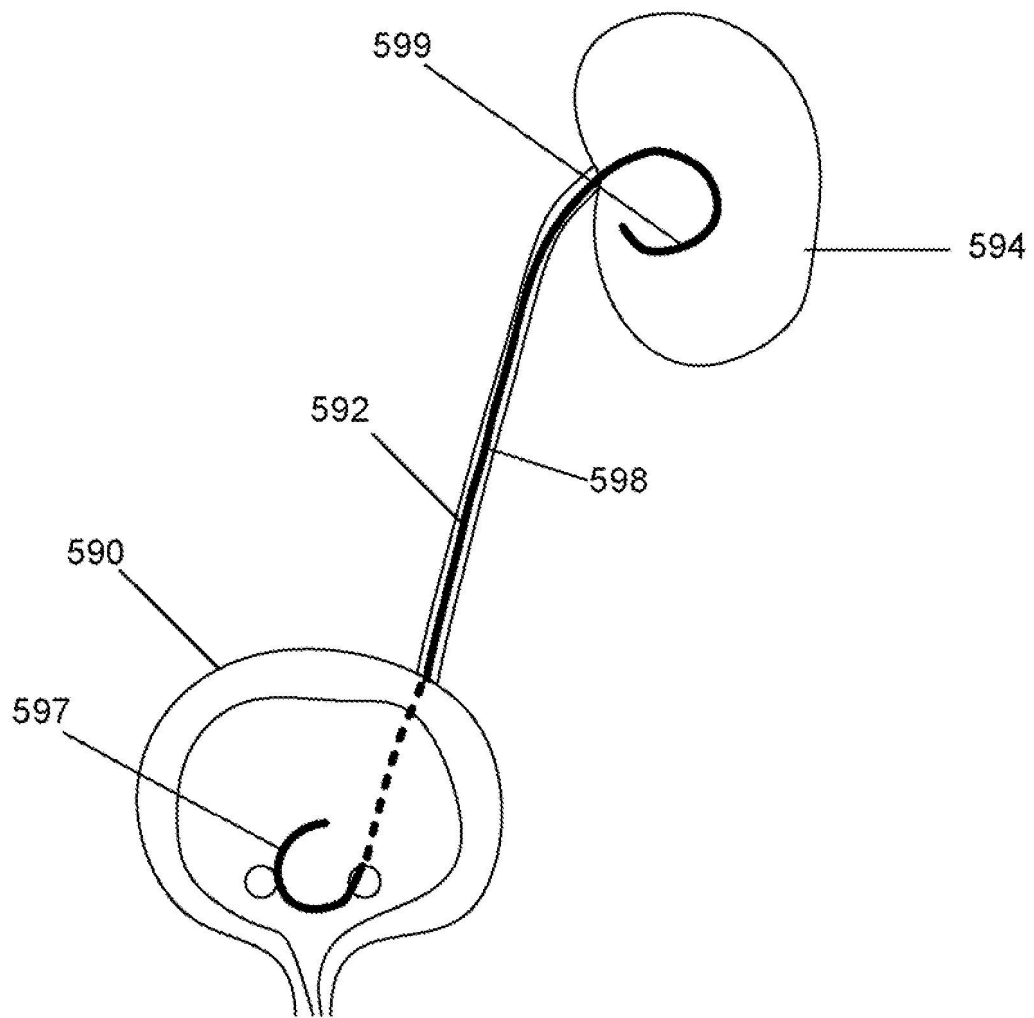


FIG. 8B

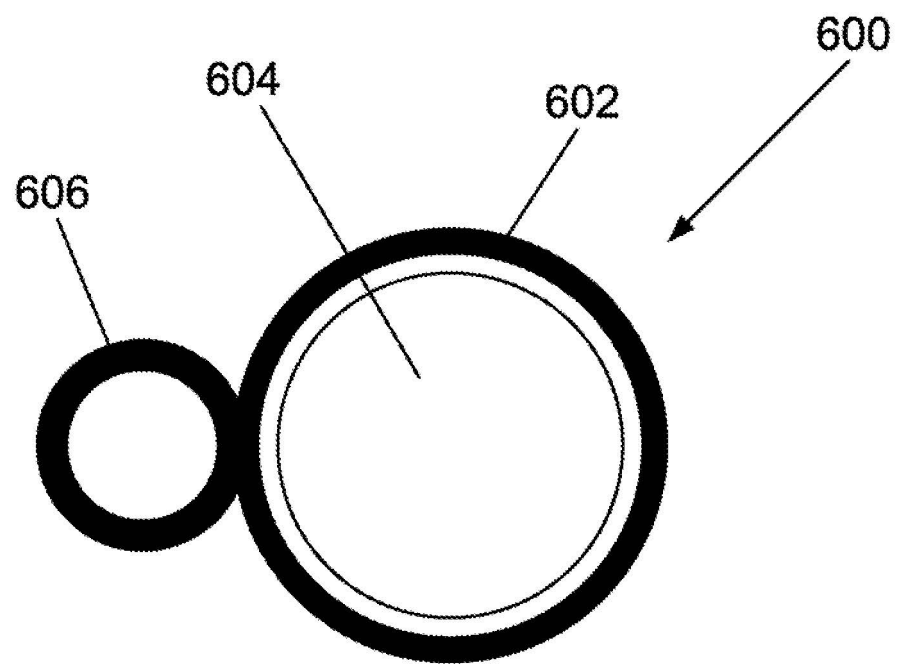


FIG. 9

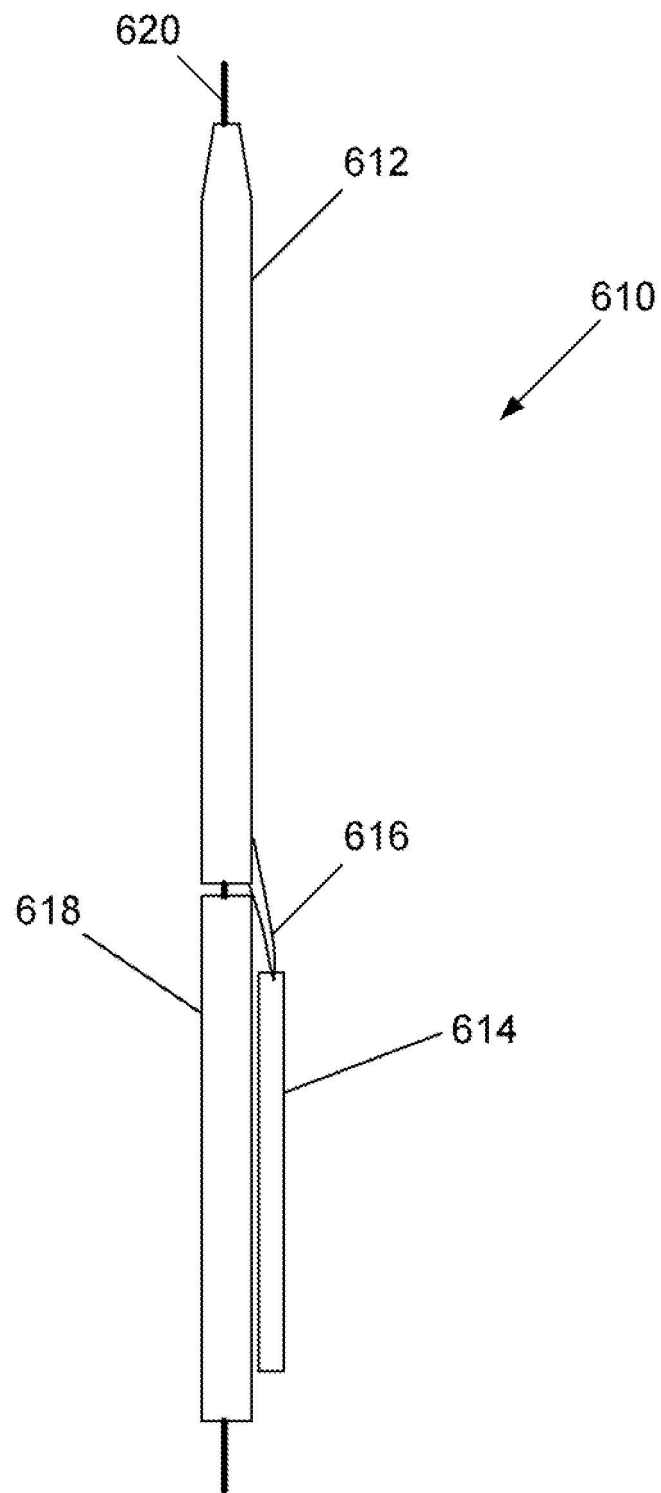


FIG. 10

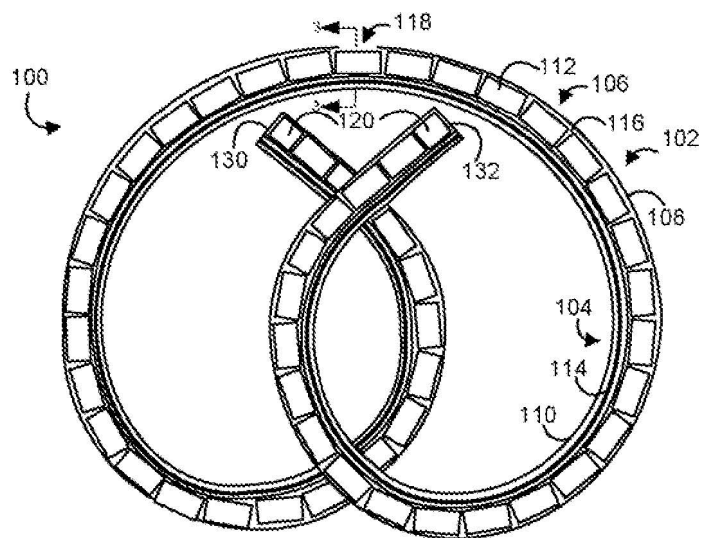


FIG. 11

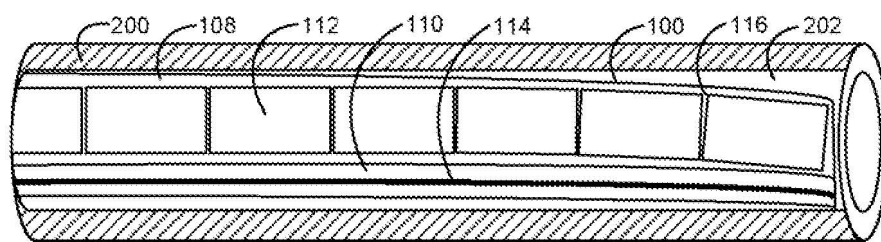


FIG. 12

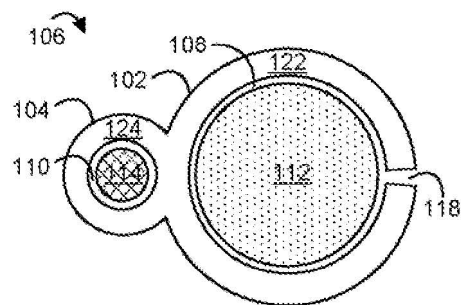


FIG. 13

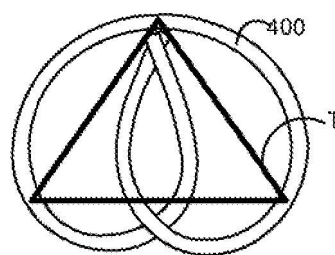


FIG. 14

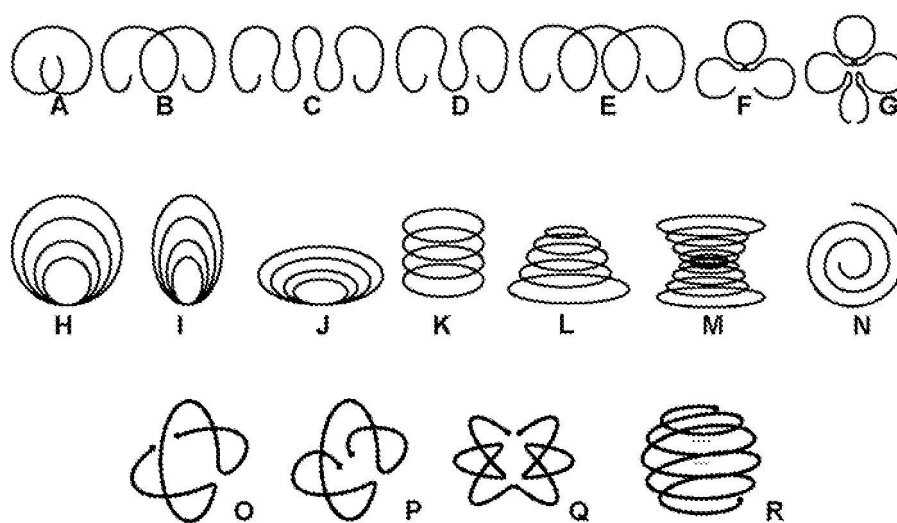


FIG. 15

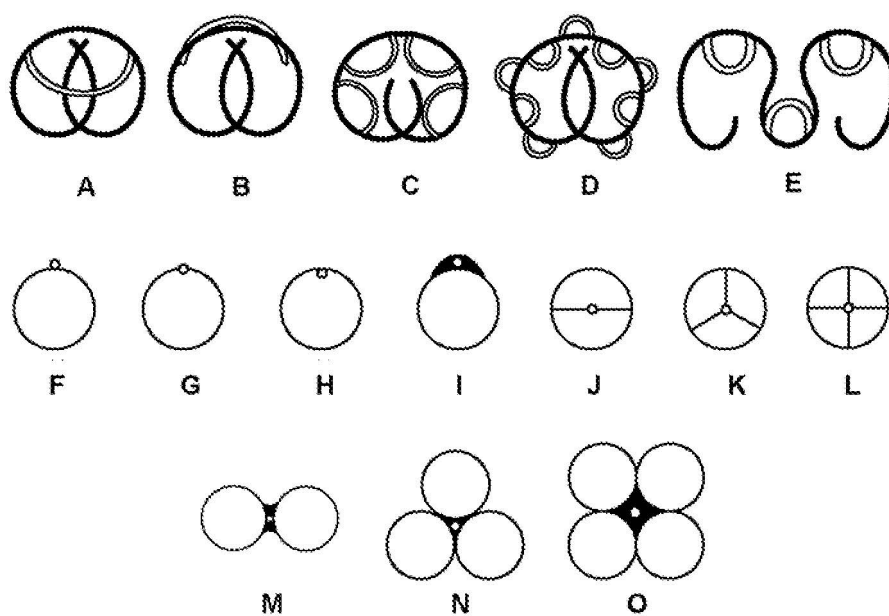


FIG. 16