

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 640**

51 Int. Cl.:
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09157030 .9**
96 Fecha de presentación: **27.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2075014**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA REVESTIR IMPLANTES MÉDICOS.**

30 Prioridad:
24.05.2002 US 383419 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2011

73 Titular/es:
**ANGIOTECH INTERNATIONAL AG
BUNDESPLATZ 1
6304 ZUG, CH**

72 Inventor/es:
**Gravett, David M.;
Hunter, William L.;
Liggins, T Richard;
Tolekis, Philip M. y
Loss, Troy A. E.**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 640 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

Composiciones y métodos para revestir implantes médicos

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general a composiciones farmacéuticas, métodos y dispositivos y, de forma más específica, a composiciones y métodos que reducen la posibilidad de una infección asociada con un implante médico.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Las infecciones asociadas con implantes médicos representan un importante problema de salud pública. Por ejemplo, el 5% de los pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos desarrolla una infección intrahospitalaria. Las infecciones intrahospitalarias (infecciones nosocomiales) son la undécima causa de muerte en los Estados Unidos y suponen un coste anual de más de 2 000 millones de dólares. Las infecciones intrahospitalarias causan directamente 19 000 muertes al año en los Estados Unidos y contribuyen a otras 58 000 más.

- 15 Las cuatro causas más comunes de infecciones intrahospitalarias son: infección del tracto urinario (28%); infección del sitio quirúrgico (19%); infección del tracto respiratorio (17%); e infección del torrente sanguíneo (16% e incrementándose). Un porcentaje significativo de estas infecciones está relacionado con la colonización bacteriana de implantes médicos implantados tales como sondas de Foley (infecciones del tracto urinario); drenajes quirúrgicos, mallas, suturas, articulaciones artificiales, injertos vasculares (infecciones en heridas); tubos endotraqueales y de traqueotomía (infecciones del tracto respiratorio); y catéteres de infusión vascular (infecciones del torrente sanguíneo). Aunque cualquier agente infeccioso puede infectar un implante médico, los estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*), enterococos (*E. coli*), bacilos aeróbicos Gram Negativos y *Pseudomonas aeruginosa* son las causas comunes. Una vez que un implante médico ha sido colonizado por bacterias, éste debe reemplazarse con frecuencia, dando lugar a una mayor morbilidad para el paciente a un mayor coste para el sistema de salud. Con frecuencia, el dispositivo infectado sirve como fuente para una infección diseminada que puede conducir a una morbilidad significativa o incluso a la muerte.

- En un intento por combatir este importante problema clínico, se han revestido los dispositivos con fármacos antimicrobianos. Ejemplos representativos incluyen patente de Estados Unidos nº 5.520.664 ("Catheter Having a Long-Lasting Antimicrobial Surface Treatment"), patente de Estados Unidos nº 5.709.672 ("Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties"), patente de Estados Unidos nº 6.361.526 ("Antimicrobial Tympanostomy Tubes"), patente de Estados Unidos nº 6.261.271 ("Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation"), patente de Estados Unidos nº 5.902.283 ("Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants") patente de Estados Unidos nº 5.624.704 ("Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants and method for impregnating catheters and other medical implants with an anti-microbial agent") y patente de Estados Unidos nº 5.709.672 ("Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/ Antifungal Properties").

- Una dificultad con estos dispositivos, sin embargo, es que pueden llegar a ser colonizados por bacterias resistentes al revestimiento de antibiótico. Esto puede dar lugar al menos a dos problemas clínicos diferenciados. En primer lugar, el dispositivo sirve como fuente de infección en el cuerpo con el desarrollo resultante de una infección local o diseminada. En segundo lugar, si se desarrolla una infección, ésta no puede ser tratada con el antibiótico o antibióticos usados en el revestimiento del dispositivo. El desarrollo de cepas de microbios resistentes a antibióticos sigue siendo un problema de salud significativo, no solo para el paciente infectado, sino también para el centro de salud en el que se desarrolla.

- Así, existe una necesidad en la técnica de implantes médicos que tengan una posibilidad reducida de una infección asociada. La presente invención divulga dichos dispositivos (así como composiciones y métodos para preparar dichos dispositivos) que reducen la posibilidad de infecciones en implantes médicos y además, proporcionan otras ventajas relacionadas.

Breve descripción del dibujo

- 50 La Figura 1 muestra el efecto de ácido palmítico sobre el perfil de liberación de 5-fluorouracilo desde una muestra de poliuretano.

Breve resumen de la invención

Expuesto de forma breve, la presente invención, tal como se define por las reivindicaciones, proporciona composiciones y métodos para prevenir, reducir o inhibir la posibilidad de infecciones asociadas con implantes médicos. De forma más específica, en un aspecto de la invención se proporcionan implantes o dispositivos médicos

que liberan un agente quimioterápico, donde el agente quimioterápico reduce, inhibe o previene el crecimiento o transmisión de organismos extraños (por ejemplo, bacterias, hongos o virus) que se encuentren sobre, o estén asociados con el dispositivo médico o implante. Por ejemplo, en un aspecto de la invención se proporcionan implantes o dispositivos médicos que liberan una fluoropirimidina. En diversas realizaciones, el implante está revestido en su totalidad o en parte con una composición que comprende fluoropirimidina.

Otros aspectos de la presente invención proporcionan métodos para preparar implantes médicos que comprenden adaptar un implante médico (por ejemplo, revestir el implante) con una fluoropirimidina. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico deseado se reviste sobre y/o se libera desde el implante médico en una dosis y/o concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica del agente cuando se usa en el tratamiento de cáncer.

Se puede generar una amplia diversidad de implantes médicos usando los métodos proporcionados en el presente documento incluyendo, por ejemplo, catéteres (por ejemplo, catéteres vasculares y de diálisis), válvulas cardíacas, marcapasos cardíacos, desfibriladores cardioversores implantables, implantes de oído, nariz o garganta, implantes urológicos, tubos endotraqueales o de traqueotomía, derivaciones del SNC, implantes ortopédicos e implantes oculares. En ciertas realizaciones, el catéter (por ejemplo, catéteres vasculares y de diálisis), válvulas cardíacas, marcapasos cardíacos, desfibriladores cardioversores implantables, injertos (por ejemplo, injertos vasculares), implantes de oído, nariz o garganta, implantes urológicos, tubos endotraqueales o de traqueotomía, derivaciones del SNC, implantes ortopédicos e implantes oculares liberan una fluoropirimidina (por ejemplo, 5-FU) en una dosis y/o una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un catéter que libera un agente seleccionado del grupo que consiste en una fluoropirimidina. En una realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, el catéter comprende además un polímero en el que el agente se libera desde un polímero sobre el catéter. En ciertas realizaciones, el catéter tiene un polímero que es poliuretano o poli(lactida-co-glicolida) (PLG). En realizaciones relacionadas, el catéter es un catéter vascular o un catéter de diálisis. Todavía en otras realizaciones, el catéter libera un agente que está presente en el catéter en una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la invención, se proporciona una válvula cardíaca que libera un agente seleccionado del grupo que consiste en una fluoropirimidina. En una realización, la válvula cardíaca libera una fluoropirimidina y en otra realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, la válvula cardíaca comprende además un polímero en el que el agente se libera desde un polímero sobre la válvula cardíaca. En ciertas realizaciones, la válvula cardíaca tiene un polímero que es poliuretano o PLG. La válvula cardíaca es una prótesis valvular. En realizaciones relacionadas, la válvula cardíaca libera un agente que está presente en la válvula cardíaca en una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un marcapasos que libera un agente seleccionado del grupo que consiste en una fluoropirimidina. En una realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, el marcapasos comprende además un polímero en el que el agente se libera desde un polímero sobre el marcapasos. En ciertas realizaciones, el marcapasos tiene un polímero que es poliuretano o PLG. En otras realizaciones, el marcapasos libera un agente que está presente en el marcapasos en una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un desfibrilador cardioversor implantable que libera un agente seleccionado del grupo que consiste en una fluoropirimidina. En una realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, el desfibrilador cardioversor implantable comprende además un polímero en el que el agente se libera desde un polímero sobre el desfibrilador cardioversor implantable. En ciertas realizaciones, el desfibrilador cardioversor implantable tiene un polímero que es poliuretano o PLG. En otras realizaciones, el desfibrilador cardioversor implantable libera un agente que está presente en el desfibrilador cardioversor implantable en una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un implante de oído, nariz o garganta que libera un agente seleccionado del grupo que consiste en una fluoropirimidina. En una realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, el implante de oído, nariz o garganta comprende además un polímero en el que el agente se libera desde un polímero sobre el implante de oído, nariz o garganta. En ciertas realizaciones, el implante de oído, nariz o garganta tiene un polímero que es poliuretano o PLG. En otras realizaciones, el implante de oído, nariz o garganta libera un agente que está presente en el implante de oído, nariz o garganta en una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un implante urológico que libera un agente seleccionado del grupo que consiste en una fluoropirimidina. En una realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, el implante urológico comprende además un polímero en el que el agente se libera desde un polímero sobre el implante urológico. En ciertas realizaciones, el implante urológico tiene un polímero que es poliuretano o PLG. En realizaciones relacionadas, el implante urológico es una sonda vesical, una endoprótesis ureteral, endoprótesis uretral, prótesis de esfínter vesical o prótesis de pene. En otras realizaciones, el implante urológico libera un agente que está presente en el implante urológico en una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica

que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un tubo endotraqueal o de traqueotomía que libera un agente seleccionado del grupo que consiste en una fluoropirimidina. En una realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, el tubo endotraqueal o de traqueotomía comprende además un polímero en el que el agente se libera desde un polímero sobre el tubo endotraqueal o de traqueotomía. En ciertas realizaciones, el tubo endotraqueal o de traqueotomía tiene un polímero que es poliuretano o PLG. En otras realizaciones, el tubo endotraqueal o de traqueotomía libera un agente que está presente en el tubo endotraqueal o de traqueotomía en una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un implante ocular que libera un agente seleccionado del grupo que consiste en una fluoropirimidina. En una realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, el implante ocular comprende además un polímero en el que el agente se libera desde un polímero sobre el implante ocular. En ciertas realizaciones, el implante ocular tiene un polímero que es poliuretano o PLG. En realizaciones relacionadas, el implante ocular es una lente intraocular o una lente de contacto. En otras realizaciones el implante ocular libera un agente que está presente en el implante ocular en una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos de la divulgación, se proporcionan composiciones que comprenden un polímero y una fluoropirimidina, en las que dicha fluoropirimidina está presente en dicha composición en una concentración menor que cualquiera de 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M o 10^{-7} M.

También se proporcionan métodos para reducir o inhibir una infección asociada con un implante médico, que comprenden la etapa de introducir en un paciente un implante médico que se ha revestido con una fluoropirimidina.

En diversas realizaciones de lo anterior, la fluoropirimidina es 5-fluorouracilo. En diversas realizaciones, la composición comprende además un polímero.

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes una vez hecha referencia a la siguiente descripción detallada y al dibujo adjunto. Además, se exponen en el presente documento diversas referencias que describen con más detalle ciertos procedimientos o composiciones (por ejemplo, compuestos o agentes y métodos para preparar tales compuestos o agentes, etc.).

Descripción detallada de la invención

Antes de exponer la invención, puede ser de ayuda para el entendimiento de la misma exponer definiciones de ciertos términos que se usarán en el presente documento en lo sucesivo.

“Implante médico” se refiere a dispositivos u objetos que se implantan o insertan en el cuerpo. Ejemplos representativos incluyen catéteres vasculares, prótesis valvulares, marcapasos, desfibriladores cardioversores implantables, injertos vasculares, implantes de oído, nariz o garganta, implantes urológicos, tubos endotraqueales o de traqueotomía, catéteres de diálisis, derivaciones del SNC, implantes ortopédicos e implantes oculares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” o “consiste esencialmente en” se refiere a $\pm 15\%$ de cualquier estructura, válvula o intervalo indicado. Se sobreentiende que cualquier intervalo numérico indicado en el presente documento incluye cualquier valor entero dentro del intervalo y, cuando sea de aplicación (por ejemplo concentraciones), sus fracciones, tales como una décima parte y una centésima parte de un valor entero (a no ser que se indique de otro modo).

De forma breve, como se ha indicado antes, la presente invención divulga implantes médicos (así como composiciones y métodos para fabricar implantes médicos) que reducen la posibilidad de infecciones en implantes médicos. De forma más específica, como se ha indicado antes, una infección es una complicación común en la implantación de cuerpos extraños tales como dispositivos médicos. Los materiales extraños proporcionan un sitio ideal para que se adhieran y colonicen microorganismos. También se plantea la hipótesis de que se produzca una disminución de las defensas del huésped a la infección en el microentorno que rodea al material extraño. Estos factores hacen que los implantes médicos sean particularmente susceptibles de infección y hagan la erradicación de dicha infección difícil, si no imposible en muchos de los casos.

El implante médico falla como resultado de la infección, sin o con la necesidad de volver a colocar el implante, dando lugar a una significativa morbilidad, mortalidad y coste para el sistema de salud. Puesto que existe una amplia gama de agentes infecciosos capaces de causar infecciones en implantes médicos, existe una significativa necesidad no satisfecha de tratamientos capaces de inhibir el crecimiento de un amplio espectro de bacterias y hongos en dispositivos implantables. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando fármacos que pueden liberarse desde un dispositivo implantable y que tienen una potente actividad antimicrobiana en dosis extremadamente bajas. Además, estos agentes tienen la ventaja añadida de que desarrollarán resistencia al agente quimioterápico, el fármaco utilizado en el revestimiento no será el que se use para controlar la posterior infección (es decir, si se desarrolla resistencia será a un agente que no se usa como antibiótico).

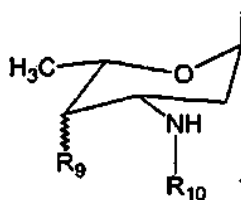
A continuación se describen con más detalle (I) Agentes; (II) Composiciones y formulaciones; (III) Dispositivos y (IV) Aplicaciones clínicas.

I. AGENTES

5 De forma breve, los agentes (también denominados en el presente documento "agentes terapéuticos" o "fármacos") se pueden utilizar dentro del contexto de la presente invención, bien solos o con un vehículo (por ejemplo, un polímero; véase la sección II más adelante). A continuación se describen con más detalle las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-FU).

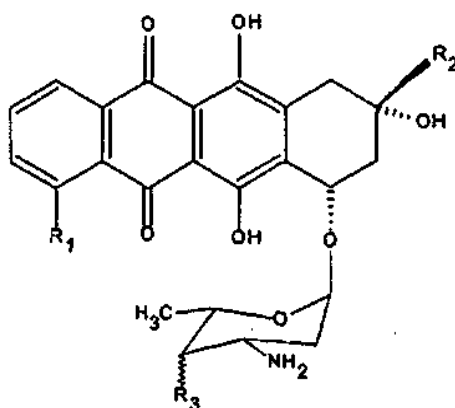
10 De acuerdo con la patente de Estados Unidos nº 5.843.903, R₁ puede ser un péptido conjugado. De acuerdo con la patente de Estados Unidos nº 4.296.105, R₅ puede ser un grupo alquilo unido por éter. De acuerdo con la patente de Estados Unidos nº 4.215.062, R₅ puede ser OH o un grupo alquilo unido por éter.

15 R₁ también puede estar unido a un anillo antraciclina por un grupo distinto de C(O), tal como un grupo alquilo o alquilo ramificado que tenga un resto de unión C(O) en su extremo, tal como -CH₂CH(CH₂-X)C(O)-R₁, en el que X es H o un grupo alquilo (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 4.215.062). R₂ puede ser, de forma alternativa, un grupo unido por el grupo funcional =N-NHC(O)-Y, en el que Y es un grupo tal como un anillo fenilo o fenilo sustituido. De forma alternativa, R₃ puede tener la siguiente estructura:

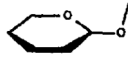


20 en la que R₉ es OH bien dentro o fuera del plano del anillo, o es un segundo resto azúcar tal como R₃. R₁₀ puede ser H o formar una amina secundaria con un grupo tal como un grupo aromático, heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que tenga al menos un nitrógeno de anillo (véase la patente de Estados Unidos nº 5.843.903). De forma alternativa, R₁₀ puede obtenerse de un aminoácido, que tenga la estructura -C(O)CH(NHR₁₁)(R₁₂), en el que R₁₁ es H, o forma un alquileo de C₃₋₄ miembros con R₁₂. R₁₂ puede ser H, alquilo, aminoalquilo, amino, hidroxilo, mercapto, fenilo o bencilo o metililo (véase la patente de Estados Unidos nº 4.296.105).

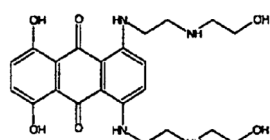
Antraciclinas ejemplo son doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, pirarubicina, zorrubicina y carrubicina. Compuestos adecuados tienen las siguientes estructuras:



25

	R ₁	R ₂	R ₃
Doxorrubicina:	OCH ₃	C(O)CH ₂ OH	OH fuera del plano del anillo
Epirrubicina: (4' epímero de doxorubicina)	OCH ₃	C(O)CH ₂ OH	OH en el plano del anillo
Daunorrubicina:	OCH ₃	C(O)CH ₃	OH fuera del plano del anillo
Idarrubicina:	H	C(O)CH ₃	OH fuera del plano del anillo
Pirarrubicina:	OCH ₃	C(O)CH ₂ OH	
Zorrubicina:	OCH ₃	C(CH ₃) ₂ (=N)NHC(O)C ₆ H ₅	OH
Carrubicina:	OH	C(O)CH ₃	OH fuera del plano del anillo

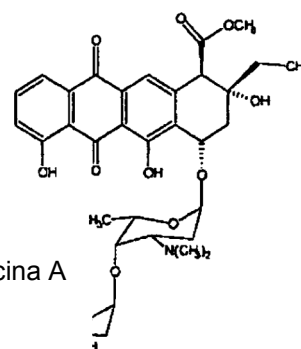
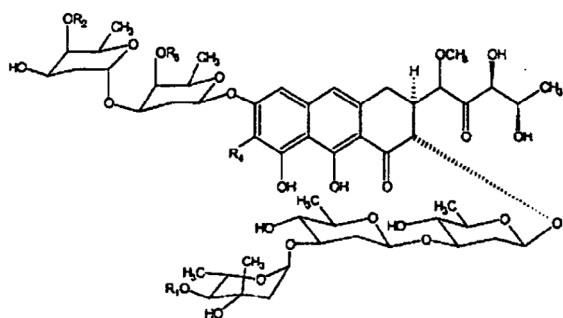
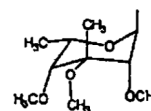
Otras antraciclinas adecuadas son antramincina, mitoxantrona, menogaril, nogalamicina, aclacinomicina A, olivomicina A, cromomicina A₃ y plicamicina que tienen las estructuras:



Mitoxantrona

	R ₁	R ₂	R ₃
Menogaril	H	OCH ₃	H
Nogalamicina	O-azúcar	H	COOCH ₃

azúcar



Aclacinomicina A

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Olivomicina A	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	COCH ₃	H
Cromomicina A	COCH ₃	CH ₃	COCH ₃	CH ₃
Plicamicina	H	H	H	CH ₃

5

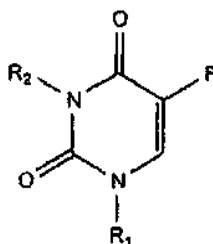
10

Otras antraciclinas representativas incluyen FCE 23762 derivado de doxorubicina (Quaglia et al., J. Liq. Chromatogr. 17(18):3911-3923, 1994), anamicina (Zou et al., J. Pharm. Sci. 82(11):1151-1154, 1993), ruboxil (Rapoport et al., J. Controlled Release 58(2):153-162, 1999), análogo de doxorubicina antraciclina disacárido (Pratesi et al., Clin. Cancer Res. 4(11):2833-2839, 1998), N-(trifluoroacetil)doxorubicina y 4'-O-acetil-N-(trifluoroacetil)doxorubicina (Berube & Lepage, Synth. Commun. 28(6):1109-1116, 1998), 2-pirrolino doxorubicina (Nagy et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 95(4):1794-1799, 1998), análogos de doxorubicina disacáridos (Arcamone et al., J. Nat'l Cancer Inst. 89(16):1217-1223, 1997), 4-desmetoxi-7-O-[2,6-didesoxi-4-O-(2,3,6-tridesoxi-3-amino-α-L-lixo-hexopiranosil)-α-L-lixo-hexopiranosil] adriamicinona análogo de doxorubicina disacárido (Monteagudo et al., Carbohydr. Res. 300(1):11-16, 1997), 2-pirrolino-doxorrubicina (Nagy et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U. S. A. 94(2):652-

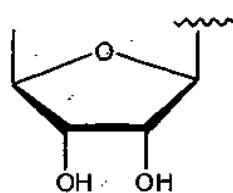
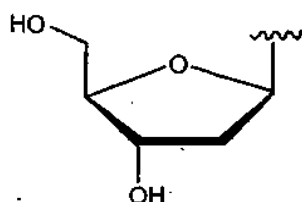
656, 1997), análogos de morfolinil doxorubicina (Duran et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 38(3):210-216, 1996), derivados de enaminomalonil-β-alanina doxorubicina (Seitz et al., *Tetrahedron Lett.* 36(9):1413-16, 1995), derivados de cefalosporina doxorubicina (Vrudhula et al., *J. Med. Chem.* 38(8):1380-5, 1995), hidroxirubicina (Solary et al., *Int. J. Cancer* 58(1):85-94, 1994), derivado de metoximorfolino doxorubicina (Kuhl et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 33(1):10-16, 1993), derivado de (6-maleimidocaproil)hidrazona doxorubicina (Willner et al., *Bioconjugate Chem.* 4(6):521-7, 1993), N-(5,5-diacetoxipent-1-il) doxorubicina (Cherif & Farquhar, *J. Med. Chem.* 35(17):3208-14, 1992), FCE 23762 derivado de metoximorfolinil doxorubicina (Ripamonti et al., *Br. J. Cancer* 65(5):703-7, 1992), derivados de éster N-hidroxisuccinimida doxorubicina (Demant et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1118(1):83-90, 1991), derivados de polidesoxinucleótido doxorubicina (Ruggiero et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1129 (3):294-302, 1991), derivados de morfolinil doxorubicina (EPA 434960), análogo de mitoxantrona doxorubicina (Krapcho et al., *J. Med. Chem.* 34(8):2373-80, 1991), análogo de AD198 doxorubicina (Traganos et al., *Cancer Res.* 51(14):3682-9, 1991), 4-desmetoxi-3'-N-trifluoroacetil doxorubicina (Horton et al., *Drug Des. Delivery* 6(2):123-9, 1990), 4'-epidoxorubicina (Drzewoski et al., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 40(2):159-65, 1988; Weenen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20(7): 919-26, 1984), derivado de cianomorfolino doxorubicina alquilante (Scudder et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 80(16):1294-8, 1988), desoxihidroyodo oxorubicina (EPA 275966), adriblastina (Kalishevskaya et al., *Vestn. Mosk. Univ.*, 16(Biol. 1): 21-7, 1988), 4'-desoxidoxorubicina (Schoelzel et al., *Leuk. Res.* 10(12):1455-9, 1986), 4-desmetioxi-4'-o-metildoxorubicina (Giuliani et al., *Proc. Int. Congr. Chemother.* 16:285-70-285-77, 1983), 3'-desamino-3'-hidroxidoxorubicina (Horton et al., *J. Antibiot.* 37(8):853-8, 1984), análogos de 4-desmetioxi doxorubicina (Barbieri et al., *Drugs Exp. Clin. Res.* 10(2): 85-90, 1984), derivados de N-L-leucil doxorubicina (Trouet et al., *Anthracyclines (Proc. Int. Symp. Tumor Pharmacother.)*, 179-81.

Análogos de fluoropirimidina

Análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluorouracilo, o uno de sus análogos o derivados, incluyendo carmofur, doxifluridina, emitefur, tegafur y floxuridina. Compuestos ejemplo tienen las estructuras:

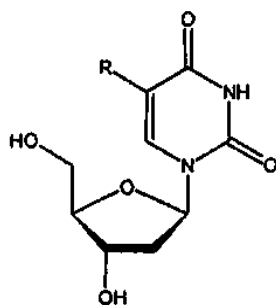


	R ₁	R ₂
5-Fluorouracilo	H	H
Carmofur	C(O)NH(CH ₂) ₅ CH ₃	H
Doxifluridina	A ₁	H
Floxuridina	A ₂	H
Emitefur	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	B
Tegafur	C	H

A₁A₂

25

Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-FudR (5-fluorodesoxiuridina), o uno de sus análogos o derivados, incluyendo 5-yododesoxiuridina (5-IudR), 5-bromodesoxiuridina (5-BudR), trifosfato de fluorouridina (5-FUTP) y monofosfato de fluorodesoxiuridina (5-dFUMP). Compuestos ejemplo tienen las estructuras:



5-Fluoro-2'-dexoziuridina: R = F

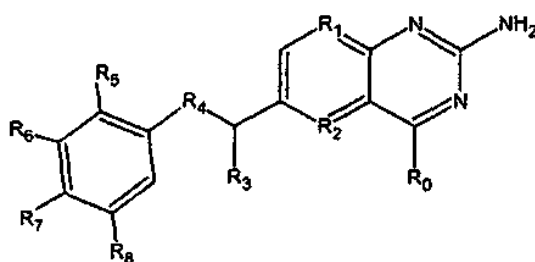
5-Bromo-2'-dexoziuridina: R = Br

5-Yodo-2'-dexoziuridina: R = I

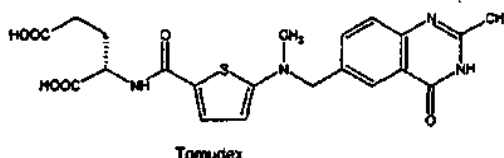
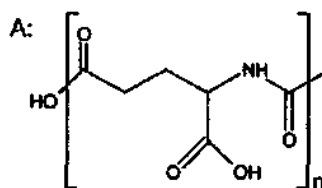
Otros ejemplos representativos de análogos de fluoropirimidina incluyen análogos N3-alquilados de 5-fluorouracilo (Kozai et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(19):3145-3146, 1998), derivados de 5-fluorouracilo con restos 1,4-oxaheteroepano (Gomez et al., Tetrahedron 54(43):13295-13312, 1998), análogos de 5-fluorouracilo y nucleósidos (Li, Anticancer Res. 17(1A):21-27, 1997), cis- y trans-5-fluoro-5,6-dihidro-6-alcoxiuracilo (Van der Wilt et al., Br. J. Cancer 68(4): 702-7, 1993), análogos de ciclopentano 5-fluorouracilo (Hronowski & Szarek, Can. J. Chem. 70(4):1162-9, 1992), A-OT-fluorouracilo (Zhang et al., Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20(11):513-15, 1989), N4-trimetoxibenzoil-5'-desoxi-5-fluorocitidina y 5'-desoxi-5-fluorouridina (Miwa et al., Chem. Pharm. Bull. 38(4):998-1003, 1990), 1-hexilcarbamoil-5-fluorouracilo (Hoshi et al., J. Pharmacobio-Dun. 3(9):478-81, 1980; Maehara et al., Chemotherapy (Basel) 34(6):484-9, 1988), B-3839 (Prajda et al., In Vivo 2(2):151-4, 1988), uracil-1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo (Anai et al., Oncology 45(3):144-7, 1988), 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-β-D-arabinofuranosi)-5-fluorouracilo (Suzuko et al., Mol. Pharmacol. 31(3): 301-6, 1987), doxifluridina (Matuura et al., Oyo Yakuri 29(5):803-31, 1985), 5'-desoxi-5-fluorouridina (Bollag & Hartmann, Eur. J. Cancer 16(4):427-32, 1980), 1-acetil-3-O-toluil-5-fluorouracilo (Okada, Hiroshima J. Med. Sci. 28(1):49-66, 1979), 5-fluorouracil-m-formilbencenosulfonato (documento JP 55059173), N'-(2-furanidil)-5-fluorouracilo (documento JP 53149985) y 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo (documento JP 52089680).

Se cree que estos compuestos funcionan como agentes terapéuticos sirviendo como antimetabolitos de pirimidina, en los que n = 1 para metotrexato, n = 3 para pteropterina. Los grupos carboxilo en la cadena lateral pueden estar esterificados o formar una sal tal como una sal con Zn²⁺. R₉ y R₁₀ pueden ser NH₂ o pueden estar sustituidos con alquilo.

Compuestos antagonistas del ácido fólico ejemplo tienen las estructuras:



	R ₀	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
Metotrexato	NH ₂	N	N	H	N(CH ₃)	H	H	A (n=1)	H
Edatrexato	NH ₂	N	N	H	CH(CH ₂ CH ₃)	H	H	A (n=1)	H
Trimetrexato	NH ₂	CH	C(CH ₃)	H	NH	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
Pteropterina	OH	N	N	H	NH	H	H	A (n=3)	H
Denopterina	OH	N	N	CH ₃	N(CH ₃)	H	H	A (n=1)	H
Peritrexim	NH ₂	N	C(CH ₃)	H	enlace sencillo	OCH ₃	H	H	OCH ₃



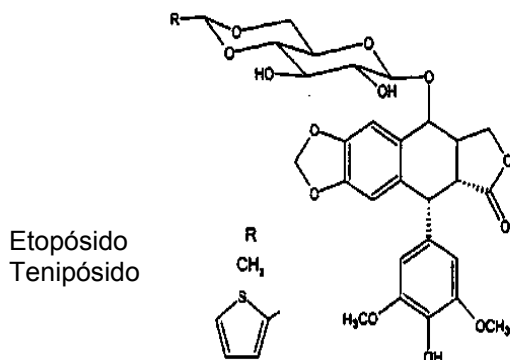
Otros ejemplos representativos incluyen derivados de 6-S-aminoaciloximetil mercaptopurina (Harada et al., Chem. Pharm. Bull. 43(10):793-6, 1995), 6-mercaptopurina (6-MP) (Kashida et al., Biol. Pharm. Bull. 18(11):1492-7, 1995), 7,8-polimetilenimidazo-1,3,2-diazafosforinas (Nilov et al., Mendeleev Commun. 2:67,1995), azatioprina (Chifotides et al., J. Inorg. Biochem. 56(4):249-64, 1994), derivados de metil-D-glucopiranosido mercaptopurina (Da Silva et al., Eur. J. Med. Chem. 29(2):149-52,1994) y derivados de s-alquilil mercaptopurina (Ratsinoet al., Khim.-Farm. Zh. 15(8):65-7,1981); derivados de metotrexato con un anillo indol y una ornitina modificada o ácido glutámico (Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 45(7):1146-1150, 1997), derivados de metotrexato con anillo benceno sustituido en C con alquilo (Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 44(12):2287-2293, 1996), derivados de metotrexato con un radical benzoxacina o benzotiazina (Matsuoka et al., J. Med. Chem. 40(1):105-111, 1997), análogos de 10-desazaaminopterina (DeGraw et al., J. Med. Chem. 40(3):370-376,1997), análogos de 5-desazaaminopterina y 5,10-didesazaaminopterina metotrexato (Piper et al., J. Med. Chem. 40(3):377-384, 1997), derivados de metotrexato con un resto indolina (Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 44(7): 1332-1337, 1996), derivados de metotrexato con amida lipófila (Pignatello et al., World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol., 563-4, 1995), análogos de metotrexato que contienen ácido L-treo-(2S,4S)-4-fluoroglutámico y ácido DL-3,3-difluoroglutámico (Hart et al., J. Med. Chem. 39(1):56-65, 1996), análogos de metotrexato tetrahidroquinazolina (Gangjee, et al., J. Heterocycl. Chem. 32(1):243-8, 1995), derivados de N-(α -aminoacil) metotrexato (Cheung et al., Pteridines 3(1-2):101-2,1992), derivados de biotina metotrexato (Fan et al., Pteridines 3(1-2):131-2,1992), análogos de metotrexato con ácido D-glutámico o ácido D-eritrou,treo-4-fluoroglutámico (McGuire et al., Biochem. Pharmacol. 42(12):2400-3, 1991), análogos de β,γ -metano metotrexato (Rosowsky et al., Pteridines 2(3):133-9, 1991), análogo de 10-desazaaminopterina (10-EDAM) (Braakhuis et al., Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv., 1027-30, 1989), análogo de γ -tetrazol metotrexato (Kalman et al., Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv., 1154-7, 1989), derivados de N-(L- α -aminoacil) metotrexato (Cheung et al., Heterocycles 28(2):751-8, 1989), isómeros meta y orto de aminopterina (Rosowsky et al., J. Med. Chem. 32(12):2582, 1989), hidroximetilmetotrexato (DE 267495), γ -fluorometotrexato (McGuire et al., Cancer Res. 49(6):4517-25, 1989), derivados de poliglutamol metotrexato (Kumar et al., Cancer Res. 46(10):5020-3, 1986), análogos de gem-difosfonato metotrexato (WO 88/06158), análogos de metotrexato sustituidos en α y γ (Tsushima et al., Tetrahedron 44(17):5375-87, 1988), análogos de 5-metil-5-desaza metotrexato (4,725,687), derivados de N δ -acil-N α -(4-amino-4-deoxipteroil)-L-ornitina (Rosowsky et al., J. Med. Chem. 31(7):1332-7, 1988), análogos de 8-desaza metotrexato (Kuehl et al., Cancer Res. 48(6):1481-8, 1988), análogo de acivicina metotrexato (Rosowsky et al., J. Med. Chem. 30(8):1463-9, 1987), derivado de poli-mericiplatinol metotrexato (Carraheret al., Polym. Sci. Technol. (Plenum), 35 (Adv. Biomed. Polym.):311-24, 1987), metotrexato- γ -dimiristoilfosfatidietanolamina (Kinskyetal., Biochim. Biophys. Acta 917(2):211-18,1987), análogos de metotrexato poliglutamato (Rosowsky et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 985-8, 1986), derivados de poli- γ -glutamil metotrexato (Kisliuk et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 989-92, 1986), derivados de dexoxiuridilato metotrexato (Webber et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 659-62, 1986), análogo de yodoacetyl lisina metotrexato (Delcamp et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 807-9,1986), análogos de metotrexato que contienen ácido 2 ω -diaminoalcanoide (McGuire et al., Biochem. Pharmacol. 35(15):2607-13, 1986), derivados de poliglutamato metotrexato (Kamen & Winick, Methods Enzymol. 122 (Vitam. Coenzymes, Pt. G):339-46, 1986), análogos de 5-metil-5-desaza (Piper et al., J. Med. Chem. 29(6):1080-7, 1986), análogo de quinazolina metotrexato (Mastro Paolo et al., J. Med. Chem. 29(1):155-8, 1986), análogo de pirazina metotrexato (Lever & Vestal, J. Heterocycl. Chem. 22(1):5-6, 1985), análogos de metotrexato con ácido cisteico y ácido homocisteico (4,490,529), ésteres de γ -terc-butil metotrexato (Rosowsky et al., J. Med. Chem. 28(5):660-7,1985), análogos de metotrexato fluorado (Tsushima et al., Heterocycles 23(1):45-9, 1985), análogos de folato metotrexato (Trombe, J. Bacteriol. 160(3):849-53, 1984), análogos del ácido fosfonoglutámico (Sturtz & Guillaumot, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 19(3):267-73, 1984),

5 conjugados de poli (L-lisina) metotrexato (Rosowsky et al., J. Med. Chem. 27(7):888-93, 1984), derivados de dilisina y trilisina metotrexato (Forsch & Rosowsky, J. Org. Chem. 49(7):1305-9, 1984), 7-hidroxi metotrexato (Fabre et al., Cancer Res. 43(10):4648-52, 1983), análogos de poli- γ -glutamil metotrexato (Piper & Montgomery, Adv. Exp. Med. Biol., 163 (Folyl Antifolyl Poly-glutamates): 95-100, 1983), 3',5'-diclorometotrexato (Rosowsky & Yu, J. Med. Chem. 26(10): 1448-52,1983), análogos de diazocetona y clorometilcetona metotrexato (Gangjee et al., J. Pharm. Sci. 71(6):717-19, 1982), homólogos de 10-propargilaminopterina y alquilmetotrexato (Piperetal., J. Med. Chem. 25(7):877-80, 1982), derivado de lectina metotrexato (Lin et al., JNCI 66(3):523-8, 1981), derivados de poliglutamato metotrexato (Galivan, Mol. Pharmacol. 17(1):105-10, 1980), derivados de metotrexato halogenados (Fox, JNCI 58(4):J955-8, 1977), análogos 8-alkuil-7,8-dihidro (Chaykovsky et al., J. Med. Chem. 20(10):J1323-7, 1977),
 10 derivados de 7-metil metotrexato y diclorometotrexato (Rosowsky & Chen, J. Med. Chem. 17(12):J1308-11, 1974), derivados lipófilos de metotrexato y 3',5'-diclorometotrexato (Rosowsky, J. Med. Chem. 16(10):J1190-3, 1973), análogos de desaza amenopterina (Montgomery et al., Ann. N. Y Acad. Sci. 186:J227-34, 1971), MX068 (Pharma Japan, 1658:18, 1999) y análogos de metotrexato y ácido cisteico y ácido homocisteico (documento EPA 0142220);

Se cree que estos compuestos actúan como antimetabolitos del ácido fólico.

15 D. Podofilotoxinas

En otro aspecto, el agente terapéutico es una podofilotoxina, o uno de sus derivados o de sus análogos. Compuestos ejemplo de este tipo son etopósido o tenipósido, que tienen las siguientes estructuras:

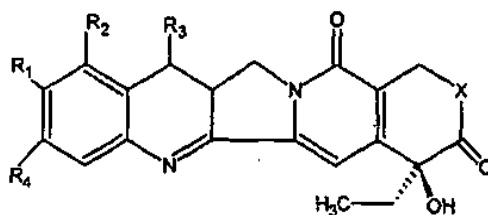


20 Otros ejemplos representativos de podofilotoxinas incluyen complejo de Cu(II)-VP-16 (etopósido) (Tawa et al., Bioorg. Med. Chem. 6(7):1003-1008, 1998), análogos de etopósido con pirrolcarboxamidino (Ji et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7(5):607-612, 1997), análogos de 4 β -amino etopósido (Hu, University of North Carolina Dissertation, 1992), análogos de arilamino etopósido modificados con anillo γ -lactona (Zhou et al., J. Med. Chem. 37(2):287-92, 1994), análogo de N-glucosil etopósido (Allevi et al., Tetrahedron Lett. 34(45):7313-16, 1993), análogos de anillo A de etopósido (Kadow et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(1):17-22, 1992), 4'-deshidroxi-4'-metil etopósido (Saulnier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(10): 1213-18, 1992), análogos de etopósido con anillo en péndulo (Sinha et al., Eur. J. Cancer 26(5):590-3, 1990) y análogos de desoxi etopósido con anillo E (Saulnier et al., J. Med. Chem. 32(7):1418-20, 1989).

Se cree que estos compuestos actúan como inhibidores de topoisomerasa II y/o agentes que escinden el ADN.

E. Camptotecinas

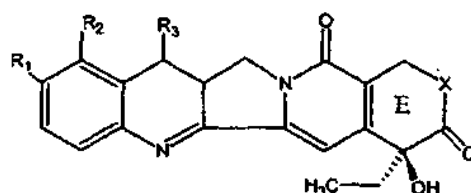
30 En otro aspecto, el agente terapéutico es camptotecina, o uno de sus análogos o derivados. Las camptotecinas tienen la siguiente estructura general.



En esta estructura, X es de forma típica O, pero puede ser otros grupos, por ejemplo, NH en el caso de derivados de 21-lactama. R₁ es típicamente H u OH, pero puede ser otros grupos, por ejemplo, un alcano C₁₋₃ con un extremo

hidroxilado. R₂ es típicamente H o un grupo que contiene amino tal como (CH₃)₂NHCH₂, pero puede ser otros grupos, por ejemplo, NO₂, NH₂, halógeno (como se divulga, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 5.552.156) o un alcano inferior que contiene estos grupos. R₃ es típicamente H o un alquilo inferior tal como C₂H₅. R₄ es típicamente H pero puede ser otros grupos, por ejemplo, un grupo metilendioxi con R₁.

- 5 Compuestos de camptotecina ejemplo incluyen topotecan, irinotecan (CPT-11), 9-aminocamptotecina, 21-lactama-20(S)-camptotecina, 10,11-metilendioxicamptotecina, SN-38, 9-nitrocamptotecina, 10-hidroxycamptotecina. Los compuestos ejemplo tienen las estructuras:



	R ₁	R ₂	R ₃
Camptotecina:	H	H	H
Topotecan:	OH	(CH ₃) ₂ NHCH ₂	H
SN-38:	OH	H	C ₂ H ₅

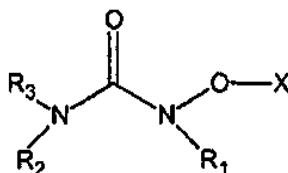
X: O para la mayoría de análogos, NH para análogos de 21-lactama

- 10 Las camptotecinas tienen los cinco anillos mostrados aquí. El anillo identificado como E puede estar intacto (en forma lactona en lugar de en forma carboxilato) para una actividad máxima y mínima toxicidad.

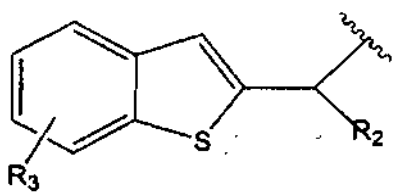
Se cree que las camptotecinas funcionan como inhibidores de topoisomerasa I y/o agentes que escinden el ADN.

F. Hidroxiureas

- 15 El agente terapéutico de la presente invención puede ser una hidroxiurea. Las hidroxiureas tienen la siguiente fórmula general:



Se divulgan hidroxiureas adecuadas, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 6.080.874, en la que R₁ es:

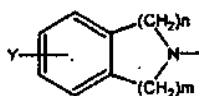


- 20 y R₂ es un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y R₃ es uno de H, acilo, metilo, etilo y mezclas de los mismos, tal como un metiléter.

Otras hidroxiureas adecuadas se divulgan, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 5.665.768, en la que R₁ es un grupo cicloalqueno, por ejemplo N-[3-[5-(4-fluorofenil)furil]-2-ciclopenten-1-il]N-hidroxiurea; R₂ es H o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y R₃ es H; X es H o un catión.

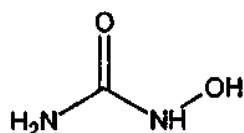
- 25 Otras hidroxiureas adecuadas se divulgan, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 4.299.778, en la que R₁ es un grupo fenilo sustituido con uno o más átomos de flúor; R₂ es un grupo ciclopropilo; y R₃ y X es H.

Otras hidroxureas adecuadas se divulgan, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 5.066.658, en la que R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman:



en la que m es 1 o 2, n es 0-2 e Y es un grupo alquilo.

- 5 En un aspecto, la hidroxurea tiene la estructura:

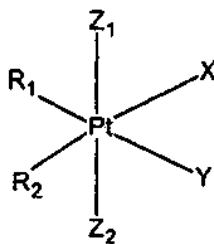


Hidroxurea

Se cree que estos compuestos funcionan inhibiendo la síntesis de ADN.

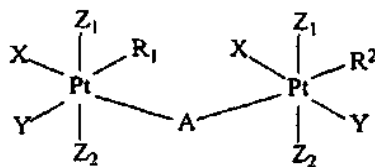
G. Complejos de platino

- 10 En otro aspecto, el agente terapéutico es un compuesto de platino. En general, complejos de platino adecuados pueden ser de Pt(II) o Pt(IV) y tienen la estructura básica:

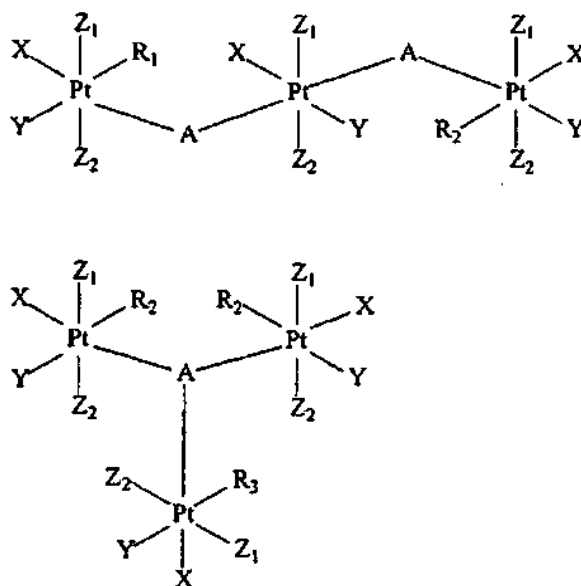


- 15 en la que X e Y son grupos lábiles aniónicos tales como sulfato, fosfato, carboxilato y halógeno; R₁ y R₂ son alquilo, amina, aminoalquilo y pueden estar además sustituidos, y son grupos básicamente inertes o grupos puente. Para complejos de Pt(II), Z₁ y Z₂ no existen. Para Pt(IV), Z₁ y Z₂ pueden ser grupos aniónicos tales como halógeno, hidroxilo, carboxilato, éster, sulfato o fosfato. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 4.588.831 y 4.250.189.

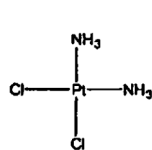
Complejos de platino adecuados pueden contener varios átomos de Pt. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 5.409.915 y 5.380.897. Por ejemplo, complejos de bisplatino y triplatino del tipo:



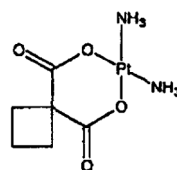
20



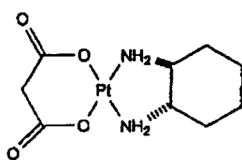
Compuestos de platino ejemplo son cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y miboplatino que tienen las estructuras:



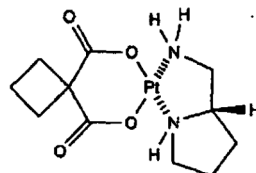
Cisplatino



Carboplatino



Oxaliplatino



Miboplatino

5

- Otros compuestos de platino representativos incluyen (CPA)₂Pt[DOLYM] y (DACH)Pt[DOLYM] cisplatino (Choi et al., Arch. Pharmacol Res. 22(2):151-156, 1999), Cis-[PtCl₂(4,7-H-5-metil-7-oxo)1,2,4[triazolo[1,5-a]pirimidina]₂] (Navarro et al., J. Med. Chem. 41(3):332-338, 1998), [Pt(cis-1,4-DACH)(trans-Cl₂)(CBDCA)] ½MeOH cisplatino (Sham-suddin et al., Inorg. Chem. 36(25):5969-5971, 1997), 4-piridoxato diamina hidroxi platino (Tokunaga et al., Pharm. Sci. 3(7):353-356, 1997), Pt(II) ... Pt(II) (Pt₂[NHCHN(C(CH₂)(CH₃))₄] (Navarro et al., Inorg. Chem. 35(26):7829-7835, 1996); análogo de 254-S cisplatino (Koga et al., Neurol. Res. 18(3):244-247, 1996), análogos de cisplatino con ligando o-fenilendiamina (Koeckerbauer & Bednarski, J. Inorg. Biochem. 62(4):281-298, 1996), trans, cis-[Pt(OAc)₂(en)] (Kratochwil et al., J. Med. Chem. 39(13):2499-2507, 1996), análogos de cisplatino con ligando 1,2-diariletilendiamina estrogénico (con aminoácidos y glutatión que contienen azufre (Bednarski, J. Inorg. Biochem. 62(1):75, 1996), análogos de cisplatino de cis-1,4-diaminociclohexano (Shamsuddin et al., J. Inorg. Biochem. 61(4):291-301, 1996), isómero con orientación 5' de cis-[Pt(NH₃)(4-aminoTEMP-O){d(GpG)}] (Dunham & Lippard, J. Am. Chem. Soc. 117(43):10702-12, 1995), análogos de cisplatino con diamina quelatante (Koeckerbauer & Bednarski, J. Pharm. Sci. 84(7):819-23, 1995), análogos de cisplatino con ligando 1,2-diariletilendiamina (Otto et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121(1):31-8, 1995), complejos de (etilendiamina)platino(II) (Pasini et al., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4:579-85, 1995), análogo de cisplatino CI-973 (Yang et al., Int. J. Oncol. 5(3):597-602, 1994), cis-diaminodichloroplatino(II) y sus análogos cis-1,1-ciclobutanodicarbosilato(2R)-2-metol-1,4-butanodiaminoplatino(II) y cis-diamina(glicolato)platino (Clayca-mp & Zimbrick, J. Inorg. Biochem. 26(4):257-67, 1986; Fan et al., Cancer Res. 48(11):3135-9, 1988; Heiger-Bernays et al., Biochemistry 29(38):8461-6, 1990; Kikkawa et al., J. Exp. Clin. Cancer Res. 12(4):233-40, 1993; Murray et al., Biochemistry 31(47):11812-17, 1992; Takahashi et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 33(1):31-5, 1993), cis-amina-ciclohexilamina-dichloroplatino(II) (Yoshida et al., Biochem. Pharmacol.

números WO72827, 98/12243, 98/19713, 98/41154, 99/07417, 00/33764, 00/21842, 00/09190, 00/09088, 00/09087, 2001/17575 y 2001/15526 (así como sus correspondientes solicitudes en los Estados Unidos), y las patentes de Estados Unidos números 4.500.676, 4.582.865, 4.629.623, 4.636.524, 4.713.448, 4.795.741, 4.913.743, 5.069.899, 5.099.013, 5.128.326, 5.143.724, 5.153.174, 5.246.698, 5.266.563, 5.399.351, 5.525.348, 5.800.412, 5.837.226, 5.942.555, 5.997.517, 6.007.833, 6.071.447, 6.090.995, 6.099.663, 6.106.473, 6.110.483, 6.121.027, 6.156.345, 6.179.817, 6.197.061, 6.214.901, 6.335.029, 6.344.035.

Los polímeros se pueden diseñar en una diversidad de formas con características de liberación deseadas y/o con propiedades específicas deseadas. Por ejemplo, se pueden diseñar polímeros para que liberen un agente terapéutico tras la exposición a un evento desencadenante específico tal como pH (véase, por ejemplo, Heller et al., "Chemically Self-Regulated Drug Delivery Systems," en *Polymers in Medicine III*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, páginas 175-188; Kang et al., *J. Applied Polymer Sci.* 48:343-354, 1993; Dong et al., *J. Controlled Release* 19:71-178, 1992; Dong and Hoffman, *J. Controlled Release* 15:141-152, 1991; Kim et al., *J. Controlled Release* 28:143-152, 1994; Cornejo-Bravo et al., *J. Controlled Release* 33:223-229, 1995; Wu and Lee, *Pharm. Res.* 10(10):1544-1547, 1993; Serres et al., *Pharm. Res.* 13(2):196-201, 1996; Peppas, "Fundamentals of pH- and Temperature-Sensitive Delivery Systems," en Gurny et al. (eds.), *Pulsatile Drug Delivery*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1993, páginas 41-55; Doelker, "Cellulose Derivatives," 1993, en Peppas and Langer (eds.), *Biopolymers I*, Springer-Verlag, Berlin). Ejemplos representativos de polímeros sensibles al pH incluyen polímeros a base de poli(ácido acrílico) y derivados (incluyendo, por ejemplo, homopolímeros tales como poli(ácido aminocarboxílico), poli(ácido acrílico), poli(ácido metil acrílico), copolímeros de tales homopolímeros y copolímeros de poli(ácido acrílico) y monómeros acrílicos tales como los descritos antes). Otros polímeros sensibles al pH incluyen polisacáridos como carboximetil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de celulosa, quitosán y alginatos. Otros polímeros sensibles al pH adicionales incluyen cualquier mezcla de un polímero sensible al pH y un polímero soluble en agua.

De igual modo, se pueden crear polímeros que sean sensibles a la temperatura (véase, por ejemplo, Chen et al., "Novel Hydrogels of a Temperature-Sensitive Pluronic Grafted to a Bioadhesive Polyacrylic Acid Backbone for Vaginal Drug Delivery," en *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 22:167-168, Controlled Release Society, Inc., 1995; Okano, "Molecular Design of Stimuli-Responsive Hydrogels for Temporal Controlled Drug Delivery," en *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 22:111-112, Controlled Release Society, Inc., 1995; Johnston et al., *Pharm. Res.* 9(3): 425-433, 1992; Tung, *Int'l J. Pharm.* 107:85-90, 1994; Harsh and Gehrke, *J. Controlled Release* 17:175-186, 1991; Bae et al., *Pharm. Res.* 8(4):531-537, 1991; Dinarvand and D'Emanuele, *J. Controlled Release* 36:221-227, 1995; Yu and Grainger, "Novel Thermo-sensitive Amphiphilic Gels: Poly N-isopropylacrylamide-co-sodium acrylate-co-n-N-alkylacrylamide Network Synthesis and Physicochemical Characterization," Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, páginas 820-821; Zhou and Smid, "Physical Hydrogels of Associative Star Polymers," Polymer Research Institute, Dept. of Chemistry, College of Environmental Science and Forestry, State Univ. of New York, Syracuse, NY, páginas 822-823; Hoffman et al., "Characterizing Pore Sizes and Water 'Structure' en Stimuli-Responsive Hydrogels," Center for Bioengineering, Univ. of Washington, Seattle, WA, pág. 828; Yu and Grainger, "Thermo-sensitive Swelling Behavior in Crosslinked N-isopropylacrilamida Networks: Cationic, Anionic and Ampholytic Hydrogels," Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, páginas 829-830; Kim et al., *Pharm. Res.* 9(3):283-290, 1992; Bae et al., *Pharm. Res.* 8(5):624-628, 1991; Kono et al., *J. Controlled Release* 30:69-75, 1994; Yoshida et al., *J. Controlled Release* 32:97-102, 1994; Okano et al., *J. Controlled Release* 36:125-133, 1995; Chun and Kim, *J. Controlled Release* 38:39-47, 1996; D'Emanuele and Dinarvand, *Int'l J. Pharm.* 118:237-242, 1995; Katono et al., *J. Controlled Release* 16:215-228, 1991; Hoffman, "Thermally Reversible Hydrogels Containing Biologically Active Species," en Migliaresi et al. (eds.), *Polymers in Medicine III*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, páginas 161-167; Hoffman, "Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics," en *Third International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems*, Salt Lake City, UT, Feb. 24-27, 1987, pp. 297-305; Gutowska et al., *J. Controlled Release* 22:95-104, 1992; Palasis and Gehrke, *J. Controlled Release* 18:1-12, 1992; Paavola et al., *Pharm. Res.* 12(12):1997-2002, 1995).

Ejemplos representativos de polímeros termogelificantes incluyen homopolímeros tales como poli(N-metil-N-propilacrilamida), poli(N-n-propilacrilamida), poli(N-metil-N-isopropilacrilamida), poli(N-n-propilmetacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(N,n-dietilacrilamida), poli(N-isopropilmetacrilamida), poli(N-ciclopropilacrilamida), poli(N-etilmetilacrilamida), poli(N-metil-N-etilacrilamida), poli(N-ciclopropilmetacrilamida) y poli(N-etilacrilamida). Por otro lado, se pueden preparar polímeros termogelificantes preparando copolímeros entre (de entre los) monómeros anteriores, o combinando tales homopolímeros con otros polímeros solubles en agua tales como monómeros acrílicos (por ejemplo, ácido acrílico y sus derivados tales como ácido metacrílico, acrilato y sus derivados como metacrilato de butilo, acrilamida y N-n-butilacrilamida).

Otros ejemplos representativos de celulosa termogelificante incluyen derivados éter tales como hidroxipropil celulosa, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etilhidroxietil celulosa y Pluronic, tales como F-127.

Se puede crear una amplia diversidad de formas por los polímeros de la presente invención, incluyendo por ejemplo dispositivos en forma de varilla, gránulos, pastillas, partículas, micelas, películas, moldes, suturas, hilos, geles, cremas, pomadas, pulverizadores o cápsulas (véase, por ejemplo, Goodell et al., *Am. J. Hosp. Pharm.* 43:1454-

- 1461, 1986; Langer et al., "Controlled release of macromolecules from polymers", en Biomedical Polymers, Polymeric Materials and Pharmaceuticals for Biomedical Use, Goldberg, E.P., Nakagim, A. (eds.) Academic Press, páginas 113-137, 1980; Rhine et al., J. Pharm. Sci. 69:265-270, 1980; Brown et al., J. Pharm. Sci. 72:1181-1185, 1983; y Bawa et al., J. Controlled Release 1:259-267, 1985). Los agentes se pueden incorporar por disolución en el polímero, oclusión en las matrices del polímero, uniendo por enlaces covalentes, o encapsulado en microcápsulas. En ciertas realizaciones preferentes de la invención, se proporcionan composiciones terapéuticas en formulaciones no capsulares, tales como microesferas para revestimientos (cuyo tamaño varía de nanómetros a micrómetros), pastas, hilos o suturas de diversos calibres, películas y pulverizadores.
- Otros compuestos que se pueden utilizar para transportar y/o liberar los agentes proporcionados en el presente documento incluyen composiciones basadas en vitaminas (por ejemplo, basadas en vitaminas A, D, E y/r K, véase, por ejemplo, las publicaciones PCT números WO 98/30205 y WO 00/71163) y liposomas (véanse, las patentes de Estados Unidos números 5.534.499, 5.683.715, 5.776.485, 5.882.679, 6.143.321, 6.146.659, 6.200.598 y las publicaciones PCT números WO 98/34597, WO 99/65466, WO 00/01366, WO 00/53231, WO 99/35162, WO 00/117508, WO 00/125223, WO 00/149,268, WO 00/1565438 y WO 00/158455).
- Preferentemente, las composiciones terapéuticas de la presente invención se pueden diseñar de una forma apropiada para su uso deseado. En ciertos aspectos de la presente invención, la composición terapéutica será biocompatible y liberará uno o más agentes durante un período de varios días a meses. Además, las composiciones terapéuticas de la presente invención serán preferentemente estables durante varios meses y capaces de producirse, y mantenerse en condiciones estériles.
- En ciertos aspectos de la presente invención, las composiciones terapéuticas se pueden diseñar en cualquier tamaño que varíe de 50 nm a 500 μm , dependiendo del uso particular. De forma alternativa, tales composiciones también se pueden aplicar como "pulverizado" que solidifique en una película o revestimiento. Tales pulverizados se pueden preparar a partir de microesferas de una amplia diversidad de tamaños, incluyendo, por ejemplo, desde 0,1 μm a 9 μm , desde 10 μm a 30 μm y desde 30 μm a 100 μm .
- Las composiciones terapéuticas de la presente invención también se pueden preparar en una diversidad de formas de "pasta" o gel. Por ejemplo, dentro de una realización de la invención, se proporcionan composiciones terapéuticas que son líquidas a una temperatura (por ejemplo, temperatura mayor que 37 °C) y sólidas o semisólidas a otra temperatura (por ejemplo, temperatura ambiente corporal, o cualquier temperatura menor que 37 °C).
- También se incluyen polímeros, tales como Pluronic F-127, que son líquidos a una baja temperatura (por ejemplo, 4 °C) y un gel a la temperatura corporal. Tales "termopastas" pueden prepararse fácilmente una vez consultada la divulgación proporcionada en el presente documento.
- Aun en otros aspectos de la invención, las composiciones terapéuticas de la presente invención se pueden formar como una película. De preferencia, tales películas tienen un espesor en general menor que 5, 4, 3, 2 o 1 mm, más preferentemente, menor que 0,75 mm o 0,5 mm de espesor, y lo más preferentemente, menor que 500 μm . Tales películas son preferentemente flexibles con una buena resistencia a la tracción (por ejemplo, mayor que 50, preferentemente, mayor que 100 y, más preferentemente mayor que 150 o 200 N/cm²), buenas propiedades de adhesión (es decir, que se adhieran fácilmente a la superficies húmedas o mojadas) y tengan una permeabilidad controlada.
- En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones terapéuticas también pueden comprender ingredientes adicionales tales como tensioactivos (por ejemplo, Pluronic tales como F-127, L-122, L-92, L-81 y L-61).
- En otros aspectos de la presente invención, se proporcionan polímeros que se adaptan para contener y liberar un compuesto hidrófobo, conteniendo el vehículo el compuesto hidrófobo en combinación con un carbohidrato, proteína o polipéptido. En ciertas realizaciones, el vehículo polimérico contiene o comprende regiones, depósitos o gránulos de uno o más compuestos hidrófobos. Por ejemplo, en una realización de la invención, se pueden incorporar compuestos hidrófobos en una matriz que contenga el compuesto hidrófobo, seguido por la incorporación de la matriz en el vehículo polimérico. Se pueden utilizar una diversidad de matrices en este sentido, incluyendo, por ejemplo, carbohidratos y polisacáridos, tales como almidón, celulosa, dextrano, metilcelulosa y ácido hialurónico, proteínas o polipéptidos tales como albúmina, colágeno y gelatina. En realizaciones alternativas, los compuestos hidrófobos pueden estar contenidos en un núcleo hidrófobo y este núcleo contenido en una cubierta hidrófila.
- Otros vehículos que se pueden utilizar igualmente para contener y liberar los agentes descritos en el presente documento incluyen: hidroxipropil β -ciclodextrina (Cserhati and Hollo, Int. J. Pharm. 108:69-75, 1994), liposomas (véase, por ejemplo, Sharma et al., Cancer Res. 53:5877-5881, 1993; Sharma and Straubinger, Pharm. Res. 11(60):889-896, 1994; documento WO 93/18751; patente de Estados Unidos n° 5.242.073), liposoma/gel (documento WO 94/26254), nanocápsulas (Bartoli et al., J. Microencapsulation 7(2):191-197, 1990), micelas (Alkan-Onyuksel et al., Pharm. Res. 11(2):206-212, 1994), implantes (Jampel et al., Invest. Ophthalm. Vis. Science 34(11): 3076-3083, 1993; Walter et al., Cancer Res. 54:22017-2212, 1994), nanopartículas (Violante and Lanzafame PAACR), nanopartículas - modificadas (patente de Estados Unidos n° 5.145.684), nanopartículas (modificadas en superficie) (patente de Estados Unidos n° 5.399.363), emulsión/solución de taxol (patente de Estados Unidos n°

5.407.683), micelas (tensioactivos) (patente de Estados Unidos nº 5.403.858), compuestos de fosfolípidos sintéticos (patente de Estados Unidos nº 4.534.899), dispersiones basadas en gas (patente de Estados Unidos nº 5.301.664), espuma, pulverizador, gel, loción, crema, pomada, vesículas dispersadas, aerosoles sólidos o líquidos de partículas o gotitas (patente de Estados Unidos nº 5.330.756), cubiertas poliméricas (nano- y microcápsulas) (patente de Estados Unidos nº 5.439.686), composiciones a base de taxoides en un agente tensioactivo (patente de Estados Unidos nº 5.438.072), emulsiones líquidas (Tarr et al., Pharm Res. 4:62-165, 1987), nanoesferas (Hagan et al., Proc. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22, 1995; Kwon et al., Pharm Res. 12(2):192-195; Kwon et al., Pharm Res. 10(7):970-974; Yokoyama et al., J. Contr. Rel. 32:269-277, 1994; Gref et al., Science 263:1600-1603, 1994; Bazile et al., J. Pharm. Sci. 84:493-498, 1994) e implantes (patente de Estados Unidos nº 4.882.168).

10 Los agentes proporcionados en el presente documento se pueden formular como una composición estéril (por ejemplo, tratando la composición con óxido de etileno o por irradiación), envasados con conservantes u otros excipientes adecuados idóneos para administración a seres humanos. De igual forma, los dispositivos proporcionados en el presente documento (por ejemplo, catéter revestido) se pueden esterilizar y preparar de forma adecuada para su implantación en seres humanos.

15 III. IMPLANTES MÉDICOS

A. Implantes médicos representativos

Pueden revestirse o construirse de otra forma una amplia diversidad de implantes o dispositivos para que contengan y/o liberen los agentes terapéuticos proporcionados en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen dispositivos cardiovasculares (por ejemplo, catéteres venosos implantables, puertos venosos, catéteres venosos tunelizados, líneas o puertos de infusión crónica, incluyendo catéteres de infusión de la arteria hepática, marcapasos y cables de marcapasos (véanse por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 4.662.382, 4.782.836, 4.856.521, 4.860.751, 5.101.824, 5.261.419, 5.284.491, 6.055.454, 6.370.434 y 6.370.434), desfibriladores implantables (véanse, por ejemplo, la patente de Estados Unidos números 3.614.954, 3.614.955, 4.375.817, 5.314.430, 5.405.363, 5.607.385, 5.697.953, 5.776.165, 6.067.471, 6.169.923 y 6.152.955)); dispositivos 25 neurológicos/neuroquirúrgicos (por ejemplo, derivaciones peritoneales ventriculares, derivaciones ventrículo atriales, dispositivos estimulantes de los nervios, parches duros e implantes para prevenir la postlaminectomía de la fibrosis epidural, dispositivos para infusiones subaracnoides continuas); dispositivos gastrointestinales (por ejemplo, catéteres permanentes crónicos, tubos de alimentación, derivaciones portosistémicas, derivaciones para ascitis, implantes peritoneales para administración de fármacos, catéteres de diálisis peritoneal, y suspensiones o implantes sólidos para prevenir adhesiones quirúrgicas); dispositivos genitourinarios, (por ejemplo, implantes del útero, incluyendo dispositivos intrauterinos (DIUs) y dispositivos para prevenir la hiperplasia endometrial, implantes de las trompas de Falopio, incluyendo los dispositivos de esterilización reversible, endoprótesis de las trompas de Falopio, esfínteres artificiales e implantes periuretrales para la incontinencia, endoprótesis uretéricas, catéteres permanentes crónicos, aumento de la vejiga, o envolturas o tablillas para la vasovasostomía, catéteres venosos centrales (véase 30 por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 3.995.623, 4.072.146 4.096.860, 4.099.628, 4.134.402, 4.180.068, 4.385.631, 4.406.856, 4.568.329, 4.960.409, 5.176.661, 5.916.208), sondas vesicales (véanse por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 2.819.718, 4.227.533, 4.284.459, 4.335.723, 4.701.162, 4.571.241, 4.710.169, y 5.300.022.); prótesis valvulares cardíacas (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 3.656.185, 4.106.129, 4.892.540, 5.528.023, 5.772.694, 6.096.075, 6.176.877, 6.358.278 y 6.371.983), injertos vasculares (véanse por ejemplo las patentes 3.096.560, 3.805.301, 3.945.052, 4.140.126, 4.323.525, 4.355.426, 4.475.972, 4.530.113, 4.550.447, 4.562.596, 4.601.718, 4.647.416, 4.878.908, 5.024.671, 5.104.399, 5.116.360, 5.151.105, 5.197.977, 5.282.824, 5.405.379, 5.609.624, 5.693.088 y 5.910.168), implantes oftalmológicos (por ejemplo, implantes multino y otros implantes para el glaucoma neovascular, lentes de contacto que eluyen fármacos para pterigiums, tablillas para dacrocistorrinostomía fracasada, lentes de contacto que eluyen fármacos para neovascularidad córnea, implantes para la retinopatía diabética, lentes de contacto que eluyen fármacos para trasplantes de córnea de alto riesgo); dispositivos de otolaringología (por ejemplo, implantes osculares, tablillas de las trompas de Eustaquio o endoprótesis para adhesivo auricular u otitis crónica como una alternativa a los drenajes transtimpánicos); implantes de cirugía plástica (por ejemplo, implantes de mama o implantes de barbilla), manguitos de catéter e implantes ortopédicos (por ejemplo prótesis ortopédicas cementadas).

50 B. Métodos de preparación de implantes médicos que tienen agentes terapéuticos

Los implantes y otros dispositivos quirúrgicos o médicos se pueden cubrir, revestir, poner en contacto, combinar, cargar, llenar, asociar, o adaptar de otra manera para liberar composiciones de agentes terapéuticos de la presente invención en una diversidad de maneras, que incluyen, por ejemplo, (a) fijar directamente al implante o dispositivo un agente terapéutico o composición (por ejemplo, bien por pulverización del implante o dispositivo con una película polimérica/de fármaco, o por inmersión del implante o dispositivo en una solución polimérica/de fármaco, o por otros 55 medios de unión covalente o no covalente); (b) revestir el implante o dispositivo con una sustancia, tal como un hidrogel, que a su vez absorberá la composición terapéutica (o factor terapéutico anterior); (c) tejer un hilo revestido con la composición terapéutica (o el propio polímero conformado como un hilo) en el implante o dispositivo; (d) insertar el implante o dispositivo en un manguito o malla que está comprendida o revestida con una composición terapéutica; (e) construir el propio implante o dispositivo con un agente o composición terapéutica; o (f) adaptar de otra manera el implante o dispositivo para que libere el agente terapéutico. En realizaciones preferentes de la

invención, la composición debería adherirse firmemente al implante o dispositivo durante el almacenaje y en el momento de la inserción. Preferentemente, el agente o composición terapéutico debería también no degradarse durante el almacenaje, antes de la inserción, o cuando se caliente a temperatura corporal después de la inserción en el cuerpo (si esto es requerido). Además, debería preferiblemente revestir o cubrir las áreas deseadas del implante o dispositivo de forma suave y uniforme, con una distribución uniforme del agente terapéutico. En realizaciones preferentes de la invención, el agente o composición terapéutica debería proporcionar una liberación uniforme, predecible, prolongada del factor terapéutico en el tejido que rodea al implante o dispositivo una vez que ha sido colocado. Para las endoprótesis vasculares, además de las propiedades anteriores, la composición no debería hacer que la endoprótesis fuera trombogénica (causando la formación de coágulos sanguíneos), o causara turbulencia significativa en el flujo sanguíneo (más de lo que se espere que la propia endoprótesis causaría si no estuviera revestida).

En ciertas realizaciones de la invención, un agente terapéutico puede ser depositado directamente sobre todo o una parte del dispositivo (véanse las patentes de Estados Unidos números 6.096.070 y 6.299.604), o mezclarse con un sistema de liberación o vehículo (por ejemplo, un polímero, liposoma, o vitamina como se describió anteriormente) que se aplica a todo o una parte del dispositivo (véanse las patentes, solicitudes de patente y referencias enumeradas anteriormente en "Composiciones y formulaciones").

En ciertos aspectos de la invención, pueden unirse agentes terapéuticos a un implante médico usando uniones no covalentes. Por ejemplo, en el caso de compuestos que son relativamente poco solubles o insolubles en agua, el compuesto se puede disolver en un disolvente orgánico a una concentración especificada. El disolvente elegido para esta aplicación no daría lugar a disolución o hinchado de la superficie polimérica del dispositivo. El implante médico puede entonces sumergirse en la solución, extraerse y después secarse (al aire y/o al vacío). De forma alternativa, esta solución de fármaco se puede pulverizar sobre la superficie del implante. Esto puede llevarse a cabo usando tecnología actual de revestimiento por pulverización. La duración de la liberación de este método de revestimiento sería relativamente corta y sería una función de la solubilidad del fármaco en el fluido corporal en el que se colocó.

En otro aspecto, se puede disolver un agente terapéutico en un disolvente que tiene la capacidad de hinchar o disolver parcialmente la superficie del implante polimérico. Dependiendo de la combinación disolvente/implante polimérico, el implante se podría sumergir en la solución de fármaco durante un periodo de tiempo tal que el fármaco pueda difundirse en la capa superficial del dispositivo polimérico. De forma alternativa, se puede pulverizar la solución del fármaco sobre toda o parte de la superficie del implante. El perfil de liberación del fármaco depende de la solubilidad del fármaco en la capa de superficie polimérica. Usando esta técnica, se garantiza que el disolvente no dé lugar a una distorsión significativa o cambio dimensional significativo del implante médico.

Si el implante está compuesto de materiales que no permiten la incorporación de un agente terapéutico en la capa superficial usando el anterior método con disolvente, se puede tratar la superficie del dispositivo con un método de polimerización de plasma de manera que se deposite una fina capa polimérica sobre la superficie del dispositivo. Ejemplos de dichos métodos incluyen el revestimiento polimérico (parylene) de dispositivos, y el uso de diversos monómeros tales como monómeros de hidrociclosiloxano, ácido acrílico, monómeros de acrilato, ácido metacrílico o monómeros de metacrilato. Se pueden usar entonces los métodos de revestimiento por inmersión o por pulverización descritos antes para incorporar el agente terapéutico a la superficie recubierta del implante.

En el caso de agentes terapéuticos que tienen cierto grado de solubilidad acuosa, la retención de estos compuestos en un dispositivo es relativamente corta. En el caso de agentes terapéuticos que contengan grupos iónicos es posible complejar iónicamente estos agentes con compuestos cargados con la carga opuesta que tengan un componente hidrófobo. Por ejemplo, se pueden complejar agentes terapéuticos que contengan grupos amino con compuestos tales como dodecil sulfato sódico (SDS). Se pueden complejar compuestos que contengan grupos carboxílicos con cloruro de tridodecilmetamónio (TDMAC). La mitoxantrona, por ejemplo, tiene dos grupos amina secundaria y se presenta como una sal cloruro. Este compuesto se puede añadir a dodecil sulfato sódico para formar un complejo. Este complejo se puede disolver en un disolvente orgánico que puede ser revestido por inmersión o pulverización. La doxorubicina tiene un grupo amino y podría así ser complejada también con SDS. Este complejo se podría aplicar entonces al dispositivo por métodos de inmersión o pulverización. El metotrexato, por ejemplo, contiene 2 grupos ácido carboxílico y se podría complejar con TDMAC y después revestirse sobre el implante médico.

Para agentes terapéuticos que tengan la capacidad de formar complejos iónicos o enlaces de hidrógeno, la liberación de estos agentes del dispositivo se puede modificar usando compuestos orgánicos que tengan la capacidad de formar enlaces iónicos o enlaces de hidrógeno con el agente terapéutico. Como se ha descrito antes, se puede preparar un complejo entre el agente terapéutico con carga iónica y un compuesto hidrófobo de carga opuesta antes de la aplicación de este complejo al implante médico. En otra realización, se puede incorporar al implante durante el procedimiento de fabricación o durante el procedimiento de revestimiento un compuesto que tenga la capacidad de formar enlaces iónicos o enlaces de hidrógeno con el agente terapéutico. De forma alternativa, este compuesto se puede incorporar dentro de un polímero de revestimiento que se aplica al implante o durante el proceso de carga del agente terapéutico dentro del, o sobre el implante. Estos agentes pueden incluir ácidos grasos (por ejemplo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido láurico), ácidos alifáticos, ácidos aromáticos (por ejemplo, ácido benzoico, ácido salicílico), ácidos cicloalifáticos, alcoholes alifáticos (alcohol estearílico, alcohol

láurico, alcohol cetílico) y alcoholes aromáticos y alcoholes multifuncionales (por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, pentaeritrol), lípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina), carbohidratos, azúcares, espermina, espermidina, aminas alifáticas y aromáticas, aminoácidos naturales y sintéticos, péptidos o proteínas. Por ejemplo, se puede usar un ácido graso tal como ácido palmítico para modular la liberación de 5-fluorouracilo desde el implante.

Para agentes terapéuticos que tengan la capacidad de formar complejos iónicos o enlaces de hidrógeno, la liberación de estos agentes del implante se puede modificar usando polímeros que tengan la capacidad de formar enlaces iónicos o enlaces de hidrógeno con el agente terapéutico. Por ejemplo, agentes terapéuticos que contengan grupos amino pueden formar complejos iónicos con grupos colgantes sulfónicos o carboxílicos o grupos terminales de un polímero. Ejemplos de polímeros que se pueden usar en esta aplicación incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, polímeros y copolímeros que se preparan usando ácido acrílico, ácido metacrílico, estireno sulfonato sódico, ácido estireno sulfónico, ácido maleico o ácido 2-acrilamido-2-metil-propanosulfónico. Los polímeros que se han modificado por sulfonación después de la polimerización se pueden usar también en esta aplicación. El implante médico, por ejemplo, se puede revestir con, o prepararse con, un polímero que comprende nafion, un fluoropolímero sulfonado. Este dispositivo médico se puede sumergir entonces en una solución que comprenda el agente terapéutico que comprende la amina. El agente terapéutico que comprende la amina se puede aplicar también con un procedimiento de revestimiento por pulverización. El metotrexato y la doxorubicina son ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar en esta aplicación.

Se sabe que la presencia de bacterias en la superficie del implante puede ocasionar una disminución localizada del pH. Para polímeros que comprendan grupos de intercambio iónico, por ejemplo grupos carboxílicos, estos polímeros pueden tener un aumento localizado de liberación del agente terapéutico como respuesta a la disminución localizada del pH como resultado de la presencia de las bacterias. Para agentes terapéuticos que contengan grupos ácido carboxílico, se pueden usar polímeros con grupos terminales colgantes que comprenden aminas primarias, secundarias, terciarias o cuaternarias para modular la liberación del agente terapéutico.

Los agentes terapéuticos con grupos funcionales disponibles se pueden unir de forma covalente a la superficie del implante médico usando diversos métodos químicos. Si el material polimérico usado en la fabricación del implante tiene grupos funcionales disponibles en la superficie éstos se pueden usar entonces para uniones del agente de tipo covalente. Por ejemplo, si la superficie del implante contiene grupos ácido carboxílico, estos grupos se pueden convertir seguidamente en grupos ácido carboxílico activados (por ejemplo, cloruros de ácido, derivados de succinimidilo, derivados éster de 4-nitrofenilo y similares). Estos grupos ácido carboxílico activados se pueden hacer reaccionar entonces con grupos amino funcionales que estén presentes en el agente terapéutico (por ejemplo, metotrexato, mitoxantrona).

Para superficies que no contengan grupos funcionales apropiados, estos grupos se pueden introducir en la superficie del polímero por medio de una pauta de tratamiento con plasma. Por ejemplo, se pueden introducir grupos ácido carboxílico por medio de un procedimiento de tratamiento con plasma (por ejemplo, usando O₂ y/o CO₂ como componente en la mezcla de gas de alimentación). Los grupos ácido carboxílico también se pueden introducir usando ácido acrílico o ácido metacrílico en la corriente gaseosa. Estos grupos ácido carboxílico se pueden convertir entonces en grupos ácido carboxílico activados (por ejemplo, cloruros de ácido, derivados de succinimidilo, derivados éster de 4-nitrofenilo etc.) que se pueden hacer reaccionar seguidamente con grupos funcionales amino que estén presentes en el agente terapéutico.

Además de unirse directamente por enlace covalente a la superficie del implante, los agentes terapéuticos con grupos funcionales disponibles se pueden unir de forma covalente al implante médico por medio de un engarce. Estos engarces pueden ser degradables o no degradables. Se prefieren los engarces que se rompan hidrolítica o enzimáticamente. Estos engarces pueden comprender enlaces, azo, éster, amida, tioéster, anhídrido o fosfoéster.

Para modular adicionalmente la liberación del agente terapéutico del implante médico, se pueden revestir partes del implante médico o todo el implante médico adicionalmente con un polímero. El revestimiento polimérico puede comprender los polímeros descritos anteriormente. El revestimiento polimérico se puede aplicar por un procedimiento de revestimiento por inmersión, un procedimiento de revestimiento por polimerización o un procedimiento de deposición de plasma. Este revestimiento se puede, si se desea, reticular posteriormente usando técnicas térmicas, químicas o de radiación (por ejemplo, luz visible, luz ultravioleta, haz de electrones, radiación gamma, rayos x) para modular adicionalmente la liberación del agente terapéutico del implante médico.

Este revestimiento polimérico puede contener además agentes que pueden aumentar la flexibilidad (por ejemplo, plastificantes - glicerol, citrato de trietilo), la lubricación (por ejemplo, el ácido hialurónico), la biocompatibilidad o la hemocompatibilidad (por ejemplo, heparina) del revestimiento.

Los métodos anteriores describen métodos para la incorporación de un agente terapéutico en o sobre un implante médico. También se pueden incorporar en o sobre el implante médico otros agentes antibacterianos o antifúngicos. Estos agentes antibacterianos o antifúngicos se pueden incorporar en o sobre el implante médico antes de, simultáneamente, o después de la incorporación de los agentes terapéuticos descritos anteriormente, en o sobre el implante médico. Agentes que se pueden usar incluyen, aunque sin estar limitados a los mismos, compuestos de

La bacteriemia relacionada con la presencia de dispositivos intravasculares no es un problema clínica trivial: el 50% de todos los pacientes que desarrollan este tipo de infección mueren como resultado de ella (más de 23 000 muertes al año) y en los que sobreviven, se prolongará su hospitalización como media en 24 días. Las complicaciones relacionadas con las infecciones del torrente sanguíneo incluyen la celulitis, formación de abscesos, tromboflebitis séptica y endocarditis infecciosa. Por lo tanto hay una tremenda necesidad clínica de reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con las infecciones de los catéteres intravasculares.

El punto de entrada más habitual de las bacterias que causan las infecciones es desplazarse a lo largo del dispositivo desde el lugar de inserción en la piel. La flora de la piel se extiende a lo largo del exterior del dispositivo para finalmente ganar acceso al torrente sanguíneo. Otras fuentes posibles de infección incluyen una infusión contaminada, la contaminación de la unión de la conexión del catéter con el tubo de infusión, y el personal del hospital. La incidencia de la infección aumenta cuanto más tiempo permanezca el catéter en su sitio y cualquier dispositivo que permanezca en su sitio durante más de 72 horas es particularmente susceptible. Los agentes infecciosos más corrientes incluyen la flora común de la piel tales como los estafilococos negativos a la coagulasa (*S. epidermidis*, *S. saprofiticus*) y *Stafilococcus aureus* (particularmente el *S. aureus* resistente a la meticilina - MRSA) que representan 2/3 de todas las infecciones. El estafilococo negativo a la coagulasa (CNS) es el organismo más comúnmente aislado de la sangre de los pacientes hospitalizados. Las infecciones por CNS tienden a ser indolentes; a menudo hay un largo periodo de latencia entre la contaminación (o sea la exposición del dispositivo médico a la bacteria CNS durante la implantación) y la aparición de la enfermedad clínica. Por desgracia, la mayor parte de las infecciones por CNS clínicamente significativas están causadas por cepas bacterianas que son resistentes a múltiples antibióticos, haciéndolas particularmente difíciles de tratar. Otros organismos que se sabe causan infecciones relacionadas con los catéteres de acceso vascular incluyen enterococos (por ejemplo, *E. coli*, enterococos resistentes a la vancomicina - VRE), bacilos aeróbicos Gram negativos, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, especies de *Corinebacterium* y especies de *Cándida*.

La mayor parte de los casos de infecciones relacionadas con los catéteres de acceso vascular requieren la retirada del catéter y el tratamiento con antibióticos sistémicos (aunque hay pocos antibióticos que sean eficaces), siendo la vancomicina el fármaco de elección. Como se ha mencionado anteriormente, la mortalidad asociada con las infecciones relacionadas con los catéteres de acceso vascular es grande, mientras que la morbilidad y el coste asociado con el tratamiento de los supervivientes es también extremadamente significativo.

Por tanto, es extremadamente importante el desarrollar catéteres de acceso vascular capaces de reducir la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo. Puesto que es imposible predecir con antelación qué catéteres se infectarán, cualquier catéter que se espera esté en su sitio más tiempo de un par de días se beneficiaría de un revestimiento terapéutico capaz de reducir la incidencia de la colonización bacteriana del dispositivo. Un revestimiento terapéutico ideal tendría una o más de las siguientes características: (a) la capacidad de destruir, prevenir o inhibir la colonización de una amplia diversidad de agentes infecciosos potenciales incluyendo la mayor parte de o todas las especies listadas anteriormente; (b) la capacidad de destruir, prevenir o inhibir la colonización de bacterias (tales como CNS y VRE) que son resistentes a múltiples antibióticos; (c) utilizar un agente terapéutico que no es probable que se use en el tratamiento de la infección del torrente sanguíneo si se desarrollara una (es decir, no se pretendería revestir el dispositivo con un antibiótico de amplio espectro, ya que si se desarrollara una cepa de bacteria resistente al antibiótico en el dispositivo comprometería el tratamiento sistémico del paciente puesto que el agente infeccioso sería resistente a un agente terapéutico potencialmente útil).

Las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-FU) son particularmente adecuadas para la incorporación en revestimientos de catéteres vasculares. Estos agentes tienen un alto grado de actividad antibacteriana contra CNS (*S. epidermidis*) y *Estafilococcus aureus*, las causas más corrientes de infecciones de los catéteres vasculares. Agentes particularmente preferentes son doxorubicina, mitoxantrona, 5-fluorouracilo y los análogos y derivados de los mismos que tienen también actividad contra *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Es importante advertir que no todos los agentes anticancerígenos son adecuados en la práctica de la presente invención puesto que varios agentes, incluyendo 2-mercaptapurina, 6-mercaptapurina, hidroxurea, citarabina, cisplatino, tubercidina, paclitaxel y camptotecina no tienen actividad antibacteriana contra organismos conocidos por causar infecciones relacionadas con los catéteres de acceso vascular.

1. Catéteres venosos centrales

Para el propósito de esta invención, el término "Catéteres venosos centrales" debe entenderse que incluye cualquier catéter o línea que se use para suministrar fluidos a las grandes venas (centrales) del cuerpo (por ejemplo, yugular, pulmonar, femoral, iliaca, vena cava inferior, vena cava superior, vena axilar etc.). Ejemplos de tales catéteres incluyen los catéteres venosos centrales, los catéteres de alimentación parenteral total, los catéteres venosos centrales insertados periféricamente, los catéteres arteriales pulmonares dirigidos por el flujo terminados en globo, los catéteres de acceso venoso central de larga duración (tales como las líneas Hickman y los catéteres de Broviac). Ejemplos representativos de dichos catéteres se describen en la patentes de los Estados Unidos números 3.995.623, 4.072.146, 4.096.860, 4.099.528, 4.134.402, 4.180.068, 4.385.631, 4.406.656, 4.568.329, 4.960.409, 5.176.661, 5.916.208.

Como se ha descrito antes, cada año en los Estados Unidos 55 000 casos de infecciones en el torrente sanguíneo son causadas por catéteres venosos centrales provocando 23 000 muertes. El riesgo de infección aumenta cuanto más tiempo permanece el catéter en el lugar, particularmente si se usa más de 72 horas. Complicaciones graves de infecciones de catéteres venosos centrales incluyen también la endocarditis infecciosa y la flebitis supurante de las grandes venas. Si el dispositivo se infecta, debe recolocarse en un nuevo lugar (no es aceptable el intercambio solamente de la línea) lo que somete al paciente a un riesgo posterior de desarrollar complicaciones de inserción mecánicas tales como sangrado, neumotórax y hemotórax. Además se requiere también tratamiento sistémico con antibióticos. Un tratamiento eficaz reducirá la incidencia de infección del dispositivo, reducirá la incidencia de infección del torrente sanguíneo, reducirá la tasa de mortalidad, reducirá la incidencia de complicaciones (tales como la endocarditis y la flebitis supurativa), prolongará la eficacia del catéter venoso central y/o reducirá la necesidad de reemplazar el catéter. Esto daría lugar a una menor mortalidad y morbilidad para pacientes con catéteres venosos centrales implantados.

En una realización preferente se formula 5-fluorouracilo como un revestimiento aplicado a la superficie del catéter vascular. El fármaco se puede aplicar al sistema de catéter venoso central de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior de la porción intravascular del catéter y/o segmento del catéter que atraviesa la piel; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interior y exterior de la porción intravascular del catéter y/o el segmento del catéter que atraviesa la piel; (c) incorporado en los polímeros que comprenden la porción intravascular del catéter, (d) incorporado en, o aplicado sobre la superficie de, una "banda" subcutánea alrededor del catéter; (e) en solución en el infundido; (f) incorporado en, o aplicado como un revestimiento en, la conexión del catéter, uniones y/o tubo de infusión; y (g) cualquier combinación de las anteriormente mencionadas.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en el catéter venoso central permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del catéter concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana del catéter vascular (y consiguientemente el desarrollo de infección transportada por la sangre), mientras que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie del catéter, diversos vehículos poliméricos son particularmente adecuados para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que los catéteres venosos centrales se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie y el diseño. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), la dosis de fármaco total administrado se puede medir y se pueden determinar las concentraciones apropiadas de fármaco activo en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco al catéter venoso central, el agente anticanceroso preferido usado solo o en combinación se administrará conforme a las siguientes pautas de dosificación:

es necesario garantizar que las concentraciones de fármaco sobre la superficie del dispositivo superan las concentraciones de doxorubicina conocidas por ser letales para múltiples especies de bacterias y hongos (es decir, superan 10^{-4} M; aunque para algunas realizaciones son suficientes concentraciones menores). En una realización preferente, se libera doxorubicina desde la superficie del dispositivo de forma tal que se mantiene dicha actividad antiinfecciosa durante un período que varía desde varias horas hasta varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un período que varía desde 1 a 30 días. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecho el dispositivo, o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada al catéter venoso central (y al resto de componentes del sistema de infusión) no deberá exceder de 5 mg (intervalo de 0,01 μg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada al catéter venoso central (y al resto de componentes del sistema de infusión) variará en el intervalo de 0,1 μg a 1 mg. La dosis por unidad de área de dispositivo (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del dispositivo al que se aplica y/o incorpora el fármaco) variará dentro del intervalo de 0,01 μg a 20 μg por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie del dispositivo en una dosis de 0,05 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Puesto que diferentes

revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán mitoxantrona a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación de

5 **Fluoropirimidinas.** Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecho el dispositivo, o se aplica sin un polímero
 10 vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada al catéter venoso central (y al resto de componentes del sistema de infusión) no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado al catéter venoso central (y al resto de componentes del sistema de infusión) deberá variar en el intervalo de 10 µg a 25 mg. La dosis por unidad de área del dispositivo (es decir, la
 15 cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del dispositivo al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie del dispositivo en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes
 20 velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del dispositivo de forma que se mantenga sobre la superficie del dispositivo una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie del dispositivo excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie del dispositivo de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que
 25 varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 a 30 días. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

30 (d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que una fluoropirimidina (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se puede combinar con antibióticos y/o agentes antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia. Puesto que la trombogénicidad del catéter está asociada con un mayor riesgo de infección, las combinaciones de una fluoropirimidina con antraciclina (por ejemplo, doxorubicina o mitoxantrona), antagonistas de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) y/o podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido) se pueden combinar con agentes anti-trombóticos y/o antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, heparina, sulfato de dextrano, danaparoid, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloro adenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamol, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abcixamab, eptifibatida, tirofiban, estreptocinasa y/o activador del plasminógeno tisular) para aumentar la eficacia.

2. Catéteres intravenosos periféricos

Para los fines de esta invención, se entenderá que el término “catéteres venosos periféricos” incluye cualquier catéter o línea que se use para enviar fluidos a venas superficiales (periféricas) más pequeñas del cuerpo.

40 Los catéteres venosos periféricos tienen una frecuencia mucho más baja de infección que la que tienen los catéteres venosos centrales, en particular si están colocados durante menos de 72 horas. Una excepción son los catéteres periféricos insertados en la vena femoral (también llamadas “líneas femorales”) que tienen una tasa significativamente mayor de infección. Los organismos que causan las infecciones en un catéter venoso periférico son idénticos a los descritos anteriormente (para catéteres venosos centrales).

45 En una realización preferida, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie del catéter vascular periférico. El fármaco se puede aplicar al sistema de catéter venoso periférico de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior y/o la superficie interior de la porción intravascular del catéter y/o el segmento del catéter que atraviesa la piel; (b) incorporado en los polímeros que comprenden la porción intravascular del catéter; (c) incorporado en, o aplicado a la superficie de, una “banda” subcutánea alrededor del catéter; (e) en solución en el infundido; (f) incorporado en, o aplicado como un revestimiento a la conexión del catéter, uniones y/o
 50 tubos de infusión; y (g) cualquier combinación de lo anteriormente mencionado.

Las normas de formulación y dosificación para esta realización son idénticas a las descritas para los catéteres venosos centrales.

3. Líneas arteriales y transductores

55 Las líneas arteriales se usan para extraer los gases de la sangre arterial, obtener lecturas exactas de la tensión arterial y suministrar fluidos. Se colocan en una arteria periférica (típicamente la arteria radial) y a menudo permanecen en el lugar durante varios días. Las líneas arteriales tienen una frecuencia de infección muy alta (12-20% de las líneas arteriales se infectan) y los organismos causantes son idénticos a los descritos anteriormente

(para los catéteres venosos centrales).

En una realización preferida, se formula 5-fluorouracilo en forma de un revestimiento aplicado a la superficie de la línea arterial de diversas maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior y/o la superficie interior de la porción intravascular del catéter y/o el segmento del catéter que atraviesa la piel; (b) incorporado en los polímeros que comprenden la porción intravascular del catéter; (c) incorporado en, o aplicado a la superficie de, una "banda" subcutánea alrededor del catéter; (e) en solución en el infundido; (f) incorporado en, o aplicado como un revestimiento en la conexión del catéter, uniones y/o tubos de infusión; y (g) cualquier combinación de lo anteriormente mencionado.

Las normas de formulación y dosificación para esta realización son idénticas a las descritas para los catéteres venosos centrales.

B. Endocarditis de prótesis valvulares cardíacas (PVE)

Las prótesis valvulares cardíacas, mecánicas y bioprótesis, tienen un riesgo significativo de desarrollar una infección. De hecho, de 3 a 6% de los pacientes desarrolla una infección valvular en un período de 5 años desde la operación de reemplazo de la válvula y la endocarditis de prótesis valvulares supone hasta el 15% de todos los casos de endocarditis. El riesgo de desarrollar una infección no es uniforme - el riesgo es mayor en el primer año después de la cirugía con una incidencia máxima entre el segundo y el tercer mes después de la operación. Las válvulas mecánicas en particular son susceptibles de infección en los 3 meses siguientes a la cirugía y la microbiología parece indicar infección intrahospitalaria. Por tanto, un revestimiento de fármaco diseñado para prevenir la colonización e infección de las válvulas en los meses posteriores a la cirugía sería de gran beneficio en la prevención de este importante problema médico. La incidencia de endocarditis de prótesis valvular no ha cambiado en los últimos 40 años a pesar de los significativos avances en las técnicas quirúrgica y de esterilización.

Ejemplos representativos de prótesis valvulares cardíacas incluyen las descritas en las patentes de Estados Unidos números 3.656.185, 4.106.129, 4.892.540, 5.528.023, 5.772.694, 6.096.075, 6.176.877, 6.358.278 y 6.371.983.

Poco después de la implantación de la válvula, el anillo de la costura de prótesis valvular no se ha endotelizado todavía. La acumulación de plaquetas y trombos en el sitio proporcionan una localización excelente para la adherencia y colonización de microorganismos. Las bacterias pueden depositarse durante el propio procedimiento quirúrgico o como resultado de bacteremia originada en el período postoperatorio temprano (normalmente contaminación de catéteres i.v., catéteres para determinar el gasto cardíaco, tubos mediastinales, tubos torácicos o infecciones de heridas). Las causas comunes de PVE incluyen estafilococos negativos a la coagulasa (*Staphylococcus epidermidis*; 30%), *Staphylococcus aureus* (23%), enterococos Gram Negativos (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aruginosa*; 14%), hongos (*Candida albicans*, *Aspergillus*; 12%) y *Corynebacterium diphtheriae*. La PVE de bioprótesis valvulares está en gran medida confinada a las valvas (y raramente al anillo), mientras que el anillo se ve implicado en la mayoría de casos de PVE en válvulas mecánicas (82%).

Por desgracia, la erradicación del organismo infeccioso únicamente con tratamiento antimicrobiano es con frecuencia difícil o imposible. Como resultado, muchos pacientes que desarrollan esta complicación requieren repetir la cirugía a corazón abierto para reemplazar la válvula infectada lo que da lugar a una significativa morbilidad y mortalidad. Incluso si la infección se trata con éxito desde el punto de vista médico, el daño a las valvas en bioprótesis valvulares reduce la esperanza de vida de la válvula. Son particularmente problemáticos los pacientes que desarrollan una infección causada por *Staphylococcus aureus*, puesto que estos tienen una tasa de mortalidad del 50-85% y una tasa total de nueva operación de 50-65%. Las infecciones causadas por *Staphylococcus epidermidis* también son difíciles de tratar puesto que la mayoría de ellas están causadas por organismos resistentes a todos los antibióticos beta-lactámicos disponibles en la actualidad. Otras complicaciones de la endocarditis de prótesis valvular incluye malfuncionamiento de la válvula (estenosis, regurgitación), formación de abscesos, complicaciones embólicas (tales como ictus, hemorragia del SNC, cerebritis), anomalías en la conducción y muerte (el 55-75% de los pacientes que desarrolló una infección en los 2 primeros meses después de cirugía).

Un revestimiento terapéutico de la válvula reduciría la incidencia de endocarditis de prótesis valvulares, reduciría la tasa de mortalidad, reduciría la incidencia de complicaciones, prolongaría la eficacia de la prótesis valvular y/o reduciría la necesidad de reemplazar la válvula. Esto daría como resultado una menor mortalidad y morbilidad en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

En una realización preferente se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie de la bioprótesis valvular o válvula mecánica. El fármaco se puede aplicar a la prótesis valvular de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior de la porción anular (en particular en válvulas mecánicas); (b) como un revestimiento aplicado a la superficie de la valvas (en particular en bioprótesis valvulares); (c) incorporado en los polímeros que comprenden la porción anular; y/o (d) cualquier combinación de las anteriormente mencionadas.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en prótesis valvulares cardíacas permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie de la válvula concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana y posterior desarrollo de PVE, mientras que se produce una exposición

sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie de la porción anular de la válvula y/o valvas, varios vehículos poliméricos son particularmente adecuados para uso en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que las prótesis valvulares cardíacas se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie y el diseño. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), se puede medir la dosis total de fármaco administrado y se pueden determinar las concentraciones de fármaco activo apropiadas en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco a la prótesis valvular cardíaca, el agente anticanceroso preferido usado solo o en combinación, se administrará conforme a las siguientes pautas de dosificación:

la superficie de la válvula supera las concentraciones de doxorubicina conocidas por ser letales para múltiples especies de bacterias y hongos (es decir, superan 10^{-4} M; aunque para algunas realizaciones son suficientes concentraciones menores). En una realización preferente, se libera doxorubicina desde la superficie de la válvula tal que se mantiene dicha actividad antiinfecciosa durante un período que varía desde varias horas hasta varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un período que varía desde 1 a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecha la prótesis valvular cardíaca, o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada a la prótesis valvular cardíaca no deberá exceder de 5 mg (intervalo de 0,01 μ g a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada a la prótesis valvular cardíaca variará en el intervalo de 0,1 μ g a 1 mg. La dosis por unidad de área de la válvula (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de la válvula a la que se aplica y/o incorpora el fármaco) variará dentro del intervalo de 0,01 μ g a 20 μ g por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie de la válvula en una dosis de 0,05 μ g/ mm^2 a 3 μ g/ mm^2 . Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán mitoxantrona a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación de fármaco desde la superficie de la válvula, tal que sobre la superficie de la válvula se mantiene una concentración mínima de 10^{-5} a 10^{-6} M de mitoxantrona. Es necesario asegurarse de que

Fluoropirimidinas. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecho el dispositivo, o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada a la prótesis valvular cardíaca no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 μ g a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado a la prótesis valvular cardíaca deberá variar en el intervalo de 10 μ g a 25 mg. La dosis por unidad de área de la válvula (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de la válvula a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 μ g a 1 mg por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie de la válvula en una dosis de 1,0 μ g/ mm^2 a 50 μ g/ mm^2 . Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie de la válvula de forma que se mantenga sobre la superficie de la válvula una concentración mínima de 10^{-4} a 10^{-7} M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie de la prótesis valvular cardíaca excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10^{-4} M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie de la válvula de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un período que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un período que varía de 1 a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la

mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que una fluoropirimidina (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se puede combinar con antibióticos y/o agentes antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia. Puesto que la trombogenicidad de la prótesis valvular cardíaca está asociada con un mayor riesgo de infección, las combinaciones de fluoropirimidinas con antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina o mitoxantrona), antagonistas de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) y/o podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido) se pueden combinar con agentes antitrombóticos y/o antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, heparina, sulfato de dextrano, danaparoid, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidroclorequina, dipiridamol, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abcixamab, eptifibatida, tirofiban, estreptocinasa y/o activador del plasminógeno tisular) para aumentar la eficacia.

C. Infecciones de marcapasos cardíacos

En general, algo más del 5% de los marcapasos cardíacos se infectan después de su implantación. Los marcapasos cardíacos son susceptibles de infección de dos formas generales: (a) infecciones que implican la bolsa del generador de impulsos y/o la porción subcutánea del cable y, (b) infecciones que implican el electrodo intravascular transvenoso y/o la unidad del generador. Ejemplos representativos de patentes que describen marcapasos y cables de marcapasos incluyen las patentes de Estados Unidos números 4.662.382, 4.782.836, 4.856.521, 4.860.751, 5.101.824, 5.261.419, 5.284.491, 6.055.454, 6.370.434 y 6.370.434.

El tipo más común de infección en marcapasos implica la unidad del generador subcutáneo o los cables de los electrodos en el período poco después de la colocación. Se cree que este tipo de infección puede ser el resultado de contaminación del sitio quirúrgico por la flora cutánea en el momento de la colocación. *Staphylococcus epidermidis* (65-75% de los casos), *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, *Enterobacteriaceae* y especies de *Candida* son causas frecuentes de este tipo de infección. El tratamiento de la infección en este punto es relativamente sencillo, se retira la porción infectada del dispositivo, se trata al paciente con antibióticos y se inserta un marcapasos de nuevo en un sitio diferente. Por desgracia, las infecciones de la bolsa del marcapasos pueden extenderse posteriormente a los electrodos del epicardio causando complicaciones más graves tales como pericarditis, mediastinitis y bacteremia.

La infección de la porción intravascular del electrodo transvenoso plantea un problema clínico significativo. Se cree que esta infección está causada por infección de la porción subcutánea del marcapasos que se extiende de lo largo del dispositivo en las porciones intravascular e intracardiaca del dispositivo. Esta infección tiende a presentarse tiempo después (1 a 6 meses después del procedimiento) y puede dar lugar a septicemia, endocarditis, neumonía, bronquitis, embolia pulmonar, vegetaciones cardíacas e incluso la muerte. La causa más común de esta forma grave de infección de marcapasos son estafilococos negativos a la coagulasa (56% de las infecciones), *Staphylococcus aureus* (27%), *Enterobacteriaceae* (6%), *Pseudomonas aruginosa* (3%) y *Candida albicans* (2%). El tratamiento de esta forma de infección es más complejo. Se deben retirar el generador y los electrodos (con frecuencia de forma quirúrgica), se requieren antibióticos durante prolongados períodos y se deberá insertar un nuevo sistema de marcapasos. Las mortalidades asociadas con esta afección pueden ser bastante altas - 41% si se trata solo con antibióticos, 20% si se trata con retirada del electrodo y antibióticos.

Un revestimiento eficaz de un marcapasos cardíaco reduciría la incidencia de infección subcutánea y la posterior extensión de la infección a las superficies del pericardio y endocardio del corazón. Desde el punto de vista clínico, esto daría lugar a una reducción en la tasa total de infección y reduciría la incidencia de complicaciones más graves tales como septicemia, endocarditis, neumonía, bronquitis, embolia pulmonar, vegetaciones cardíacas e incluso la muerte. Un revestimiento eficaz también prolongaría la eficacia del marcapasos y disminuiría el número de marcapasos que requieren reemplazo, dando lugar a una menor mortalidad y morbilidad con estos implantes.

Se formula una fluoropirimidina (por ejemplo, 5-FU) como un revestimiento aplicado a la superficie de los componentes del marcapasos cardíaco. El fármaco(s) se puede(n) aplicar al marcapasos de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie de la unidad del generador; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie de la porción subcutánea de los cables de los electrodos; (c) incorporado en, o aplicado sobre la superficie de, una "banda" subcutánea alrededor del sitio de inserción subcutánea; (d) como un revestimiento aplicado a las superficies de los electrodos del epicardio; (e) como un revestimiento aplicado sobre la superficie del electrodo transvenoso; y/o (f) cualquier combinación de las anteriormente mencionadas.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en marcapasos cardíacos permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del marcapasos concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana, al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la unidad del generador, cables y electrodos, diversos vehículos poliméricos son particularmente adecuados para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa),

copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que los marcapasos cardíacos se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie, diseño y partes revestidas del marcapasos. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), la dosis de fármaco total administrado se puede medir y se pueden determinar las concentraciones apropiadas de fármaco activo en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco al marcapasos cardíaco, los agentes anticancerosos preferidos usados solos o en combinación, se administrarán conforme a las siguientes pautas de dosificación: (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 1 µg a 5 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del marcapasos al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,01 µg a 100 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará doxorubicina a la superficie del marcapasos en una dosis de 0,1 µg/mm² a 10 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán doxorubicina a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del marcapasos de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de doxorubicina. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de doxorubicina conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera doxorubicina desde la superficie del marcapasos de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecho el marcapasos, o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder de 5 mg (intervalo de 0,01 µg a 5 mg). En un

Fluoropirimidinas. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecho el marcapasos, o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 µg a 25 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del marcapasos al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie del marcapasos en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del marcapasos de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie del marcapasos excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie del marcapasos de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se pueden combinar con un antibiótico y/o agentes antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia. Puesto que la trombogenicidad de la porción intravascular del electrodo transvenoso está asociada con un mayor riesgo de infección, las combinaciones de fluoropirimidinas con antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina o mitoxantrona), fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo), antagonistas de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) y/o podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido) se pueden

combinar con agentes antitrombóticos y/o antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, heparina, sulfato de dextrano, danaparoid, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamol, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abcixamab, eptifibatida, tirofiban, estreptocinasa y/o activador del plasminógeno tisular) para aumentar la eficacia.

5 D. Infecciones de Desfibriladores Cardioversores Implantables (ICD)

En general, aproximadamente el 5 a 10% de los desfibriladores cardioversores implantables se infectan después de su implantación (la proporción es mayor si se requiere colocación quirúrgica). Al igual que los marcapasos cardíacos, los desfibriladores están sujetos a dos formas generales de infección: (a) infecciones que implican la porción subcutánea del dispositivo (electrodos subcutáneos y unidad del generador de impulsos), y (b) infecciones que implican los componentes intratorácicos (electrodo de detección de latidos, electrodo de la bobina del SVC y electrodos del epicardio). Ejemplos representativos de ICD y componentes asociados se describen en las patentes de Estados Unidos números 3.614.954, 3.614.955, 4.375.817, 5.314.430, 5.405.363, 5.607.385, 5.697.953, 5.776.165, 6.067.471, 6.169.923 y 6.152.955.

La mayoría de infecciones se presentan en un período poco después de la colocación y se cree que son el resultado de contaminación del sitio quirúrgico por flora cutánea. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, *Enterobacteriaceae* y especies de *Candida* son la causa frecuente de este tipo de infección. Por desgracia, el tratamiento conlleva con frecuencia la retirada de todo el sistema y el tratamiento prolongado con antibióticos.

Un revestimiento eficaz de un ICD reduciría la incidencia de efectos secundarios relacionados con la infección tal como subcutánea, septicemia y pericarditis. Un revestimiento eficaz también prolongaría la eficacia del ICD y disminuiría el número de pacientes que requieren reemplazo, dando lugar a una menor mortalidad y morbilidad con estos implantes.

En una realización preferente, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie de los componentes del ICD. El fármaco(s) se puede(n) aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie de la unidad del generador de impulsos; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie de la porción subcutánea de los cables de los electrodos; (c) incorporado en, o aplicado sobre la superficie de, una "banda" subcutánea alrededor del sitio de inserción subcutánea; (d) como un revestimiento aplicado a la superficies del electrodo de la bobina del SVC; (e) como un revestimiento aplicado sobre la superficie del electrodo del epicardio; y/o (f) cualquier combinación de las anteriormente mencionadas.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en prótesis valvulares cardíacas permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del ICD concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana y el posterior desarrollo de complicaciones infecciosas, al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la unidad del generador, cables y electrodos, diversos vehículos poliméricos son particularmente adecuados para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que los desfibriladores cardioversores implantables tienen muchas características de diseño similares a las encontradas en marcapasos cardíacos, las pautas de dosificación para 5-fluorouracilo en el revestimiento de ICD son idénticas a las descritas antes para marcapasos cardíacos.

Documentos 4.475.972, 4.530.113, 4.550.447, 4.562.596, 4.601.718, 4.647.416, 4.878.908, 5.024.671, 5.104.399, 5.116.360, 5.151.105, 5.197.977, 5.282.824, 5.405.379, 5.609.624, 5.693.088 y 5.910.168.

Un revestimiento eficaz de un injerto vascular reduciría la incidencia de complicaciones tales septicemia, hemorragia, trombosis, embolia, amputación e incluso muerte. Un revestimiento eficaz también disminuiría el número de injertos vasculares que requieren reemplazo, dando lugar a una menor mortalidad y morbilidad con estos implantes.

En una realización preferente, se formula una antraciclina (por ejemplo, doxorubicina y mitoxantrona), fluoropirimidina (por ejemplo, 5-FU), antagonista del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) y/o podofilotoxina (por ejemplo, etopósido) en un revestimiento aplicado sobre la superficie de los componentes del injerto vascular. El fármaco(s) se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa del injerto; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interna (luminal) del injerto; y/o (c) como un revestimiento aplicado a todas o a partes de ambas superficies.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en injertos vasculares permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del injerto concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana y el posterior desarrollo de complicaciones infecciosas, al mismo tiempo que se produce una

exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que los injertos vasculares se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño, el área de la superficie y el diseño del injerto a revestir. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), se puede medir la dosis total de fármaco administrado y se pueden determinar las concentraciones de fármaco activo apropiadas en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco al injerto vascular, los agentes anticancerosos preferidos usados solos o en combinación, se administrarán conforme a las siguientes pautas de dosificación:

(a) **Antraciclinas.** Utilizando la antraciclina doxorubicina como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en los polímeros de los que están constituidos los componentes del injerto vascular (tales como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de doxorubicina aplicada no deberá exceder de 25 mg (intervalo de 0,1 µg a 25 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 1 µg a 5 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de injerto vascular a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,01 µg a 100 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará doxorubicina a la superficie del injerto en una dosis de 0,1 µg/mm² a 10 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán doxorubicina a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del injerto vascular de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10⁻⁷ a 10⁻⁴ M de doxorubicina. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de doxorubicina conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores). En una realización preferente, se libera doxorubicina desde la superficie del injerto vascular de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en los polímeros de los que están constituidos los componentes del injerto vascular (tales como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder de 5 mg (intervalo de 0,01 µg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 1 µg a 5 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de injerto vascular al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,01 µg a 20 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie del injerto vascular en una dosis de 0,05 µg/mm² a 3 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán mitoxantrona a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del injerto vascular de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10⁻⁵ a 10⁻⁶ M de mitoxantrona. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de mitoxantrona conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁵ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores). En una realización preferente, se libera mitoxantrona desde la superficie del injerto vascular de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de mitoxantrona (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la mitoxantrona se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la mitoxantrona se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(b) **Fluoropirimidinas.** Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en los polímeros que constituyen el injerto (tal como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 µg a 25 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del injerto vascular a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie del injerto vascular en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del injerto vascular de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie del injerto vascular de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(b) **Podofilotoxinas.** Utilizando la podofilotoxina etopósido como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en los polímeros que constituyen el injerto vascular (tal como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de etopósido aplicada no deberá exceder de 25 mg (intervalo de 0,1 µg a 25 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 1 µg a 5 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del injerto vascular al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,01 µg a 100 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará etopósido a la superficie del injerto vascular en una dosis de 0,1 µg/mm² a 10 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán etopósido a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del injerto vascular de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁵ a 10⁻⁶ M de etopósido. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de etopósido conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁵ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera etopósido desde la superficie del injerto vascular de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de etopósido (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el etopósido se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el etopósido se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que combinaciones de antraciclinas (por ejemplo doxorubicina o mitoxantrona), fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo), antagonistas del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) y/o podofilotoxinas (por ejemplo etopósido) se puede utilizar para potenciar la actividad antibacteriana del revestimiento del injerto vascular. De igual modo, antraciclinas (por ejemplo doxorubicina o mitoxantrona), fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo), antagonistas del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) y/o podofilotoxinas (por ejemplo etopósido) se pueden combinar con un antibiótico y/o agentes antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia. Puesto que la trombogenicidad del injerto vascular está asociada con un mayor riesgo de infección, se pueden combinar antraciclinas (por ejemplo doxorubicina o mitoxantrona), fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo), antagonistas del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) y/o podofilotoxinas (por ejemplo etopósido) con agentes antitrombóticos y/o antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, heparina, sulfato de dextrano, danaparoid, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamol, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abcixamab, eptifibatida, tirofiban, estreptocinasa y/o activador del plasminógeno tisular) para aumentar la eficacia.

F. Infecciones asociadas con implantes de oído, nariz y garganta

Las infecciones bacterianas que implican el oído, nariz y garganta aparecen comúnmente en niños y adultos. Para el tratamiento de la obstrucción crónica secundaria a una infección persistente, el uso de tubos médicos implantados es una forma frecuente de tratamiento. De forma específica, la otitis media crónica se trata frecuentemente con la implantación quirúrgica de tubos de timpanostomía y la sinusitis crónica se trata con frecuencia con drenaje quirúrgico y la colocación de una endoprótesis en los senos paranasales.

Tubos de timpanostomía

La otitis media aguda es la infección bacteriana más común, la indicación más frecuente para el tratamiento quirúrgico, la principal causa de pérdida de audición y una causa común de anomalías en el desarrollo del lenguaje en niños. El coste del tratamiento de esta afección en niños menores de cinco años se estima en 5 000 millones de dólares anuales solo en los Estados Unidos. De hecho, el 85% de los niños tendrá al menos un episodio de otitis media y 600 000 requerirán intervención quirúrgica al año. La prevalencia de la otitis media aumenta y para los casos graves, la intervención quirúrgica es económicamente más viable que el tratamiento conservador.

La otitis media aguda (infección bacteriana del oído medio) se caracteriza por disfunción de las trompas de Eustaquio que conduce a fallo del mecanismo de limpieza. Las causas más comunes de otitis media son *Streptococcus pneumoniae* (30%), *Haemophilus influenza* (20%), *Branhamella catarrhalis* (12%), *Streptococcus pyogenes* (3%) y *Staphylococcus aureus* (1,5%). El resultado final es la acumulación de bacterias, glóbulos blancos y fluido que, en ausencia de la capacidad de drenar a través de la trompa de Eustaquio, da como resultado una mayor presión en el oído medio. Para muchos casos el tratamiento con antibióticos es suficiente y la afección se resuelve. Sin embargo, para un número significativo de pacientes la afección se vuelve recurrente o no se resuelve completamente. En la otitis media recurrente u otitis media crónica con efusión, existe una continua acumulación de fluido y bacterias que crean un gradiente de presión a través de la membrana timpánica causando dolor y pérdida de la audición. La fenestración de la membrana timpánica (de forma típica con la colocación de un tubo de timpanostomía) alivia el gradiente de presión y facilita el drenaje del oído medio (a través del oído externo en lugar de a través de la trompa de Eustaquio - una forma de “desviación de la trompa de Eustaquio”).

La colocación quirúrgica de tubos de timpanostomía es el tratamiento usado más ampliamente para la otitis media crónica debido, aunque no es curativo, a que mejora la audición (que a su vez mejora el desarrollo del lenguaje) y reduce la incidencia de otitis media aguda. La colocación de un tubo de timpanostomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes en los Estados Unidos, con 1,3 millones de colocaciones quirúrgicas al año. Casi todos los niños pequeños y un gran porcentaje de niños mayores requieren anestesia general para la colocación. Puesto que la anestesia general tiene una elevada incidencia de efectos secundarios significativos en niños (y representa el único riesgo mayor y coste asociado con el procedimiento), es deseable limitar el número de anestesias a las que se vean expuestos los niños. Complicaciones comunes de la inserción de tubos de timpanostomía incluyen otorrea crónica (debida con frecuencia *S. neumoniae*, *H. influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* o *Candida*), reacción a cuerpos extraños con la formación de tejido de granulación e infección, taponamiento (normalmente obstruido por tejido de granulación, bacterias y/o coágulos), perforación de la membrana timpánica, miringosclerosis, atrofia de la membrana timpánica (retracción, atelectasia) y colesteatoma.

Un revestimiento eficaz de un tubo de timpanostomía facilitaría la inserción, permaneciendo en su lugar el tiempo requerido, se retiraría fácilmente en consulta sin anestesia, resistiría la infección y evitaría la formación de tejido de granulación en el tubo (lo que puede no solo conducir a obstrucción, sino también “pegar el tubo” de modo que sea necesaria la extracción quirúrgica del tubo bajo anestesia). Un revestimiento eficaz de un tubo de timpanostomía también reduciría la incidencia de complicaciones tales como otorrea crónica (con frecuencia debida a infección por *S. neumoniae*, *H. influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* o *Candida*); mantendría la permeabilidad (evitando la obstrucción por tejido de granulación, bacterias y/o coágulos); y/o reduciría la perforación de la membrana timpánica, miringosclerosis, atrofia de la membrana timpánica y colesteatoma. Por tanto, el desarrollo de un tubo que no se obstruya por tejido de granulación, no deje marcas en el lugar y sea menos propenso a infección (reduciendo de este modo la necesidad de retirar/recolocar el tubo) sería un avance médico significativo.

En una realización preferente, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie del tubo de timpanostomía. El fármaco(s) se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa del tubo de timpanostomía; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interna (luminal) del tubo de timpanostomía; (c) como un revestimiento aplicado a toda o a parte de ambas superficies; y/o (d) incorporado en los polímeros que comprenden el tubo de timpanostomía.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en el tubo de timpanostomía permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del tubo concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana (y el posterior desarrollo de infección del oído medio), al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie del tubo de timpanostomía, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de

celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

5 Existen dos diseños generales de tubos de timpanostomía: tubos con forma de arandela, que tienden a permanecer en su lugar durante menos de 1 año pero que tienen una baja incidencia de perforación permanente de la membrana timpánica (1%) y tubos en T, que permanecen en su lugar durante varios años pero que tienen una mayor tasa de perforación permanente (5%). Puesto que los tubos de timpanostomía se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie y el diseño. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), se puede medir la dosis total de fármaco administrado y se pueden determinar las concentraciones de fármaco activo apropiadas en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco al tubo de timpanostomía, el agente anticanceroso preferido usado solo o en combinación, se administrará conforme a las siguientes pautas de dosificación:

15 la actividad infecciosa se mantiene durante un período que varía desde varias horas hasta varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un período que varía desde 1 a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

25 Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecho el tubo de timpanostomía, o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder de 5 mg (intervalo de 0,01 μg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada variará en el intervalo de 0,1 μg a 1 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del tubo de timpanostomía a la que se aplica y/o incorpora el fármaco) variará dentro del intervalo de 0,01 μg a 20 μg por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie del tubo de timpanostomía en una dosis de 0,05 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán mitoxantrona a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación de fármaco desde la superficie del tubo de timpanostomía, tal que se mantiene una concentración mínima de 10^{-5} a 10^{-6} M de mitoxantrona. Es necesario asegurarse de que las concentraciones de fármaco sobre la superficie exceden las concentraciones de mitoxantrona conocidas por ser letales para varias especies de bacterias y hongos (es decir, superiores a 10^{-5} M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles menores de fármaco). En una realización preferente, se libera mitoxantrona desde la superficie del tubo de timpanostomía tal que se mantiene la actividad antiinfecciosa durante

35 **Fluoropirimidinas.** Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecho el tubo de timpanostomía, o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 μg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 μg a 25 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del tubo de timpanostomía a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 μg a 1 mg por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie del tubo de timpanostomía en una dosis de 1,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 50 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del tubo de timpanostomía de forma que se mantenga sobre la superficie de la válvula una concentración mínima de 10^{-4} a 10^{-7} M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10^{-4} M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie del tubo de timpanostomía de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se pueden combinar con antibióticos y/o agente(s) antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia.

Endoprótesis de los senos paranasales

5 Los senos paranasales son cuatro pares de regiones huecas contenidas en los huesos del cráneo que se denominan como los huesos en los que están localizados (etmoidal, maxilar, frontal y esfenoidal). Todos están revestidos por mucosa respiratoria que está directamente unida al hueso. Después de un proceso inflamatorio tal como infección del tracto respiratorio superior o rinitis alérgica, se puede desarrollar una forma purulenta de sinusitis. En ocasiones, las secreciones pueden ser retenidas en los senos paranasales debido a función ciliar alterada u obstrucción de la abertura (ostium) que drena los senos paranasales. Un drenaje incompleto hace que los senos sean propensos a infección, de forma típica por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Veillonella*, *Peptococcus*, *Corynebacterium acnes* y ciertas especies de hongos.

15 Cuando el tratamiento inicial tal como con antibióticos, pulverizadores de esteroides intranasales y descongestivos no resulta eficaz, puede ser necesario llevar a cabo el drenaje quirúrgico de los senos infectados. El tratamiento quirúrgico con frecuencia conlleva la separación del ostium para retirar las obstrucciones anatómicas y eliminar las partes de la mucosa. Ocasionalmente se deja una endoprótesis (un tubo cilíndrico que soporta físicamente la luz del ostium abierto) en el ostium para garantizar que se mantiene el drenaje incluso en presencia de inflamación postoperatoria. Las endoprótesis, de forma típica realizadas en acero inoxidable o plástico, permanecen en su lugar durante varios días o varias semanas antes de ser retiradas.

20 Por desgracia, las endoprótesis pueden infectarse o verse recrecidas por tejido de granulación que hace que éstas sean ineficaces. Un revestimiento de una endoprótesis de los senos paranasales eficaz permitiría una fácil inserción, permanecería en su lugar durante el tiempo requerido, se retiraría fácilmente en consulta sin anestesia, resistiría la infección y evitaría la formación de tejido de granulación en la endoprótesis (lo que puede no solo conducir a obstrucción, sino también a que la endoprótesis “se pegue” de modo que sea necesaria la extracción quirúrgica de la endoprótesis bajo anestesia). Por tanto, el desarrollo de una endoprótesis para los senos paranasales que no se obstruya por tejido de granulación, no deje marcas en el lugar y sea menos propensa a infección sería beneficiosa.

25 En una realización preferente, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie de la endoprótesis de los senos paranasales. El fármaco(s) se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa de la endoprótesis de los senos paranasales; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interna (luminal) de la endoprótesis de los senos paranasales; (c) como un revestimiento aplicado a toda o a parte de ambas superficies; y/o (d) incorporado en los polímeros que comprenden la endoprótesis de los senos paranasales.

30 El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en la endoprótesis de los senos paranasales permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana (y el posterior desarrollo de infección del oído medio), al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie de la endoprótesis de los senos paranasales, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

35 Puesto que las endoprótesis de los senos paranasales son propensas a las mismas complicaciones e infecciones por las mismas bacterias, las pautas de dosificación para 5-fluorouracilo en el revestimiento de endoprótesis de los senos paranasales son idénticas a las descritas antes para los tubos de timpanostomía.

G. Infecciones asociadas con implantes urológicos

40 Los dispositivos médicos implantados se usan en el tracto urinario con mayor frecuencia que en cualquier otro sistema corporal y tienen algunos de los mayores índices de infección. De hecho, la gran mayoría de los dispositivos urinarios se infecta si permanece en su lugar durante un período prolongado de tiempo y son la causa más común de infección intrahospitalaria.

Sondas vesicales (Foley)

45 Cada año en los Estados Unidos se insertan de cuatro a cinco millones de sondas vesicales a pacientes hospitalizados. La duración del sondaje es un importante factor de riesgo para pacientes que desarrollan una infección clínicamente significativa - la tasa de infección aumenta entre 5 a 10% por día que el paciente está cateterizado. Aunque una simple cistitis se puede tratar con un ciclo corto de antibióticos (con o sin retirada de la sonda), son frecuentes las complicaciones graves y pueden ser extremadamente graves. La infección puede

ascender hasta los riñones causando pielonefritis aguda que puede dar lugar a nefroesclerosis y lesión renal a largo plazo. Quizás el mayor problema es el riesgo de 1-2% de desarrollar septicemia gran negativa (el riesgo es tres veces mayor en pacientes sondados y supone el 30% de todos los casos) que puede ser extremadamente difíciles de tratar y puede dar lugar a un choque séptico y a la muerte (hasta el 50% de los pacientes). Por tanto, existe una necesidad médica significativa de producir sondas vesicales capaces de reducir la incidencia de infección del tracto urinario en pacientes sondados.

La causa más común de infección son las bacterias encontradas de forma típica en el intestino o perineo que pueden ascender por la sonda llegando hasta la vejiga normalmente estéril. Las bacterias pueden introducirse en la vejiga cuando se inserta la sonda, llegando a través de la vaina por los exudados que rodean la sonda y/o viajando intraluminalmente en el interior del tubo flexible de la sonda. Algunas especies de bacterias son capaces de adherirse a la sonda y formar una biopelícula que proporciona un sitio protegido para el crecimiento. Con el sondaje de corta duración, las infecciones por organismos sencillos son las más comunes y se deben de forma típica a *Escherichia coli*, *Enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus saprophyticus*. Los pacientes que sufren sondaje durante períodos prolongados de tiempo son propensos a infecciones polimicrobianas causadas por todos los organismos citados antes, así como *Providencia stuartii*, *Morganella morganii* y *Candida*. El uso de antibióticos bien por vía sistémica o local ha demostrado desde hace tiempo que no es eficaz y tiende a dar lugar únicamente a la selección de bacterias resistentes a fármacos.

Un revestimiento de sonda vesical eficaz facilitaría la inserción en la vejiga, resistiría la infección y evitaría la formación de biopelícula en la sonda. Un revestimiento eficaz prevendría o reduciría la incidencia de infección en el tracto urinario, pielonefritis y/o septicemia. En una realización preferente, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie de la sonda vesical. El fármaco(s) se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa de la sonda vesical; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interna (luminal) de la sonda vesical; (c) como un revestimiento aplicado a toda o a parte de ambas superficies; y/o (d) incorporado en los polímeros que comprenden la sonda vesical.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en la sonda vesical permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie de la sonda concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana (y el posterior desarrollo de infección del tracto urinario y bacteremia), al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie de la sonda vesical, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que las sondas vesicales (por ejemplos sondas de Foley, sondas suprapúbicas) se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie y el diseño. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), se puede medir la dosis total de fármaco administrado y se pueden determinar las concentraciones de fármaco activo apropiadas en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco a la prótesis valvular cardíaca, el agente anticanceroso preferido usado solo o en combinación, se administrará conforme a las siguientes pautas de dosificación:

polímero, la dosis total de doxorubicina aplicada no deberá exceder de 25 mg (intervalo de 0,1 µg a 25 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada variará en el intervalo de 1 µg a 5 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de la sonda vesical al que se aplica y/o incorpora el fármaco) variará dentro del intervalo de 0,01 µg a 100 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará doxorubicina a la superficie de la sonda vesical en una dosis de 0,1 µg/mm² a 10 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán doxorubicina a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación de fármaco desde la superficie de la sonda vesical, tal que se mantiene una concentración mínima de 10⁻⁷ a 10⁻⁴ M de doxorubicina. Es necesario asegurarse de que las concentraciones de fármaco sobre la superficie exceden las concentraciones de doxorubicina conocidas por ser letales para varias especies de bacterias y hongos (es decir, superiores a 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles menores de fármaco). En una realización preferente, se libera doxorubicina desde la superficie de la sonda vesical tal que se mantiene la actividad antiinfecciosa durante la actividad infecciosa se mantiene durante un período que varía desde varias horas hasta varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un período que varía desde 1 hora a 1 mes. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes)

con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecho la sonda vesical, o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de

Fluoropirimidinas. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecha la sonda vesical, o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 µg a 25 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de la sonda vesical a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie de la sonda vesical en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie de la sonda vesical de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie de la sonda vesical de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 hora a 1 mes. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se pueden combinar con antibióticos y/o agente(s) antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia.

Endoprótesis ureterales

Las endoprótesis ureterales son tubos huecos con orificios a lo largo de sus lados y arrollados en ambos extremos para prevenir la migración. Las endoprótesis ureterales se usan para aliviar obstrucciones (causadas por cálculos o neoplasia), con el objeto de facilitar el paso de los cálculos, o permitir la curación de anastomosis ureteral o pérdidas después de cirugía o traumatismo. Se colocan endoscópicamente a través de la vejiga o percutáneamente a través del riñón. Se forma una biopelícula microbiana hasta en un 90% de las endoprótesis ureterales y el 30% desarrolla bacteriuria, aumentando la incidencia al aumentar el tiempo de colocación de la endoprótesis. *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más común, pero también causan infección *Enterococci*, *Staphylococcus aureus* y *Candida*. El tratamiento eficaz requiere frecuentemente la retirada de la endoprótesis además del tratamiento con antibióticos.

Por desgracia, las endoprótesis ureterales pueden infectarse o recubrirse de sales urinarias que hace que aquellas sean ineficaces. Un revestimiento eficaz de una endoprótesis ureteral permitiría una fácil inserción, permanecería en su lugar durante el tiempo requerido, se retiraría fácilmente, resistiría la infección y evitaría la formación de sales urinarias. Por tanto, el desarrollo de una endoprótesis ureteral que no se obstruya por tejido de granulación, no deje marcas en el lugar y sea menos propensa a infección sería beneficiosa.

En una realización preferente, se formulan doxorubicina, mitoxantrona, 5-fluorouracilo y/o etopósido en un revestimiento aplicado a la superficie de la endoprótesis ureteral. El(los) fármaco(s) se puede(n) aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa de la endoprótesis ureteral; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interna (luminal) de la endoprótesis ureteral; (c) como un revestimiento aplicado a toda o a parte de ambas superficies; y/o (d) incorporado en los polímeros que comprenden la endoprótesis ureteral.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en la endoprótesis ureteral permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie de la endoprótesis concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana (y el posterior desarrollo de pielonefritis y/o bacteremia), al mismo tiempo

que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie de la endoprótesis uretral, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que las endoprótesis uretrales son propensas a las mismas complicaciones e infecciones por las mismas bacterias, las pautas de dosificación para 5-fluorouracilo en el revestimiento de endoprótesis uretrales son idénticas a las descritas antes para las sondas vesicales. Sin embargo, a diferencia de las formulaciones descritas para sondas vesicales, la liberación del fármaco se producirá un período de 2 a 24 semanas.

Endoprótesis uretrales

Las endoprótesis uretrales se usan para el tratamiento de estenosis uretral, disinergia detrusor-esfínter externo y obstrucción de la salida de la vejiga debido a hiperplasia prostática benigna. Las endoprótesis son típicamente autoexpansibles y están compuestas de superaleaciones metálicas, titanio, acero inoxidable o poliuretano. Las infecciones más frecuentes son debidas a estafilococos negativos a la Coagulasa, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia* y *Candida*. El tratamiento de endoprótesis infectadas requiere frecuentemente el tratamiento con antibióticos y la retirada del dispositivo.

Un revestimiento eficaz de una endoprótesis uretral permitiría una fácil inserción, que permaneciera en su lugar durante el tiempo requerido, que se retirara fácilmente, que resistiera la infección y previniera la formación de sales urinarias. Por tanto, el desarrollo de una endoprótesis uretral que no se obstruya por tejido de granulación, no deje marcas en el lugar y sea menos propensa a infección sería beneficiosa.

En una realización preferente, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie de la endoprótesis uretral. El fármaco(s) se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa de la endoprótesis uretral; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interna (luminal) de la endoprótesis uretral; (c) como un revestimiento aplicado a toda o a parte de ambas superficies; y/o (d) incorporado en los polímeros que comprenden la endoprótesis uretral.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en la endoprótesis uretral permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie de la endoprótesis concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana (y el posterior desarrollo de pielonefritis y/o bacteremia), al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie de la endoprótesis uretral, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que las endoprótesis uretrales son propensas a las mismas complicaciones e infecciones por las mismas bacterias, las pautas de dosificación para 5-fluorouracilo en el revestimiento de endoprótesis uretrales son idénticas a las descritas antes para sondas vesicales. Sin embargo, a diferencia de las formulaciones descritas para las sondas vesicales, la liberación de fármaco se producirá durante un período de 2 a 24 semanas.

Prótesis de esfínter vesical

Las prótesis de esfínter vesicales se usan para el tratamiento de incontinencia y en general consisten en un implante periuretral. La colocación de prótesis de esfínter vesical puede verse complicada por infección (normalmente en los 6 meses después de la cirugía) por estafilococos negativos a la Coagulasa (incluyendo *Staphylococcus epidermidis*), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, *Serratia* y *Candida*. La infección se caracteriza por fiebre, eritema, induración y drenaje purulento del sitio de operación. La vía habitual de infección se cree que es la incisión en el momento de la cirugía y hasta el 3% de las prótesis de esfínter vesical se infectan a pesar de la mejor técnica quirúrgica estéril. Para ayudar a combatir esto, se emplea con frecuencia la irrigación intraoperatoria con soluciones de antibióticos.

El tratamiento de infecciones de prótesis de esfínter vesical requiere la retirada completa del dispositivo y tratamiento con antibióticos.

En una realización preferente, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie de la prótesis de esfínter vesical. El fármaco(s) se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa de la prótesis de esfínter vesical; y/o (b) incorporado en los polímeros que comprenden la prótesis de

esfínter vesical.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en la prótesis de esfínter vesical permitirá que se alcancen localmente concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana (y el posterior desarrollo de pielonefritis y/o bacteremia), al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie de la prótesis de esfínter vesical, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que las prótesis de esfínter vesicales son propensas a infecciones causadas por las mismas bacterias que se presentan en las sondas vesicales, las pautas de dosificación para 5-fluorouracilo en revestimientos de prótesis de esfínter vesicales son idénticas a las descritas antes para sondas vesicales. Sin embargo, a diferencia de las formulaciones descritas para las sondas vesicales, la liberación de fármaco se producirá durante un período de 2 a 24 semanas.

Prótesis de pene

Las prótesis de pene se usan para el tratamiento de disfunción eréctil y en general son varillas flexibles, varillas articuladas o dispositivos inflables con una bomba. La colocación de las prótesis de pene puede verse complicada por infección (normalmente en los primeros 6 meses después de la cirugía) por estafilococos negativos a la Coagulasa (incluyendo *Staphylococcus epidermidis*), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, *Serratia* y *Candida*. El tipo de dispositivo o ruta de inserción no afecta a la incidencia de la infección. La infección se caracteriza por fiebre, eritema, induración y drenaje purulento del sitio de operación. La vía habitual de infección se cree que es la incisión en el momento de la cirugía y hasta el 3% de las prótesis de pene se infectan a pesar de la mejor técnica quirúrgica estéril. Para ayudar a combatir esto, se emplea con frecuencia la irrigación intraoperatoria con soluciones de antibióticos.

El tratamiento de infecciones de prótesis de pene requiere la retirada completa del dispositivo y tratamiento con antibióticos; la recolocación del dispositivo se debe retrasar con frecuencia de 3 a 6 meses después de que ha remitido la infección. Un revestimiento de prótesis de pene eficaz resistiría la infección y reduciría la incidencia de reintervención.

En una realización preferente, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie de la prótesis de pene. El fármaco(s) se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa de la prótesis de pene; y/o (b) incorporado en los polímeros que comprenden la prótesis de pene.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en la prótesis de pene permitirá que se alcancen localmente concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana (y el posterior desarrollo de infección local y fallo del dispositivo), al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie de la prótesis de pene, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización.

Puesto que las prótesis de pene son propensas a infecciones causadas por las mismas bacterias que se presentan en las sondas vesicales, las pautas de dosificación para 5-fluorouracilo en revestimientos de prótesis de pene son idénticas a las descritas antes para sondas vesicales. Sin embargo, a diferencia de las formulaciones descritas para las sondas vesicales, la liberación de fármaco se producirá durante un período de 2 a 24 semanas.

45 H. Infecciones asociadas con tubos endotraqueales y de traqueotomía

Los tubos endotraqueales y de traqueotomía se usan para mantener las vías respiratorias cuando se requiere asistencia con ventilación. Los tubos endotraqueales tienden a usarse para establecer una vía respiratoria en situaciones agudas, mientras que los tubos de traqueotomía se usan cuando se requiere una ventilación prolongada o cuando hay una obstrucción fija de las vías respiratorias superiores. En pacientes hospitalizados, se produce neumonía intrahospitalaria 300 000 veces al año y es la segunda causa más común de infección intrahospitalaria (después de la infección del tracto urinario) y la infección más común en pacientes en la UCI. En la unidad de cuidados intensivos, la neumonía intrahospitalaria es una causa frecuente de muerte con tasas de muerte superiores al 50%. Los supervivientes necesitan una media de 2 semanas más en el hospital y el coste anual del tratamiento se acerca a los 2 000 millones de dólares.

55 La neumonía bacteriana es la causa más común de aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes que requieren intubación. En pacientes que se intuban de forma programada (es decir, para cirugía programada), menos del 1% desarrollará una neumonía intrahospitalaria. Sin embargo, pacientes con enfermedad grave con SDRA

- (Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Adulto) tienen más de un 50% de posibilidades de desarrollar una neumonía intrahospitalaria. Se cree que nuevos organismos colonizan la orofaringe en pacientes intubados, se hinchan contaminando el estómago, se aspiran inoculando las vías respiratorias inferiores y finalmente contaminan el tubo endotraqueal. Las bacterias se adhieren al tubo, forman una biocapa y se multiplican como fuente de bacterias que se pueden extender como aerosol y pueden transportarse distalmente a los pulmones. Los tubos de traqueotomía crónica también se colonizan frecuentemente con bacterias patógenas conocidas por causar neumonía. Las causas más comunes de neumonía en pacientes con ventilación son *Staphylococcus aureus* (17%), *Pseudomonas aeruginosa* (18%), *Klebsiella pneumoniae* (9%), *Enterobacter* (9%) y *Haemophilus influenza* (5%). El tratamiento requiere una agresiva terapia con antibióticos.
- Un revestimiento eficaz de un tubo endotraqueal o de traqueotomía resistiría la infección y evitaría la formación de biopelícula en el tubo. Un revestimiento eficaz prevendría o reduciría la incidencia de neumonía, septicemia y muerte. En una realización preferente, se formula 5-fluorouracilo en un revestimiento aplicado a la superficie del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía. Debido a la actividad contra *Klebsiella pneumoniae*, para esta realización puede ser útil el metotrexato. Puesto que cisplatino e hidroxiurea tienen cierta actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, estos también pueden ser de cierta utilidad en la práctica de esta realización. El fármaco(s) se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie externa del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interna (luminal) del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía; (c) como un revestimiento aplicado a toda o a parte de ambas superficies; y/o (d) incorporado en los polímeros que comprenden el tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía.
- El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en el tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del tubo concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana (y el posterior desarrollo de infección de neumonía y septicemia), al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.
- Puesto que los tubos endotraqueales o tubos de traqueotomía se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie y el diseño. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), se puede medir la dosis total de fármaco administrado y se pueden determinar las concentraciones de fármaco activo apropiadas en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco al tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía, el agente anticanceroso preferido usado solo o en combinación, se administrará conforme a las siguientes pautas de dosificación:
- tubo durante un período que varía desde 1 hora a 1 mes, mientras que la liberación desde un tubo de traqueotomía variará desde 1 día a 3 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).
- Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecho el tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía, o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder de 5 mg (intervalo de 0,01 µg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada variará en el intervalo de 0,1 µg a 1 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía a la que se aplica y/o incorpora el fármaco) variará dentro del intervalo de 0,01 µg a 20 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía en una dosis de 0,05 µg/mm² a 3 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán mitoxantrona a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación de fármaco desde la superficie del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía, tal que se mantiene una concentración mínima de 10⁻⁵ a 10⁻⁶ M de mitoxantrona. Es necesario asegurarse de que las concentraciones de fármaco sobre la superficie exceden las concentraciones de mitoxantrona conocidas por ser letales para varias especies de bacterias y hongos (es decir, superiores a 10⁻⁵ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles menores de fármaco). En una realización preferente, se libera mitoxantrona desde la superficie del tubo endotraqueal o tubo de

traqueotomía tal que la actividad antiinfecciosa es

Fluoropirimidinas. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecho el tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía, o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 µg a 25 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie del tubo endotraqueal o tubo de traqueotomía de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces desde un tubo endotraqueal durante un periodo que varía de 1 hora a 1 mes, mientras que la liberación desde un tubo de traqueotomía variará desde 1 día a 3 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se pueden combinar con antibióticos y/o agente(s) antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia.

1. Infecciones asociadas con catéteres de diálisis

En 1997, hubo más de 300 000 pacientes en los Estados Unidos con enfermedad renal en estado terminal. De estos, el 63% fueron tratados con hemodiálisis, 9% con diálisis peritoneal y 38% con trasplante renal. La hemodiálisis requiere un acceso fiable al sistema vascular de forma típica mediante una fístula arteriovenosa creada quirúrgicamente (AVF; 18%), a través de un catéter de puente sintético (normalmente un catéter de interposición arteriovenosa en el antebrazo o pierna; 50%) o un catéter venoso central (32%). La diálisis peritoneal requiere el intercambio regular de dializado a través del peritoneo por medio de un catéter de diálisis peritoneal tunelizado de doble manguito. Independientemente de la forma de diálisis empleada, la infección es la segunda causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal (15,5% de todas las muertes) después de la enfermedad coronaria. Un número significativo de estas infecciones son secundarias al propio procedimiento de diálisis.

componentes del catéter de acceso para hemodiálisis sintético. El fármaco o fármacos se pueden aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado sobre la superficie externa del catéter; (b) como un revestimiento aplicado sobre la superficie interna (luminal) del catéter; y/o (c) como un revestimiento aplicado sobre toda o parte de ambas superficies. Para una AVF, el fármaco se formulará en un implante quirúrgico colocado alrededor de la parte externa de la fístula en el momento de la cirugía.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en catéteres de acceso para hemodiálisis permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del catéter concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana y el posterior desarrollo de complicaciones infecciosas, al mismo tiempo que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco, son particularmente adecuados varios vehículos poliméricos para usar en esta realización. Son de interés particular vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640TM [CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials], HYDROTHANETM [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Un revestimiento eficaz para un catéter de acceso para hemodiálisis reduciría la incidencia de complicaciones como septicemia, hemorragia, trombosis, embolia, endocarditis, osteomielitis e incluso la muerte. Un revestimiento eficaz también disminuiría el número de catéteres de acceso para hemodiálisis que requieren reemplazo, dando lugar a una menor mortalidad y morbilidad para pacientes con esos implantes.

Puesto que los catéteres de acceso para hemodiálisis se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño, el área de la superficie y el diseño del catéter a revestir. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), se puede medir la dosis total de fármaco administrado y se pueden determinar las concentraciones de fármaco activo apropiadas en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco al catéter de acceso para hemodiálisis, los agentes anticancerosos preferidos, usados solos o en combinación, se administrarán conforme a las siguientes pautas de dosificación:

(a) **Antraciclinas.** Utilizando la antraciclina doxorubicina como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en los polímeros de los que están constituidos los componentes del catéter de acceso para hemodiálisis (tales como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de doxorubicina aplicada no deberá exceder de 25 mg (intervalo de 0,1 μg a 25 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 1 μg a 5 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de catéter de acceso para hemodiálisis al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,01 μg a 100 μg por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará doxorubicina a la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis en una dosis de 0,1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán doxorubicina a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10^{-7} a 10^{-4} M de doxorubicina. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de doxorubicina conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10^{-4} M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores). En una realización preferente, se libera doxorubicina desde la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en los polímeros de los que están constituidos los componentes del catéter de acceso para hemodiálisis (tales como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder de 5 mg (intervalo de 0,01 μg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 0,1 μg a 1 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de catéter de acceso para hemodiálisis al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,01 μg a 20 μg por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis en una dosis de 0,05 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán mitoxantrona a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10^{-5} a 10^{-6} M de mitoxantrona. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de mitoxantrona conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10^{-5} M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores). En una realización preferente, se libera mitoxantrona desde la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de mitoxantrona (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la mitoxantrona se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la mitoxantrona se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(b) **Fluoropirimidinas.** Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en los polímeros que constituyen el catéter de acceso para hemodiálisis (tal como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 μg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 μg a 25 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la

cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del catéter de acceso para hemodiálisis a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(b) **Podofilotoxinas.** Utilizando la podofilotoxina etopósido como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en los polímeros que constituyen el catéter de acceso para hemodiálisis (tal como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de etopósido aplicada no deberá exceder de 25 mg (intervalo de 0,1 µg a 25 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 1 µg a 5 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de catéter de acceso para hemodiálisis al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,01 µg a 100 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará etopósido a la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis en una dosis de 0,1 µg/mm² a 10 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán etopósido a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁵ a 10⁻⁶ M de etopósido. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de etopósido conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁵ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera etopósido desde la superficie del catéter de acceso para hemodiálisis de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses: Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que análogos

40 Catéteres venosos centrales

Están disponibles para uso en hemodiálisis una diversidad de catéteres venosos centrales, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos, catéteres que están totalmente implantados tales como los Lifesite (Vasca Inc., Tewksbury, Mass.) y los Dialock (Biolink Corp., Middleboro, Mass.). Los catéteres venosos centrales son propensos a infección y a continuación se describen realizaciones para este propósito.

45 Catéteres de diálisis peritoneal

Los catéteres de diálisis peritoneal son de forma típica catéteres tunelizados que proporcionan acceso al peritoneo. Los diseños más comunes de catéter para diálisis peritoneal son el catéter de Tenckhoff, el catéter en cuello de cisne de Missouri y el catéter Toronto Western. En diálisis peritoneal, el peritoneo actúa como membrana semipermeable a través de la cual pueden intercambiarse solutos con un gradiente de concentración.

Las infecciones en la diálisis peritoneal se clasifican de forma típica en peritonitis o infecciones del sitio de salida/túnel (es decir, infecciones por el catéter). Las infecciones del sitio de salida/túnel se caracterizan por enrojecimiento, induración o descarga purulenta desde el sitio de salida o porciones subcutáneas del catéter. La peritonitis es una infección grave que causa dolor abdominal, náuseas, fiebre y evidencia sistémica de infección. Por desgracia, el catéter de diálisis peritoneal parece desempeñar su papel en ambos tipos de infección. En las infecciones del sitio de salida/túnel, el propio catéter se infecta. En la peritonitis, la infección es con frecuencia el resultado del desplazamiento de las bacterias desde la piel a través de la luz del catéter o la migración sobre la superficie externa (ruta pericatóter) del catéter en el peritoneo. Las infecciones relacionadas con catéter peritoneal están causadas típicamente por *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a la coagulasa, *Escherichia coli*, estreptococos del grupo *Viridans*, *Enterobacteriaceae*, *Corynebacterium*, *Branhamella*, *Actinobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* y hongos.

El tratamiento de peritonitis implica rápidos intercambios de entrada y salida de dializado, antibióticos sistémicos (administración intravenosa y/o intraperitoneal) y con frecuencia requiere la retirada del catéter. Las complicaciones incluyen hospitalización, necesidad de cambiar a otra forma de diálisis (30%) y mortalidad (2%; superior si la infección se debe a enterococos, *S. aureus* o es polimicrobiana).

- 5 En una realización preferente el 5-fluorouracilo se formula como un revestimiento aplicado a la superficie de los componentes del catéter para diálisis peritoneal. El fármaco se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior del catéter; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interior (luminal) del catéter; (c) como un revestimiento aplicado a una "banda" superficial; (d) como un revestimiento aplicado al manguito profundo; y/o (f) como un revestimiento aplicado a una combinación de estas superficies.
- 10 El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en catéteres para diálisis peritoneal permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del catéter concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana y posterior desarrollo de complicaciones infecciosas, mientras que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie del catéter, diversos vehículos poliméricos son particularmente adecuados para usar en esta realización. Son de interés particular los vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Un revestimiento para catéter para diálisis peritoneal reduciría la incidencia de complicaciones tales como hospitalización, peritonitis, septicemia e incluso la muerte. Un revestimiento eficaz también reduciría el número de catéteres para diálisis peritoneal que requieren reemplazo, dando lugar a una menor mortalidad y morbilidad para pacientes con estos implantes.

- 25 Puesto que los catéteres para diálisis peritoneal se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie, el diseño y las partes de catéter revestidas. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), la dosis de fármaco total administrado se puede medir y se pueden determinar las concentraciones apropiadas de fármaco activo en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco al catéter para diálisis peritoneal, el agente anticanceroso preferido usado solo o en combinación, se administrará conforme a las siguientes pautas de dosificación:

proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

- 35 Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecho el catéter para diálisis peritoneal (tal como Dacron o Teflon), o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder 5 mg (intervalo de 0,01 µg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada variará en el intervalo de 0,1 µg a 1 mg. La dosis por unidad de área de dispositivo (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del dispositivo de la porción del catéter para diálisis peritoneal al que se aplica y/o incorpora el fármaco) variará dentro del intervalo de 0,01 µg a 20 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie del catéter para diálisis peritoneal en una dosis de 0,05 µg/mm² a 3 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán mitoxantrona a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación de fármaco desde la superficie del catéter para diálisis peritoneal de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10⁻⁵ a 10⁻⁶ M de mitoxantrona. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de mitoxantrona conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁵ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores). En una realización preferente, se libera mitoxantrona desde la superficie del catéter para diálisis peritoneal de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses.

Fluoropirimidinas. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecho el catéter para diálisis peritoneal (tal como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado

60

deberá variar en el intervalo de 10 µg a 25 mg. La dosis por unidad de área del dispositivo (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del catéter para diálisis peritoneal al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie del catéter para diálisis peritoneal en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del catéter para diálisis peritoneal de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie del catéter para diálisis peritoneal de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 semana a 6 meses. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se pueden combinar con antibióticos y/o agente(s) antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia.

25 J. Infecciones de derivaciones del Sistema Nervioso Central (SNC)

La hidrocefalia, o acumulación de líquido cefalorraquídeo (CSF) en el cerebro, es un trastorno neurológico frecuentemente encontrado que se deriva de malformaciones congénitas, infección, hemorragia o neoplasia. El fluido incompresible ejerce presión sobre el cerebro conduciendo a lesión cerebral o incluso la muerte si no se trata. Las derivaciones del SNC son conductos colocados en los ventrículos del cerebro para desviar el flujo de CSF desde el cerebro a otros compartimentos corporales y aliviar la presión del fluido. El CSF ventricular se desvía a través de una derivación protésica a una serie de localizaciones de drenaje que incluyen la pleura (derivación ventriculopleural), la vena yugular, la vena cava (derivación VA), la vesícula biliar y el peritoneo (derivación VP; la más común).

Por desgracia, las derivaciones de CSF son relativamente propensas a desarrollar infección, aunque la incidencia se ha reducido del 25% de hace veinte años hasta el 10% actual como resultado de una técnica quirúrgica mejorada. Aproximadamente el 25% de todas las complicaciones en derivaciones son debidas a desarrollo de infección de la derivación y esto puede conducir a problemas clínicos significativos tales como ventriculitis, compartimentación ventricular, meningitis, empiema subdural, nefritis (con derivaciones VA), mareos, adelgazamiento del manto cortical, retraso mental o muerte. La mayoría de infecciones cursan con fiebre, náuseas, vómitos, malestar general o signos de aumento de la presión intracraneal tales como cefalea o consciencia alterada. Los organismos más comunes que causan infecciones en derivaciones del SNC son estafilococos negativos a la coagulasa (67%; *Staphylococcus epidermidis* es el organismo aislado más frecuentemente), *Staphylococcus aureus* (10-20%), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se cree que la mayor parte de infecciones son debidas a inoculación del organismo durante la cirugía, o durante la manipulación de la derivación en el período postoperatorio. Como resultado, la mayoría de infecciones cursan clínicamente en las primeras semanas después de la cirugía.

Puesto que la mayoría de las infecciones están causadas por *S. epidermidis*, no es infrecuente encontrar que el catéter se revista con un "lodo" producido por una bacteria que proteja al organismo del sistema inmune y haga la erradicación de la infección difícil. Por tanto, los tratamientos de la mayoría de infecciones requieren retirada de la derivación (y con frecuencia la colocación temporal de una derivación ventricular externa temporal para aliviar la hidrocefalia) además de tratamiento sistémico y/o intraventricular con antibióticos. Si se deja la derivación en su lugar durante el tratamiento se obtienen malos resultados terapéuticos. El tratamiento con antibióticos es complicado por el hecho de que muchos antibióticos no atraviesan la barrera hemoencefálica de forma eficaz.

Un revestimiento eficaz para una derivación para CSN reduciría la incidencia de complicaciones como ventriculitis, compartimentación ventricular, meningitis, empiema subdural, nefritis (con derivaciones VA), mareos, adelgazamiento del manto cortical, retraso mental o muerte. Un revestimiento eficaz también reduciría el número de derivaciones de SNC que requieren reemplazo, dando lugar a una menor mortalidad y morbilidad para pacientes con estos implantes.

En una realización preferente se formula 5-fluorouracilo como un revestimiento aplicado a la superficie de los componentes de la derivación del SNC. El fármaco se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior de la derivación; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interior (luminal)

de la derivación; y/o (c) como un revestimiento aplicado a toda o a partes de ambas superficies.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en derivaciones del SNC permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie de la derivación concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana y posterior desarrollo de complicaciones infecciosas, mientras que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco, diversos vehículos poliméricos son particularmente adecuados para usar en esta realización. Son de interés particular los vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Puesto que las derivaciones del SNC se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie, el diseño y las partes de la derivación revestidas. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a revestir), la dosis de fármaco total administrado se puede medir y se pueden determinar las concentraciones apropiadas de fármaco activo en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco a la derivación del SNC, los agentes anticancerosos preferidos usados solos o en combinación, se administrarán conforme a las siguientes pautas de dosificación:

compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecha la derivación del SNC (tal como Dacron o Teflon), o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder 5 mg (intervalo de 0,01 µg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada variará en el intervalo de 0,1 µg a 1 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del dispositivo de la porción de la derivación del SNC a la que se aplica y/o incorpora el fármaco) variará dentro del intervalo de 0,01 µg a 20 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie de la derivación del SNC en una dosis de 0,05 µg/mm² a 3 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán mitoxantrona a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación de fármaco desde la superficie de la derivación del SNC de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁵ a 10⁻⁶ M de mitoxantrona. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de mitoxantrona conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁵ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores). En una realización preferente, se libera mitoxantrona desde la superficie de la derivación del SNC de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 a 12 semanas. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de mitoxantrona (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto

Fluoropirimidinas. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecha la derivación del SNC (tal como Dacron o Teflon), o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 µg a 26 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de la derivación del SNC a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie de la derivación del SNC en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie de la derivación del SNC de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie de la derivación del SNC de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a

varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 a 12 semanas. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se pueden combinar con antibióticos y/o agente(s) antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia.

(g) **Dispositivo de Drenaje Ventricular Externo (EVD) y dispositivos de control de la Presión Intracraneal (ICP)**

Los dispositivos de EVD y de control de la ICP también se usan en el tratamiento de la hidrocefalia. Los agentes terapéuticos, dosis, revestimientos y cinética de liberación para el desarrollo de dispositivos EVD revestidos con fármaco y de control de la ICP revestidos con fármaco son idénticos a los que se describe para las derivaciones del SNC.

K. Infecciones de implantes ortopédicos

Dispositivos ortopédicos implantados tales como articulaciones protésicas como prótesis de cadera, rodilla, codo, hombro, muñeca, metacarpiano y metatarsiano están sometidos a complicaciones como resultado de la infección del implante. La infección en implantes ortopédicos tiene una diversidad de secuelas que incluyen dolor, inmovilidad, fallo de la propia prótesis, pérdida/retirada de la prótesis, reoperación, pérdida del miembro afectado o incluso la muerte. El coste de tratamiento de cada infección supera el coste de la propia artroplastia articular primaria en 3 o 4 veces (superando los 50 000 dólares por caso). Otros materiales de implantes ortopédicos tales como dispositivos de fijación interna y externa, placas y tornillos también están sometidos a dicha infección y complicaciones relacionadas con la infección. El actual tratamiento incluye varias operaciones para retirar las prótesis infectadas, con sus propios riesgos intrínsecos, combinado con el uso de antibióticos.

La tasa de infecciones en prótesis ortopédicas es muy elevada en el primer mes después de la cirugía y luego se reduce de forma continua. Como ejemplo, la incidencia combinada de tasa de infección en la prótesis articular durante 2 años es de aproximadamente 5,9% por 1 000 articulaciones; la tasa cae luego hasta 2,3% para 1 000 articulaciones desde el segundo al décimo año. La tasa de infección también varía dependiendo de la articulación. Las prótesis de rodilla se infectan dos veces más frecuentemente que las de cadera. Las infecciones en prótesis de hombro varían de 0,5% a 3%, en codos de hasta 12%, muñecas de 1,5% a 5,0% y tobillo de 1,4% a 2,4%.

Existen tres mecanismos principales de infección. El más común es la colonización del implante (prótesis, placa de fijación, tornillos - cualquier dispositivo ortopédico implantable) en el momento de la implantación, bien directamente o a través de la contaminación aérea de la herida. El segundo método es diseminarse desde un foco adyacente de infección, tal como la infección de una herida, absceso o tracto de un seno. La tercera es la reproducción hematógena durante una bacteremia sistémica, suponiendo posiblemente aproximadamente el 7% de todas las infecciones de implantes.

Los factores de riesgo son múltiples. El hospedador puede estar comprometido como resultado de una afección sistémica, una enfermedad, una afección local, o como resultado de medicaciones que disminuyen la capacidad de defensa del hospedador. También hay una predisposición a infecciones si el paciente ha sufrido cirugía anterior, complicaciones en heridas perioperatorias, o artritis reumatoide. Los procedimientos quirúrgicos repetidos aumentan la posibilidad de infección ya que hay un riesgo de infección ocho veces superior al comparar con el del procedimiento de reemplazo primario de la prótesis. La presencia de una infección profunda aumenta el riesgo de infección protésica en seis veces. Diversas enfermedades aumentan también el riesgo de infección. Por ejemplo, los pacientes con artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de infección debido posiblemente a las medicaciones que comprometen su inmunocompetencia, mientras que los pacientes con psoriasis tienen una tasa mayor posiblemente mediada por una barrera cutánea comprometida que permite la entrada de microbios.

El propio implante, y los cementos que aseguran al mismo en su lugar, pueden causar una afección inmunocomprometida local que no se comprende bien. Diferentes materiales de implantes tienen su propia tasa intrínseca de infección. Por ejemplo, una prótesis de rodilla con articulación metal-metal tiene 20 veces más riesgo de infección que una rodilla metal-plástico.

Un dispositivo implantado es más susceptible de infección temprana. Modelos de conejo han demostrado que solo unos pocos *Staphylococcus aureus* inoculados en el momento del implante son necesarios para causar una infección, pero una bacteremia (hematógena) producida a las 3 semanas de la operación es sustancialmente más difícil y requiere significativamente más bacterias. Esto pone de manifiesto la importancia de una estrategia antimicrobiana iniciada de forma temprana en el momento de la implantación.

El sesenta y cinco por ciento de todas las infecciones en articulaciones protésicas está causado por cocos gram positivos (*Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a la coagulasa, estreptococos beta-hemolíticos, estreptococos del grupo *Viridans*) y enterococos. Con frecuencia, varias cepas de estafilococos pueden estar presentes en una única infección protésica. Otros organismos incluyen bacilos gram negativos aeróbicos, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y anaeróbicos (tales como especies de *Peptostreptococcus* y *Bacteroides*). Las infecciones polimicrobianas suponen el 12% de las infecciones.

El diagnóstico de un implante infectado es difícil debido a la presentación altamente variable; fiebre, malestar general, inflamación, eritema, dolor articular, pérdida del implante o incluso septicemia aguda. Las presentaciones fulminantes están causadas de forma típica por organismos más virulentos tales como *Staphylococcus aureus* y estreptococos piogénicos beta-hemolíticos. Los cursos indolentes crónicos son más típicos de estafilococos negativos a la coagulasa.

El tratamiento de un implante ortopédico infectado normalmente requiere el uso prolongado de antibióticos y cirugía para retirar el dispositivo infectado. La cirugía requiere la eliminación de los restos del tejido infectado, tejido blando, hueso, cemento y retirada del implante infectado. Después de un período de uso prolongado de antibióticos (semanas, meses y algunas veces un año para asegurar la erradicación microbiana), es posible implantar una prótesis de reemplazo. Algunos autores aconsejan el uso de cemento impregnado con antibióticos, pero citan problemas relacionados con el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos; en especial resistencia a la metacilina. Si la pérdida de hueso es extensiva, se realiza frecuentemente una artrodesis y es necesaria la amputación en algunos casos. Incluso cuando se erradica la infección, el paciente puede quedar físicamente comprometido de forma grave, tener dolor significativo y tener un riesgo elevado de reinfección.

Por tanto, es extremadamente importante desde el punto de vista clínico desarrollar implantes ortopédicos capaces de resistir o reducir la tasa de infección. Un revestimiento para un implante ortopédico eficaz reduciría la incidencia de infección en la articulación y en el equipo; reduciría la incidencia de fallo de la prótesis, septicemia, amputación e incluso muerte; y también reduciría el número de implantes ortopédicos que requieren reemplazo, dando lugar a una menor morbilidad para pacientes con estos implantes.

En una realización preferente el 5-fluorouracilo se formula como un revestimiento aplicado a la superficie de los componentes del implante ortopédico. El fármaco se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior intraósea de la prótesis; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior (articular) de la prótesis; (c) como un revestimiento aplicado a toda o a parte de ambas superficies; (d) como un revestimiento aplicado a la superficie del equipo ortopédico (placas, tornillos, etc.); (e) incorporado en los polímeros que comprenden las prótesis articulares (por ejemplo, superficies articulares y otros revestimientos superficiales) y el equipo (por ejemplo, tornillos y placas de poli(ácido láctico)); y/o (f) incorporado en los componentes de los cementos usados para asegurar los implantes ortopédicos en su lugar.

El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en implantes ortopédicos permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie del implante concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana y posterior desarrollo de complicaciones infecciosas, mientras que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco, diversos vehículos poliméricos son particularmente adecuados para usar en esta realización. Son de interés particular los vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

Los fármacos de interés también se pueden incorporar en revestimientos de fosfato de calcio o hidroxiapatita sobre los dispositivos médicos.

Puesto que los implantes ortopédicos se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del implante, el área de la superficie, el diseño y las partes del implante revestidas. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción del implante que se va a revestir), la dosis de fármaco total administrado se puede medir y se pueden determinar las concentraciones apropiadas de fármaco activo en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco al implante ortopédico, los agentes anticancerosos preferidos usados solos o en combinación, se administrarán conforme a las siguientes pautas de dosificación:

combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del implante ortopédico de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10^{-4} a 10^{-7} M de doxorubicina. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de doxorubicina conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10^{-4} M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera

doxorubicina desde la superficie del implante ortopédico de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. Como se ha descrito antes, el riesgo de contaminación infecciosa del implante es mayor durante los tres primeros días. Por tanto, en una realización particularmente preferente, la mayoría (si no todo) del fármaco se libera durante las primeras 72 horas para prevenir la infección mientras que se deja que se produzca la curación normal de la herida. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecho el implante ortopédico, o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder de 5 mg (intervalo de 0,01 μg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada variará en el intervalo de 0,1 μg a 1 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del implante ortopédico al que se aplica y/o incorpora el fármaco) variará dentro del intervalo de 0,01 μg a 20 μg por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará mitoxantrona a la superficie del implante ortopédico en una dosis de 0,05 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

Fluoropirimidinas. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecho el implante ortopédico, o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 μg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 μg a 25 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción del implante ortopédico al cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 μg a 1 mg por mm^2 de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie del implante ortopédico en una dosis de 1,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 50 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie del implante ortopédico de forma que se mantenga una concentración mínima de 10^{-4} a 10^{-7} M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10^{-4} M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie del implante ortopédico de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. Como se ha descrito antes, el riesgo de contaminación infecciosa del implante es mayor durante los tres primeros días. Por tanto, en una realización particularmente preferente, la mayoría (si no todo) del fármaco se libera durante las primeras 72 horas para prevenir la infección mientras que se deja que se produzca la curación normal de la herida. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se pueden combinar con antibióticos y/o agente(s) antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia.

L. Infecciones asociadas con otros dispositivos médicos e implantes

Los implantes se usan corrientemente en la práctica médica y quirúrgica para una amplia diversidad de propósitos. Estos incluyen implantes tales como tubos de drenaje, tubos en T biliares, pinzas, suturas, mallas, barreras (para la prevención de adhesiones), dispositivos de anastomosis, conductos, fluidos para irrigación, agentes de relleno, endoprótesis, grapas, filtros de la vena cava inferior, agentes de embolización, bombas (para la liberación de agentes terapéuticos), implantes hemostáticos (esponjas), rellenos tisulares, implantes cosméticos (implantes de mama, implantes faciales, prótesis), injertos óseos, injertos de piel, dispositivos intrauterinos (DIU), ligaduras, implantes de titanio (en particular en odontología), tubos pectorales, sondas nasogástricas, sondas de alimentación percutánea, dispositivos de colostomía, cera para huesos y drenajes Penrose, trasplantes de cabello, pendientes, aros nasales y otros implantes asociados a la perforación "piercing", así como soluciones anestésicas, por citar algunos. Cualquier cuerpo extraño cuando se coloca en el cuerpo tiene el riesgo de desarrollar una infección, en particular en el período inmediatamente posterior de la implantación.

El revestimiento con fármaco, dosificación, concentración en superficie y cinética de liberación de estos implantes es

idéntico a las realizaciones descritas antes para implantes ortopédicos. Además, se puede añadir 5-fluorouracilo a soluciones usadas en medicina (soluciones de almacenamiento, fluidos de irrigación, soluciones salinas, manitol, soluciones glucosadas, lípidos, fluidos de alimentación y soluciones anestésicas) para prevenir la infección transmitida a través de soluciones/fluidos infectados usados en el tratamiento del paciente.

5 M. Infecciones asociadas con implantes oculares

Las principales infecciones de implantes de dispositivos médicos en el ojo son endoftalmia asociada con la implantación de lentes intraoculares para cirugía de cataratas e infecciones corneales secundarias al uso de lentes de contacto.

Infecciones de lentes intraoculares

10 El número de lentes intraoculares implantadas en los Estados Unidos ha crecido exponencialmente durante la última década. En la actualidad, se implantan anualmente más de 1 millón de lentes intraoculares, siendo colocadas la gran mayoría (90%) en la cámara posterior del ojo. La complicación infecciosa de la colocación de lentes intraoculares es endoftalmia y se produce aproximadamente en el 0,3% de las cirugías (3 000 casos al año). La gran mayoría son debidas a contaminación quirúrgica y tienen su inicio dentro de las 48 horas después del procedimiento.

15 Las causas más comunes de endoftalmia son estafilococos negativos a la coagulasa (principalmente *Staphylococcus epidermidis*), *Staphylococcus aureus*, *Enterococci* y *Proteus mirabilis*. Los síntomas de la afección incluyen visión borrosa, dolor ocular, cefalea, fotofobia y edema corneal. El tratamiento de la endoftalmia asociada con cirugía de cataratas incluye vitrectomía y tratamiento con terapia antibiótica sistémica y/o intravitreal. Aunque la mayoría de los casos no requiere la retirada de la lente, en casos complicados, puede verse afectada de forma permanente la agudeza visual y/o debe ser retirada la lente y reemplazada posteriormente. Un revestimiento de una lente intraocular reduciría la incidencia de endoftalmia y también reduciría el número de lentes intraoculares que requieren reemplazo, dando lugar a una menor morbilidad en pacientes con estos implantes.

20 En una realización preferente se formula 5-fluorouracilo como un revestimiento aplicado a la superficie de los componentes de la lente intraocular. El fármaco se puede aplicar de varias maneras: (a) como un revestimiento aplicado a la superficie exterior de la lente; (b) como un revestimiento aplicado a la superficie interna (luminal) de la lente; (c) como un revestimiento aplicado a toda o a parte de ambas superficies; y/o (d) incorporado en los polímeros que comprenden las lentes.

25 El revestimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco en lentes intraoculares permitirá que se alcancen localmente sobre la superficie la lente concentraciones bactericidas del fármaco, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana y posterior desarrollo de complicaciones infecciosas, mientras que se produce una exposición sistémica despreciable a los fármacos. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco, diversos vehículos poliméricos son particularmente adecuados para usar en esta realización. Son de interés particular los vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos o metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de la celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-acetato de vinilo) así como mezclas de los mismos.

30 Puesto que las lentes intraoculares se fabrican en una diversidad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño de la lente, el área de la superficie, el diseño y las partes de la lente revestidas. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco se puede calcular en función de la dosis por unidad de área (de la porción de la lente que se va a revestir), la dosis de fármaco total administrado se puede medir y se pueden determinar las concentraciones apropiadas de fármaco activo en la superficie. Independientemente del método de aplicación del fármaco a la lente intraocular, los agentes anticancerosos preferidos usados solos o en combinación, se administrarán conforme a las siguientes pautas de dosificación:

35 aplicado deberá variar en el intervalo de 1 µg a 5 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de la lente intraocular a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,01 µg a 100 µg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará doxorrubicina a la superficie de la lente intraocular en una dosis de 0,1 µg/mm² a 10 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán doxorrubicina a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie de la lente intraocular de forma que se mantenga sobre la superficie una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de doxorrubicina. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de doxorrubicina conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera doxorrubicina desde la superficie de la lente intraocular de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde

varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente, el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 a 12 semanas. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de doxorubicina (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que la doxorubicina se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que la doxorubicina se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

Utilizando mitoxantrona como otro ejemplo de una antraciclina, bien aplicada como revestimiento polimérico, incorporada en los polímeros de los que está hecha la lente intraocular, o aplicada sin un polímero vehículo, la dosis total de mitoxantrona aplicada no deberá exceder 5 mg (intervalo de 0,01 µg a 5 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicada variará en

Fluoropirimidinas. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como ejemplo, tanto si se aplica como un revestimiento polimérico, se incorpora en el polímero del que está hecha la lente intraocular, o se aplica sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada no deberá exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferente, la cantidad total de fármaco aplicado deberá variar en el intervalo de 10 µg a 25 mg. La dosis por unidad de área (es decir, la cantidad de fármaco en función del área de la superficie de la porción de la lente intraocular a la cual se aplica y/o incorpora el fármaco) deberá variar dentro del intervalo de 0,1 µg a 1 mg por mm² de área de la superficie. En una realización particularmente preferente, se aplicará 5-fluorouracilo a la superficie de la lente intraocular en una dosis de 1,0 µg/mm² a 50 µg/mm². Puesto que diferentes revestimientos poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores se utilizarán en combinación con la velocidad de liberación del fármaco desde la superficie de la lente intraocular de forma que se mantenga una concentración mínima de 10⁻⁴ a 10⁻⁷ M de 5-fluorouracilo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas por ser letales para numerosas especies de bacterias y hongos (es decir, que sean mayores de 10⁻⁴ M; aunque para algunas realizaciones serán suficientes niveles inferiores de fármaco). En una realización preferente, se libera 5-fluorouracilo desde la superficie de la lente intraocular de forma tal que la actividad antiinfecciosa se mantiene durante un periodo que varía desde varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferente el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo que varía de 1 a 12 semanas. Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que se pueden utilizar para los fines de esta invención análogos y derivados de 5-fluorouracilo (como los que se han descrito antes) con similar actividad funcional; los anteriores parámetros de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado al compararla con la del compuesto principal (por ejemplo, un compuesto que tiene el doble de potencia que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto que tiene la mitad de potencia que el 5-fluorouracilo se administra al doble de los parámetros anteriores, etc.).

(d) **Terapia de combinación.** Será fácilmente evidente a partir de las descripciones proporcionadas en el presente documento que las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-fluorouracilo) se pueden combinar con antibióticos y/o agente(s) antifúngicos tradicionales para potenciar la eficacia.

40 Infecciones corneales secundarias al uso de lentes de contacto

Las lentes de contacto se usan principalmente para la corrección de errores refractivos, pero también se usan después de cirugía de cataratas (lentes de Aphakie) y se usan lentes "vendaje" después de traumatismo corneal. Más de 24 millones de personas llevan lentes de contacto y muchas de ellas sufrirán queratitis ulcerosa originada por infección asociada a las lentes de contacto. Estas infecciones son típicamente de naturaleza bacteriana, son secundarias a lesiones/defectos corneales, y están causadas fundamentalmente por cocos Gram Positivos y *Pseudomonas aeruginosa*.

El revestimiento con fármaco de lentes de contacto es idéntico a la realización descrita antes para lentes intraoculares. Además, se pueden añadir doxorubicina, mitoxantrona, 5-fluorouracilo y/o etópósido a la solución de almacenamiento de lentes de contacto para prevenir la infección transmitida por soluciones de limpieza/almacenamiento infectadas.

Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que cualquiera de los agentes anteriormente citados, o sus derivados o análogos, se puede utilizar para crear variaciones de las composiciones anteriores sin alejarse del alcance de la invención tal como se reivindica.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

DETERMINACIÓN DE LA CIM POR EL MÉTODO DE DILUCIÓN DEL MEDIO CON MICROVALORACIÓN

A. Prueba de la CIM de diversas bacterias gram negativas y positivas

5 Las pruebas de la CIM se llevaron a cabo básicamente como se describe por Amsterdam, D. 1996. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media, páginas 52-111. En Loman, V., ed. Antibiotics in laboratory medicine, 4ª ed. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. Se probaron una diversidad de compuestos para determinar la actividad antibacteriana frente a aislados de *P. aeruginosa*, *K. neumoniae*, *E. coli*, *S. epidermidis* y *S. aureus* en la prueba de la CIM (Concentración Inhibidora Mínima) en condiciones aeróbicas usando placas de microvaloración de poliestireno de 96 pocillos (Falcon 1177) y medio de Mueller Hinton a 37 °C incubado durante 24h. (Se usó MHB para la mayoría de las pruebas salvo C721 (*S. pyogenes*), que usó medio de Todd Hewitt, y *Haemophilus influenzae*, que usó medio de prueba de Haemophilus (HTM)). Las pruebas se llevaron a cabo por triplicado. Los resultados se proporcionan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Concentraciones Inhibidoras Mínimas de agentes terapéuticos frente a bacterias gram negativas y positivas						
Cepa bacteriana	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. neumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. pyogenes</i>
	PAE/K79	ATCC13883	UB1005	ATCC25923		
	H187	C238	C498	C622	C621	C721
	tn	tn	tn	tn	tn	tn
Fármaco	Gram -	Gram -	Gram -	Gram +	Gram +	Gram +
doxorrubicina	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
mitoxantrona	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
5-fluorouracilo	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁴
metotrexato	N	10 ⁻⁶	N	10 ⁻⁵	N	10 ⁻⁶
etopósido	N	10 ⁻⁵	N	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
camptotecina	N	N	N	N	10 ⁻⁴	N
hidroxiurea	10 ⁻⁴	N	N	N	N	10 ⁻⁴
cisplatino	10 ⁻⁴	N	N	N	N	N
tubercidina	N	N	N	N	N	N
2-mercaptopurina	N	N	N	N	N	N
6-mercaptopurina	N	N	N	N	N	N
citarabina	N	N	N	N	N	N
Las actividades se dan en concentraciones molares						
tn = tipo natural						
N = sin actividad						

10

B. MIC de bacterias resistentes a antibióticos

15 Se probaron diversas concentraciones de los siguientes compuestos, mitoxantrona, cisplatino, tubercidina, metotrexato, 5-fluorouracilo, etopósido, 2-mercaptopurina, doxorrubicina, 6-mercaptopurina, camptotecina, hidroxiurea y citarabina para determinar la actividad antibacteriana frente a aislados clínicos de *S. aureus* resistente a la metilicina y un aislado clínico de *pediococcus* resistente a la vancomicina en una prueba de CIM como la descrita antes. Compuestos que mostraron inhibición del crecimiento (valor de la CIM < 1,0 x 10⁻³) incluyeron: mitoxantrona (ambas cepas), metotrexato (*pediococcus* resistente a la vancomicina), 5-fluorouracilo (ambas cepas), etopósido (ambas cepas) y 2-mercaptopurina (*pediococcus* resistente a la vancomicina).

Ejemplo 2

20 **Catéter - revestimiento por inmersión - polímero no degradable**

Se prepara una solución de revestimiento disolviendo 20 g de ChronoFlex AI 85A (CT Biomaterials) en 100 ml de DMAC:THF (40:60) a 50 °C con agitación. Una vez disuelto, la solución de polímero se enfría hasta temperatura

ambiente. Se añaden 20 mg de mitoxantrona a 2 ml de la solución de poliuretano. La solución se agita hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Se sumerge un tubo flexible de poliuretano calibre 7 French en la solución de polímero/fármaco y luego se retira. El tubo revestido se seca al aire (80 °C). La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

5 Ejemplo 3

Catéter - revestimiento por inmersión - polímero degradable

Se prepara una solución de revestimiento disolviendo 2 g de PLG (50:50) en 10 ml de diclorometano:metanol (70:30). Una vez disuelto, se añaden 20 mg de mitoxantrona a la solución de polímero. Una vez que la solución es una solución homogénea, se sumerge un tubo flexible de poliuretano calibre 7 French en la solución y luego se retira. El tubo revestido se seca al aire. La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

Ejemplo 4

Catéter - revestimiento por inmersión - fármaco solo

Se añade 1 ml de metanol a 20 mg de mitoxantrona. Se sumerge un tubo flexible de poliuretano calibre 7 French en la solución y luego se retira. El tubo revestido se seca al aire. La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

Ejemplo 5

Catéter - revestimiento por inmersión - impregnación con fármaco

Se añaden 0,6 ml de metanol a 20 mg de mitoxantrona. Se añaden lentamente 1,4 ml de DMAC. Se sumerge un tubo flexible de poliuretano calibre 7 French en la solución. Después de diversos periodos de tiempo (2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min) se retira el tubo, El tubo revestido se seca al aire (80 °C). La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

Ejemplo 6

Tubos de timpanostomía - revestimiento por inmersión - polímero no degradable

Se prepara una solución de revestimiento disolviendo 20 g de Chronoflex AI 85A (CT Biomaterials) en 100 ml de DMAC:THF (50:50) a 50 °C con agitación. Una vez disuelto, la solución de polímero se enfría hasta temperatura ambiente. Se añaden 20 mg de mitoxantrona a 2 ml de la solución de poliuretano. La solución se agita hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Se sumerge un tubo de timpanostomía de acero inoxidable en la solución de polímero/fármaco y luego se retira. El tubo revestido se seca al aire (80 °C). La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

Ejemplo 7

Catéter - revestimiento por inmersión - polímero no degradable

Se prepara una solución de revestimiento disolviendo 20 g de ChronoFlex AI 85A (CT Biomaterials) en 100 ml de THF a 50 °C con agitación. Una vez disuelto, la solución de polímero se enfría hasta temperatura ambiente. Se añaden 20 mg de etopósido a 2 ml de la solución de poliuretano. La solución se agita hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Se sumerge un tubo flexible de poliuretano calibre 7 French en la solución de polímero/fármaco y luego se retira. El tubo revestido se seca al aire (80 °C). La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

Ejemplo 8

Catéter - revestimiento por inmersión - polímero degradable

Se prepara una solución de revestimiento disolviendo 2 g de PLG (50:50) en 10 ml de diclorometano:metanol (70:30). Una vez disuelto, se añaden 20 mg de etopósido a la solución de polímero. Una vez que la solución es una solución homogénea, se sumerge un tubo flexible de poliuretano calibre 7 French en la solución y luego se retira. El tubo revestido se seca al aire. La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

Ejemplo 9

Catéter - revestimiento por inmersión - fármaco solo

Se añade 1 ml de THF a 20 mg de etopósido. Se sumerge un tubo flexible de poliuretano calibre 7 French en la solución y luego se retira. El tubo revestido se seca al aire. La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir

más el disolvente residual en el revestimiento.

Ejemplo 10

Catéter - revestimiento por inmersión - impregnación con fármaco

5 Se añaden 0,6 ml de metanol a 1,4 ml de DMAC que contiene 20 mg de etopósido. Se sumerge un tubo flexible de poliuretano calibre 7 French en la solución. Después de diversos periodos de tiempo (2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min) se retira el tubo, El tubo revestido se seca al aire (80 °C). La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

Ejemplo 11

Tubos de timpanostomía - revestimiento por inmersión - polímero no degradable

10 Se prepara una solución de revestimiento disolviendo 20 g de ChronoFlex AI 85A (CT Biomaterials) en 100 ml de DMAC:THF (50:50) a 50 °C con agitación. Una vez disuelto, la solución de polímero se enfría hasta temperatura ambiente. Se añaden 20 mg de etopósido a 2 ml de la solución de poliuretano. La solución se agita hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Se sumerge un tubo de timpanostomía de acero inoxidable en la solución de polímero/fármaco y luego se retira. El tubo revestido se seca al aire (80 °C). La muestra se seca seguidamente a vacío para reducir más el disolvente residual en el revestimiento.

15

Ejemplo 12

Unión covalente de doxorubicina a un dispositivo revestido con polímero

20 Se sumerge un trozo de tubo flexible de poliuretano calibre 7 French, con y sin una etapa de tratamiento previo con plasma de oxígeno, en una solución de poli(etileno-co-ácido acrílico) al 5% (p/p) en THF. La muestra se secó a 45 °C durante 3 horas. Se sumerge entonces el tubo flexible revestido en solución de agua:metanol (30:70) que contenía 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 20 mg/ml de doxorubicina. Después de diferentes tiempos (15 min, 30 min, 60 min, 120 min) el tubo se retira de la solución y se seca a 60 °C durante 2 horas seguido por secado a vacío durante 24 horas.

Ejemplo 13

Unión covalente de doxorubicina a una superficie de un dispositivo

25 Se sumerge un trozo de tubo flexible de poliuretano calibre 7 French que se ha sometido a una etapa de tratamiento previo con plasma de oxígeno en una solución de agua:metanol (30:70) que contenía 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 20 mg/ml de doxorubicina. Después de diferentes tiempos (15 min, 30 min, 60 min, 120 min) el tubo se retira de la solución y se seca a 60 °C durante 2 horas seguido por secado a vacío durante 24 horas.

Ejemplo 14

Impregnación de 5-fluorouracilo en un catéter de poliuretano

30 Se preparó una solución disolviendo 100 mg de 5-fluorouracilo en 20 ml de metanol anhidro. Se sumergió en esta solución durante 16 horas un tubo flexible de un catéter de poliuretano. El tubo flexible del catéter se secó a vacío a 50 °C durante 16 horas.

Ejemplo 15

Impregnación de mitoxantrona en un catéter de poliuretano

35 Se preparó una solución disolviendo 20 mg de mitoxantrona-2HCl en 20 ml de metanol anhidro. Se sumergió en esta solución durante 16 horas un tubo flexible de un catéter de poliuretano. El tubo flexible del catéter se secó a vacío a 50 °C durante 16 horas.

Ejemplo 16

Impregnación de doxorubicina en un catéter de poliuretano

40 Se preparó una solución disolviendo 20 mg de doxorubicina-HCl en 20 ml de metanol anhidro. Se sumergió en esta solución durante 16 horas un tubo flexible de un catéter de poliuretano. El tubo flexible del catéter se secó a vacío a 50 °C durante 16 horas.

Ejemplo 17**Revestimiento por inmersión de poliuretano con 5-fluorouracilo**

5 Se preparó una solución disolviendo 125 mg de 5-fluorouracilo y 2,5 g de Chronoflex AL85A (CT Biomaterials) en 50 ml de THF a 55 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. Los catéteres de poliuretano se pesaron en un extremo y se sumergieron en solución y luego se retiraron inmediatamente. Este proceso se repitió tres veces con un intervalo de 1 minuto de secado entre cada etapa de inmersión. El tubo flexible del catéter se secó a vacío a 50 °C durante 16 horas.

Ejemplo 18**Revestimiento por inmersión de poliuretano con 5-fluorouracilo y ácido palmítico**

10 Se preparó una solución disolviendo 125 mg de 5-fluorouracilo, 62,5 mg de ácido palmítico y 2,437 g de Chronoflex AL85A (CT Biomaterials) en 50 ml de THF a 55 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. Los catéteres de poliuretano se lastraron en un extremo y se sumergieron en solución y luego se retiraron inmediatamente. Este proceso se repitió tres veces con un intervalo de 1 minuto de secado entre cada etapa de inmersión. El tubo flexible del catéter se secó a vacío a 50 °C durante 16 horas.

Ejemplo 19**15 Revestimiento por inmersión de un catéter con nafion y mitoxantrona**

20 Se lastran catéteres en un extremo y se sumergen en solución de Nafion al 5% (Dupont) y luego se retiran inmediatamente. Este proceso se repitió tres veces con un intervalo de 1 minuto de secado entre cada etapa de inmersión. El tubo flexible del catéter se secó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se preparó una solución con 1 mg de mitoxantrona-2HCl en 40 ml de agua desionizada. El tubo flexible del catéter se sumergió en la solución durante 5 minutos y luego se lavó con agua desionizada y se secó a temperatura ambiente.

Ejemplo 20**Revestimiento por inmersión de un catéter con nafion y doxorubicina**

25 Se lastran catéteres en un extremo y se sumergen en solución de Nafion al 5% (Dupont) y luego se retiran inmediatamente. Este proceso se repitió tres veces con un intervalo de 1 minuto de secado entre cada etapa de inmersión. El tubo flexible del catéter se secó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se preparó una solución con 1 mg de doxorubicina-2HCl en 40 ml de agua desionizada. El tubo flexible del catéter se sumergió en la solución durante 5 minutos y luego se lavó con agua desionizada y se secó a temperatura ambiente.

Ejemplo 21**Preparación de tampón de liberación**

30 El tampón de liberación se preparó añadiendo 8,22 g de cloruro sódico, 0,32 g de fosfato sódico monobásico (monohidratado) y 2,60 g de fosfato sódico dibásico (anhidro) a un vaso de precipitados. Se añadió 1 litro de agua calidad HPLC y la solución se agitó hasta que se disolvieron las sales. Si era necesario, se ajustaba el pH de la solución hasta $\text{pH } 7,4 \pm 0,2$ usando bien NaOH 0,1 N o ácido fosfórico 0,1 N.

Ejemplo 22**35 Estudio de liberación para determinar el perfil de liberación del agente terapéutico desde un catéter**

40 Se colocó en un tubo de cultivo de 15 ml una muestra del catéter cargado con agente terapéutico. Se añadieron al tubo de cultivo 15 ml de tampón de liberación (Ejemplo 21). Se cerró herméticamente el tubo con un tapón a rosca revestido con Teflon y se colocó en un volante rotatorio en un horno a 37 °C. En diversos puntos de tiempo, se retira el tampón del tubo de cultivo y se vuelve a colocar con tampón nuevo. El tampón extraído se analiza entonces para determinar la cantidad de agente contenido en esta solución tampón.

Ejemplo 23**Análisis HPLC de agentes terapéuticos en tampón de liberación**

Se usaron las siguientes condiciones cromatográficas para cuantificar la cantidad de agente terapéutico en el medio liberado:

Agente terapéutico	Columna	Fase móvil	Caudal (ml/min)	Tiempo de ejecución (min)	Volumen de inyección (ul)	Longitud de onda de detección (nm)
5-Fluorouracilo	YMC ODS-AQ 150 x 4,6 mm, 5 um	PBS, pH 6,8	1	8	100	268
Doxorrubicina	ACE 5 (V02-742) 150 x 4 mm	CAN al 20%, metanol al 26%, PBS al 54% (pH 3,6)	1	10	10	254
Mitoxantrona	ACE 5 C18, 150 x 4 mm, 5 um	Tampón fosfato (pH 2,3)	1	4	10	658

Ejemplo 24

Efecto de ácido palmítico sobre el perfil de liberación de 5-fluorouracilo desde una película de poliuretano

5 Se preparó una solución de Chronoflex AL 85A (CT Biomaterials) al 25% (p/v) en THF. Se pesaron 50 mg de 5-fluorouracilo en cada uno de cuatro viales de centelleo de vidrio. Se añadieron a cada vial diferentes cantidades de ácido palmítico. Se añadieron 20 ml de solución de poliuretano a cada vial de centelleo. Las muestras se centrifugaron a 37 °C hasta que se hubieron disuelto todos los sólidos. Las muestras se moldearon entonces como películas usando una rasqueta de moldeo en una pieza del revestidor de liberación. Las muestras se secaron al aire y luego se secaron a vacío durante la noche. Se usó una porción de estas muestras para llevar a cabo los estudios de liberación (Ejemplo 22). La Figura 1 muestra el efecto del ácido palmítico sobre el perfil de liberación de 5-fluorouracilo.

Ejemplo 25

Prueba de difusión radial para el análisis de catéteres impregnados de fármaco frente a diversas cepas bacterianas

15 Se diluyó un cultivo bacteriano durante la noche de 1 a 5 hasta un volumen final de 5 ml en medio de Mueller Hinton nuevo. A continuación se dispersaron 100 ml del cultivo bacteriano diluido sobre placas de agar de Mueller Hinton. Se colocó un material de prueba (por ejemplo tubo flexible de un catéter) con o sin fármaco, sobre el centro de la placa. Por ejemplo, los catéteres tienen típicamente una longitud de 1 cm y aproximadamente 3 mm de diámetro (que pueden estar realizados en poliuretano, silicona u otro material adecuado) y se cargan con fármaco bien a través de un revestimiento por inmersión o mediante el uso de un revestimiento impregnado con fármaco. Las placas se incubaron a 37 °C durante 16 a 18 horas. Se midió la zona de limpieza alrededor del material de prueba (por ejemplo, la distancia desde el catéter hasta donde se inhibe el crecimiento bacteriano), lo que indica el grado de prevención de crecimiento bacteriano. Diversas cepas bacterianas que se pueden probar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, las siguientes: *E. coli* C498 UB1005, *P. aeruginosa* H187, *S. aureus* C622 ATCC 25923 y *S. epidermidis* C621.

20 Se examinaron catéteres de poliuretano de 1 cm revestidos con varias concentraciones de 5-fluorouracilo (2,5 mg/ml y 5,0 mg/ml) para determinar su efecto contra *S. aureus*. La zona de inhibición alrededor de los catéteres revestidos en una solución de 2,5 mg/ml de 5-fluorouracilo y colocados en placas de agar de Mueller Hinton como se ha descrito antes fue de 35 x 39 mm, y para los catéteres revestidos en una solución de 5,0 mg/ml de 5-fluorouracilo fue de 30 x 37 mm. Los catéteres sin fármaco no mostraron zona de inhibición. Estos resultados demuestran la eficacia de 5-fluorouracilo revestido sobre un catéter para inhibir el crecimiento de *S. aureus*.

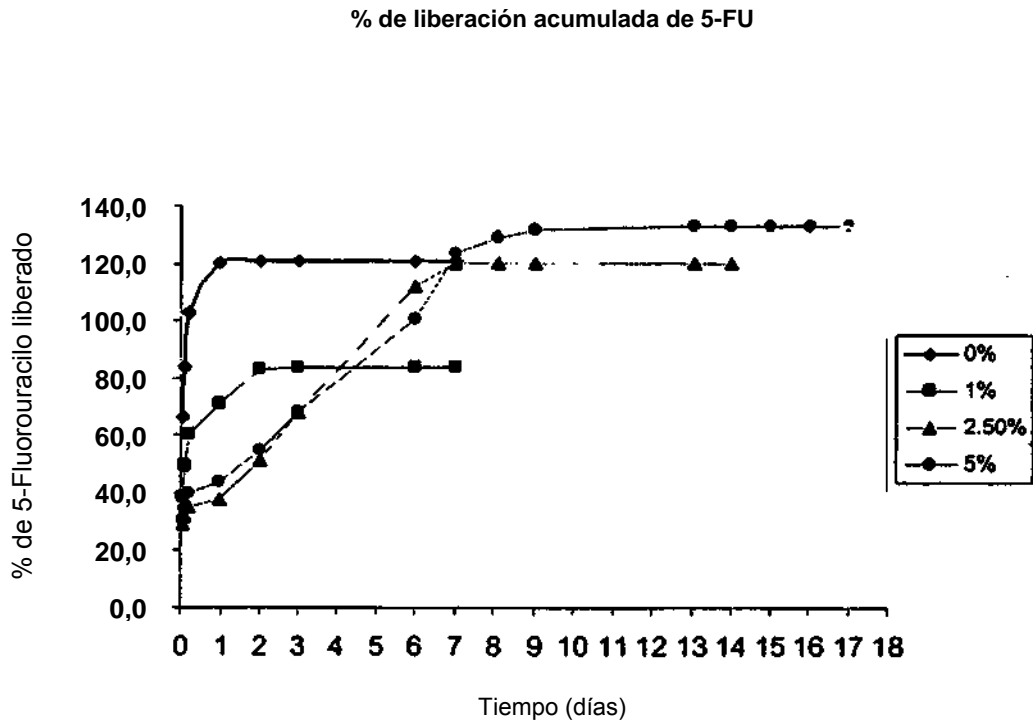
30 A partir de la descripción anterior, se apreciará que, aunque en el presente documento se han descrito realizaciones específicas de la invención con fines ilustrativos, se pueden realizar diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no queda limitada salvo por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un implante médico que libera una fluoropirimidina en una cantidad eficaz para reducir o inhibir una infección bacteriana o fúngica asociada con el implante médico, en el que la fluoropirimidina es 5-fluorouracilo o floxuridina, comprendiendo el implante de 0,1 µg a 1 mg de fluoropirimidina por mm² de área de la superficie de la porción del implante médico a la cual se aplica o incorpora la fluoropirimidina y en el que el implante médico es un tubo, un catéter venoso central insertado periféricamente, un catéter venoso central, un catéter de infusión vascular, un catéter de hemodiálisis, un catéter de diálisis peritoneal, un catéter gastrointestinal permanente crónico, un catéter genitourinario permanente crónico, un catéter urinario, un dispositivo neurológico o neuroquirúrgico, un dispositivo cardiovascular seleccionado de un puerto venoso, un puerto de infusión crónica, un marcapasos cardíaco, un desfibrilador cardioversor implantable, una prótesis valvular cardíaca y un cable para un marcapasos cardíaco, una bomba, un implante urológico, un implante ocular, un implante de oído, nariz o garganta, un dispositivo gastrointestinal, un dispositivo genitourinario, un implante oftalmológico, un implante para cirugía plástica, una sutura o un manguito de catéter.
2. El implante médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el implante médico está cubierto o revestido en su totalidad o en parte con una composición que comprende una fluoropirimidina y un polímero.
3. El implante médico de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el polímero es poliuretano.
4. El implante médico de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el polímero es un polímero derivado de la celulosa seleccionado de nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa y acetato propionato de celulosa.
5. El implante médico de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el polímero se selecciona de poliuretanos, copolímeros acrílicos o metacrílicos, polímeros derivados de la celulosa o mezclas de los mismos.
6. El implante médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente antibacteriano o antifúngico adicional.
7. El implante médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un antibiótico, un agente antifúngico, un agente antitrombótico o un agente antiagregante plaquetario.
8. El implante médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tubo es una línea arterial, un tubo endotraqueal, un tubo de traqueotomía, una sonda de alimentación, una derivación del sistema nervioso central, una derivación portosistémica, una derivación para ascitis, un tubo de timpanostomía, un tubo de drenaje, un tubo biliar, un conducto, una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación percutánea.
9. Un implante médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para reducir o inhibir una infección bacteriana o fúngica asociada con el implante médico.
10. Un método de fabricación de un implante médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende cubrir, revestir, combinar, cargar o asociar un implante médico con una fluoropirimidina o una composición que comprende una fluoropirimidina y un polímero, en el que la fluoropirimidina es una cantidad eficaz para reducir o inhibir una infección asociada con el dispositivo médico, en el que la fluoropirimidina es 5-fluorouracilo o floxuridina, en el que el implante comprende de 0,1 µg a 1 mg de fluoropirimidina por mm² de área de la superficie de la porción del implante médico a la cual se aplica o incorpora la fluoropirimidina y en el que el implante médico es un tubo, un catéter venoso central insertado periféricamente, un catéter venoso central, un catéter de infusión vascular, un catéter de hemodiálisis, un catéter de diálisis peritoneal, un catéter gastrointestinal permanente crónico, un catéter genitourinario permanente crónico, un catéter urinario, un dispositivo neurológico o neuroquirúrgico, un dispositivo cardiovascular seleccionado de un puerto venoso, un puerto de infusión crónica, un marcapasos cardíaco, un desfibrilador cardioversor implantable, una prótesis valvular cardíaca y un cable para un marcapasos cardíaco, una bomba, un implante urológico, un implante ocular, un implante de oído, nariz o garganta, un dispositivo gastrointestinal, un dispositivo genitourinario, un implante oftalmológico, un implante para cirugía plástica, una sutura o un manguito de catéter.
11. Uso de 5-fluorouracilo o floxuridina en la reducción o inhibición de infección bacteriana o fúngica asociada con un implante médico, en el que el implante médico libera el 5-fluorouracilo o la floxuridina en una cantidad eficaz para reducir o inhibir una infección bacteriana o fúngica asociada con un implante médico.
12. 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el implante médico está cubierto o revestido en su totalidad o en parte con una composición que comprende una fluoropirimidina y un polímero.
13. 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el polímero es poliuretano.
14. 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el polímero es un polímero derivado de la celulosa seleccionado de nitrocelulosa, acetato butirato de celulosa y acetato propionato de celulosa.
15. 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el polímero se selecciona de

poliuretanos, copolímeros acrílicos o metacrílicos, polímeros derivados de la celulosa o mezclas de los mismos.

- 16.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que el implante comprende de 0,1 µg a 1 mg de fluoropirimidina por mm² de área de la superficie de la porción del implante médico a la cual se aplica o incorpora la fluoropirimidina.
- 5 **17.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que el implante comprende además un agente antibacteriano o antifúngico adicional.
- 18.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que el implante comprende además un antibiótico, un agente antifúngico, un agente antitrombótico o un agente antiagregación plaquetaria.
- 10 **19.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en el que el implante médico es un catéter o tubo.
- 20.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el catéter o tubo es un catéter venoso central insertado periféricamente, un catéter de acceso vascular, un catéter venoso central, un catéter de infusión vascular, un catéter de hemodiálisis, un catéter de diálisis peritoneal, un catéter gastrointestinal permanente crónico, un catéter genitourinario permanente crónico, un catéter urinario, una línea arterial, un tubo endotraqueal, un tubo de traqueotomía, una sonda de alimentación, una derivación del sistema nervioso central, una derivación portosistémica, una derivación para ascitis, un tubo de timpanostomía, un tubo de drenaje, un tubo biliar, un conducto, una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación percutánea.
- 15 **21.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en el que el implante médico es un implante ortopédico.
- 22.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en el que el implante médico es un dispositivo neurológico o neuroquirúrgico.
- 23.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en el que el implante médico es un dispositivo cardiovascular.
- 20 **24.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el dispositivo cardiovascular es un puerto venoso, un puerto de infusión crónica, un marcapasos cardíaco, un desfibrilador cardioversor implantable, una prótesis valvular o un cable de marcapasos cardíaco.
- 25.** 5-fluorouracilo o floxuridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en el que el implante médico es una bomba, un injerto vascular, un implante urológico, un implante ocular, un implante de oído, nariz o garganta, un dispositivo gastrointestinal, un dispositivo genitourinario, un implante oftalmológico, un implante para cirugía plástica o un manguito de un catéter.
- 30



Efecto del ácido palmítico sobre el perfil de liberación de 5-fluorouracilo desde una muestra de poliuretano

Figura 1