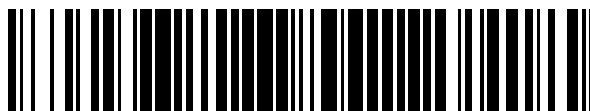


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 827**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03786836 .1**

96 Fecha de presentación: **18.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1572154**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **Dispositivos médicos que emplean polímeros novedosos**

30 Prioridad:
18.11.2002 US 427476 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

73 Titular/es:
**Rutgers, The State University of New Jersey
Old Queens Building Somerset and George
Streets
New Brunswick, NJ 08903, US**

72 Inventor/es:
GIROUX, Karen J.

74 Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

ES 2 377 827 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

Dispositivos médicos que emplean polímeros novedosos.

Antecedentes de la invención

5 La administración dirigida de compuestos terapéuticos es sumamente deseable en muchas aplicaciones médicas y veterinarias. La capacidad para administrar de manera segura y eficaz un compuesto terapéutico a una ubicación específica permitiría la administración del compuesto o compuestos terapéuticos directamente al sitio de tratamiento mientras que se minimiza cualquier posible efecto secundario asociado con la administración sistémica del fármaco.

10 La administración específica de sitio de un compuesto o compuestos terapéuticos es deseable para el tratamiento de muchos estados diferentes, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento de cánceres; enfermedades cardiovasculares; estados vasculares; trastornos ortopédicos; trastornos dentales; heridas; enfermedades autoinmunitarias, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide; trastornos gastrointestinales; e incluso para la administración dirigida de secuencias de ácido nucleico y proteínas. Además, dispositivos médicos y veterinarios, incluyendo endoprótesis, tales como, por ejemplo, endoprótesis vasculares coronarias y endoprótesis vasculares periféricas; injertos vasculares; implantes ortopédicos, tales como, por ejemplo, implantes de cadera y rodilla; dispositivos usados en aplicaciones quirúrgicas y curación de heridas, tales como, por ejemplo, suturas, mallas quirúrgicas, vendajes y otros productos de cierre mecánico de heridas; y otros tipos de dispositivos médicos y veterinarios implantados en el cuerpo de seres humanos y animales, frecuentemente inducen o están asociados con inflamación, hinchazón, infección, hiperproliferación de tejidos adyacentes, formación de una cápsula o granuloma o fibroma que rodea al implante (también conocido como respuesta de cuerpo extraño) y/o dolor en el receptor. Son deseables dispositivos y métodos que reducen estas y otras respuestas patológicas para aumentar la eficacia y seguridad del dispositivo médico o veterinario implantado.

25 Una forma de administración de fármacos implica el uso de polímeros. El uso de polímeros para la administración de fármacos comenzó en la década de 1960 con formulaciones orales de liberación controlada que implicaban el recubrimiento de comprimidos, partículas o moléculas de fármacos con materiales poliméricos biodegradables no terapéuticos que se descomponían liberando el fármaco recubierto. Desde entonces, se han desarrollado polímeros que contienen compuestos terapéuticos que están mezclados o son colgantes con respecto al esqueleto del polímero. En el enfoque de mezcla, los compuestos terapéuticos se mezclan con los polímeros antes de que los polímeros se endurezcan o gelifiquen. En el enfoque colgante, los compuestos terapéuticos se unen a los esqueletos de los polímeros usando enlaces tales como, por ejemplo, enlaces enzimáticos, químicos, covalentes o electrostáticos. Desafortunadamente, tales tipos de sistemas de administración de fármacos poliméricos biodegradables no son deseables debido a características tales como inducción de inflamación y/o respuesta del huésped en el sitio de administración, potencia baja y/o impredecible, productos de descomposición impredecibles, velocidades de liberación que no son de orden cero y efectos de estallido, es decir, puntas iniciales de administración de fármacos.

35 En el caso de dispositivos médicos y veterinarios, es deseable recubrir los dispositivos con recubrimientos poliméricos biocompatibles u otras tecnologías de superficie para reducir la inflamación, hinchazón, infección, hiperproliferación de tejidos adyacentes, respuesta de cuerpo extraño y/o dolor. Tales recubrimientos y tecnologías de superficie han sido hasta la fecha normalmente no biodegradables, debido a la naturaleza sumamente inflamatoria e impredecible de los recubrimientos poliméricos biodegradables descritos anteriormente. Los dispositivos recubiertos con un recubrimiento no biodegradable no son ventajosos porque los polímeros pueden experimentar fatiga con el tiempo y exfoliarse, lo que podría tener resultados catastróficos en ciertas situaciones, tales como, por ejemplo, en el caso de una endoprótesis recubierta que experimenta un acontecimiento de exfoliación a medida que la endoprótesis se somete a ciclos de muchos latidos en una arteria coronaria. Por tanto, queda claro que son deseables dispositivos recubiertos con un recubrimiento que se degrada dejando un dispositivo desnudo, tal como, por ejemplo, una endoprótesis recubierta con polímero biodegradable, en los que el recubrimiento se erosiona y deja una endoprótesis de metal desnuda. Otros efectos secundarios perjudiciales asociados con recubrimientos poliméricos biocompatibles y tecnologías de superficie incluyen, por ejemplo, inflexibilidad, complejidad, capacidad de carga y duración de la administración.

50 Como tal, queda claro que sigue habiendo una necesidad en la técnica de dispositivos médicos, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que comprendan polímeros biodegradables que eviten las desventajas tratadas anteriormente.

El documento WO 02/056790 se refiere a prótesis lumbales con administración controlada de sustancias. El documento US 6.395.021 describe endoprótesis para un lumen abieto dentro de un conducto corporal. El documento US 2002/0028243 describe dispositivos y material de matriz de proteína.

55 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una endoprótesis que comprenden un polímero o polímeros que pueden descomponerse (por ejemplo, incluyendo hidrolizarse) en el medio fisiológico formando un agente activo o agentes

activos en condiciones fisiológicas.

5 El objeto de la invención se logra mediante una endoprótesis que tiene al menos una superficie, que comprende: un primer polímero en la totalidad o una parte de la superficie, en la que el polímero comprende a) un primer agente activo seleccionado del grupo que consiste en: ácido salicílico, diflunisal y metotrexato que se incorpora en el esqueleto del polímero, y que se disocia del polímero tras la hidrólisis; y b) un segundo agente activo seleccionado de paclitaxel y rapamicina que se disocia del primer polímero tras la hidrólisis.

Se exponen realizaciones adicionales de la invención en las subreivindicaciones 2 a 8.

Breve descripción de los dibujos

10 Otras ventajas de la presente invención se apreciarán fácilmente cuando la misma se entienda mejor en referencia a la siguiente descripción detallada cuando se considera conjuntamente con los dibujos adjuntos en los que:

15 La figura 1 es una ilustración que muestra el proceso de microencapsulación de Southern Research mediante el cual un fármaco, polímero y dispersión de disolvente de polímero se añade a una mezcla de agua/tensioactivo agitada mecánicamente para formar una emulsión de microgotas que entonces se extrae con agua para eliminar el disolvente y formar microcápsulas o microesferas endurecidas para su recogida mediante centrifugación, filtración o similar.

La figura 2 es una ilustración de varios portadores de tipo aguja hueca 12 para su uso en la invención.

La figura 3 es una ilustración de la colocación de microgránulos, "biobalas" o semillas 10 de la invención dentro de la cámara o cavidad hueca de un portador de tipo aguja bioerosionable.

20 La figura 4 es una ilustración de la posible estructuración de capas de recubrimientos, en la que una o más de estas capas contienen un fármaco polimerizado, para dispositivos médicos y veterinarios implantables. (a) Recubrimiento de una única capa. (b) Recubrimiento de múltiples capas en el que las capas pueden tener diferentes composiciones y propiedades físicas, incluyendo grosor, y en el que la(s) capa(s) superior(es) no comprende(n) el fármaco polimerizado y la(s) capa(s) inferior(es) comprende(n) un fármaco polimerizado. (c) Recubrimiento bicapa en el que las capas superior e inferior comprenden fármacos polimerizados con diferentes composiciones.

25 La figura 5 es un diagrama que muestra la dureza de recubrimientos de ácido salicílico polimerizado sobre acero inoxidable, tal como se mide en la prueba ASTM para la dureza al lápiz.

La figura 6 es un diagrama que muestra la flexibilidad de recubrimientos de ácido salicílico polimerizado sobre acero inoxidable, tal como se mide en la prueba ASTM usando un mandril cónico.

30 La figura 7 es un diagrama que muestra la adhesión entre recubrimientos de ácido salicílico polimerizado y acero inoxidable, tal como se mide en la prueba ASTM para la adhesión.

La figura 8A es un gráfico que muestra la velocidad de generación de ácido salicílico mediante la bioerosión de un recubrimiento de ácido salicílico polimerizado.

La figura 8B es un gráfico que muestra la masa acumulativa de ácido salicílico generado mediante la bioerosión de un recubrimiento de ácido salicílico polimerizado.

35 La figura 9A es un gráfico que muestra las masas acumulativas en una disolución de baño de PBS que resulta de la generación simultánea de ácido salicílico mediante la bioerosión de un recubrimiento de ácido salicílico polimerizado (PX510) y la liberación de paclitaxel a partir de ese recubrimiento.

40 La figura 9B es un gráfico que muestra las masas acumulativas en una disolución de baño de PBS que resulta de la generación simultánea de ácido salicílico mediante la bioerosión de un recubrimiento de ácido salicílico polimerizado (PX749) y la liberación de paclitaxel a partir de ese recubrimiento.

La figura 10 es un diagrama que muestra la temperatura de transición vítrea, el módulo de tracción, la resistencia al estiramiento y el alargamiento final de ácido salicílico polimerizado.

45 La figura 11 es un gráfico que muestra las masas acumulativas en una disolución de baño de PBS con etanol al 25% que resulta de la generación simultánea de ácido salicílico mediante la bioerosión de un recubrimiento de ácido salicílico polimerizado y la liberación de sirolimús a partir de ese recubrimiento.

La figura 12 es un diagrama que muestra cambios en el peso molecular, dureza, flexibilidad y adhesión para recubrimientos de ácido salicílico polimerizado sobre acero inoxidable tratado con irradiación gamma o haz de electrones en relación con recubrimientos no tratados similares.

50 La figura 13A es un gráfico que muestra la velocidad de generación de ácido salicílico mediante la bioerosión de un recubrimiento de ácido salicílico polimerizado tratado con haz de electrones y no tratado.

- La figura 13B es un gráfico que muestra la masa acumulativa de ácido salicílico generado mediante la bioerosión de un recubrimiento de ácido salicílico polimerizado tratado con haz de electrones y no tratado.
- 5 La figura 14 es un gráfico que muestra la elución de diflunisal y polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PX242 20-53) en μg a lo largo del tiempo (días). Los rombos y cuadrados representan dos réplicas de probetas recubiertas con poli-diflunisal.
- La figura 15 es un gráfico que muestra la elución de diflunisal y de polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PX242 20-53) en porcentaje de diflunisal a lo largo del tiempo (días). Los rombos y cuadrados representan dos réplicas de probetas recubiertas con poli-diflunisal.
- 10 La figura 16 es un gráfico que muestra la erosión de polímero de anhídrido poli-salicílico (PolyAspirin I) y de polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II) en porcentaje acumulativo generado a lo largo del tiempo.
- La figura 17 es un gráfico que muestra el perfil de erosión para un polímero de anhídrido poli-salicílico (PolyAspirin I).
- La figura 18 es un gráfico que muestra el perfil de erosión para un polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II).
- 15 La figura 19 es un gráfico que muestra el efecto del peso molecular sobre la erosión de polímeros de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II) de diferentes pesos moleculares en diflunisal acumulativo generado a lo largo del tiempo.
- La figura 20 es un gráfico que muestra la optimización de las propiedades mecánicas del polímero de anhídrido poli-salicílico (PolyAspirin I) y del polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II) en T_g ($^{\circ}\text{C}$) con respecto al "número de átomos de carbono en el conector"
- 20 La figura 21 es un diagrama que muestra el termoanálisis del polímero de anhídrido poli-salicílico (PolyAspirin I) y del polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II), incluyendo T_g , carga de rotura, alargamiento a la rotura y tenacidad.
- La figura 22 es un diagrama que muestra las propiedades de dureza, flexibilidad y adhesión del polímero de anhídrido poli-salicílico (PolyAspirin I) y del polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II).
- 25 La figura 23 es un diagrama que muestra las propiedades de dureza, flexibilidad y adhesión del polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II) y el polímero de anhídrido de poli-diflunisal mezclado con paclitaxel.
- La figura 24 es un gráfico que muestra la erosión del polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II) y el polímero de anhídrido de poli-diflunisal mezclado con paclitaxel en porcentaje acumulativo de diflunisal generado y porcentaje acumulativo de paclitaxel generado a lo largo del tiempo.
- 30 La figura 25 es un gráfico que muestra la erosión del polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II) esterilizado o no tratado en porcentaje acumulativo generado a lo largo del tiempo.
- La figura 26 es un diagrama que muestra las propiedades de dureza, flexibilidad y adhesión del polímero de anhídrido poli-salicílico (PolyAspirin I) y del polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II) con irradiación γ .
- 35 La figura 27 es un diagrama que muestra las propiedades de dureza, flexibilidad y adhesión del polímero de anhídrido poli-salicílico (PolyAspirin I) y del polímero de anhídrido de poli-diflunisal (PolyAspirin II) tras la esterilización con haz de electrones.
- La figura 28 es un gráfico que ilustra la cinética de generación de AINE para PolyAspirin I (I), PolyAspirin II (II) y PolyAspirin III (III).
- 40 La figura 29 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis bien desplegada en la DAI de 2P 315 con crecimiento concéntrico de la neointima que consiste en crecimiento de células de músculo liso con proteoglicanos.
- La figura 30 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis desplegada en la CJ1 de 2P 315; puede observarse mala aposición extensa de los sostenes de endoprótesis con necrosis de la media subyacente; las secciones distales son peores. Hay una deposición de plaquetas/fibrina de moderada a grave alrededor de los sostenes de endoprótesis con inflamación y hemorragia.
- 45 La figura 31 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis bien desplegada en la ACD de 2P 315 con crecimiento concéntrico de la neointima que consiste en células de músculo liso, colágeno y proteoglicanos.
- 50 La figura 32 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de DAI de 2P 316 que presenta

crecimiento concéntrico de la neointima con granulomas alrededor de los sostenes de endoprótesis. Puede observarse una acumulación de fibrina de leve a moderada.

5 La figura 33 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis mal desplegada en la ACD de 2P 316 con mala aposición grave; puede observarse necrosis médica con deposición de fibrina de moderada a grave con hemorragia.

La figura 34 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de DAI de 2P 339 que presenta mala aposición con crecimiento mínimo de la neointima; la sección media se despliega a lo largo de una rama de un vaso y hay necrosis con hemorragia y fibrina extensa y reacciones de células gigantes alrededor de los sostenes de endoprótesis.

10 La figura 35 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de CJI de 2P 339 que está bien expandida; puede observarse crecimiento concéntrico de la neointima de músculo liso y proteoglicanos. Los sostenes de la endoprótesis muestran una deposición de fibrina de moderada a grave mientras que la inflamación es mínima.

15 La figura 36 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de ACD de 2P 339 que está bien desplegada y presenta crecimiento concéntrico de la neointima que consiste en células de músculo liso y proteoglicanos.

20 La figura 37 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis desnuda de control recogida a los 7 días; los sostenes están bien expandidos y el lumen es ampliamente patente. La vista a gran aumento de la derecha muestra una neointima de en su mayor parte fibrina (flecha) con unas cuantas células inflamatorias y de músculo liso.

La figura 38 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de arteria iliaca de conejo recubierta con PolyAspirin I (recubrimiento delgado). Los sostenes están bien expandidos y el lumen es ampliamente patente. La vista a gran aumento de la derecha muestra una neointima que consiste en fibrina (flecha), algunas células lisas y proteoglicano.

25 La figura 39 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de arteria iliaca de conejo recubierta con una PolyAspirin I (recubrimiento grueso). Los sostenes están bien expandidos y el lumen es ampliamente patente. La vista a gran aumento muestra una neointima que consiste en fibrina, células de músculo liso, proteoglicano y células inflamatorias crónicas y agudas.

30 La figura 40 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de arteria iliaca de conejo recubierta con PolyAspirin II. Los sostenes están bien expandidos y el lumen es ampliamente patente. Una neointima delgada apenas cubre un sostén de endoprótesis y pueden observarse unas cuantas células inflamatorias y células de músculo liso en la periferia del sostén.

35 La figura 41 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de acero desnuda de control desplegada en la arteria iliaca de conejo durante 28 días. Los sostenes están bien expandidos y el lumen es ampliamente patente. La respuesta de la neointima es nominal y la curación es casi completa. La vista a gran aumento muestra una neointima engrosada que consiste en su mayor parte en células de músculo liso y proteoglicanos.

40 La figura 42 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de acero inoxidable cargada con PolyAspirin I desplegada en la arteria iliaca de conejo durante 28 días. Los sostenes están bien expandidos y el lumen es ampliamente patente. La respuesta de la neointima es nominal y la curación es casi completa. La vista a gran aumento muestra una neointima engrosada que consiste en su mayor parte en células de músculo liso y proteoglicanos.

45 La figura 43 muestra una fotografía de microscopía óptica de una endoprótesis de acero inoxidable recubierta con PolyAspirin II desplegada en la arteria iliaca de conejo durante 28 días. Los sostenes están bien expandidos y el lumen es ampliamente patente. Se observa un conjunto de células gigantes que contienen fragmentos de tinción grisácea del polímero con aspecto espumoso y un fragmento de polímero alrededor de un sostén de endoprótesis. La neointima está bien curada consistiendo en su mayor parte en células de músculo liso y proteoglicanos.

La figura 44 (a-b) es una micrografía electrónica de barrido (MEB) de una endoprótesis recubierta con polímero (PX184-55-80) según la presente invención.

50 La figura 45 (a-b) es una micrografía electrónica de barrido (MEB) de una endoprótesis recubierta con polímero (PX990-63-57) según la presente invención.

La figura 46 (a-b) es una micrografía electrónica de barrido (MEB) de una endoprótesis recubierta con polímero (PX727-63-25) según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona una endoprótesis que tiene al menos una superficie, que comprende un primer polímero en la totalidad o una parte de la superficie, en la que el polímero puede descomponerse (por ejemplo, incluyendo hidrolizarse) en el formando un primer agente activo en condiciones fisiológicas. La endoprótesis comprende un polímero que comprende al menos un agente activo, en la que el agente o agentes activos se incorporan en el esqueleto del polímero.

También se proporciona un método para administrar un agente activo a una superficie interna de una vena o una arteria.

10 Los polímeros, las endoprótesis, las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento pueden diseñarse para reflejar ventajas tales como, por ejemplo, la capacidad para administrar una alta potencia o concentración de fármaco en peso si se desea; una liberación en casi "orden cero" a lo largo de periodos cortos o largos si se desea; facilidad de fabricación en recubrimientos, fibras, microesferas, microgránulos, etc.; pocas o ninguna prueba de "efecto de estallido" o punta inicial de fármaco; productos de descomposición predecibles; múltiples vías de administración; y administración localizada para lograr una eficacia mejorada y efectos secundarios reducidos. Además, la endoprótesis proporcionada en el presente documento puede diseñarse de manera que no induzca una respuesta inflamatoria cuando se administra o se implanta dentro de un huésped.

20 Una ventaja de la presente invención es que puede usarse para controlar la aparición y evolución de estados fisiológicos adversos en el sitio de un dispositivo médico o método de tratamiento. Una aplicación dirigida del tratamiento farmacéutico evita la necesidad de una administración general (es decir, "de todo el cuerpo" u oral) de los compuestos terapéuticos necesarios. Por consiguiente, tal aplicación dirigida de compuestos terapéuticos proporciona un alivio más rápido, más dirigido de los estados adversos mientras que se minimizan los efectos secundarios de la administración de los compuestos terapéuticos.

Definiciones

25 Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa lo contrario:

El artículo "un/o" y "una" tal como se usa en el presente documento se refiere a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

30 Tal como se usa en el presente documento, "agente activo" se refiere a una sustancia que tiene un efecto fisiológico cuando está presente en un sistema vivo. Un "efecto fisiológico" puede ser, por ejemplo, cualquier efecto sobre el funcionamiento de un organismo, tal como, por ejemplo, una alteración de la función normal, una alteración de la función anómala y/o una restauración de la función normal. Un efecto fisiológico puede incluir la unión a una biomolécula (es decir, ADN, proteína, hidrato de carbono, lípido), la inhibición de la actividad enzimática y el secuestro de cofactores de molécula pequeña (es decir, iones metálicos, aminoácidos). Un agente activo puede ser un fármaco o compuesto terapéutico, por ejemplo, un compuesto o precursor de un compuesto usado para tratar un estado médico o enfermedad específica.

Tal como se usa en el presente documento, "administrar un agente activo cerca del sitio" significa aplicar el agente próximo al sitio, de modo que el agente puede producir el efecto terapéutico deseado o establecido (por ejemplo, reducir la resorción ósea en el sitio).

40 Alquilo, alcoxilo, etc. indican grupos tanto lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca sólo el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo".

45 El término "aminoácido" comprende los residuos de los aminoácidos naturales (por ejemplo Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val) en forma D o L, así como aminoácidos no naturales (por ejemplo fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, hidroxiprolina, gamma-carboxiglutamato; ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, citrulina, α -metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, y terc-butilglicina). El término también comprende aminoácidos naturales y no naturales que llevan un grupo protector de amino convencional (por ejemplo acetilo o benciloxicarbonilo), así como aminoácidos naturales y no naturales protegidos en el termino carboxilo terminal (por ejemplo como un alquilo (C₁-C₆), éster fenílico o bencilico o amida; o como una α -metilbencilamida). Otros grupos protectores de amino y carboxilo adecuado los conocen los expertos en la técnica (véase por ejemplo, Greene, T.W.; Wutz, P.G.M. "Protecting Groups in Organic Synthesis" segunda edición, 1991, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc., y referencias citadas en el mismo).

55 Tal como se usa en el presente documento, un agente está "agregado" a un polímero cuando el agente está unido al polímero como una cadena lateral o un grupo lateral, pero no es parte del esqueleto del polímero. Preferiblemente,

el agente está unido al polímero a través de un enlace que es adecuado para liberar el agente cuando el polímero se administra según los métodos de la invención. Por ejemplo, el agente puede unirse convenientemente a un polímero a través de un enlace hidrolizable tal como un enlace éster o anhídrido.

5 Arilo indica un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico orto-fusionado que tiene de aproximadamente nueve a diez átomos de anillo en el que al menos un anillo es aromático.

10 Tal como se usa en el presente documento, un agente o grupo funcional está “asociado” con el polímero mediante integración directa, lineal (es decir, unido químicamente) en el esqueleto del polímero, unión química al esqueleto del polímero como una cadena lateral o un grupo lateral, pero no como parte del esqueleto del polímero, unión electrostática al esqueleto del polímero, enlace al esqueleto del polímero mediante un grupo de enlace, unión colgante (es decir, un ramal del esqueleto del polímero, ni oligomérico ni polimérico) al esqueleto del polímero, o unión a uno o ambos extremos de la cadena de polímero. La asociación usada dependerá de las características funcionales (por ejemplo, el número y tipo de grupos reactivos) del grupo funcional.

Una sustancia se dice que es “biocompatible” cuando tiene las propiedades de ser compatible con un sistema vivo, no es tóxico para el sistema vivo y no provoca una reacción inmunológica en el sistema vivo.

15 Una sustancia se dice que es “biodegradable” cuando puede descomponerse en componentes más pequeños que su estructura y tamaño originales cuando está presente en un sistema vivo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “dispersado por la matriz de polímero” significa que un agente terapéutico está ubicado dentro de la matriz de un polímero de manera que puede liberarse de una forma controlada dentro del cuerpo. Preferiblemente, la matriz de polímero comprende un polímero biodegradable.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “disociarse” indica que una sustancia se descompone en partes más pequeñas. Las partes disociadas más pequeñas del todo no disociado original pueden ser químicamente idénticas al todo no disociado o pueden ser químicamente diferentes al todo no disociado. Los productos de disociación químicamente diferentes pueden ser heterogéneos u homogéneos con respecto a cualquiera o ambos de las propiedades químicas y el tamaño. Los productos de disociación pueden tener también la propiedad de poder recombinarse y crear el todo no disociado original, o pueden estar disociados permanentemente. La disociación puede producirse espontáneamente, como una propiedad inherente del todo no disociado, o la disociación puede producirse como resultado de un proceso físico o químico, tal como hidrólisis del todo no disociado.

25 La expresión enlace éster significa $-OC(=O)-$ o $-C(=O)O-$; la expresión enlace tioéster significa $-SC(=O)-$ o $-C(=O)S-$; y la expresión enlace amida significa $-N(R)C(=O)-$ o $-C(=O)N(R)-$, en los que cada R es un radical orgánico adecuado, tal como, por ejemplo, hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6)alquilo(C_1-C_6), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C_1-C_6) o heteroarilalquilo(C_1-C_6). La expresión enlace uretano o carbamato significa $-OC(=O)N(R)-$ o $-N(R)C(=O)O-$, en los que cada R es un radical orgánico adecuado, tal como, por ejemplo, hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6)alquilo(C_1-C_6), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C_1-C_6) o heteroarilalquilo(C_1-C_6), y la expresión enlace carbonato significa $-OC(=O)O-$.

30 La expresión “formar dando” incluye dentro de su significado que un polímero, compuesto y/o composición de la invención puede configurarse físicamente dando diversas formas, geometrías, estructuras y configuraciones incluyendo, pero sin limitarse a, una película, fibra, varilla, muelle, hélice, gancho, cono, microgránulo, comprimido, tubo (liso o ranurado), disco, membrana, micropartícula, nanopartícula, “biobala” (es decir, con forma de bala), semilla (es decir, semillas dirigidas o con forma de bala).

35 Un “grupo funcional” tal como se usa en la presente invención es un resto químico que puede incorporarse en un polímero, por ejemplo, en un enlace éster, tioéster, uretano, carbamato, carbonato o amida de un polímero (tal como se trata en detalle a continuación), de manera que, tras la hidrólisis del polímero o mediante acción enzimática (por ejemplo, mediante la acción de una o más esterasas) sobre el polímero, se obtiene el agente terapéutico. Estos grupos pueden ser independientemente un grupo hidroxilo ($-OH$), un grupo mercapto ($-SW$), un grupo amina ($-NHR$) o un ácido carboxílico ($-COOH$).

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “curación” significa la reparación de un defecto o estado o condición no normal. La curación puede ser la restauración a la salud normal o el proceso de un regreso a la salud.

40 Heteroarilo abarca un radical unido mediante un carbono de anillo de un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos de anillo que consisten en carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno del grupo que consiste en oxígeno no de peróxido, azufre y N(X) en el que X está ausente o es H, O, alquilo(C_1-C_6), fenilo o bencilo, así como un radical de un heterociclo bicíclico orto-fusionado de aproximadamente ocho a diez átomos de anillo derivado del mismo, particularmente un benzoderivado o un derivado mediante fusión de un dirradical propileno, trimetileno o tetrametileno al mismo.

55 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “tejido duro” incluye tejido que se ha mineralizado, tal

como, por ejemplo, hueso, cartílago o ambos.

El término "huésped" incluye animales y plantas, tales como, por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano. Un huésped puede ser también un "paciente".

5 Para los fines de la presente invención, mediante "fármaco de bajo peso molecular" pretende incluirse cualquier compuesto con un grupo ácido carboxílico y al menos un grupo amina, tiol, alcohol o fenol dentro de su estructura, en el que el compuesto tiene una actividad farmacológica demostrada y un peso molecular de aproximadamente 1000 daltons o menos.

10 Un "dispositivo médico" es un dispositivo terapéutico, tal como, por ejemplo, un "implante médico", que se usa específicamente para un fin médicamente relacionado. Por ejemplo, un tornillo óseo es tanto un dispositivo médico como un implante médico.

15 El término "péptido" describe una secuencia de 2 a 35 aminoácidos (por ejemplo tal como se definió anteriormente en el presente documento) o residuos de peptidilo. La secuencia puede ser lineal o cíclica. Por ejemplo, puede prepararse un péptido cíclico o puede resultar de la formación de puentes disulfuro entre dos residuos de cisteína en una secuencia. Preferiblemente, un péptido comprende de 3 a 20, o de 5 a 15 aminoácidos. Pueden prepararse derivados de péptidos tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses números 4.612.302; 4.853.371; y 4.684.620, o tal como se describe en los ejemplos más adelante en el presente documento. Las secuencias de péptidos específicamente mencionadas en el presente documento se escriben con el extremo amino terminal a la izquierda y el extremo carboxilo terminal a la derecha.

20 Tal como se usa en el presente documento, "condiciones fisiológicas" son las condiciones en un entorno o sistema fisiológico, tal como, por ejemplo, dentro de un mamífero, tal como un ser humano. Las condiciones fisiológicas pueden ser "condiciones fisiológicas normales" tales como condiciones encontradas en un paciente sano, normal, o "condiciones fisiológicas anómalas" tales como condiciones encontradas en un paciente no sano, enfermo o lesionado. Pueden encontrarse condiciones fisiológicas, por ejemplo, dentro de un mamífero, o en la superficie de un mamífero, tal como, por ejemplo, en el pelo o la piel de un mamífero.

25 Tal como se usa en la presente invención, una "camisa" es una conformación física de una sustancia en la que la sustancia se sitúa adyacente a y se ajusta alrededor de la parte exterior de una sustancia separada, tal como, por ejemplo, un dispositivo médico o terapéutico. Por ejemplo, un recubrimiento de plástico que rodea a una varilla de metal puede considerarse que es una camisa alrededor de esa varilla de metal. Para el fin de la presente invención, una camisa puede también situarse adyacente a una sustancia separada sin encerrar completamente la superficie exterior de la sustancia separada. En la presente invención, puede usarse una camisa para describir una sustancia que se forma dando, por ejemplo, un recubrimiento, una película, un revestimiento, una envoltura, un tubo, un manguito o un gel formado que rodea parcial o completamente a la sustancia separada, tal como, por ejemplo, un dispositivo médico.

35 Tal como se usa en el presente documento, una sustancia se dice que es sólida cuando tiene tres dimensiones y tiene las propiedades de un sólido, es decir, no es un líquido o gas. Por ejemplo, se considera que un trozo de papel, una varilla de metal y una aguja de acero son todos sólidos tal como se usa el término en la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, una sustancia es un "semisólido" cuando tiene propiedades de un sólido, pero también tiene algunas de las propiedades de un líquido, es decir, es fácilmente deformable mediante acción química o física. Por ejemplo, un gel y una arcilla son semisólidos según el uso del término en la presente invención.

40 Un "agente terapéutico" es un "agente activo" que ayuda en la prevención o el tratamiento de un estado o caso no deseado en un sistema vivo.

45 Un "dispositivo terapéutico" se define en el presente documento como cualquier dispositivo que ayuda en la prevención o el tratamiento de un estado o caso no deseado en un sistema vivo. Un dispositivo terapéutico que se coloca o bien temporal o bien permanentemente o bien parcial o bien completamente dentro de un sistema vivo puede denominarse también "implante terapéutico". Tal como se usa en el presente documento, un dispositivo terapéutico funcional puede estar compuesto por más de un dispositivo terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, administrar un agente "a o cerca del tejido" significa administrar el agente de modo que está en contacto directo con el tejido o administrar el agente a una ubicación próxima al tejido, de modo que el agente puede producir el efecto terapéutico deseado o establecido.

50 Un "dispositivo veterinario" es un dispositivo que se usa específicamente para un fin médicamente relacionado en un animal.

Polímeros

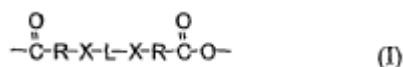
55 Un polímero de la invención puede ser cualquier polímero adecuado para administrar un agente activo al paciente, tal como, por ejemplo, un polímero biocompatible y biodegradable que puede liberar al menos un agente activo tras la degradación y/o la hidrólisis del polímero en condiciones fisiológicas.

Los polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros que tienen un esqueleto polimérico que se une a un agente o agentes activos dando sistemas de administración de fármacos poliméricos. Tales polímeros incorporan de manera única el agente o agentes activos como componente estructural de repetición del esqueleto del polímero, que se desarrolla usando enlaces hidrolizables tales como ésteres, tioésteres, amidas, uretanos, carbamatos y carbonatos en contraposición a enlaces por radicales o alifáticos. Una vez colocado en el cuerpo de un huésped, tal como, por ejemplo, un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano, el polímero se descompone a lo largo del tiempo y el agente activo se libera. En una realización, un polímero adecuado se degrada a lo largo de un periodo controlado de tiempo produciendo niveles localizados, relativamente altos del agente o agentes activos, lo que permite efectos terapéuticos potenciados mientras que se minimizan los efectos secundarios en comparación con la administración sistémica de fármacos.

En una realización, un polímero adecuado es biocompatible, biodegradable y demuestra solubilidad y procesabilidad favorables, así como propiedades de degradación adecuadas para el uso deseado. En una realización de la invención, el agente activo se libera a lo largo del tiempo a medida que el polímero se hidroliza en condiciones fisiológicas, proporcionando una formulación de liberación extendida que proporciona una fuente constante de la sustancia terapéutica durante un periodo extendido de tiempo.

Los polímeros adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, poliésteres, tales como, por ejemplo, poli(éster-ésteres) y poli(éster-carbonatos); poliamidas; y polianhídridos, tales como poli(anhídrido-ésteres) y poli(azo-anhídridos), y se describen en, por ejemplo, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 6.328.988; 6.365.146; 6.468.519; 6.486.214; 6.497.895; 6.602.915; 6.613.807; 4.916.204; y 4.868.265; las solicitudes de patente publicada estadounidense 2002/0071822 A1; 2002/0106345 A1; 2003/0035787 A1; 2003/0059469 A1; 2003/0104614 A1; 2003/0170202 A1; las solicitudes de patente estadounidense con número de serie 09/508.217; 10/368.288; 10/622.072; 10/646.336; 10/647.701; y las solicitudes de patente internacional WO 99/12990; WO 01/28492; WO 01/41753; WO 01/58502; WO 02/09767; WO 02/09768; WO 02/09769; WO 03/005959; WO 03/046034; WO 03/065928; y WO 03/072020; y Erdmann, L., Urich, K.E., Biomaterials, 21: 1941-1946 (2000). El polímero de la invención puede ser un polianhídrido. Preferiblemente, el esqueleto del polianhídrido tiene uno o más grupos que proporcionarán un compuesto activo tras la hidrólisis o degradación enzimática del polímero.

En una realización, el polímero comprende una o más unidades de fórmula (I) en el esqueleto:



en la que cada R es un grupo que proporcionará un compuesto terapéuticamente activo tras la hidrólisis del polímero; cada X es independientemente un enlace amida, un enlace tioéster o un enlace éster; y L es un grupo de enlace. El polímero puede comprender una o más especies de L.

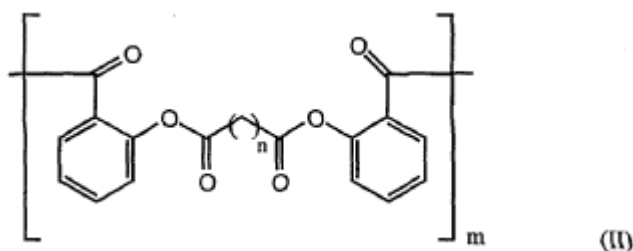
Los polianhídridos de fórmula I sirven como esqueleto de polímero de sistemas de administración de fármacos poliméricos que comprenden estos fármacos de bajo peso molecular. Tales sistemas de administración de fármacos poliméricos proporcionan un medio eficaz para administrar fármacos de una forma controlada a cualquier sitio de un huésped, tal como un animal o una planta.

En una realización, el polianhídrido de fórmula I se une a moléculas de un fármaco o fármacos de bajo peso molecular que contienen dentro de su estructura un grupo ácido carboxílico y al menos un grupo amina, tiol, alcohol o fenol.

En una realización de la invención, el polímero es un polianhídrido aromático que tiene una unidad de repetición con la estructura de fórmula I en la que cada R y X se selecciona independientemente para proporcionar polianhídridos aromáticos que se hidrolizan formando un ácido salicílico o derivado de ácido salicílico. Los ejemplos de salicilatos apropiados incluyen, pero no se limitan a, diflunisal, difluacan, ácido timótico, 4,4-sulfonilindinailina, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, ácido sulfanílico, sulfanililbencilamina, ácido sulfalóxico, succisulfona, ácido salicilsulfúrico, salsalato, alcohol salicílico, ácido salicílico, ortocaína, mesalamina, ácido gentísico, ácido enfenámico, ácido cresótico, ácido aminosalicílico, ácido aminofenilacético, ácido acetilsalicílico y similares. La identificación de restos R y X que proporcionan polianhídridos aromáticos que se hidrolizan formando tales salicilatos terapéuticamente útiles puede determinarse fácilmente por los expertos habituales en la técnica sin experimentación excesiva.

En una realización, el agente activo es ácido salicílico.

En una realización, el polímero comprende una unidad de repetición con la estructura de fórmula (II)



- n puede ser cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un número par de átomos de carbono. En una realización, el agente activo es ácido salicílico, y L es una cadena hidrocarbonada de ácido dicarboxílico con un número par de átomos de carbono. Un número par adecuado de átomos de carbono incluye cualquier número par de átomos de carbono que dé como resultado un polímero funcional, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de aproximadamente 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 átomos de carbono, de aproximadamente 4 a aproximadamente 14 átomos de carbono, de aproximadamente 6 a 16 átomos de carbono, de aproximadamente 8 a 12 átomos de carbono o de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono.
- Además, la naturaleza del grupo de enlace L en un polímero de la invención no es crítica siempre que el polímero de la invención tenga cinética de liberación y propiedades mecánicas aceptables para la aplicación terapéutica seleccionada. El grupo de enlace L es normalmente un radical orgánico divalente que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 25 daltons hasta aproximadamente 400 daltons. Más preferiblemente, L tiene un peso molecular de desde aproximadamente 40 daltons hasta aproximadamente 200 daltons.
- El grupo de enlace L tiene normalmente una longitud de desde aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms usando ángulos y longitudes de enlace convencionales. Más preferiblemente, el grupo de enlace L tiene una longitud de desde aproximadamente 10 angstroms hasta aproximadamente 50 angstroms.
- El grupo de enlace puede ser biológicamente inactivo, o puede tener por sí mismo actividad biológica. El grupo de enlace puede comprender también otros grupos funcionales (incluyendo grupos hidroxilo, grupos mercapto, grupos amina, ácidos carboxílicos, así como otros) que pueden usarse para modificar las propiedades del polímero (por ejemplo para ramificar, para reticular, para agregar otras moléculas (por ejemplo otro compuesto biológicamente activo) al polímero, para cambiar la solubilidad del polímero o para afectar a la biodistribución del polímero).
- El grupo de enlace puede incorporar otros grupos hidrolíticamente biodegradables tales como alfa-éster (lactato, glicolato), e-caprolactona, orto-éster o grupos enzimáticamente biodegradables, tales como aminoácidos. Puede ser un segmento soluble en agua, no biodegradable tal como un polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona.
- El grupo de enlace puede ser un segmento insoluble en agua, no biodegradable tal como un polipropilenglicol, polieteruretano o poli(n-alkiléter). Puede ser un polímero biodegradable semicristalino o amorfo, tal como poli(d,l-lactida), poli(carbonato de trimetileno), poli(dioxanona), polianhídrido poli(ortoéster) poli(glicolida), poli(l-lactida) poli(e-caprolactona) y copolímeros de e-caprolactona, glicolida, carbonato de trimetileno, dioxanona, d,l-lactida, l-lactida y d-lactida.
- El grupo de enlace puede tener propiedades tensioactivas, tal como un copolímero de bloque Pluronic con bloques de polietilenglicol y polipropilenglicol. Puede tener restos polares o cargados, incluyendo grupos ácido carboxílico de poli(ácido acrílico) y poli(alginatos), grupos ácido sulfónico de poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-propanosulfónico) (AMPS), grupos hidroxilo de poli(alcohol vinílico), polisacáridos y poli(alginatos), y grupos amino de poli(L-lisina), poli(metacrilato de 2,2-dimetilaminoetilo) y poli(aminoácidos).
- El grupo de enlace puede ser un segmento que experimenta gelificación termoreversible, tal como Pluronic F127 y poli(N-isopropilacrilamida). Puede incorporar segmentos de refuerzo estructural, tales como polieteruretano, poliesteruretano.
- El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcocarbonilo(C₁-C₆), alquilitio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.
- El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-

C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoílo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcoxicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.

El grupo de enlace puede ser un péptido o un aminoácido.

5 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-); o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en el que
10 la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoílo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcoxicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.

15 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-); o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, que tiene desde 6 hasta 10 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente que tiene 7, 8 ó 9 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente que tiene 8
20 átomos de carbono.

m puede ser cualquier número adecuado de unidades de repetición, incluyendo, por ejemplo, un número de unidades de repetición que da como resultado un polímero con un peso molecular de aproximadamente 1.500 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons; de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 85.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 75.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 60.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 50.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 35.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 20.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 15.000 daltons, o de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 10.000 daltons, calculado mediante cromatografía de permeación en gel (CPG) en relación con patrones de poliestireno de peso molecular estrecho.

30 Además, los polímeros de la invención pueden tener un peso molecular promedio de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons. Los compuestos que forman el grupo R contenidos dentro de la estructura de polímero pueden tener un grupo ácido carboxílico y al menos un grupo amina, tiol, alcohol o fenol. Por tanto, cuando R es el residuo de un agente terapéutico (fármaco), estos polímeros pueden funcionar como sistemas de administración de fármacos, que proporcionan un medio eficaz para administrar fármacos de una forma controlada como función de la degradación del polímero en cualquier sitio de un huésped.
35

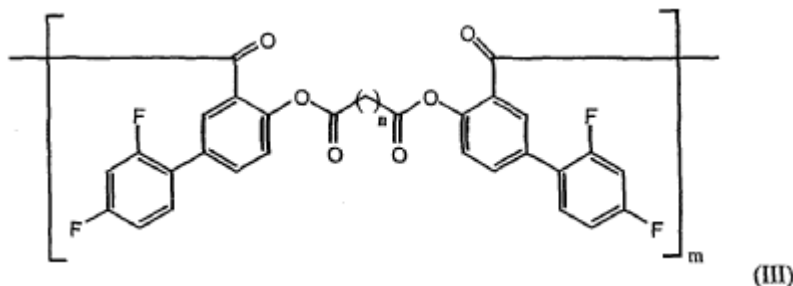
Se han estudiado extensamente materiales de polianhídrido; por ejemplo, véanse las patentes estadounidenses 4.757.128, 4.997.904, 4.888.176, 4.857.311 y 5.264.540, así como las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO 99/12990, WO 02/09769 y WO 02/09767. Los solicitantes han descubierto que los polímeros de anhídrido que tienen altos pesos moleculares promedio tienen propiedades inesperadas y ventajosas que los polímeros que tienen pesos moleculares promedio inferiores no tienen. Por ejemplo, polianhídridos de peso molecular superior tienen normalmente mayor resistencia mecánica y superior estabilidad. Además, pueden prepararse polianhídridos de peso molecular superior para dar recubrimientos más duros y más gruesos. Por consiguiente, la invención proporciona un polímero que comprende un esqueleto que tiene una pluralidad de enlaces anhídrido, teniendo el polímero un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 120.000 daltons.
40

45 Preferiblemente, los polímeros de la invención tienen un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 130.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 140.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 150.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 175.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 200.000 daltons. Incluso más preferible es un polímero que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 300.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 500.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 600.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 750.000 daltons.
50

55 En una realización, el polímero comprende una unidad de repetición con la estructura de la figura II, descomponiéndose el polímero de manera relativamente rápida, por ejemplo, a lo largo de un periodo de días, dando ácido salicílico tal como se demuestra en la figura 28.

En una realización, el agente activo es diflunisal.

En una realización, el polímero comprende una unidad de repetición con la estructura de fórmula (III):



5 n puede ser cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un número par de átomos de carbono. En una realización, el agente activo es diflunisal, y L es una cadena hidrocarbonada de ácido dicarboxílico con un número par de átomos de carbono. Un número par adecuado de átomos de carbono incluye cualquier número par de átomos de carbono que dé como resultado un polímero funcional, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de aproximadamente 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 átomos de carbono, de aproximadamente 4 a aproximadamente 14 átomos de carbono, de aproximadamente 6 a 16 átomos de carbono, de aproximadamente 8 a 12 átomos de carbono, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

10 Además, la naturaleza del grupo de enlace L en un polímero de la invención no es crítica siempre que el polímero de la invención tenga cinética de liberación y propiedades mecánicas aceptables para la aplicación terapéutica seleccionada. El grupo de enlace L es normalmente un radical orgánico divalente que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 25 daltons hasta aproximadamente 400 daltons. Más preferiblemente, L tiene un peso molecular de desde aproximadamente 40 daltons hasta aproximadamente 200 daltons.

15 El grupo de enlace L tiene normalmente una longitud de desde aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms usando ángulos y longitudes de enlace convencionales. Más preferiblemente, el grupo de enlace L tiene una longitud de desde aproximadamente 10 angstroms hasta aproximadamente 50 angstroms.

20 El grupo de enlace puede ser biológicamente inactivo, o puede tener por sí mismo actividad biológica. El grupo de enlace puede comprender también otros grupos funcionales (incluyendo grupos hidroxilo, grupos mercapto, grupos amina, ácidos carboxílicos, así como otros) que pueden usarse para modificar las propiedades del polímero (por ejemplo para ramificar, para reticular, para agregar otras moléculas (por ejemplo otro compuesto biológicamente activo) al polímero, para cambiar la solubilidad del polímero o para afectar a la biodistribución del polímero).

25 El grupo de enlace puede incorporar otros grupos hidrolíticamente biodegradables tales como alfa-éster (lactato, glicolato), e-caprolactona, orto-éster o grupos enzimáticamente biodegradables, tales como aminoácidos. Puede ser un segmento soluble en agua, no biodegradable tal como un polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona.

30 El grupo de enlace puede ser un segmento insoluble en agua, no biodegradable tal como un polipropilenglicol, polieteruretano o poli(n-alquiléter). Puede ser un polímero biodegradable semicristalino o amorfo, tal como poli(d,l-lactida), poli(carbonato de trimetileno), poli(dioxanona), polianhídrido poli(ortoéster) poli(glicolida), poli(l-lactida) poli(e-caprolactona) y copolímeros de e-caprolactona, glicolida, carbonato de trimetileno, dioxanona, d,l-lactida, l-lactida y d-lactida.

35 El grupo de enlace puede tener propiedades tensioactivas, tal como un copolímero de bloque Pluronic con bloques de polietilenglicol y polipropilenglicol. Puede tener restos polares o cargados, incluyendo grupos ácido carboxílico de poli(ácido acrílico) y poli(alginatos), grupos ácido sulfónico de poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-propanosulfónico) (AMPS), grupos hidroxilo de poli(alcohol vinílico), polisacáridos y poli(alginatos), y grupos amino de poli(L-lisina), poli(metacrilato de 2,2-dimetilaminoetilo) y poli(aminoácidos).

40 El grupo de enlace puede ser un segmento que experimenta gelificación termoreversible, tal como Pluronic F127 y poli(N-isopropilacrilamida). Puede incorporar segmentos de refuerzo estructural, tales como polieteruretano, poliesteruretano.

45 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoil(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcocarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.

5 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcóxicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.

El grupo de enlace puede ser un péptido o un aminoácido.

10 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-); o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcóxicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.

15 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-); o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, que tiene desde 6 hasta 10 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente que tiene 7, 8 ó 9 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente que tiene 8 átomos de carbono.

20 m puede ser cualquier número adecuado de unidades de repetición, incluyendo, por ejemplo, un número de unidades de repetición que da como resultado un polímero con un peso molecular de aproximadamente 1.500 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons; de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 85.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 75.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 60.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 50.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 35.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 20.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 15.000 daltons, o de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 10.000 daltons, calculado mediante cromatografía de permeación en gel (CPG) en relación con patrones de poliestireno de peso molecular estrecho.

25 Además, los polímeros de la invención pueden tener un peso molecular promedio de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons. Los compuestos que forman el grupo R contenidos dentro de la estructura de polímero pueden tener un grupo ácido carboxílico y al menos un grupo amina, tiol, alcohol o fenol. Por tanto, cuando R es el residuo de un agente terapéutico (fármaco), estos polímeros pueden funcionar como sistemas de administración de fármacos, que proporcionan un medio eficaz para administrar fármacos de una forma controlada como función de la degradación del polímero en cualquier sitio de un huésped.

30 Se han estudiado extensamente materiales de polianhídrido; por ejemplo, véanse las patentes estadounidenses 4.757.128, 4.997.904, 4.888.176, 4.857.311 y 5.264.540, así como las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO 99/12990, WO 02/09769 y WO 02/09767. Los solicitantes han descubierto que los polímeros de anhídrido que tienen altos pesos moleculares promedio tienen propiedades inesperadas y ventajosas que los polímeros que tienen pesos moleculares promedio inferiores no tienen. Por ejemplo, polianhídridos de peso molecular superior tienen normalmente mayor resistencia mecánica y superior estabilidad. Además, pueden prepararse polianhídridos de peso molecular superior para dar recubrimientos más duros y más gruesos. Por consiguiente, la invención proporciona un polímero que comprende un esqueleto que tiene una pluralidad de enlaces anhídrido, teniendo el polímero un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 120.000 daltons.

35 Preferiblemente, los polímeros de la invención tienen un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 130.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 140.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 150.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 175.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 200.000 daltons. Incluso más preferible es un polímero que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 300.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 500.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 600.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 750.000 daltons.

40 En una realización, el polímero comprende una unidad de repetición con la estructura de la figura III, descomponiéndose el polímero dando diflunisal a lo largo de un periodo de semanas tal como se demuestra en la figura 28.

El polímero puede ser un poliéster o una poliamida. En una realización, el polímero comprende compuestos que contienen al menos dos grupos fenol o alcohol libres o al menos dos grupos amina libres disponibles para reacciones que se copolimerizan con grupos ácido carboxílico o cloruros de bis(acilo).

Por ejemplo, un polímero de la invención puede comprender una o más unidades de fórmula (IV)



en la que R_1 es un grupo que proporcionará un compuesto activo tras la hidrólisis o degradación enzimática del polímero; cada A es independientemente un enlace amida, un enlace tioéster o un enlace éster; y L es un grupo de enlace.

10 Un polímero de la invención puede ser también un polímero que comprende una o más unidades de fórmula (V) en el esqueleto:



15 en la que: R_2 y R_3 son cada uno independientemente un grupo que producirá un compuesto activo tras la hidrólisis o degradación enzimática del polímero; cada A es independientemente un enlace amida, tioéster o éster; y cada L es independientemente un grupo de enlace. Un polímero de este tipo, en el que R_2 y R_3 son grupos que producirán compuestos activos diferentes tras la hidrólisis o degradación enzimática del polímero, son particularmente útiles para la administración de una combinación de dos agentes terapéuticos a un animal.

Otro polímero a modo de ejemplo de la invención es un copolímero que comprende una o más unidades de fórmula (VI) en el esqueleto:

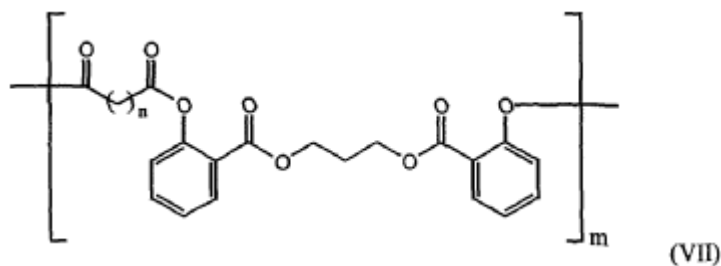


20 en la que: L_2 y L_3 son cada uno independientemente un grupo de enlace; cada A es independientemente un enlace amida, tioéster o éster; y cada R es independientemente un grupo que producirá un compuesto activo tras la hidrólisis o degradación enzimática del polímero. Un polímero de este tipo, en el que L_2 y L_3 son grupos de enlace que confieren propiedades físicas diferentes al polímero, son particularmente útiles para adaptar las características físicas del polímero a una aplicación específica.

25 En una realización, el agente activo es ácido salicílico.

En una realización, el polímero es un poli(éster-éster).

En una realización, el polímero comprende una unidad de repetición con la estructura de fórmula (VII):



30 n puede ser cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un número par de átomos de carbono. Un número par adecuado de átomos de carbono incluye cualquier número par de átomos de carbono que dé como resultado un polímero funcional, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de aproximadamente 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 átomos de carbono, de aproximadamente 4 a aproximadamente 14 átomos de carbono, de aproximadamente 6 a 16 átomos de carbono, de aproximadamente 8 a 12 átomos de carbono, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

35 Además, la naturaleza del grupo de enlace L en un polímero de la invención no es crítica siempre que el polímero de la invención tenga cinética de liberación y propiedades mecánicas aceptables para la aplicación terapéutica seleccionada. El grupo de enlace L es normalmente un radical orgánico divalente que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 25 daltons hasta aproximadamente 400 daltons. Más preferiblemente, L tiene un peso molecular de desde aproximadamente 40 daltons hasta aproximadamente 200 daltons.

40 El grupo de enlace L tiene normalmente una longitud de desde aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms usando ángulos y longitudes de enlace convencionales. Más preferiblemente, el grupo de enlace L tiene una longitud de desde aproximadamente 10 angstroms hasta aproximadamente 50 angstroms.

- 5 El grupo de enlace puede ser biológicamente inactivo, o puede tener por sí mismo actividad biológica. El grupo de enlace puede comprender también otros grupos funcionales (incluyendo grupos hidroxilo, grupos mercapto, grupos amina, ácidos carboxílicos, así como otros) que pueden usarse para modificar las propiedades del polímero (por ejemplo para ramificar, para reticular, para agregar otras moléculas (por ejemplo otro compuesto biológicamente activo) al polímero, para cambiar la solubilidad del polímero o para afectar a la biodistribución del polímero).
- 10 El grupo de enlace puede incorporar otros grupos hidrolíticamente biodegradables tales como alfa-éster (lactato, glicolato), e-caprolactona, orto-éster o grupos enzimáticamente biodegradables, tales como aminoácidos. Puede ser un segmento soluble en agua, no biodegradable tal como un polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona.
- 15 El grupo de enlace puede ser un segmento insoluble en agua, no biodegradable tal como un polipropilenglicol, polieteruretano o poli(n-alquiléter). Puede ser un polímero biodegradable semicristalino o amorfo, tal como poli(d,l-lactida), poli(carbonato de trimetileno), poli(dioxanona), polianhídrido poli(ortoéster) poli(glicolida), poli(l-lactida) poli(e-caprolactona) y copolímeros de e-caprolactona, glicolida, carbonato de trimetileno, dioxanona, d,l-lactida, l-lactida y d-lactida.
- 20 El grupo de enlace puede tener propiedades tensioactivas, tal como un copolímero de bloque Pluronic con bloques de polietilenglicol y polipropilenglicol. Puede tener restos polares o cargados, incluyendo grupos ácido carboxílico de poli(ácido acrílico) y poli(alginatos), grupos ácido sulfónico de poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-propanosulfónico) (AMPS), grupos hidroxilo de poli(alcohol vinílico), polisacáridos y poli(alginatos), y grupos amino de poli(L-lisina), poli(metacrilato de 2,2-dimetilaminoetil) y poli(aminoácidos).
- 25 El grupo de enlace puede ser un segmento que experimenta gelificación termoreversible, tal como Pluronic F127 y poli(N-isopropilacrilamida). Puede incorporar segmentos de refuerzo estructural, tales como polieteruretano, poliesteruretano, etc.
- 30 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoil(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcoxycarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.
- 35 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoil(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcoxycarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.
- 40 El grupo de enlace puede ser un péptido o un aminoácido.
- 45 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-); o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanoil(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcoxycarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.
- 50 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-); o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, que tiene desde 6 hasta 10 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente que tiene 7, 8 ó 9 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente que tiene 8 átomos de carbono.
- 55 m puede ser cualquier número adecuado de unidades de repetición, incluyendo, por ejemplo, un número de unidades de repetición que da como resultado un polímero con un peso molecular de aproximadamente 1.500 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons; de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 85.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 75.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 60.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 50.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 35.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a

aproximadamente 20.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 15.000 daltons, o de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 10.000 daltons, calculado mediante cromatografía de permeación en gel (CPG) en relación con patrones de poliestireno de peso molecular estrecho.

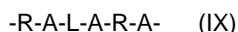
5 Además, los polímeros de la invención pueden tener un peso molecular promedio de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons. Los compuestos que forman el grupo R contenidos dentro de la estructura de polímero pueden tener un grupo ácido carboxílico y al menos un grupo amina, tiol, alcohol o fenol. Por tanto, cuando R es el residuo de un agente terapéutico (fármaco), estos polímeros pueden funcionar como sistemas de administración de fármacos, que proporcionan un medio eficaz para administrar fármacos de una forma controlada como función de la degradación del polímero en cualquier sitio de un huésped.

10 Se han estudiado extensamente materiales de polianhídrido; por ejemplo, véanse las patentes estadounidenses 4.757.128, 4.997.904, 4.888.176, 4.857.311 y 5.264.540, así como las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO 99/12990, WO 02/09769 y WO 02/09767. Los solicitantes han descubierto que los polímeros de anhídrido que tienen altos pesos moleculares promedio tienen propiedades inesperadas y ventajosas que los polímeros que tienen pesos moleculares promedio inferiores no tienen. Por ejemplo, polianhídridos de peso molecular superior tienen normalmente mayor resistencia mecánica y superior estabilidad. Además, pueden prepararse polianhídridos de peso molecular superior para dar recubrimientos más duros y más gruesos. Por consiguiente, la invención proporciona un polímero que comprende un esqueleto que tiene una pluralidad de enlaces anhídrido, teniendo el polímero un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 120.000 daltons.

20 Preferiblemente, los polímeros de la invención tienen un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 130.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 140.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 150.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 175.000 daltons. Incluso más preferible es un polímero que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 300.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 500.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 600.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 750.000 daltons.

En una realización, el polímero comprende una unidad de repetición con la estructura de la figura VII, y el polímero se descompone a lo largo de un periodo de meses dando ácido salicílico tal como se demuestra en la figura 28.

30 Otro polímero a modo de ejemplo de la invención es un copolímero que comprende una o más unidades de fórmula (IX) en el esqueleto:



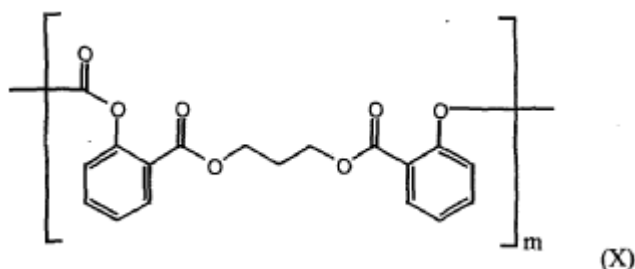
en la que: L es un grupo de enlace; cada A es independientemente un enlace amida, tioéster, carbonato, carbamato, uretano o éster; y cada R es independientemente un grupo que producirá un compuesto activo tras la hidrólisis o degradación enzimática del polímero.

35

En una realización, el agente activo es ácido salicílico.

En una realización, el polímero es un poli(éster-carbonato).

En una realización, el polímero comprende una unidad de repetición con la estructura de fórmula (X):



40 n puede ser cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un número par de átomos de carbono. Un número par adecuado de átomos de carbono incluye cualquier número par de átomos de carbono que dé como resultado un polímero funcional, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de aproximadamente 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 átomos de carbono, de aproximadamente 4 a aproximadamente 14 átomos de carbono, de aproximadamente 6 a 16 átomos de carbono, de aproximadamente 8 a 12 átomos de carbono, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

45

- Además, la naturaleza del grupo de enlace L en un polímero de la invención no es crítica siempre que el polímero de la invención tenga cinética de liberación y propiedades mecánicas aceptables para la aplicación terapéutica seleccionada. El grupo de enlace L es normalmente un radical orgánico divalente que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 25 daltons hasta aproximadamente 400 daltons. Más preferiblemente, L tiene un peso molecular de desde aproximadamente 40 daltons hasta aproximadamente 200 daltons.
- 5 El grupo de enlace L tiene normalmente una longitud de desde aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms usando ángulos y longitudes de enlace convencionales. Más preferiblemente, el grupo de enlace L tiene una longitud de desde aproximadamente 10 angstroms hasta aproximadamente 50 angstroms.
- 10 El grupo de enlace puede ser biológicamente inactivo, o puede tener por sí mismo actividad biológica. El grupo de enlace puede comprender también otros grupos funcionales (incluyendo grupos hidroxilo, grupos mercapto, grupos amina, ácidos carboxílicos, así como otros) que pueden usarse para modificar las propiedades del polímero (por ejemplo para ramificar, para reticular, para agregar otras moléculas (por ejemplo otro compuesto biológicamente activo) al polímero, para cambiar la solubilidad del polímero o para afectar a la biodistribución del polímero).
- 15 El grupo de enlace puede incorporar otros grupos hidrolíticamente biodegradables tales como alfa-éster (lactato, glicolato), e-caprolactona, orto-éster o grupos enzimáticamente biodegradables, tales como aminoácidos. Puede ser un segmento soluble en agua, no biodegradable tal como un polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona.
- 20 El grupo de enlace puede ser un segmento insoluble en agua, no biodegradable tal como un polipropilenglicol, polieteruretano o poli(n-alkiléter). Puede ser un polímero biodegradable semicristalino o amorfo, tal como poli(d,l-lactida), poli(carbonato de trimetileno), poli(dioxanona), polianhídrido poli(ortoéster) poli(glicolida), poli(l-lactida) poli(e-caprolactona) y copolímeros de e-caprolactona, glicolida, carbonato de trimetileno, dioxanona, d,l-lactida, l-lactida y d-lactida.
- 25 El grupo de enlace puede tener propiedades tensioactivas, tal como un copolímero de bloque Pluronic con bloques de polietilenglicol y polipropilenglicol. Puede tener restos polares o cargados, incluyendo grupos ácido carboxílico de poli(ácido acrílico) y poli(alginatos), grupos ácido sulfónico de poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-propanosulfónico) (AMPS), grupos hidroxilo de poli(alcohol vinílico), polisacáridos y poli(alginatos), y grupos amino de poli(L-lisina), poli(metacrilato de 2,2-dimetilaminoetilo) y poli(aminoácidos).
- 30 El grupo de enlace puede ser un segmento que experimenta gelificación termoreversible, tal como Pluronic F127 y poli(N-isopropilacrilamida). Puede incorporar segmentos de refuerzo estructural, tales como polieteruretano, poliesteruretano.
- 35 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanóilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcocicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.
- 40 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanóilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcocicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.
- El grupo de enlace puede ser un péptido o un aminoácido.
- 45 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-); o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanóilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcocicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.
- 50 El grupo de enlace puede ser una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-); o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono; o una cadena
- 55

hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, que tiene desde 6 hasta 10 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente que tiene 7, 8 ó 9 átomos de carbono; o una cadena hidrocarbonada divalente que tiene 8 átomos de carbono.

5 m puede ser cualquier número adecuado de unidades de repetición, incluyendo, por ejemplo, un número de unidades de repetición que da como resultado un polímero con un peso molecular de aproximadamente 1.500 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons; de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 85.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 75.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 60.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 50.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 35.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 20.000 daltons, de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 15.000 daltons, o de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 10.000 daltons, calculado mediante cromatografía de permeación en gel (CPG) en relación con patrones de poliestireno de peso molecular estrecho.

10 Además, los polímeros de la invención pueden tener un peso molecular promedio de aproximadamente 1500 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons. Los compuestos que forman el grupo R contenidos dentro de la estructura de polímero pueden tener un grupo ácido carboxílico y al menos un grupo amina, tiol, alcohol o fenol. Por tanto, cuando R es el residuo de un agente terapéutico (fármaco), estos polímeros pueden funcionar como sistemas de administración de fármacos, que proporcionan un medio eficaz para administrar fármacos de una forma controlada como función de la degradación del polímero en cualquier sitio de un huésped.

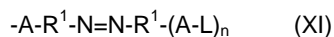
15 Se han estudiado extensamente materiales de polianhídrido; por ejemplo, véanse las patentes estadounidenses 4.757.128, 4.997.904, 4.888.176, 4.857.311 y 5.264.540, así como las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO 99/12990, WO 02/09769 y WO 02/09767. Los solicitantes han descubierto que los polímeros de anhídrido que tienen altos pesos moleculares promedio tienen propiedades inesperadas y ventajosas que los polímeros que tienen pesos moleculares promedio inferiores no tienen. Por ejemplo, polianhídridos de peso molecular superior tienen normalmente mayor resistencia mecánica y superior estabilidad. Además, pueden prepararse polianhídridos de peso molecular superior para dar recubrimientos más duros y más gruesos. Por consiguiente, la invención proporciona un polímero que comprende un esqueleto que tiene una pluralidad de enlaces anhídrido, teniendo el polímero un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 120.000 daltons.

20 Preferiblemente, los polímeros de la invención tienen un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 130.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 140.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 150.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 175.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 200.000 daltons. Incluso más preferible es un polímero que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 300.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 500.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 600.000 daltons. Otro polímero específico tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 750.000 daltons.

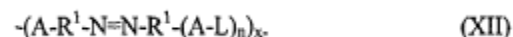
En una realización, el polímero comprende una unidad de repetición con la estructura de la figura X, y el polímero se descompone a lo largo de un periodo de meses dando ácido salicílico tal como se demuestra en la figura 28.

40 El polímero puede ser un poliazo.

En una realización, el polímero comprende una o más unidades de monómero de fórmula (XI):



y tendrá la fórmula (XII)



45 en la que cada R¹-N es un grupo que proporcionará un compuesto biológicamente activo tras la hidrólisis del polímero; cada A es un anhídrido, un enlace amida, un enlace tioéster, o un enlace éster; y L es un grupo de enlace; en la que n es 0 ó 1 y x representa el número de grupos de repetición (por ejemplo x puede ser un número entero de desde 2 hasta aproximadamente 100, preferiblemente desde 2 hasta aproximadamente 50 y más preferiblemente, desde 5 hasta 50). Se polimerizan monómeros adecuados para proporcionar los compuestos de poliazo.

50 En una realización, el compuesto de poliazo es un compuesto que contiene al menos un grupo amino libre para formar el grupo azo y al menos un grupo ácido carboxílico, grupo alcohol o grupo amina libre disponibles para reacciones que pueden autopolimerizarse o copolimerizarse con grupos ácido carboxílico o cloruros de bis(acilo).

En una realización, el polímero comprende un agente activo incorporado en un poli(azo-anhídrido).

En una realización, el polímero comprende un sistema de administración de fármacos polimérico para una administración oral de un fármaco que comprende un poli(azo-anhídrido) en el que el fármaco es 5-ASA o 4-ASA.

5 En una realización, el polímero tiene dos, o tres, o más de tres grupos R diferentes que proporcionarán cada uno un agente activo diferente tras la hidrólisis del polímero. Tales polímeros son particularmente útiles para la administración de una combinación de dos o más agentes activos a un huésped, tal como un animal o una planta.

En una realización, el polímero es un homopolímero. En otra realización, el polímero se prepara como un copolímero.

10 En una realización, el polímero comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como, por ejemplo, ácido salicílico y/o diflunisal. Tales polímeros incluyen por ejemplo polímeros que comprenden unidades de repetición de fórmula II, fórmula III, fórmula VII y/o fórmula X. Se cree que los AINE bloquean la fiebre, la hinchazón, el enrojecimiento y el dolor asociados con la inflamación.

15 En una realización, el polímero se combina con un agente o agentes activos. El agente activo puede combinarse con el polímero de cualquier manera adecuada, tal como, por ejemplo, mezclando, incrustando o dispersando físicamente el agente activo en la matriz de polímero. En una realización, el agente activo se une directamente al esqueleto, se une químicamente al esqueleto a través de una molécula conectora o espaciadora, se une químicamente de manera directa o indirecta a un grupo químico unido al esqueleto del polímero y/o se une electrostáticamente al polímero o el esqueleto del polímero. En una realización, los agentes activos pueden unirse a unidades de repetición de los polímeros de la presente invención mediante enlaces covalentes unidos a un anillo de Ar o un resto orgánico R, proporcionando la liberación sostenida del agente activo, o pueden estar simplemente en los espacios no ocupados presentes en el polímero. En otra realización, el agente activo forma una sal con el polímero o el esqueleto del polímero. En una realización, el agente activo se ubica en los espacios no ocupados presentes en un polímero y está presente como un grupo funcional homogéneo o puede incorporarse en una sal, micela, liposoma o agregado heterogéneo.

20 En una realización, el polímero comprende en primer lugar un esqueleto de polímero que comprende uno o más grupos que proporcionarán un compuesto o compuestos activos tras la hidrólisis o degradación enzimática del polímero y, en segundo lugar, también se mezcla, incrusta o dispersa físicamente un agente activo en la matriz de polímero.

25 En una realización, el polímero comprende en primer lugar una unidad de repetición con la estructura de fórmula (III) y, en segundo lugar, también se mezcla, incrusta o dispersa físicamente diflunisal en la matriz de polímero.

30 Los polímeros de la invención tienen preferiblemente pesos moleculares promedio de aproximadamente 1.500 daltons hasta aproximadamente 100.000 daltons, calculados mediante cromatografía de permeación en gel (CPG) en relación con patrones de poliestireno de peso molecular estrecho. En una realización, los polímeros tienen pesos moleculares promedio de aproximadamente 1500 daltons, hasta aproximadamente 35.000 daltons, o hasta aproximadamente 50.000 daltons calculados mediante cromatografía de permeación en gel (CPG) en relación con patrones de poliestireno de peso molecular estrecho.

35 Los polímeros de la invención pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, los métodos descritos en la solicitud de patente internacional WO 99/12990; las solicitudes de patente estadounidense n.ºs 09/917.231; 09/917.194; 09/508.217; 09/422.294; 09/732.516; 60/220.707; 60/261.337; 60/058.328; y 60/220.998; y Conix, *Macromol. Synth.*, 2, 95-99 (1966).

40 En una realización, el polímero se formula de manera que se liberará a lo largo de un periodo de tiempo extendido cuando se administra según los métodos de la invención. Por ejemplo, el polímero puede formularse convenientemente de modo que se liberará a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 7, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, aproximadamente 300, aproximadamente 320, aproximadamente 340 o aproximadamente 360 días. En una realización, el polímero se formula de modo que se libera a lo largo de al menos aproximadamente 5 o aproximadamente 10 días. En otra realización, el polímero se formula de modo que se libera a lo largo de al menos aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses o aproximadamente 12 meses. El polímero puede formularse también de modo que se libera a lo largo de un periodo de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 días. Para el tratamiento de tejido duro, en una realización, el polímero se formula de modo que se libera a lo largo de un periodo de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 días. Para el tratamiento de tejido blando, en una realización, el polímero se formula de modo que se libera a lo largo de un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 días. En otra realización, el polímero se formula de manera que se liberará a lo largo de aproximadamente 1 a 2 años.

55 En una realización, un polímero adecuado tiene, por ejemplo, propiedades compatibles con los requisitos

5 terapéuticos del tratamiento, tales como la dosificación del fármaco administrado, la farmacocinética, la velocidad de generación, la elución o liberación, y la duración de la liberación, la elución o generación del fármaco, la solubilidad del fármaco y su unión a otros componentes y moléculas biológicas, y la interacción entre el fármaco y otros fármacos administrados de manera sistémica o local. En una realización, un polímero adecuado tiene también propiedades compatibles con los requisitos físicos, químicos y biológicos para hacer coincidir el recubrimiento con la superficie y el volumen de un dispositivo médico o veterinario por sí mismo, tal como la capacidad del recubrimiento para adherirse a la superficie del dispositivo médico implantado (durante el procesamiento/recubrimiento así como durante la implantación), la estabilidad del recubrimiento sobre el dispositivo, la capacidad del recubrimiento para ser aplicado de manera reproducible y fiable a la superficie del dispositivo, la capacidad para recubrir geometrías no planas, porosas y texturizadas, la capacidad para rellenar huecos en el dispositivo diseñado como depósitos para agentes activos, y la capacidad del recubrimiento para soportar fuerzas mecánicas (por ejemplo, de tracción, compresivas, de torsión y de cizalladura) y de fricción generadas durante el procesamiento y la aplicación del recubrimiento así como durante el uso, la implantación y la posterior respuesta del tejido del dispositivo médico o veterinario implantado.

15 Grupo de enlace (L)

En una realización, el polímero de la invención comprende un grupo o grupos de enlace. En una realización, el polímero de la invención comprende esqueletos en los que se unen entre sí compuestos activos y grupos de enlace (L) a través de enlaces éster, enlaces tioéster, enlaces amida, enlaces uretano, enlaces carbamato, enlaces carbonato y otros, o una mezcla de los mismos. Estos enlaces forman enlaces biodegradables que se hidrolizan, se rompen mediante un proceso proteolítico o se rompen mediante otros procesos biológicos o bioquímicos cuando se ponen en contacto con fluidos o tejidos corporales para proporcionar los compuestos activos.

En una realización, el grupo o grupos de enlace se seleccionan para conferir al polímero una o más propiedades físicas, químicas y/o biológicas deseables. Las propiedades deseables incluyen, pero no se limitan a, adhesión a superficies metálicas, poliméricas, cerámicas o vítreas en dispositivos médicos y veterinarios implantables para permitir la formación de un recubrimiento que puede soportar la manipulación, implantación y exposición a fluidos y/o tejidos corporales tras la implantación; suficiente resistencia mecánica, flexibilidad y capacidad para soportar sin rotura la aplicación de tensión mecánica sin rotura; mínima pegajosidad en la superficie del recubrimiento resultante para minimizar la adhesión a vehículos usados en la colocación o implantación del dispositivo médico o veterinario en el cuerpo de un ser humano o animal; y la capacidad para esterilizar el recubrimiento y el dispositivo médico o veterinario asociado mediante la aplicación de irradiación gamma, haz electrónico (haz de electrones), tratamiento con óxido de etileno u otros tratamientos químicos o físicos que proporcionan esterilización. Se describen grupos de enlace adecuados en, por ejemplo, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 6.613.807; 6.328.988; 6.365.146; 6.468.519; 6.486.214; 6.497.895; 6.602.915; 6.613.807; las solicitudes de patente estadounidenses publicadas 2002/0071822 A1; 2002/0106345 A1; 2003/0035787 A1; 2003/0059469 A1; 2003/0104614 A1; 2003/0170202 A1; las solicitudes de patente estadounidense con n.ºs de serie 09/508.217; 10/368.288; 10/622.072; 10/646.336; 10/647.701; y las solicitudes de patente internacional WO 99/12990; WO 01/28492; WO 01/41753; WO 01/58502; WO 02/09767; WO 02/09768; WO 02/09769; WO 03/005959; WO 03/046034; WO 03/065928; y WO 03/072020.

La naturaleza del grupo de enlace (L) en un polímero de la invención puede manipularse para dotar al polímero de la invención de una o más propiedades físicas, químicas y/o biológicas deseables, tales como, por ejemplo, propiedades térmicas y mecánicas; adhesividad; humectabilidad; dureza; generación de fármacos, y cinética de liberación y solubilidad; y respuesta y compatibilidad tisular para la aplicación terapéutica seleccionada. El grupo de enlace L es normalmente un radical orgánico divalente que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 25 daltons hasta aproximadamente 400 daltons. En una realización, L tiene un peso molecular de desde aproximadamente 40 daltons hasta aproximadamente 200 daltons.

Las propiedades mecánicas y de degradación (por ejemplo, propiedades hidrolíticas) de polímeros que comprenden uno o más compuestos activos pueden controlarse incorporando y/o modificando un grupo de enlace (L) en la estructura principal del polímero. En una realización, la selección del peso molecular y la composición química del grupo de enlace puede afectar a la temperatura de transición vítrea y, por consiguiente, a las propiedades mecánicas de los polímeros terapéuticos y recubrimientos de los polímeros terapéuticos a temperaturas corporales. Cuando mayor sea el peso molecular, mayor será la tenacidad del material en cuanto a la elasticidad y resistencia al desgarro.

El grupo de enlace L tiene normalmente una longitud de desde aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms usando ángulos y longitudes de enlace convencionales. Más preferiblemente, el grupo de enlace L tiene una longitud de desde aproximadamente 10 angstroms hasta aproximadamente 50 angstroms.

El grupo de enlace puede ser biológicamente inactivo, o puede tener por sí mismo actividad biológica. El grupo de enlace puede comprender también otros grupos funcionales (incluyendo grupos hidroxilo, grupos mercapto, grupos amina, ácidos carboxílicos) que pueden usarse para modificar las propiedades del polímero (por ejemplo para ramificar, para reticular) para agregar otras moléculas (por ejemplo otro compuesto biológicamente activo) al

polímero, para cambiar la solubilidad del polímero o para afectar a la biodistribución del polímero.

5 En una realización, el conector tiene dos o más grupos funcionales. Estos grupos pueden ser independientemente un grupo hidroxilo (-OH), un grupo mercapto (-SH), un grupo amina (-NHR) y un ácido carboxílico (-COOH). Estas funcionalidades forman enlaces biodegradables con el fármaco que va a polimerizarse que se hidrolizan, se rompen mediante procesos proteolíticos o se rompen mediante otros procesos biológicos o bioquímicos cuando se ponen en contacto con fluidos o tejidos corporales.

En una realización, L es un aminoácido o un péptido.

10 En una realización, L es una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono; desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono; o que tiene aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10 átomos de carbono.

En una realización, L es una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en la que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-).

15 En una realización, L es una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en la que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-).

20 En una realización, L es una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en la que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanóilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcoxicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.

25 En una realización, L es una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 1 hasta 25 átomos de carbono, en la que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en la que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanóilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcoxicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo (=O), carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.

30 En una realización, L es una cadena hidrocarbonada divalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, que tiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, en la que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) de los átomos de carbono está opcionalmente sustituido por (-O-) o (-NR-), y en la que la cadena está opcionalmente sustituida en el carbono con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcanóilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcoxicarbonilo(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo y heteroariloxilo.

35 En una realización, L es una cadena hidrocarbonada de ácido dicarboxílico con un número par de átomos de carbono. El polímero puede comprender una o más especies de L. Más preferiblemente, L es una cadena hidrocarbonada de ácido dicarboxílico con entre 4 y 14 átomos de carbono, y más preferiblemente entre 6 y 10 átomos de carbono. Puede usarse un conector de este tipo con cualquier agente activo adecuado, tal como, por ejemplo, ácido salicílico o un derivado.

40 En una realización, L es una cadena hidrocarbonada de ácido dicarboxílico con un número par de átomos de carbono. El polímero puede comprender una o más especies de L. Más preferiblemente, el valor específico para L es una cadena hidrocarbonada de ácido dicarboxílico con entre 6 y 16 átomos de carbono, y más preferiblemente entre 8 y 12 átomos de carbono. Un conector de este tipo es apropiado para su uso con cualquier agente activo adecuado, tales como agentes activos enumerados en el presente documento, por ejemplo, diflunisal.

45 Agentes activos

Puede emplearse cualquier agente activo adecuado en los polímeros de la invención. En una realización, los agentes activos que pueden incorporarse en los polímeros de la invención tienen al menos dos grupos funcionales que pueden incorporarse cada uno en un enlace éster, tioéster, uretano, carbamato, carbonato o amida de un polímero, de manera que, tras la hidrólisis o degradación enzimática del polímero, se obtiene el agente activo.

50 En una realización, los grupos funcionales pueden ser independientemente un grupo hidroxilo (-OH), un grupo mercapto (-SH), un grupo amina (-NHR) o un ácido carboxílico (-COOH). Estas funcionalidades forman enlaces biodegradables con el fármaco que va a polimerizarse que se hidrolizan, se rompen mediante un proceso proteolítico o se rompen mediante otros procesos biológicos o bioquímicos cuando se ponen en contacto con fluidos o tejidos corporales.

5 tetraciclina; tetroxoprim; tiamiprina; tianfenicol; tiazolsulfona; tioguanina; tioestrepton; ticarcilina; tigemonam; tiocloमारol; tirofibán; tobramicina; ácido tolfenámico; Tomudex7 (ácido N-[[[5-[[[(1,4-dihidro-2-metil-4-oxo-6-quinazolinil)metil]metilamino]-2-tienil]carbonil]-L-glutámico), topotecán; tosufloxacino; trimetoprim; trimetrexato; trospectomicina; trovafloxacino; tuberactinomicina; tubercidina; ubenimex; vancomicina; vinblastina; vincristina; vindesina; vinorelbina; xinafoato; zidovudina; zorubicina; y cualquier enantiómero, derivado, base, sal o mezcla de los mismos.

10 En una realización, el agente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense con número de serie 09/732.516, presentada el 07 de diciembre de 2000), ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, aceclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, bromfenaco, bromosaligenina, bumadizona, carprofeno, diclofenaco, diflunisal, ditazol, ácido enfenámico, etodolaco, etofenamato, fendosal, fepradinol, ácido flufenámico, ácido gentísico, glucametacina, salicilato de glicol, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, mesalamina, ácido niflúmico, olsalazina, oxaceprol, S-adenosilmetionina, ácido salicílico, salsalato, sulfasalazina y ácido tolfenámico.

15 En una realización, el agente activo es un antibacteriano, por ejemplo, 2-p- sulfanililaminoetanol, 4,4'-sulfonilidaniolina, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, acediasulfona, acetosulfona, amikacina, amoxicilina, anfotericina B, ampicilina, apalcilina, apiciclina, apramicina, arbekacina, aspoxicilina, azidamfenicol, azitromicina, aztreonam, bacitracina, bambemicina(s), biapenem, brodimoprim, butirosina, capreomicina, carbenicilina, carbomicina, carumonam, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefbuperazona, cefclidina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefminox, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotetán, cefotiam, cefozoprán, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefprozilo, cefroxadina, ceftazidima, cefteteram, ceftibutén, ceftriaxona, cefuzonam, cefalexina, cefaloglicina, cefalosporina C, cefradina, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacino, claritromicina, clinafloxacino, clindamicina, clomociclina, colistina, ciclacilina, dapsona, demeclociclina, diatimosulfona, dibekacina, dihidroestreptomina, diritromicina, doxiciclina, enoxacino, enviomicina, epicilina, eritromicina, flomoxef, fortimicina(s), gentamicina(s), glucosulfona solasulfona, gramicidina S, gramicidina(s), grepafloxacino, guameciclina, hetacilina, imipenem, isepamicina, josamicina, kanamicina(s), leucomicina(s), lincomicina, lomefloxacino, lucensomicina, limeciclina, meclociclina, meropenem, metaciclina, micronomicina, midecamicina(s), minociclina, moxalactam, mupirocina, nadifloxacino, natamicina, neomicina, netilmicina, norfloxacino, oleandomicina, oxitetraciclina, p-sulfanililbencilamina, panipenem, paromomicina, pazufloxacino, penicilina N, pipaciclina, ácido pipemídico, polimixina, primicina, quinacilina, ribostamicina, rifamida, rifampina, rifamicina SV, rifapentina, rifaximina, ristocetina, ritipenem, rokitamicina, rolitetraciclina, rosaramicina, roxitromicina, salazosulfadimidina, sanciclina, sisomicina, esparfloxacino, espectinomicina, espiramicina, estreptomina, succisulfona, sulfacrisoidina, ácido sulfalóxico, sulfamidocrisoidina, ácido sulfanílico, sulfoxona, teicoplanina, temafloxacino, temocilina, tetraciclina, tetroxoprim, tianfenicol, tiazolsulfona, tiostreptón, ticarcilina, tigemonam, tobramicina, tosufloxacino, trimetoprim, trospectomicina, trovafloxacino, tuberactinomicina y vancomicina.

35 En una realización, el agente activo es un antifúngico, por ejemplo, anfotericina B, azaserina, candidina(s), clorfenesina, dermostatina(s), filipina, fungicromina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, oligomicina(s), perimicina A, tubercidina.

40 En una realización, el agente activo es un anticancerígeno (por ejemplo, carcinomas, sarcomas, leucemias y cánceres derivados de células del sistema nervioso), incluyendo antineoplásicos, por ejemplo, 6-azauridina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, 6-mercaptopurina, aclacinomicina(s), ancitabina, antramicina, azacitadina, azaserina, bleomicina(s), capecitabina, carubicina, carcinofilina A, clorozotocina, cromomicina(s), cladribina, citarabina, daunorubicina, denopterina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, edatrexato, eflomitina, eliptinio, enocitabina, epirubicina, etopósido, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, idarubicina, manomustina, melfalán, menogarilo, metotrexato, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxantrona, mopidamol, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina(s), paclitaxel, pentostatina, peplomina, pirarubicina, piritrexim, plicamicina, ácido podofilínico 2-etilhidrazina, prednimustina, procarbazona, pteropterina, puromicina, ranimustina, estreptonigrina, estreptozocina, tenipósido, tiamiprina, tioguanina, Tomudex7 (ácido N-[[[5-[[[(1,4-dihidro-2-metil-4-oxo-6-quinazolinil)metil]metilamino]-2-tienil]carbonil]-L-glutámico), topotecán, trimetrexato, tubercidina, ubenimex, vinblastina, vindesina, vinorelbina, zorubicina.

50 En una realización, el agente activo es un antitrombótico, por ejemplo, argatroban, cumetarol, dicumarol, biscumacetato de etilo, etilidencumarol, iloprost, lamifiban, taprosteno, tiocloमारol, tirofiban.

En una realización, el agente activo es un inmunosupresor, por ejemplo, 6-mercaptopurina, amiprilosa, bucilamina, gusperimús, ácido micofenólico, procodazol, romurtida, sirolimús (rapamicina), tacrolimús, ubenimex.

55 En una realización, el agente activo es un anestésico general o local, por ejemplo, butetamina, fenalcomina, hidroxitetraína, naepaína, ortocaína, piridocaína, alcohol salicílico.

En una realización, el agente activo es un fármaco de bajo peso molecular adecuado para su enlace en copolímeros degradables mediante un polianhídrido. Tales fármacos de bajo peso molecular tienen normalmente un peso molecular relativamente bajo de aproximadamente 1.000 daltons o menos. El fármaco también contiene dentro de su estructura molecular un grupo ácido carboxílico y al menos un grupo ácido carboxílico (-COOH), amina (-NHR), tiol (-

SH), alcohol (-OH) o fenol (-Ph-OH). Pueden encontrarse ejemplos adecuados de fármacos de bajo peso molecular con los grupos funcionales requeridos dentro de su estructura en casi todas las clases de fármacos incluyendo, pero sin limitarse a, analgésicos, anestésicos, agentes antiacné, antibióticos, agentes antibacterianos sintéticos, anticolinérgicos, anticoagulantes, antidiscinéticos, antifibróticos, agentes antifúngicos, agentes antiglaucoma, agentes antiinflamatorios, antineoplásicos, antiosteoporóticos, antipagéticos, agentes antiparkinsonianos, antisoriásicos, antipiréticos, antisépticos/desinfectantes, antitrombóticos, inhibidores de la resorción ósea, reguladores del calcio, queratolíticos, agentes esclerosantes y agentes de examen ultravioleta.

Dispositivos médicos, composiciones y métodos terapéuticos

Los polímeros biocompatibles, biodegradables de la invención son útiles en una variedad de aplicaciones en las que se desea la administración de un agente o agentes activos.

Los polímeros descritos en el presente documento pueden usarse para formar, recubrir o tratar de otro modo dispositivos médicos.

El dispositivo médico de la invención es una endoprótesis, tal como por ejemplo una endoprótesis que se implanta en un paciente. En una realización de la invención, los polímeros de la invención se usan para formar o recubrir artículos conformados tales como endoprótesis, endoprótesis para la regeneración de tejido y otros artículos adecuados para su implante en un paciente.

Las endoprótesis adecuadas incluyen, por ejemplo, endoprótesis vasculares coronarias, endoprótesis vasculares periféricas, endoprótesis uretrales, endoprótesis biliares, endoprótesis usadas para sostener el lumen de otros tubos anatómicos y endoprótesis usados para otros tratamientos médicos.

Los polímeros, compuestos y/o composiciones identificados anteriormente que incluyen un agente activo o compuesto o molécula de fármaco de la invención pueden formarse dando una endoprótesis o aplicarse o recubrirse sobre una endoprótesis. Por ejemplo, además de los implantes descritos anteriormente, los implantes para usos vascular, cardiovascular, coronario, vascular periférico, ortopédico, dental, oromaxilar, gastrointestinal, genitourinario, oftálmico, ginecológico, pulmonar, quirúrgico, fisiológico, metabólico, neurológico, diagnóstico y terapéutico, pueden formarse a partir de o aplicarse o recubrirse con los polímeros, compuestos y/o composiciones identificados anteriormente. Tales implantes incluyen endoprótesis. Los implantes médicos adecuados también incluyen:

los siguientes productos de Boston Scientific (Boston Scientific Corporation, Natick, MA): Polaris (™), sistema de endoprótesis NIR ® Elite OTW, sistema de endoprótesis NIR ® Elite Monorail (™), sistema de endoprótesis Magic WALLSTENT ®, endoprótesis autoexpansible Radius ®, sistema de endoprótesis biliar NIR ®, sistema de endoprótesis biliar NIROYAL (™), endoprótesis WALLGRAFT ®, endoprótesis WALLSTENT ®, endoprótesis biliares de plástico RX, catéter de balón de alta presión UroMax Ultra (™), balón sobre un catéter de hilo Passport (™), microcatéter Excelsior (™) 1018 (™), microcatéter de flujo dirigido Spinnaker ® Elite (™), catéteres guía Guider Softip (™) XF, catéteres de balón Sentry (™), catéteres de drenaje Flexima (™) APD (™) con cilindro Twist Loc (™), catéter de diálisis crónica Vaxcel (™), catéteres centrales insertados de inserción periférica PASV ® PICC, catéteres de crioblación Chilli ® y catéteres Constellation ®;

los siguientes productos de Cordis (Cordis, a Johnson & Johnson Company, Piscataway, NJ.): endoprótesis coronarias BX Velocity (™), catéteres de balón Ninja FX (™), catéteres de balón Raptor (™), catéteres de balón NC Raptor (™), catéteres de balón Predator (™), catéteres de balón Titan Mega (™), catéteres de braquiterapia Checkmate (™), catéteres de diagnóstico Infiniti (™), catéteres de diagnóstico Cinemayre (™), catéteres de diagnóstico SuperTorque Plus (™) y catéteres de diagnóstico High Flow (™);

los siguientes productos de Medtronic (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN): endoprótesis cubierta Aneurx, endoprótesis coronarias S7, endoprótesis coronarias S670, endoprótesis coronarias S660, endoprótesis coronarias BeStent 2, catéteres de balón DI y catéteres de balón D2;

los siguientes productos de Avantec Vascular (Avantec Vascular, San Jose, CA): sistema de endoprótesis coronaria Duraflex (™) y catéter de dilatación coronaria Apollo (™);

los siguientes productos de B. Braun (B.Braun Medical Ltd., Sheffield, Inglaterra): endoprótesis coronaria Coroflex (™), catéteres genitourinarios Cystofix (™) y catéteres genitourinarios Urecath (™);

los siguientes productos de Cook (Cook Group Inc., Bloomington, IN.): endoprótesis coronaria V-Flex Plus (™) y endoprótesis coronaria CR II ®;

los siguientes productos de Guidant (Guidant Corporation, Indianapolis, IN): endoprótesis coronarias Multilink Penta (™), endoprótesis coronarias Multilink Pixel (™), endoprótesis coronarias Multilink Ultra (™), endoprótesis coronarias Multilink Tetra (™), endoprótesis coronarias Multilink Tristar (™), endoprótesis cubierta Ancure (™), endoprótesis biliares Dynalink (™), endoprótesis biliares Rx Herculink (™), endoprótesis biliares Omnalink (™), endoprótesis biliares Megalink (™), catéteres de dilatación de balón Rx Crosssail (™), catéteres de dilatación de balón Rx

Pauersail (™), catéteres de dilatación de balón OTW Opensail (™), catéteres de dilatación de balón OTW Highsail (™), catéteres de dilatación de balón Rx Esprit (™), catéteres periféricos Rx Viatrac (™) y catéteres periféricos OTW Viatrac (™);

5 los siguientes productos de Ethicon (Ethicon, a Johnson & Johnson Company, Piscataway, NJ.): Vicryl™ (reabsorbible trenzado recubierto), Pronova™ y Panacryl™;

10 los siguientes productos de USS DG Sutures (U.S. Surgical, una división de Tyco Healthcare Group LP, Norwalk, CT): Decon II™ (recubierto, trenzado sintético, absorbible), PolySorb™ (recubierto, trenzado sintético, absorbible), Dexon S™ (no recubierto, trenzado sintético, absorbible), suturas intestinales (absorbible), Biosyn™ (monofilamento sintético, absorbible), Maxon™ (monofilamento sintético, absorbible), Surgilon™ (nailon trenzado, no absorbible), Ti-Cron™ (recubierto, poliéster trenzado, no absorbible), Surgidac™ (recubierto, poliéster trenzado, no absorbible), SofSilk™ (recubierto, seda trenzada, no absorbible), Dermalon™ (monofilamento de nailon, no absorbible), Monosof™ (monofilamento de nailon, no absorbible), Novafil™ (monofilamento de polibutéster, no absorbible), Vasculfil™ (monofilamento de polibutéster recubierto, no absorbible), Surgilene™ (monofilamento de polipropileno, no absorbible), Surgipro™ (monofilamento de polipropileno, no absorbible), Flexon™ (monofilamento de acero inoxidable, no absorbible), aguja SURGALLOY™, y aguja SURGALLOY™ OptiVis™;

15 los siguientes productos de Surgical Dynamics (Surgical Dynamics, Inc., North Haven, Connecticut.): S*D*Sorb™ (anclaje de sutura, AnchorSew™ (anclaje de sutura), S*D*Sorb E-Z Tac™ (implante bio-reabsorbible sin suturas), S*D*Sorb Meniscal Stapler™ (suministra un implante de reparación bio-absorbible), Ray Threaded Fusion Cage™ (columna vertebral), Aline™ (sistema de placas cervicales), SecureStrand™ (cable de reconstrucción vertebral), y Spiral Radius 90D™ (sistema de varillas cervicales);

25 los siguientes productos de Zimmer (Zimmer, Warsaw, Indiana): sistema de cadera de vástago cementado VerSys™, sistema de cadera de vástago cementado VerSys Heritage™ Hip, sistema de cadera de vástago cementado VerSys™ LD Fx, sistema de cadera de vástago cementado CPT™ Hip, sistema de cadera de vástago cementado VerSys™ Cemented Revision/Calcar, sistema de cadera de vástago poroso Mayo™ Hip, sistema de cadera de vástago poroso VerSys™ Beaded MidCoat, sistema de cadera de vástago poroso VerSys™ Beaded FullCoat Plus, sistema de cadera de vástago poroso VerSys™ Fiber Metal MidCoat, y sistema de cadera de vástago poroso VerSys™ Fiber Metal Taper, sistema de cadera de ajuste a presión VerSys™ LD Fx, sistema de cadera de vástago de revisión VerSys™ Cemented Revision/Calcar, sistema de cadera de vástago de revisión ZMR™ hip, sistema de cadera de cotilo Trilogy™ Cup, sistema de cadera de cotilo ZCA™ cup, sistema de cadera de polietileno Longevity™, sistema de cadera de recubrimiento Calcicoat™, sistema de rodilla NexGen™ Implant, sistema de rodilla NexGen™ Instrument, sistema de rodilla NexGen™ Revision Instruments, sistema de rodilla IM™ Instruments, sistema de rodilla MICRO-MILL™ 5-in-1 Instruments, sistema de rodilla Multi-Reference™ 4-in-1, sistema de rodilla V-STAT™ Instruments, codo Coonrad/Morrey™, hombro Bigliani/Flatow™, Cable Ready™ Cable Grip System, matriz de injerto óseo Collagraft™, tornillo óseo Herbert™, fijación intramedular M/DN™, fijación por tornillo Mini Magna-Fx™, fijación por tornillo Magna-Fx™, sistema de placas Periarticular™, sistema de fijación femoral Versa-Fx™, sistema de fijación femoral Versa-Fix II™, y metal Trabecular™;

y los siguientes productos de Alza technologies (ALZA Corporation, Mountain View, CA): implante DUROS®, osmótico OROS™, transdérmico D-TRANS™, liposómico STEALTH™, electrotransporte E-TRANS™, Macroflux™, y depósito ALZAMER depot;

40 así como los descritos en: Stuart, M., "Technology Strategies, Stent and Deliver", Start-Up. Windhover's Review of Emerging Medical Ventures, págs. 34-38, junio de 2000); van der Giessen, Willem J., *et al.* "Marked Inflammatory Sequelae to Implantation of Biodegradable and Nonbiodegradable Polymers in Porcine Coronary Arteries," Circulation. Vol. 94, n.º 7, págs. 1690-1697 (1 de octubre de 1996); Gunn, J. *et al.*, "Stent coatings and local drug delivery," European Heart Journal. 20, págs. 1693-1700 (1999);

45 solicitudes de patente europea: 01301671, 00127666, 99302918, 95308988, 95306529, 95302858, 94115691, 99933575, 94922724, 97933150, 95308988, 91309923, 91906591 y 112119841;

publicaciones PCT: WO 00/187372, WO 00/170295, WO 00/145862, WO 00/143743, WO 00/044357, WO 00/009672, WO 99/03517, WO 99/00071, WO 98/58680, WO 98/34669, WO 98/23244 y WO 97/49434;

50 solicitudes de patente estadounidense n.ºs 061568, 346263, 346975, 325198, 797743, 815104, 538301, 430028, 306785 y 429459; y

55 patentes estadounidenses n.ºs 6.325.825, 6.325.790, 6.322.534, 6.315.708, 6.293.959, 6.289.568, 6.273.913, 6.270.525, 6.270.521, 6.267.783, 6.267.777, 6.264.687, 6.258.116, 6.254.612, 6.245.100, 6.241.746, 6.238.409, 6.214.036, 6.210.407, 6.210.406, 6.210.362, 6.203.507, 6.198.974, 6.190.403, 6.190.393, 6.171.277, 6.171.275, 6.165.164, 6.162.243, 6.140.127, 6.134.463, 6.126.650, 6.123.699, 6.120.476, 6.120.457, 6.102.891, 6.096.012, 6.090.104, 6.068.644, 6.066.125, 6.064.905, 6.063.111, 6.063.080, 6.039.721, 6.039.699, 6.036.670, 6.033.393, 6.033.380, 6.027.473, 6.019.778, 6.017.363, 6.001.078, 5.997.570, 5.980.553, 5.971.955, 5.968.070, 5.964.757, 5.948.489, 5.948.191, 5.944.735, 5.944.691, 5.938.682, 5.938.603, 5.928.186, 5.925.301, 5.916.158, 5.911.732,

5	5.908.403, 5.902.282, 5.897.536, 5.897.529, 5.897.497, 5.895.406, 5.893.885, 5.891.108, 5.891.082, 5.882.347, 5.882.335, 5.879.282, RE36.104, 5.863.285, 5.853.393, 5.853.389, 5.851.464, 5.846.246, 5.846.199, 5.843.356, 5.843.076, 5.836.952, 5.836.875, 5.833.659, 5.830.189, 5.827.278, 5.824.173, 5.823.996, 5.820.613, 5.820.594, 5.811.814, 5.810.874, 5.810.785, 5.807.391, 5.807.350, 5.807.331, 5.803.083, 5.800.399, 5.797.948, 5.797.868, 5.795.322, 5.792.415, 5.792.300, 5.785.678, 5.783.227, 5.782.817, 5.782.239, 5.779.731, 5.779.730, 5.776.140, 5.772.590, 5.769.829, 5.759.179, 5.759.172, 5.746.764, 5.741.326, 5.741.324, 5.738.667, 5.736.094, 5.736.085, 5.735.831, 5.733.400, 5.733.299, 5.728.104, 5.728.079, 5.728.068, 5.720.775, 5.716.572, 5.713.876, 5.713.851, 5.713.849, 5.711.909, 5.709.653, 5.702.410, 5.700.242, 5.693.021, 5.690.645, 5.688.249, 5.683.368, 5.681.343, 5.674.198, 5.674.197, 5.669.880, 5.662.622, 5.658.263, 5.658.262, 5.653.736, 5.645.562, 5.643.279, 5.634.902,
10	5.632.763, 5.632.760, 5.628.313, 5.626.604, 5.626.136, 5.624.450, 5.620.649, 5.613.979, 5.613.948, 5.611.812, 5.607.422, 5.607.406, 5.601.539, 5.599.319, 5.599.310, 5.598.844, 5.593.412, 5.591.142, 5.588.961, 5.571.073, 5.569.220, 5.569.202, 5.569.199, 5.562.632, 5.562.631, 5.549.580, 5.549.119, 5.542.938, 5.538.510, 5.538.505, 5.533.969, 5.531.690, 5.520.655, 5.514.236, 5.514.108, 5.507.731, 5.507.726, 5.505.700, 5.501.341, 5.497.785, 5.497.601, 5.490.838, 5.489.270, 5.487.729, 5.480.392, 6.325.800, 6.312.404, 6.264.624, 6.238.402, 6.174.328, 6.165.127, 6.152.910, 6.146.389, 6.136.006, 6.120.454, 6.110.192, 6.096.009, 6.083.222, 6.071.308, 6.048.356, 6.042.577, 6.033.381, 6.032.061, 6.013.055, 6.010.480, 6.007.522, 5.968.092, 5.967.984, 5.957.941, 5.957.863, 5.954.740, 5.954.693, 5.938.645, 5.931.812, 5.928.247, 5.928.208, 5.921.971, 5.921.952, 5.919.164, 5.919.145, 5.868.719, 5.865.800, 5.860.974, 5.857.998, 5.843.089, 5.842.994, 5.836.951, 5.833.688, 5.827.313, 5.827.229, 5.800.391, 5.792.105, 5.766.237, 5.766.201, 5.759.175, 5.755.722, 5.755.685, 5.746.745, 5.715.832, 5.715.825,
15	5.704.913, 5.702.418, 5.697.906, 5.693.086, 5.693.014, 5.685.847, 5.683.448, 5.681.274, 5.665.115, 5.656.030, 5.637.086, 5.607.394, 5.599.324, 5.599.298, 5.597.377, 5.578.018, 5.562.619, 5.545.135, 5.544.660, 5.514.112, 5.512.051, 5.501.668, 5.489.271, 6.319.287, 6.287.278, 6.221.064, 6.113.613, 5.984.903, 5.910.132, 5.800.515, 5.797.878, 5.769.786, 5.630.802, 5.492.532, 5.322.518, 5.279.563, 5.213.115, 5.156.597, 5.135.525, 5.007.902, 4.994.036, 4.981.475, 4.951.686, 4.929.243, 4.917.668, 4.871.356, 6.322.582, 6.319.445, 6.309.202, 6.293.961, 6.254.616, 6.206.677, 6.205.748, 6.178.622, 6.156.056, 6.128.816, 6.120.527, 6.105.339, 6.081.981, 6.076.659, 6.058.821, 6.045.573, 6.035.916, 6.035.751, 6.029.805, 6.024.757, 6.022.360, 6.019.768, 6.015.042, 6.001.121, 5.987.855, 5.975.876, 5.970.686, 5.956.927, 5.951.587, RE36.289, 5.924.561, 5.906.273, 5.894.921, 5.891.166, 5.887.706, 5.871.502, 5.871.490, 5.855.156, 5.853.423, 5.843.574, 5.843.087, 5.833.055, 5.814.069, 5.813.303, 5.792.181, 5.788.063, 5.788.062, 5.776.150, 5.749.898, 5.732.816, 5.728.135, 5.709.067, 5.704.469, 5.695.138,
20	5.692.602, 5.683.416, 5.681.351, 5.675.961, 5.669.935, 5.667.155, 5.655.652, 5.628.395, 5.623.810, 5.601.185, 5.571.469, 5.555.976, 5.545.180, 5.529.175, 5.500.991, 5.495.420, 5.491.955, 5.491.954, 5.487.216, 5.487.212, 5.486.197, 5.485.668, 5.477.609, 5.473.810, 5.409.499, 5.364.410, 5.358.624, 5.344.005, 5.341.922, 5.306.280, 5.284.240, 5.271.495, 5.254.126, 5.242.458, 5.236.083, 5.234.449, 5.230.424, 5.226.535, 5.224.948, 5.213.210, 5.199.561, 5.188.636, 5.179.818, 5.178.629, 5.171.251, 5.165.217, 5.160.339, 5.147.383, 5.102.420, 5.100.433, 5.099.994, 5.089.013, 5.089.012, 5.080.667, 5.056.658, 5.052.551, 5.007.922, 4.994.074, 4.967.902, 4.961.498, 4.896.767, 4.572.363, 4.555.016, 4.549.649, 4.533.041, 4.491.218, 4.483.437, 4.424.898, 4.412.614, D260.955, 4.253.563, 4.249.656, 4.127.133, D245.069, 3.972.418, 3.963.031, 3.951.261, 3.949.756, 3.943.933, 3.942.532, 3.939.969, 6.270.518, 6.213.940, 6.203.564, 6.191.236, 6.138.440, 6.135.385, 6.074.409, 6.053.086, 6.016.905, 6.015.427, 6.011.121, 5.988.367, 5.961.538, 5.954.748, 5.948.001, 5.948.000, 5.944.739, 5.944.724, 5.939.191,
25	5.925.065, 5.910.148, 5.906.624, 5.904.704, 5.904.692, 5.903.966, 5.891.247, 5.891.167, 5.889.075, 5.865.836, 5.860.517, 5.851.219, 5.814.051, 5.810.852, 5.800.447, 5.782.864, 5.755.729, 5.746.311, 5.741.278, 5.725.557, 5.722.991, 5.709.694, 5.709.692, 5.707.391, 5.701.664, 5.695.879, 5.683.418, 5.669.490, 5.667.528, 5.662.682, 5.662.663, 5.649.962, 5.645.553, 5.643.628, 5.639.506, 5.615.766, 5.608.962, 5.584.860, 5.584.857, 5.573.542, 5.569.302, 5.568.746, 5.566.822, 5.566.821, 5.562.685, 5.560.477, 5.554.171, 5.549.907, 5.540.717, 5.531.763, 5.527.323, 5.520.702, 5.520.084, 5.514.159, 5.507.798, 5.507.777, 5.503.266, 5.494.620, 5.480.411, 5.480.403, 5.462.558, 5.462.543, 5.460.263, 5.456.697, 5.456.696, 5.442.896, 5.435.438, 5.425.746, 5.425.445, 5.423.859, 5.417.036, 5.411.523, 5.405.358, 5.403.345, 5.403.331, 5.394.971, 5.391.176, 5.386.908, 5.383.905, 5.383.902, 5.383.387, 5.376.101, D353.672, 5.368.599, D353.002, 5.359.831, 5.358.511, 5.354.298, 5.353.922, 5.350.373, 5.349.044, 5.335.783, 5.335.775, 5.330.442, 5.325.975, 5.318.577, 5.318.575, 5.314.433, 5.312.437, 5.310.348, 5.306.290, 5.306.289, 5.306.288, 5.294.389, 5.282.832, 5.282.533, 5.280.674, 5.279.783, 5.275.618, 5.269.807, 5.261.886, 5.261.210, 5.259.846, 5.259.845, 5.249.672, 5.246.104, 5.226.912, 5.225.485, 5.217.772, 5.217.486, 5.217.485, 5.207.679, D334.860, 5.197.597, 5.192.303, D333.401, D333.400, 5.181.923, 5.178.277, 5.174.087, 5.168.619, 5.163.946, 5.156.615, 5.154.283, 5.139.514, 5.133.738, 5.133.723, 5.131.534, 5.131.131, 5.129.511, 5.123.911, 5.121.836, 5.116.358, 5.102.418, 5.099.676, 5.092.455, 5.089.011, 5.089.010, 5.087.263, 5.084.063, 5.084.058, 5.078.730, 5.067.959, 5.059.213, 5.059.212, 5.051.107, 5.046.513, 5.046.350, 5.037.429, 5.024.322, 5.019.093, 5.002.550, 4.984.941, 4.968.315, 4.946.468, 4.932.963, 4.899.743 y 4.898.156.

Los sistemas de administración de fármacos poliméricos que comprenden los polímeros de la invención pueden procesarse fácilmente dando pastas o moldearse por colada con disolvente para proporcionar películas, recubrimientos, microesferas y fibras con diferentes formas geométricas para diseñar diversos dispositivos médicos y pueden procesarse también mediante extrusión y moldeo por compresión. En una realización, puede recubrirse un polímero o polímeros sobre o aplicarse sobre un dispositivo médico, tal como, por ejemplo, conformando el polímero o los polímeros dando una cubierta. En otra realización, el polímero o los polímeros pueden formarse dando un dispositivo médico, tal como, por ejemplo, un implante.

En una realización de la presente invención, puede usarse un polímero que contiene un grupo funcional o agente

para formar una cubierta, tal como, por ejemplo, un recubrimiento o un revestimiento, que cubre y/o rodea parcial o completamente un dispositivo médico. Una cubierta de este tipo puede cubrir una parte del dispositivo médico o puede cubrir completamente un dispositivo médico. La cubierta puede estar dividida en partes separadas o pueden estar presentes varias cubiertas de menor tamaño en el dispositivo médico.

- 5 En una realización de la invención, un polímero puede rodear la endoprótesis, o una parte de la misma y puede tener la forma de un recubrimiento, una capa, una película y combinaciones de los mismos. El polímero puede estar en forma de un sólido o un semisólido, tal como un gel.

En una realización, el polímero puede estar en forma de un revestimiento, una envoltura, un tubo o un manguito que cubre la totalidad o una parte de la endoprótesis.

- 10 El polímero puede ser rígido, semirrígido, o no rígido.

En una realización, el recubrimiento del polímero tiene desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 1 cm de grosor, por ejemplo, desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 1 mm de grosor. Sin embargo, algunos implantes totalmente porosos pueden beneficiarse de efectos de mayor duración facilitados por un recubrimiento que ocupa completamente los intersticios del dispositivo con, en algunos casos, un recubrimiento delgado sobre las superficies proximales al hueso u otro tejido tras su colocación en el cuerpo.

- 15

En una realización, el recubrimiento de polímero está compuesto por microesferas. En algunos casos puede ser preferible tener una formulación de microesferas normalmente pero no necesariamente de menos de 10 micrómetros de diámetro que puede aplicarse a la superficie de una endoprótesis antes de su colocación en el cuerpo. Puede usarse un líquido estéril para recubrir el dispositivo para adherir tales microesferas durante de minutos a semanas para permitir que las endoprótesis no recubierta se beneficie de los mismos beneficios terapéuticos o beneficios terapéuticos similares que los dispositivos recubiertos.

- 20

Un polímero, compuesto y/o composición de la invención puede aplicarse o recubrirse sobre una endoprótesis mediante cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, métodos con disolvente tales como, por ejemplo, inmersión y secado por pulverización y métodos sin disolvente tales como deposición de vapor químico, recubrimiento por extrusión, injerto covalente o inmersión en polímero, compuesto y/o composición fundido de la invención. El método de preparación puede variar dependiendo del polímero, compuesto y composición y/o el implante médico. La endoprótesis puede formarse a partir de o recubrirse con una o más capas del mismo o diferente polímero, compuesto y/o composición de la invención.

- 25

En otro ejemplo, un polímero, compuesto y/o composición de la invención puede recubrirse sobre una endoprótesis con forma de membrana o tubo para su uso en el tratamiento de lesión o daño al sistema nervioso periférico o un bloque de composición sólida o espumosa que contiene vías perforadas o formadas de otro modo para estimular el crecimiento nervioso o crecimiento óseo. En los casos anteriores, la bioerosión del disco, membrana, tubo o bloque proporcionaría o generaría un agente activo incluido dentro del polímero o composición.

- 30

En una realización, el polímero está formado dando una endoprótesis. Un polímero, compuesto y/o composición de la invención puede formarse dando una endoprótesis por cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo moldeo (por ejemplo, moldeo por compresión o por soplado) y extrusión. La endoprótesis puede formarse a partir de uno o más del mismo o diferente polímero, compuesto y/o composición de la invención.

- 35

Un polímero, compuesto y/o composición de la invención puede formarse, es decir, configurarse físicamente, dando diversas formas, geometrías, estructuras y configuraciones incluyendo, pero sin limitarse a, una película, fibra, varilla, muelle, hélice, gancho, cono, microgránulo, comprimido, tubo (liso o ranurado), disco, membrana, micropartícula, nanopartícula, "biobala" (es decir, con forma de bala), semilla (es decir, semillas dirigidas o con forma de bala), así como las descritas en los productos, patentes y artículos identificados anteriormente, incluyendo en algunos casos formar implantes médicos que tengan las características funcionales iguales, similares o completamente diferentes en comparación con las características funcionales de los dispositivos médicos descritos en los productos, patentes y artículos identificados anteriormente. Las formas, geometrías, estructuras y configuraciones mencionadas anteriormente pueden contener características adicionales que potenciarán adicionalmente la aplicación o el uso deseados. Por ejemplo, un polímero, compuesto y/o composición de la invención en forma de varilla, muelle o cono puede tener lengüetas que saltan con la inserción de una aguja o cánula o cuando se calienta hasta la temperatura corporal para reducir el movimiento y/o la expulsión.

- 40
- 45

- 50 La forma, geometría, estructura o configuración de una endoprótesis, variará dependiendo del uso de la endoprótesis.

Los polímeros de la presente invención pueden adoptar la forma de un polímero con memoria de forma, que es un material sensible a estímulos que puede cambiar su forma en respuesta a estímulos externos. Habitualmente este es un efecto relacionado con la temperatura. Depende de la morfología del material en combinación con diversos parámetros de procesamiento. Por tanto, muchos materiales de química polimérica ampliamente diferente pueden comportarse con memoria de forma. Véase, por ejemplo, A Lendlein y S Kelch, "Shape Memory Polymers",

- 55

Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Ed III (publ J Wiley & Sons, Nueva York, 2003).

- 5 En primer lugar, puede programarse el material deformando la muestra, habitualmente a una temperatura de transición elevada y enfriándola en la forma distorsionada de modo que permanezca en este estado temporal. Permanecerá en ese estado un largo tiempo pero al volver a calentar hasta la temperatura de transición programada volverá a su estado no deformado natural. Los materiales con memoria de forma son todos elastómeros. Tienen una estructura molecular que consiste en una red unida en ciertos puntos de la red mediante procesos de reticulación o bien físicos o bien químicos. El elastómero contiene dos tipos de bloques de polímero cuyas fases son inmiscibles y tienen valores de T_m o T_g diferentes.
- 10 Los efectos de memoria de forma se reconocen habitualmente mediante pruebas de tracción en una cámara caliente a lo largo de un intervalo de transiciones y observar cómo se alteran las dimensiones. El límite superior es el punto de fusión del bloque de mayor T_m . Un régimen cíclico mostrará en qué medida el polímero recupera su forma original.
- 15 Ejemplos de polímeros con memoria de forma son poliéster-uretanos con segmentos duros y blandos. Un cambio a duro se realiza a partir de butano-1,4-diol y MDI con baja T_g pero bloques de policaprolactona cristalina. La T_m del bloque de 4G-MDI duro es el límite de temperatura superior. Otro poliéter-uretano segmentado es aquél de poliTHF y butanodiol con MDI. En este caso, el peso molecular del segmento de poli(THF) blando es importante, si fuera demasiado elevado la recuperación podría verse afectada.
- 20 Son posibles polímeros con memoria de forma biodegradables a base de policaprolactona dioles con extremos ocupados con grupos metacrilato y copolimerizados con un componente vinílico amorfo de baja T_g tal como poli(acrilato de butilo).
- Otras composiciones podrían incluir copoliéster-éteres de bloque con segmentos duros tales como polilactida, glicolida y segmentos blandos tales como poliTHF-diol o caprolactona-diol. Podrían incorporarse enlaces de polianhídrido y si se usaba una ruta de fosgeno para preparar el polianhídrido podría generar también cloruros de carbamoilo y enlaces de uretano al mismo tiempo formar precursores de amina adecuados.
- 25 El modo de colocación o administración de una endoprótesis de la invención puede variar dependiendo de la aplicación deseada e incluir aquéllos conocidos en la técnica así como los expuestos en el presente documento.
- El grosor del polímero, compuesto y/o composición o bien como la endoprótesis en sí o bien aplicado o recubierto sobre una endoprótesis variará dependiendo de uno o más factores tales como las características físicas y/o químicas del polímero, compuesto y/o composición, la endoprótesis y/o la aplicación o el uso.
- 30 Por ejemplo, una endoprótesis de arteria coronaria puede formarse a partir de o aplicarse o recubrirse con un polímero, compuesto y/o composición de la invención hasta un grosor de aproximadamente $\leq 30-50 \mu\text{m}$ mientras que una endoprótesis vascular puede aplicarse o recubrirse con un polímero, compuesto y/o composición de la invención hasta un grosor de aproximadamente $\leq 100 \mu\text{m}$ y un dispositivo de administración de fármacos puede aplicarse o recubrirse con un polímero, compuesto y/o composición de la invención hasta un grosor de aproximadamente ≤ 15
- 35 mm. En otro ejemplo, películas/membranas redondeadas para administración bucal (sublingual) (por ejemplo, colocación en el revestimiento de la mejilla, bajo la lengua) tendrán diámetros de hasta aproximadamente 10 mm (1 cm) y un grosor de aproximadamente 0,5-2,0 mm.
- 40 En la presente invención, una cubierta puede fijarse a una endoprótesis de diversos modos. En una realización, la cubierta puede colocarse en la parte exterior de la endoprótesis y a través de las propiedades naturales del polímero (es decir, pegajosidad o adhesividad), adherirse al dispositivo. En una realización, la cubierta puede encajar cómodamente, con ajuste de forma, o de manera suelta alrededor del dispositivo médico, de manera que no se requiere ningún adhesivo para fijar la cubierta al dispositivo médico. En otra realización, una cubierta de la invención puede fijarse al dispositivo médico por medio de un adhesivo biocompatible, cuyas características comprendería un experto en la técnica.
- 45 En otra realización de la invención, una cubierta puede fijarse a una endoprótesis por medio de un dispositivo externo respecto tanto a la cubierta como a la endoprótesis. Por ejemplo, la cubierta puede fijarse a la endoprótesis por medio de una abrazadera externa, pasador de retención, u otro dispositivo de este tipo conocido comúnmente en la técnica. También pueden usarse dispositivos externos de retención usados para fijar una cubierta a una endoprótesis para mantener la forma de la cubierta. Los dispositivos externos de retención pueden mantener la
- 50 cubierta adyacente a la endoprótesis existiendo en la parte exterior de la cubierta, en la parte interior de la cubierta (es decir, entre la cubierta y la endoprótesis), o como una combinación de tanto fuera como dentro de la cubierta. Aún en otra realización, la cubierta puede fijarse a la endoprótesis por medio de un elemento de sujeción.
- Ejemplos no limitativos de materiales que pueden usarse para fabricar un dispositivo externo de fijación para una cubierta de la presente invención incluyen acero quirúrgico, nailon, polietileno y combinaciones de los mismos.
- 55 Como ejemplo no limitativo de la presente invención, una endoprótesis puede cubrirse mediante una primera

5 cubierta en forma de revestimiento polimérico, que está cubierto a su vez por un dispositivo externo de retención en forma de camisa semirrígida o rígida. Un dispositivo externo de retención de este tipo puede estar hecho de metal, plástico, una sustancia polimérica, o una combinación de los mismos. Un dispositivo externo de retención de este tipo también puede estar formado por, cubierto por, o impregnado con un polímero según la presente invención tal como se describe en el presente documento, o puede cubrirse por o impregnarse con un agente activo que puede ser igual que o diferente de un agente activo presente en el primer dispositivo terapéutico según la presente invención. Un dispositivo externo de retención puede contener también un polímero que contiene un grupo funcional tal como se describió anteriormente. En otra realización de la invención, un dispositivo externo de retención que se forma a partir de un polímero según la presente invención puede contener al menos un grupo funcional y/o agente activo en cualquiera de las formas tal como se describió anteriormente para una primera cubierta.

10 En una realización, se prevé un manguito o camisa que comprende un polímero que genera un agente activo, tal como, por ejemplo, un agente antiinflamatorio, un agente antiinfeccioso, un agente antiséptico, o un agente antiproliferativo. Un manguito de este tipo puede estar hecho del polímero por completo o estar hecho de una sustancia inerte que está recubierta con el polímero. El manguito puede unirse a o penetrar capas de tejido para garantizar la administración a los sitios más probables de infección. La versión más sencilla de la realización sería recubrir las superficies de un dispositivo adecuado con el polímero y de ese modo permitir una liberación lenta de agente activo a lo largo de su longitud dentro del medio húmedo y rico en enzimas de tejido corporal.

15 En realizaciones preferidas, la endoprótesis está recubierta con una composición de polímero que comprende un agente activo incluyendo, un agente antiinflamatorio, un agente antiinfeccioso, un agente antiséptico y un agente antiproliferativo o fármaco. Un experto en la técnica puede desarrollar polímeros y composiciones de los mismos con propiedades físicas específicas usando las orientaciones facilitadas en el presente documento. En algunas realizaciones preferidas, un dispositivo médico vascular puede estar recubierto adicionalmente con un polímero que tienen cualidades lubricantes.

20 Un polímero, compuesto y/o composición de la invención puede combinarse o mezclarse con otros componentes antes de o mientras se está formando para dar o recubriéndose sobre un dispositivo médico o en un recubrimiento particular para un dispositivo médico. Los ejemplos de aditivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, estabilizadores, estabilizadores mecánicos, plastificantes, endurecedores, emulsionantes, otros polímeros incluyendo otros polímeros biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, polianhídridos biocompatibles y biodegradables tal como se exponen en la solicitud estadounidense n.º 09/917.231 y la solicitud PCT n.º US/01/23740, compuestos poliazos biocompatibles y biodegradables tal como se exponen en la solicitud estadounidense n.º 09/917.595 y la solicitud PCT n.º US/01/23748, poliésteres, politioésteres y poliamidas biocompatibles y biodegradables tal como se exponen en la solicitud estadounidense n.º 09/917.194 y solicitud PCT n.º US/01/23747, materiales radioopacos y/o radioisotópicos (por ejemplo, boro, yodo, etc.), supositorios y otros agentes o fármacos de diagnóstico o terapéuticos.

25 Un componente añadido puede mejorar la estabilidad del polímero, compuesto y/o composición en sí, el implante médico en sí y/o puede mejorar el efecto de diagnóstico o terapéutico y/o puede mejorar o permitir actividad de diagnóstico. Por ejemplo, si el componente añadido es un agente o fármaco de diagnóstico o terapéutico, la bioerosión del polímero no sólo generaría el agente activo sino que también liberaría el agente de diagnóstico o terapéutico. En otro ejemplo, añadiendo un material radioopaco, se permitiría la visualización tanto de la zona seleccionada como diana (por ejemplo, el sitio de tumor, el tumor) y el implante médico (por ejemplo, un catéter) durante y/o tras (por ejemplo, angioplastia, aplicaciones dentales, inyecciones articulares) la inserción del implante médico. En otro ejemplo, el material radioopaco puede usarse también para controlar y/o potenciar la bioerosión del implante médico y de ese modo controlar y/o potenciar la generación del agente activo mediante la generación de calor que resulta de la captura neutrones.

30 Un componente añadido puede mejorar también la estabilidad mecánica global del implante médico (por ejemplo, las fibras de carbono). El tipo de aditivo usado variaría y dependería de la propiedad y aplicación deseadas.

35 En una realización, una endoprótesis está recubierta con un co-polímero terapéutico de dos o más monómeros o más monómeros que tienen cada uno independientemente diferentes grupos conectores. En otras realizaciones preferidas, la endoprótesis está recubierta con una composición de polímero terapéutica que está compuesta por al menos dos polímeros terapéuticos que se mezclan tras la polimerización.

40 En una realización, se proporciona una endoprótesis que tiene al menos una superficie, que comprende un primer polímero sobre la totalidad o una parte de la superficie, pudiendo el polímero descomponerse (por ejemplo, incluyendo, hidrólisis) formando uno o más agentes activos, tales como un primer agente activo y un segundo agente activo, en condiciones fisiológicas. Los agentes activos primero y segundo pueden ser agentes activos iguales o diferentes. En una realización, los dos agentes primero y segundo pueden incorporarse en el esqueleto del polímero o unirse directamente al esqueleto, por ejemplo, a través de una molécula conectora o espaciadora, o mediante enlace químico directo o indirecto a un grupo químico unido al esqueleto del polímero; o el segundo agente activo puede estar disperso dentro de la matriz polimérica del polímero o agregado al polímero, mientras que el primer agente activo está incorporado en el esqueleto del polímero o unido directamente al esqueleto, por ejemplo, a

través de una molécula conectora o espaciadora, o mediante enlace químico directo o indirecto a un grupo químico unido al esqueleto del polímero; o puede dispersarse el agente activo primero y segundo dentro de la matriz polimérica del polímero o agregarse al polímero. El polímero puede comprender también agentes activos adicionales, tales como un tercer agente activo, un cuarto agente activo, un quinto agente activo, etc., liberándose los agentes activos adicionales a partir del polímero tras la hidrólisis, tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los agentes activos adicionales pueden incorporarse en el esqueleto del polímero o unirse directamente al esqueleto, por ejemplo, a través de una molécula conectora o espaciadora, o unirse al esqueleto mediante enlace químico directo o indirecto a un grupo químico unido al esqueleto del polímero; o dispersarse dentro de la matriz polimérica del polímero o agregarse al polímero tal como se describe en el presente documento, o anexarse de otro modo a o asociarse con el polímero de manera que los agentes activos adicionales se disocian del polímero tras la hidrólisis.

En una realización, se proporciona la endoprótesis que tiene al menos una superficie, donde el dispositivo comprende más de un polímero sobre la totalidad o parte de la superficie, tal como, por ejemplo, un primer polímero y un segundo polímero, que pueden ser iguales o diferentes. El primer polímero puede descomponerse (por ejemplo, incluyendo, hidrólisis) en el medio fisiológico para formar un primer agente activo y el segundo polímero puede descomponerse (por ejemplo, incluyendo, hidrólisis) en el medio fisiológico para formar un segundo agente activo. En una realización, la endoprótesis comprende un polímero que comprende al menos un agente activo, en la que el agente o los agentes activo(s) están incorporados en el esqueleto del polímero. Los polímeros primero y segundo pueden comprender también uno o más agentes activos adicionales que están, por ejemplo, incorporados, unidos, agregados o dispersos dentro del polímero, tal como se describe en el presente documento, o anexados o asociados de otro modo con el polímero de manera que los agentes activos adicionales se disocian del polímero tras la hidrólisis.

En una realización, la endoprótesis tiene al menos una superficie, que comprende más de un polímero sobre la totalidad o una parte de la superficie, tal como, por ejemplo, un primer polímero y un segundo polímero. Los polímeros pueden ser iguales o diferentes. El primer polímero puede descomponerse (por ejemplo, incluyendo, hidrólisis) en el medio fisiológico para formar un primer agente activo y el segundo polímero puede descomponerse (por ejemplo, incluyendo, hidrólisis) en el medio fisiológico para formar un segundo agente activo y los agentes activos primero y segundo se combinan *in vivo* para formar un tercer agente activo. En una realización, el dispositivo médico comprende un polímero que comprende al menos un agente activo, en el que el agente o los agentes activo(s) están incorporados en el esqueleto del polímero. Los polímeros primero y segundo pueden comprender uno o más agentes activos adicionales que están, por ejemplo, incorporados, unidos, agregados o dispersos dentro del polímero, tal como se describe en el presente documento, o anexados o asociados de otro modo con el polímero de manera que los agentes activos adicionales se disocian del polímero tras la hidrólisis.

Por ejemplo, en una realización, el polímero se usa como recubrimiento para una endoprótesis que experimenta expansión, contracción o torsión en su aplicación o uso. En el caso de endoprótesis vasculares, el uso de un recubrimiento de polímero de este tipo podría usarse para reducir la incidencia de inflamación y la hiperproliferación resultante de las células que da como resultado la oclusión del vaso (reestenosis). En una realización, el grupo de enlace es una cadena hidrocarbonada de ácido dicarboxílico con ocho átomos de carbono.

En la presente invención, el dispositivo médico es una endoprótesis. La endoprótesis puede ser cualquier endoprótesis adecuada, tal como, por ejemplo, las endoprótesis descritas en el presente documento. Las endoprótesis adecuadas incluyen, por ejemplo, endoprótesis vasculares coronarias, endoprótesis vasculares periféricas, endoprótesis uretrales, endoprótesis biliares, endoprótesis usadas para sostener el lumen de otros tubos anatómicos y endoprótesis usadas para otros tratamientos médicos y veterinarios.

En una realización, el dispositivo es una endoprótesis que tiene al menos una superficie, que comprende un primer polímero sobre la totalidad o una parte de la superficie, en el que el polímero puede descomponerse (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitarse a, hidrólisis) en el para formar un agente activo en condiciones fisiológicas. En una realización, el dispositivo médico comprende un polímero que comprende al menos un agente activo, en el que el agente o los agentes activo(s) están incorporados en el esqueleto del polímero. La endoprótesis puede ser cualquier endoprótesis adecuada para su uso en la presente invención. La endoprótesis puede comprender polímeros adicionales y/o agentes activos adicionales, tales como, por ejemplo, un segundo agente activo, un tercer agente activo etc., en la que los agentes activos adicionales están, por ejemplo, incorporados, unidos, agregados o dispersos dentro del polímero, tal como se describe en el presente documento, o anexados o asociados de otro modo con el polímero de manera que los agentes activos adicionales se disocian del polímero tras la hidrólisis. La endoprótesis puede comprender agentes activos que se combinan *in vivo* para formar un nuevo agente o agentes activos.

En una realización preferida una endoprótesis implantable se recubre con el/los polímero(s) terapéutico(s). La endoprótesis implantable puede fabricarse a partir de muchos materiales bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, acero inoxidable 316L electropulido y otras aleaciones metálicas así como materiales poliméricos. En realizaciones preferidas, el recubrimiento de polímero que presenta: 1) humectabilidad y adhesividad adecuadas a la superficie de la endoprótesis que va a recubrirse, 2) flexibilidad adecuada cuando se

5 pliega sobre un catéter de balón, se manobra hacia una posición y luego se expande en posición en el cuerpo, 3) dureza adecuada para evitar la eliminación prematura del recubrimiento o partes del mismo o perforaciones u otro
 10 daño al recubrimiento durante el implante de la endoprótesis y después (por ejemplo, a partir de la manipulación, flujo de sangre u otros fluidos corporales, o movimiento de órganos o el cuerpo del receptor) y 4) velocidades de degradación apropiadas, que permiten mantener los niveles de fármaco terapéutico durante periodos de tiempo
 15 predecibles sin provocar toxicidad de manera local o sistémica. Para un dispositivo de este tipo usado como endoprótesis coronaria, renal o biliar, el recubrimiento preferido, o conjunto de recubrimientos, aplicado a la endoprótesis tiene preferiblemente un grosor de desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 100 μm y lo más preferiblemente tiene un grosor de desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 30 μm . Para las
 20 endoprótesis usadas en otras aplicaciones médicas o veterinarias, los recubrimientos o conjuntos de recubrimientos tienen preferiblemente un grosor inferior de aproximadamente 100 μm .

15 En una realización, los polímeros, compuestos y/o composiciones de la invención pueden formarse dando partículas micronizadas o micropartículas (por ejemplo, microesferas, nanoesferas y/o microcápsulas). Pueden prepararse micropartículas de un polímero, compuesto y/o composición de la invención mediante cualquier medio conocido en la técnica y pueden incluir uno o más del mismo o diferente polímero, compuesto y/o composición de la invención. Por ejemplo, las micropartículas pueden prepararse usando un método de emulsión de aceite en agua mediante el cual un polímero de la invención se disuelve en un disolvente orgánico. La disolución de polímero se añade entonces a una disolución con agitación de agua y PVA (poli(alcohol vinílico), que estabiliza las micropartículas) dando como resultado la precipitación de las micropartículas deseadas. Opcionalmente, podría usarse un
 20 homogeneizador. Entonces se deja depositar la solución, se separa el disolvente por decantación de la disolución y entonces se secan las micropartículas. Las micropartículas, por ejemplo, microesferas, pueden aplicarse a la superficie de una endoprótesis antes de colocación en el cuerpo. Puede usarse un líquido estéril para recubrir el dispositivo para adherir tales microesferas durante de minutos a semanas para permitir que dispositivos médicos no recubiertos se beneficien de beneficios terapéuticos iguales o similares que los dispositivos recubiertos. En una
 25 realización, las microesferas tienen normalmente pero no necesariamente un diámetro inferior a 10 micrómetros.

30 En otro método de emulsión de aceite en agua, la disolución de polímero se añade a una disolución de agua y un tensioactivo tal como PVA, que se agita rápidamente a altas velocidades de cizallamiento con, por ejemplo, un homogeneizador o dispersador. Tras la adición de la disolución de polímero, se deja evaporar el disolvente mientras se continúa la agitación. Las micropartículas resultantes se recuperan mediante decantación, filtración o centrifugación y se secan.

Una micropartícula de la invención puede prepararse también mediante un proceso de microencapsulación continua del Southern Research Institute (Southern Research Institute, Birmingham, AL) tal como se expone en la patente estadounidense 5.407.609, y se describe en la figura 1, adjunta al presente documento.

35 Según el proceso de microencapsulación continua del Southern Research Institute descrito en la figura 1, proteínas, péptidos, moléculas pequeñas, fármacos solubles en agua, fármacos hidrófobos y fármacos encapsulados en polímeros de lactida/glicolida pueden microencapsularse hasta tamaños de aproximadamente 1-250 μm , preferiblemente <100 μm , más preferiblemente, <10 μm con exposición mínima al disolvente de polímero, elevada eficacia de encapsulación y buenos rendimientos. Tal como se muestra en la figura 1, una dispersión de un fármaco,
 40 un polímero y un disolvente de polímero se añade a una mezcla de agua/tensioactivo con agitación mecánica para formar una emulsión de microgotas, que entonces se extrae con agua para eliminar el disolvente y producir microcápsulas o microesferas endurecidas para su recogida mediante centrifugación, filtración o similares.

45 Las micropartículas de la invención pueden formarse dando diversas formas y geometrías (por ejemplo, esferas y formas esferoides regulares o irregulares) así como incorporarse en diversas formulaciones o composiciones (por ejemplo, cápsula de gelatina, formulación líquida, formulaciones de pulverización en seco, formulaciones para su uso con inhaladores de polvo seco o aerosol, comprimido fabricado por compresión, geles tópicos, pomadas tópicas, polvo tópico).

50 Tal como entendería un experto en la técnica, el tamaño deseado de una micropartícula de la invención dependerá de la aplicación y modo de administración deseados. Los modos de administración o la administración de una micropartícula de la invención incluyen los expuestos en el presente documento, incluyendo por vía oral, por inhalación, por inyección y por vía tópica. La presente invención contempla la administración de una micropartícula de la invención que tras la degradación o bioerosión proporciona un agente activo y/o partícula de menor tamaño para el tratamiento eficaz de un órgano seleccionado como diana. La presente invención también contempla la administración de una o más de las mismas o diferentes micropartículas de la invención que o bien tienen todas el mismo tamaño o bien tienen una mezcla de dos o más tamaños diferentes. Variando el tamaño de la micropartícula,
 55 pueden controlarse la velocidad de bioerosión y/o la velocidad de generación de fármaco activo y/o la ubicación de la generación del fármaco activo. Como resultado, puede lograrse la generación programada (por ejemplo, retardada y/o sostenida) de fármaco activo.

Por ejemplo, puede conseguirse el tratamiento de la pared inflamada del colon (por ejemplo, el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones) mediante administración oral de una micropartícula de la

- 5 invención que contiene como agente activo un fármaco antiinflamatorio. Una micropartícula de este tipo con un tamaño de aproximadamente 1-10 μm puede administrarse de manera que tras alcanzar la región del íleo del intestino delgado, la micropartícula tiene un tamaño de aproximadamente 0,1-1,0 μm y un tamaño de aproximadamente 0,01-0,1 μm tras alcanzar el colon. Véase por ejemplo, A. Lamprecht *et al.*, Abstracts/Journal of Controlled Release. Vol. 72, págs. 235-237 (2001). Una vez se encuentra en el intestino, la micropartícula puede atraparse físicamente por las vellosidades y/o microvellosidades de la pared intestinal y/o por el revestimiento mucoso de la pared intestinal, retardando de ese modo la expulsión y prolongando el tiempo de residencia gastrointestinal y permitiendo la generación sostenida en el tiempo del agente activo en las proximidades de la pared intestinal tras la bioerosión del polímero.
- 10 De manera similar, una micropartícula de aproximadamente 0,1-100 μm , de manera preferible aproximadamente 0,1-10 μm , de manera más preferible aproximadamente 0,1-1 μm , de la invención puede administrarse por vía oral de manera que los niveles sanguíneos de la micropartícula permitan la perfusión del agente activo en el tejido circundante tras la bioerosión. Aún en otro ejemplo, la administración oral de una micropartícula de la invención de aproximadamente # 0,6 μm , de manera preferible aproximadamente # 0,3 μm , de manera más preferible
- 15 aproximadamente 0,1 μm , puede usarse para administrar un fármaco activo a través del intestino y eventualmente al hígado por medio del sistema linfático. Véase por ejemplo, P. Jani *et al.*, Pharm. Pharmacol. Vol. 42, págs. 821-826 (1990); M. Desai *et al.*, Pharmaceutical Research. Vol. 13, No. 12, págs. 1838-1845 (1996).
- Una micropartícula de la invención de aproximadamente 1 a 50 μm puede aplicarse por vía tópica o por vía ocular. Preferiblemente, la micropartícula tiene aproximadamente de 5 a 20 μm .
- 20 Para la inyección subcutánea o intramuscular, puede usarse una micropartícula de la invención de aproximadamente 1-70 μm . En una realización preferida, se usa una micropartícula de la invención de aproximadamente 10-70 μm se usa para inyección subcutánea o intramuscular. En otra realización preferida, se usa una micropartícula de la invención de ≤ 10 μm para crear un producto suave al tacto cuando se aplica en la piel humana. En otra realización preferida, se usa una micropartícula de la invención de aproximadamente 1-3 μm para la penetración en la piel. Sin embargo, pueden usarse diversos tamaños de micropartícula, tal como se muestra a modo de ejemplo en
- 25 PowderJect's Smart Particle™ (PowderJect Pharmaceuticals, Inglaterra, R.U., incluyendo los descritos en las patentes estadounidenses n.º 6.328.714, 6.053.889 y 6.013.050) en aplicaciones de penetración en tejido (por ejemplo, piel, mucosa) que parecen basarse más en la forma y resistencia de la micropartícula que en el tamaño.
- También puede usarse una micropartícula de la invención en una administración por inhalación (por ejemplo, inhalación directa a determinada velocidad, o mediante pulverización de aerosol) a los pulmones, incluyendo pulmones inferiores, o región pulmonar. Por ejemplo, una micropartícula de la invención de aproximadamente 0,5-10 μm , de manera preferible aproximadamente 1-5 μm , de manera más preferible aproximadamente 1-3 μm , de manera incluso más preferible aproximadamente 1-2 μm puede formularse dando un aerosol. Para la inhalación directa,
- 30 puede usarse una micropartícula de aproximadamente 0,5-6 μm , de manera más preferible aproximadamente 1-3 μm . Véase por ejemplo, el sistema AERx® de ARADIGM (Aradigm Corporation, Hayward, CA.) así como los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 6.263.872, 6.131.570, 6.012.450, 5.957.124, 5.934.272, 5.910.301, 5.735.263, 5.694.919, 5.522.385, 5.509.404 y 5.507.277 e inhalador MicroDose DPI de MicroDose (MicroDose Technologies Inc., Monmouth Junction, NJ) así como los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 6.152.130, 6.142.146, 6.026.809 y 5.960.609.
- 35 Una micropartícula de la invención de aproximadamente ≤ 10 μm puede usarse para inyecciones intraarticulares en el tratamiento de, por ejemplo, artritis.
- Una micropartícula de la invención de aproximadamente 0,1-100 μm , de manera preferible aproximadamente 0,1-10 μm , de manera más preferible aproximadamente 0,1-1 μm , puede mezclarse con un supositorio (por ejemplo, supositorio de glicerina).
- 45 Un polímero, compuesto y/o composición de la invención también puede formarse dando microgránulos, "biobalas" (es decir, con forma de bala) o semillas (por ejemplo, semillas con forma de bala) para su inclusión en un portador hueco bioerosionable implantable y/o inyectable 12 (por ejemplo, cilindro, bala, cápsula, jeringuilla o aguja) tal como se muestra a modo de ejemplo en las figuras 2 y 3. Se contemplan aplicaciones tanto animales como humanas. La figura 2 ilustra varios portadores de tipo aguja huecos 12 para su uso en la invención. En una realización, los
- 50 portadores huecos 12 tienen un diámetro que oscila desde aproximadamente 0,5-10 mm.
- La figura 3 ilustra la colocación de microgránulos, "biobalas," o semillas 10 de la invención dentro de la cámara o cavidad hueca de un portador de tipo aguja bioerosionable. Según la invención, pueden colocarse uno o más del mismo o diferente microgránulo, "biobala", o semilla 10 de la invención dentro de un portador hueco 12 o dispositivo de colocación.
- 55 El microgránulo, "biobala" o semilla 10 puede tener cualquier tamaño que permita su colocación en el interior del portador hueco 12.

Según la invención, tras la bioerosión del microgránulo, "biobala," o semilla 10, se genera un agente activo.

La invención contempla también que el portador hueco 12 puede formarse también a partir de un polímero, compuesto y/o composición de la invención de manera que tras la bioerosión del portador hueco 12, puede liberarse un agente activo y/o su contenido (por ejemplo, microgránulos, "biobalas" o semillas de la invención).

5 En una realización preferida, los microgránulos, "biobalas" o semillas 10 se fabrican a partir de un polímero de la invención que contiene ácido salicílico mezclado con hormona foliculoestimulante (F.S.H.) y/o hormona luteinizante (L.H.) que se colocan entonces en la cámara o cavidad hueca de un portador hueco bioerosionable 12 o como parte de una formulación de depósito (por ejemplo, Lupron Depot®) para una administración de liberación programada de las hormonas hasta aproximadamente 96 horas con el fin de estimular la ovulación.

10 Según la invención, un microgránulo, "biobala" o semilla 10 de la invención y/o uno o más portadores huecos 12 que contienen un microgránulo, "biobala" o semilla 10 de la invención puede colocarse en un dispositivo de colocación (por ejemplo, un inyector, aplicador accionado por gas). El dispositivo de colocación puede estar equipado adicionalmente con una camisa axialmente deslizable (por ejemplo, émbolo), salientes para impedir el movimiento del dispositivo de colocación tras su aplicación (por ejemplo, salientes biselados) y empuñaduras. Los ejemplos de portadores y/o dispositivos de colocación adecuados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 6.001.385, 5.989.214, 5.549.560; documentos WO 96/13300, WO 96/09070, WO 93/23110 y documento EP 068053, de los que cada uno se incorpora como referencia al presente documento en su totalidad.

Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.989.214 y el documento WO 96/13300 describen un aparato para inyectar una preparación farmacéutica en el cuerpo de seres humanos o animales, disponiéndose la preparación en un portador rígido, incluyendo el aparato: una cámara en la que puede transportarse el portador; y un canal que se conecta en la cámara para transportar el portador al interior del cuerpo incluyendo medios de fijación para fijar el extremo del canal con respecto a la piel del cuerpo para inyectar con el fin de prevenir un movimiento del canal en la dirección de manera perpendicular del eje del cilindro y en la que según una realización los medios de fijación están formados por salientes biselados formados sobre la parte adaptada para el contacto con la piel del cuerpo y que se extiende sustancialmente en la dirección del eje del canal. La patente estadounidense n.º 5.549.560, documento WO 93/23110 y documento EP 068053 describen un dispositivo para inyectar una preparación farmacéutica en seres humanos y animales, en el que la preparación se sujeta en un portador rígido y el portador se lleva a través de la piel al interior del cuerpo por medio de presión de gas y en el que mientras se está llevando un portador rígido al interior del cuerpo por medio de presión de gas el dispositivo con el que el portador se porta al interior del cuerpo se sujeta contra el cuerpo. La patente estadounidense n.º 5.549.560, el documento WO 93/23110 y el documento EP 068053 describen también un dispositivo para inyectar una preparación farmacéutica en animales o seres humanos, en el que está presente una cámara en la que puede colocarse un portador que contiene la preparación farmacéutica, un cilindro que se conecta en esta cámara y medios para portar el portador por medio de presión de gas a través del cilindro al interior del cuerpo para inyectar, en el que están presentes medios para bloquear el uso del dispositivo cuando no está presionado contra un cuerpo. La patente estadounidense n.º 6.001.385 y el documento WO 96/09070 describen, "balas" que se fabrican al menos parcialmente a partir de almidón de manera sustancial completamente desestructurado, particularmente implantes, adecuados como vehículos para introducir agentes activos en el cuerpo humano o animal de manera transdérmica.

La presente invención se refiere también a métodos de uso de composiciones que comprenden al menos un agente activo unido a través del esqueleto del polímero en cualquier aplicación en la que se desea la administración del agente o los agentes activo(s). La vía de administración se selecciona según el fármaco que se está administrando y el estado que se está tratando. En una realización, los polímeros se descomponen de manera inofensiva mientras se suministra un fármaco de bajo peso molecular seleccionado en el sitio de implante en el plazo de un periodo de tiempo conocido.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la administración de fármaco sistemática o específica del sitio mediante el implante en el cuerpo de un paciente que lo necesita un dispositivo de administración de fármacos implantable que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto biológica o farmacéuticamente activo en combinación con el polímero de la presente invención.

En una realización, los polímeros de la invención pueden ser particularmente útiles como fuente de liberación controlada para un agente activo, o como medio para la administración localizada de un agente o agentes activos a un sitio seleccionado. Por ejemplo, los polímeros de la invención pueden usarse para la administración localizada de un agente terapéutico a un sitio seleccionado dentro del cuerpo de un paciente humano (es decir dentro o cerca de un tumor), proporcionando la degradación del polímero una liberación localizada, controlada del agente terapéutico.

En una realización, se proporciona un método para administrar un agente activo a un paciente. El método comprende proporcionar una endoprótesis que tiene al menos una superficie, que comprende un primer polímero sobre la totalidad o una parte de la superficie, en la que el polímero puede descomponerse (por ejemplo, incluyendo, hidrólisis) en el medio fisiológico para formar un primer agente activo y administrar la endoprótesis al paciente de manera que se administra el primer agente activo al paciente. La endoprótesis puede comprender polímeros adicionales y/o agentes activos adicionales, tales como, por ejemplo, un segundo agente activo, un tercer agente

- activo etc., estando los agentes activos adicionales, por ejemplo, incorporados, unidos, agregados o dispersos dentro del polímero, tal como se describe en el presente documento, o anexados o asociados de otro modo con el polímero de manera que los agentes activos adicionales se disocian del polímero tras la hidrólisis y se suministran al paciente. La endoprótesis puede comprender agentes activos que se combinan *in vivo* para formar un nuevo agente o agentes activos que se administra(n) al paciente. El agente o los agentes activo(s) puede(n) administrarse a cualquier sitio o sitios adecuados en un paciente, tal como, por ejemplo, el sistema circulatorio (por ejemplo, una vena o una arteria), un tejido, un órgano (por ejemplo, pulmón, hígado, bazo, riñones, cerebro, ojo, corazón, músculo y similares), un hueso, cartílago, tejido conjuntivo, epitelio, endotelio, nervios, un tumor, o cualquier otro sitio adecuado para la administración de un agente o agentes activos.
- 10 Sitios adecuados serán normalmente sitios que necesitan o necesitarán tratamiento con agente o agentes activos, tales como, por ejemplo, un sitio lesionado o un sitio que puede llegar a lesionarse, por ejemplo, debido a una enfermedad, una afección, o durante o tras un procedimiento médico, tal como, por ejemplo, una angioplastia de balón y/o un implante de un dispositivo médico.
- 15 En una realización, se proporciona un método para administrar un agente activo a una superficie interior de una vena o arteria. El método comprende proporcionar un dispositivo médico que tiene al menos una superficie, que comprende un primer polímero sobre la totalidad o una parte de la superficie, en el que el polímero puede descomponerse (por ejemplo, incluyendo, hidrólisis) en el medio fisiológico para formar un primer agente activo y colocar el dispositivo médico en o cerca de la superficie interior de la vena o arteria de manera que el primer agente activo se disocia tras la hidrólisis y se administra a la superficie interior de la vena o arteria. La endoprótesis puede comprender polímeros adicionales y/o agentes activos adicionales, tales como, por ejemplo, un segundo agente activo, un tercer agente activo etc., en la que los agentes activos adicionales están, por ejemplo, incorporados, unidos, agregados o dispersos dentro del polímero, tal como se describe en el presente documento, o anexados o asociados de otro modo con el polímero de manera que los agentes activos adicionales se disocian del polímero tras la hidrólisis y se administran a la superficie interior de la vena o arteria. La endoprótesis puede comprender agentes activos que se combinan *in vivo* para formar un nuevo agente o agentes activos que se administran a la superficie interior de la vena o arteria.
- 20
- 25 En una realización, el método impide, reduce, y/o inhibe el desarrollo de reestenosis en el vaso sanguíneo. La reestenosis puede definirse como, por ejemplo, el estrechamiento del vaso hasta aproximadamente el 80%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 10% o menos, del diámetro del vaso tras la eliminación de cualquier bloqueo del vaso y la colocación del dispositivo en el vaso.
- 30 Las composiciones, endoprótesis y métodos de la presente invención son útiles para tratar una amplia gama de enfermedades y estados, incluyendo, por ejemplo, los expuestos a continuación y/o descritos de otro modo en el presente documento.
- 35 En cardiología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para desarrollar recubrimientos para endoprótesis, suturas y marcapasos, u otros dispositivos usados en cardiología tal como se hace referencia de otro modo en el presente documento.
- 40 En oftalmología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para desarrollar una sustitución de cristalino para cataratas con un polímero traslúcido; para una inyección directa de microesferas en el ojo para proporcionar un depósito de terapia antiinflamatoria; o para el tratamiento de glaucoma.
- 45 En otorrinolaringología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para desarrollar antibióticos para administración ótica (por ejemplo, microesferas de amoxicilina); para cirugía reconstructiva (por ejemplo, reestructuración ósea); como tratamiento para el dolor de la articulación temporomandibular (TMJ) mediante inyección directa; como tratamiento de sinusitis crónica mediante inyección de microesferas; o para composiciones administradas por medio de inhaladores (por ejemplo, polvos secos o mezclados con propelentes sin CFC).
- 50 En aplicaciones óseas y ortopédicas, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para desarrollar inyecciones ortopédicas de composiciones de la invención; para implantes de hueso; para la prevención de erosión ósea; para la curación de heridas mediante la inhibición de osteoclastos e impidiendo el falso crecimiento óseo; como masilla ósea; tornillos óseos de jaula intervertebral (por ejemplo, mezcla de polímeros de la invención cargas de hidroxiapatita y otras cargas); como recubrimiento para implantes ortopédicos para reducir el dolor, la inflamación, la erosión ósea e infecciones; como combinaciones de poli-AINE más poli-antibióticos para tratar osteomielitis u otras infecciones óseas mediante inyección directa en la médula; para el tratamiento de cáncer de hueso con agentes antiproliferativos; para el tratamiento de traumatismo; como dispositivos prostéticos y recubrimientos por tanto; u otros dispositivos usados en aplicaciones óseas y ortopédicas tal como se hace referencia de otro modo en el presente documento.
- 55 En neurología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para desarrollar inyecciones de microesferas para su inyección en el líquido cefalorraquídeo.

5 En oncología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para tratar cualquier cáncer adecuado, tal como, por ejemplo, cáncer de hígado, cáncer de ovarios, cáncer de próstata y cáncer de mama; para la administración a cualquier sitio quirúrgico en el que se extirpa el cáncer y existe una preocupación de que no se hayan eliminado todas las células cancerosas; o para desarrollar composiciones de agentes poli-antiproliferativos rociados en el peritoneo, que erosionan lentamente y circulan a través de los linfáticos en los que se congregan las metástasis primarias.

10 En odontología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para desarrollar puentes alveolares, implantes dentales, parches para tratar dolor a largo plazo, microesferas para tratar o prevenir alvéolos secos, chips y obleas, gomas de mascar, hilo dental y recubrimientos de microesferas sobre cepillos de dientes; y para la prevención de la erosión ósea.

15 En gastroenterología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para la administración oral de polímeros de la invención con antiácidos para tratar úlceras, ardor de estómago y otras enfermedades relacionadas con ácidos; para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con composiciones de la invención que tienen un tamaño de partícula particular; o para el uso de las composiciones (por ejemplo, un poli-AINE) para prevenir o tratar la inflamación en un seno de colostomía.

20 En obstetricia y ginecología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para la prevención del síndrome por choque tóxico usando las composiciones de la invención en fibras de tampones; para el tratamiento de infecciones por levaduras; para el tratamiento de infecciones por clamidias; como supositorios; como anillo intrauterino para tratar o prevenir calambres o síndrome premenstrual; y como mallas quirúrgicas y recubrimientos para tratar hernias.

25 Las aplicaciones quirúrgicas de tales composiciones, dispositivos y métodos incluyen, por ejemplo, como recubrimientos para catéteres de vejiga; como recubrimientos para catéteres permanentes; como recubrimientos para biosensores, particularmente los cables, para prevenir la formación de cicatrices y granulomas y evitar la interferencia de señales y aumentar la vida útil de la batería; como composiciones como adhesivos quirúrgicos; como microesferas rociadas en cualquier campo para impedir adhesiones; y para barreras subdurales o películas para prevenir el hinchamiento y la inflamación.

30 Las composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse también en aplicaciones de curación de heridas, incluyendo, por ejemplo, como suturas, mallas quirúrgicas, vendajes y otros productos o recubrimientos para el cierre de heridas mecánico de los mismos. Las composiciones pueden estar también en forma de micropartículas (por ejemplo, microesferas, microplaquetas u otras microestructuras) como polvo o microgránulos para aplicarse localmente (por ejemplo, rociado) al área afectada.

35 En dermatología, tales composiciones, dispositivos y métodos pueden usarse, por ejemplo, para desarrollar pantallas solares; repelentes de insectos (compuestos mezclados o polimerizados, por ejemplo, DEET; Merck IR 3535; citronela); vendajes; como microesferas en parches para administrar fármaco activos por vía sistémica; para el tratamiento de psoriasis (poli-metotrexato opcionalmente combinado con poli-AINE); para el tratamiento de seborrea; y para el tratamiento de caspa.

Dosis

40 Las dosis útiles de los polímeros pueden determinarse usando técnicas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, comparando su actividad *in vitro* con la actividad *in vivo* del agente terapéutico en modelos animales. En la técnica se conocen métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales, a seres humanos; por ejemplo, véase la patente estadounidense n.º 4.938.949. Adicionalmente, las dosis útiles pueden determinarse midiendo la velocidad de hidrólisis o degradación enzimática para un polímero dado en diversas condiciones fisiológicas. La cantidad de un polímero requerida para su uso en el tratamiento variará no solo con el polímero particular seleccionado sino también con la vía de administración, la naturaleza del estado que se está tratando y la edad y el estado del paciente y en última instancia será según el criterio del médico o doctor encargado y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

50 La cantidad de fármaco polimérico que va a administrarse a un huésped que es eficaz para el uso seleccionado puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica sin experimentación excesiva. Esencialmente la cantidad corresponde estequiométricamente a la cantidad de fármaco que se sabe que produce un tratamiento eficaz para el uso seleccionado.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una única dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La subdosis en sí puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones ampliamente separadas diferenciadas.

55 La cantidad total de agente activo liberada variará dependiendo del agente activo y el protocolo de tratamiento particulares implicados, tal como se determina fácilmente por un experto en la técnica. La cantidad de agente activo liberada será normalmente de desde aproximadamente 0,1 µg hasta aproximadamente 10 g, preferiblemente desde

aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 100 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 10 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 50 µg hasta aproximadamente 1 mg.

5 Preferiblemente, los polímeros se formulan para proporcionar la liberación local de una cantidad eficaz de un agente activo o agente a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 20, o aproximadamente 40 días. Las composiciones pueden formularse también preferiblemente para proporcionar una liberación local de una cantidad eficaz del agente a lo largo de un periodo de hasta aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 1 año, o aproximadamente 2 años.

10 El agente activo puede liberarse a partir del polímero a cualquier velocidad adecuada para la administración apropiada del agente activo al paciente. En una realización, el agente activo se libera a una velocidad de desde aproximadamente 0,01 µg al día hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 1 µg al día hasta aproximadamente 10 mg al día, o desde aproximadamente 10 µg al día hasta aproximadamente 1 mg al día.

Se apreciará que cuanto mayor sea la potencia del recubrimiento, mejor será en cuanto a la minimización del espacio requerido para el producto administrado, el posible coste del producto, la facilidad de fabricación del producto y el posible impacto sobre otras propiedades deseadas del implante médico.

15 Los polímeros de la presente invención pueden caracterizarse mediante técnicas conocidas en la técnica. Los perfiles de degradación y de liberación de fármaco de los sistemas de administración de fármacos poliméricos de la presente invención pueden determinarse también de manera rutinaria.

20 El intervalo de dosificaciones terapéuticamente eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, de una micropartícula de la invención se verán influidos por la vía de administración, los objetivos terapéuticos y el estado del paciente. Como tal, un polímero de la invención puede administrarse como única dosis diaria, varias veces al día, en días alternos, semanalmente, etc. dependiendo de los requisitos de dosificación. Será necesario realizar determinaciones individuales para identificar la dosificación óptima requerida.

Copolímeros y combinaciones de polímeros

25 Los polímeros terapéuticos y composiciones de los mismos usados en algunas aplicaciones, tales como para recubrir endoprótesis, pueden requerir mayor elasticidad o flexibilidad mientras que se mantiene una dureza y adhesividad suficientes para permanecer intactos sobre el dispositivo cuando se maneja el dispositivo o se manipula de otro modo por el médico o cirujano o dentro del cuerpo del paciente, tal como, por ejemplo, cuando el dispositivo interactúa (por ejemplo, mecánica y químicamente) con el tejido o fluido circundante o pared luminal, o, en el caso de una endoprótesis, con la pared intraluminal de un vaso experimentando el vaso y la endoprótesis un movimiento pulsátil debido a la naturaleza pulsátil del flujo sanguíneo y la contracción de la pared del vaso mediante el músculo liso asociado. Para proporcionar las propiedades físicas deseadas, incluyendo resistencia mecánica, módulo y alargamiento sin fallos, es posible crear un recubrimiento comprendido por un copolímero de dos o más monómeros usado para crear los dos o más polímeros que tienen propiedades físicas y otras características de funcionamiento que abarcan esas propiedades y características deseadas.

35 En una realización, se preparan copolímeros de conectores de tamaño similar o "secuenciales", es decir ácido adípico (6 carbonos) y ácido subérico (8 carbonos) con el fin de "adaptar" las propiedades físicas del polímero a un estado entre los dos conectores disponibles. Sin embargo, también se contemplan copolímeros "no secuenciales", por ejemplo un copolímero que contiene conectores de ácido adípico (6 C) y ácido sebácico (10 C). Adicionalmente, se contemplan también copolímeros que comprenden tres o más restos de grupo conector.

40 En una realización, el copolímero se forma a partir de los monómeros ácido salicílico y ácido adípico, y ácido salicílico y ácido subérico, aproximadamente el 50% o más por ciento en moles del copolímero es el monómero ácido salicílico y ácido adípico.

45 Alternativamente o en combinación con uno o más de los copolímeros descritos anteriormente, es posible crear una combinación física de dos o más polímeros o copolímeros en la que cada uno de los polímeros o copolímeros individuales combinados tenga un conjunto de propiedades físicas y características de funcionamiento que satisfagan o superen los requisitos para un recubrimiento para el dispositivo médico o veterinario implantable especificado y su aplicación pero pueden tener una o más propiedades físicas y características de funcionamiento que sean insuficientes para ese dispositivo y su aplicación, de manera que la combinación de propiedades y características proporcionadas por esta combinación satisfagan o superen las propiedades y características requeridas necesarias para el dispositivo y su aplicación.

50 Estas combinaciones pueden ser de polímeros que son miscibles o inmiscibles entre sí. Por ejemplo, es posible preparar un copolímero o combinación de polímeros o copolímeros en el que un monómero en el copolímero o un polímero o copolímero en la combinación tenga una dureza que supere los requisitos para el recubrimiento para el dispositivo y su aplicación pero una flexibilidad insuficiente y otro monómero en el copolímero u otro polímero o copolímero en la combinación que tenga una flexibilidad suficiente pero una dureza insuficiente para el dispositivo y su aplicación. Las propiedades físicas y características de funcionamiento del copolímero pueden adaptarse

adicionalmente seleccionando el porcentaje de cada monómero en el copolímero o el porcentaje de cada polímero o copolímero en la combinación frente a la combinación de monómeros o polímeros o copolímeros que producen un recubrimiento que tiene propiedades físicas y características de funcionamiento más próximas al conjunto deseado.

5 En una realización a modo de ejemplo, un polímero que comprende ácido salicílico o un derivado de ácido salicílico, tal como diflunisal, y conectores de ácidos dicarboxílicos en los que el par de ácidos carboxílicos dentro del diácido están separados por una cadena de alquilo lineal, está recubierto sobre una endoprótesis u otro dispositivo que experimenta expansión, contracción, o torsión en su aplicación o uso. Un recubrimiento que comprende un polímero en el que la cadena de alquilo comprende seis átomos de carbono (conocido como ácido adípico) puede rajarse o agrietarse al cambiar de dimensiones (por ejemplo, expansión para una endoprótesis), mientras que un
10 recubrimiento que comprende un polímero en el que la cadena de alquilo comprende ocho átomos de carbono (conocida como ácido subérico) puede ser excesivamente pegajosa o adherirse de otro modo a los materiales usados en la manipulación y el implante (por ejemplo, el balón usado para la expansión de la endoprótesis). Para tales aplicaciones, en ausencia de un fármaco mezclado u otro aditivo que altere las propiedades físicas y características de funcionamiento de una manera predecible y repetible, un recubrimiento adecuado puede comprender, por ejemplo, un polímero de ácido salicílico y ácido subérico o un copolímero de monómeros de ácido salicílico y ácido dicarboxílico o una combinación física de polímeros o copolímeros de ácido salicílico y ácido dicarboxílico que se aproximan las compensaciones en las propiedades físicas y características de funcionamiento, incluyendo dureza, pegajosidad, flexibilidad, de polímeros creados con un conector de ácido subérico.

20 En otra realización a modo de ejemplo, un polímero que comprende ácido salicílico o un derivado de ácido salicílico, tal como diflunisal, y conectores de ácidos dicarboxílicos con cadenas de alquilo lineales y está recubierto sobre un implante ortopédico para su uso como sustitución de cadera, rodilla, hombro, codo, un dispositivo de fijación, u otra aplicación ortopédica. En ausencia de un fármaco mezclado u otro aditivo que altere las propiedades físicas y características de funcionamiento de una manera predecible y repetible, un recubrimiento adecuado puede comprender, por ejemplo, un polímero de ácido salicílico y un conector de ácido dicarboxílico con cuatro, seis, ocho o diez átomos de carbono en la cadena de alquilo lineal (conocida como ácidos succínico y adípico, respectivamente) o un copolímero de monómeros de ácido salicílico y ácido dicarboxílico o una combinación física de polímeros o copolímeros de ácido salicílico y ácido dicarboxílico que aproximan las compensaciones en propiedades físicas y características de funcionamiento, incluyendo dureza, pegajosidad y flexibilidad, de polímeros creados con un conector de ácidos succínico o adípico.

30 Terapias de combinación

Los polímeros de la invención también son útiles para administrar una combinación de agentes terapéuticos a un animal. Una terapia de combinación de este tipo puede llevarse a cabo de las siguientes formas: 1) puede dispersarse un segundo agente terapéutico dentro de la matriz polimérica de un polímero de la invención y puede liberarse con la degradación del polímero; 2) puede agregarse un segundo agente terapéutico a un polímero de la invención (es decir no en el esqueleto del polímero) con uniones que se hidrolizan para liberar el segundo agente terapéutico en condiciones fisiológicas; 3) el polímero de la invención puede incorporar dos agentes terapéuticos en el esqueleto del polímero; o 4) dos polímeros de la invención, cada uno con un agente terapéutico diferente pueden administrarse juntos (o en el plazo de un corto periodo de tiempo). Naturalmente, en cada uno de los casos anteriores puede usarse más de un agente terapéutico.

40 Por tanto, la invención también proporciona una endoprótesis que comprende un polímero que se hidroliza para formar un primer agente activo y un segundo agente activo que se dispersa dentro de la matriz polimérica de un polímero de la invención. La invención también proporciona una endoprótesis que comprende un polímero que se hidroliza para formar un primer agente activo que tiene un segundo agente activo agregado al polímero (por ejemplo con uniones que se hidrolizarán para liberar el segundo agente terapéutico en condiciones fisiológicas).

45 Los polímeros de la invención también pueden administrarse en combinación con otros agentes activos que son eficaces para tratar un estado dado para proporcionar una terapia de combinación. Por tanto, la invención también proporciona un método para tratar una enfermedad en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz de una combinación de un polímero de la invención y otro agente terapéutico. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un polímero de la invención, otro agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Las combinaciones de fármacos adecuadas para su incorporación en los polímeros o las composiciones de la invención incluyen por ejemplo, un primer agente activo que se clasifica como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como, por ejemplo, ácido salicílico o diflunisal, combinado con un segundo agente activo clasificado como un agente anticancerígeno y/o antineoplásico (por ejemplo, paclitaxel o metotrexato) o como un agente inmunosupresor (por ejemplo, rapamicina).

55 Materiales componentes de la mezcla

La formación de un material compuesto de dos o más materiales da como resultado un nuevo material que puede tener propiedades físicas y características de funcionamiento sustancialmente diferentes de cualquiera de los

5 materiales componentes individuales que comprenden el nuevo material. En el caso de los polímeros, estas propiedades físicas alteradas pueden incluir un aumento o una disminución en la temperatura de transición vítrea, módulos de tensión o de corte, viscosidad efectiva, límite de elasticidad y alargamiento, alargamiento al romperse, pegajosidad o adhesividad, dureza, color, tasa de rotura térmica o biológica, textura de la superficie, o humectabilidad en agua u otro fluido. Por ejemplo, las propiedades mecánicas del hueso, un material compuesto de fosfatos de calcio inorgánicos y moléculas de colágeno orgánico, son distintas de las propiedades de mecánicas de cualquiera de los fosfatos de calcio o del colágeno solos.

10 En una realización, se mezcla un polímero de la invención con un agente antiproliferativo, tal como sirolimús, everolimús o paclitaxel, u otro material o agente, tal como secuencias específicas de ARN y ADN y sus derivados o compuestos químicos miméticos, fosfato de calcio, hidroxiapatita, un antibiótico, un agente inmunosupresor u otro agente. Estos compuestos añadidos pueden alterar las propiedades mecánicas del polímero (por ejemplo, modificando la tasa de degradación, el módulo de tensión, el límite de elasticidad, y/o el alargamiento en el que se produce la rotura del material). Los recubrimientos compuestos por el polímero terapéutico también mostrarán las propiedades mecánicas alteradas.

15 El grado en el que la mezcla de uno o más fármacos u otros agentes terapéuticos cambia las propiedades físicas y las características de funcionamiento del recubrimiento dependerá de la cantidad o de la concentración de cada uno de los fármacos o agentes, con una tendencia a que al incrementar la cantidad o concentración de un fármaco o agente se espera que aumente, en caso de que se produzca algún cambio, una o más de estas propiedades o características. En la práctica, pueden lograrse recubrimientos con un 20 por ciento o más de fármaco o agente mezclado combinando el compuesto mezclado en el polímero antes de recubrir o aplicando primero el polímero como un recubrimiento y luego absorbiendo el compuesto que va a mezclarse en el recubrimiento exponiendo el recubrimiento a una disolución con el compuesto.

25 En una realización a modo de ejemplo, un recubrimiento de un polímero con un fármaco mezclado, aplicado en una endoprótesis expansible, comprende un ácido dicarboxílico con más de seis átomos de carbono en la cadena de alquilo lineal, o un copolímero o combinación física de polímeros o copolímeros que se aproxima a las propiedades físicas y características de funcionamiento del polímero con un conector con más de seis átomos de carbono en la cadena de alquilo lineal, de manera que estos polímeros se aproximan a las propiedades físicas y características de funcionamiento de un polímero con un conector de ácido subérico (8C).

30 En otra realización a modo de ejemplo, un recubrimiento de un polímero con un fármaco mezclado, aplicado en un implante ortopédico, comprende un ácido dicarboxílico con más de cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo lineal, o un copolímero o combinación física de polímeros o copolímeros que se aproximan a las propiedades físicas y características de funcionamiento del polímero con un conector con más de cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo lineal, de manera que estos polímeros se aproximan a las propiedades físicas y características de funcionamiento de un polímero con un conector de ácido succínico (4C) o adípico (6C).

35 En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden polímeros pueden tener propiedades físicas y químicas óptimas derivadas de combinar compuestos en el polímero que disminuyen o aumentan la tasa de penetración de agua y/o enzimas en la matriz polimérica y, de ese modo, disminuyen o aumentan la tasa de rotura del polímero, modulando así la duración de generación de fármaco a partir de los componentes del esqueleto del polímero y/o la liberación del agente o fármaco mezclado. Además, cualidades tales como término de caducidad (por ejemplo, estabilidad en presencia de radiación electromagnética, humedades o temperaturas elevadas), tasas de despolimerización (por ejemplo, mediante hidrólisis o actividad proteolítica) u oxidación y tasas de hidratación, pueden variarse añadiendo antioxidantes o moléculas lipófilas para reducir la oxidación o hidratación de la combinación polimérica, respectivamente. En algunos casos, las cualidades del agente o fármaco mezclado pueden influir en las propiedades físicas o químicas, incluyendo el término de caducidad, la tolerancia a los métodos de esterilización, o la tasa de degradación del producto final. Por ejemplo, el agente o fármaco mezclado puede prolongar el término de caducidad, aumentar los tipos y/o dosificaciones de agente esterilizante que pueden aplicarse sin cambiar otras propiedades del material, o disminuir o aumentar la tasa de degradación del producto final.

Recubrimientos en estratificación de los polímeros

50 Los polímeros de la invención pueden estratificarse sobre dispositivos con otros polímeros de la invención, u otros polímeros en general, para formar recubrimientos con propiedades deseables. Los polímeros terapéuticos pueden estructurarse y/o estratificarse como un recubrimiento con uno o más recubrimientos adicionales que pueden ser o no biodegradables (es decir, degradables mediante hidrólisis o actividad enzimática/proteolítica cuando se colocan en contacto o se exponen a fluidos o tejidos corporales). Los recubrimientos adicionales pueden contener el mismo principio activo polimerizado, un principio activo polimerizado diferente, el principio activo no polimerizado, o uno o más agentes o fármacos mezclados. Esta estructuración puede estar en forma de una capa de un recubrimiento sobre la superficie expuesta del recubrimiento del polímero terapéutico, de manera que este recubrimiento se sitúa entre el principio activo polimerizado y los fluidos y/o tejidos corporales tras la implantación. Alternativamente, puede combinarse físicamente un segundo polímero o especies de peso molecular menor con el polímero terapéutico y una

serie de recubrimientos estratificados de composiciones poliméricas terapéuticas que tienen diferentes composiciones químicas y/o propiedades físicas (por ejemplo, mecánicas). En la figura 1 se representan varias, pero no todas, las posibles estructuraciones de las capas.

5 En algunas realizaciones de la invención, la estratificación permite la mejora de la tasa o duración de generación, liberación o elución de agentes activos a lo largo del tiempo, incluyendo la posibilidad de tener uno o más recubrimientos externos con permeabilidad superior o inferior para modular la rotura de uno o más recubrimientos internos y dar como resultado una liberación más constante del agente activo durante periodos de tiempo particulares. En realizaciones en las que uno o más recubrimientos externos son biodegradables, la rotura y el aumento resultante en la permeabilidad de estos recubrimientos exteriores puede compensarse una tasa de generación (mediante la rotura del polímero) o liberación de un agente activo que varía con el tiempo aumentando la tasa de permeación del agente activo a partir del recubrimiento interno a través de los recubrimientos externos. Tales realizaciones pueden usarse para crear una tasa de administración de fármaco a partir de los recubrimientos en el dispositivo que varía menos temporalmente (es decir, son más de orden cero de manera más próxima) y que puede ajustarse basándose en la forma preferida, y por tanto, en el área superficial del dispositivo y los cambios en el área superficial que se producen cuando los recubrimientos erosionan.

15 Pueden diseñarse múltiples capas de polímeros que generan, eluyen o liberan productos inertes y activos con la rotura para aplicaciones específicas, incluyendo aquellas aplicaciones en las que va a generarse, eluirse o liberarse del recubrimiento una clase o elemento de una clase de agentes antes de que se genere, eluya o libere del recubrimiento una segunda clase o un segundo elemento de la primera clase de agentes. Un ejemplo de un recubrimiento estratificado de este tipo, tal como se representa en la figura 1c, es un recubrimiento en el que se genera, eluye o libera del recubrimiento 30 un agente antiinflamatorio (por ejemplo, de la clase de los AINE) sustancialmente antes de que se genere, eluya o libere del recubrimiento 10 un agente antiproliferativo. Tales tipos de recubrimientos 40 estratificados permiten afinar la tasa de generación, elución o liberación de fármacos del recubrimiento a lo largo del tiempo, de manera que puede administrarse a los tejidos una cantidad casi constante, gradualmente creciente, gradualmente decreciente, o una combinación de los mismos, de fármaco más apropiada para el tratamiento de tejidos en las proximidades del dispositivo.

20 En algunas realizaciones de la invención, puede(n) aplicarse uno o más recubrimientos poliméricos inertes como uno o más recubrimientos superiores sobre uno o más recubrimientos de uno o más polímeros, incluyendo recubrimientos con fármaco u otros agentes mezclados. El recubrimiento superior puede aplicarse para aumentar la dureza y/o lubricidad del recubrimiento, y de ese modo, del dispositivo durante su inserción o uso. Adicionalmente, el recubrimiento superior puede aplicarse para variar (por ejemplo, aumentar o disminuir) la tasa de hidratación o penetración de enzimas y, de ese modo, variar (por ejemplo, aumentar o disminuir) la tasa de generación del fármaco del esqueleto del polímero o la liberación de un fármaco mezclado u otro agente del recubrimiento subyacente. Finalmente, los recubrimientos superiores pueden aplicarse para aumentar el término de caducidad del producto final limitando la penetración de agua u oxígeno al interior del recubrimiento polimérico terapéutico subyacente. En realizaciones preferidas, los recubrimientos superiores serán biodegradables.

30 En una realización de la invención, la tasa preferida de administración de fármaco puede lograrse usando múltiples capas de polímero. En algunos casos, pueden usarse concentraciones diferentes del mismo fármaco mezclado en cada capa o copolímeros diferentes que tienen tasas diferentes de generación de fármaco y/o pueden usarse polímeros con tasas de rotura diferentes para liberar los agentes o fármacos mezclados en cada capa, logrando de ese modo un momento predecible y repetible de administración de uno o más agentes bioactivos. Tales efectos de la estratificación pueden potenciarse mediante una combinación de capas de polímero inerte y/o capas con polímero inerte con agentes o fármaco mezclado y/o capas con polímeros terapéuticos y agentes o fármacos mezclados y/o capas con sólo polímeros terapéuticos. En una realización a modo de ejemplo, un recubrimiento externo proporcionaría una dosis inicialmente alta de agente antiinflamatorio que va seguido por la liberación o generación de un agente antiproliferativo de las capas subyacentes.

40 En una realización, una endoprótesis se recubre con más de una capa de polímero, en el que al menos una capa es el polímero terapéutico de la invención. Los polímeros incluyen pero no se limitan a polímeros "inertes" que no se rompen o que se rompen en agentes no terapéuticos. Puede(n) usarse uno o más recubrimientos o capas de polímeros inertes o terapéuticos para aprovecharse de los polímeros terapéuticos de la invención para regular la liberación de agentes activos liberados de o generados por el polímero terapéutico subyacente al recubrimiento o capa de polímero. En realizaciones más preferidas, el(los) agente(s) activo(s) se libera(n) de manera predecible y repetida a lo largo del tiempo. Por ejemplo, el agente activo puede liberarse del conjunto de recubrimientos a una tasa que aumenta o disminuye de manera constante, o a una tasa casi constante a lo largo del tiempo. En otras realizaciones más preferidas, la(s) capa(s) externa(s) de polímero ralentizan o evitan la penetración de agua y/o enzimas en la(s) capa(s) interior(es) de polímero terapéutico. Estas realizaciones son útiles para alargar el término de caducidad del dispositivo médico, y/o para regular la liberación o generación del agente activo en capas subyacentes. En las realizaciones más preferidas, la(s) capa(s) de polímero terapéutico en el dispositivo médico se recubren adicionalmente con una capa de polímero que es poli(ácido láctico), una forma polimerizada de aminoácidos, una forma polimerizada de metabolitos de ácidos grasos y derivados y/o combinaciones de cualquiera de ellos.

Las figuras 16-27 proporcionan ilustraciones adicionales de las características de los polímeros de la presente invención.

Ejemplos

5 Los ejemplos 1-4 enseñan la preparación de copolímeros de ácido salicílico y grupos conectores de ácido dicarboxílico de diversas longitudes e ilustran algunas de las propiedades físicas alteradas que pueden obtenerse con composiciones que comprenden copolímero(s) terapéutico(s). El ejemplo 1 prepara y compara polímeros que comprenden ácido salicílico con un resto conector (el polímero de homoconector) con un copolímero compuesto por una composición 50:50 en porcentaje molar de dos monómeros, ácido salicílico y ácido adípico y ácido salicílico y ácido subérico. Las figuras 8A y 8B muestran que la velocidad a la que se libera el ácido salicílico del copolímero es intermedia entre la de los dos polímeros de homoconector.

Ejemplo 1

15 Datos obtenidos para probetas de acero inoxidable 316L con un recubrimiento de 30 mm x 20 mm x ~5 µm de grosor de polímero terapéutico compuesto por ácido salicílico y ácido adípico (PX510), ácido subérico (PX261), ácido sebácico (PX749), o ácido dodecanoico (PX125), un copolímero formando mediante polimerización de una mezcla 50:50 en porcentaje molar de monómeros compuestos por ácido salicílico y ácidos adípico y subérico, respectivamente (PX721), o PX510 o PX749 mezclados con el 14% del agente antiproliferativo paclitaxel. Las figuras 5 y 6 presentan datos para la dureza y flexibilidad, respectivamente, obtenidos usando métodos ASTM aceptados. La figura 7 presenta datos para la adhesión entre los fármacos polimerizados y las probetas obtenidas usando un método ASTM aceptado. La figura 8 presenta datos para la generación de ácido salicílico en una disolución de incubación de solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 (PBS) mantenida a 37°C, expresado como o bien la masa de ácido salicílico generada al día (figura 8a) o bien la masa acumulada de ácido salicílico generado (figura 8b). La figura 9 presenta datos para la generación de ácido salicílico y la liberación de paclitaxel simultáneas en una disolución de incubación de solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 (PBS) mantenida a 37°C, expresado como la masa acumulada de ácido salicílico generado, para PX510 (figura 9a) y PX749 (figura 9b). Estos datos demuestran que la dureza de un recubrimiento de ácido salicílico polimerizado y un conector de ácido dicarboxílico puede variarse variando el número de átomos de carbono en el conector de ácido dicarboxílico, que la velocidad de generación de ácido salicílico por bioerosión es sustancialmente independiente del número de átomos de carbono para la gama de conectores examinados y que la generación de ácido salicílico y la liberación de paclitaxel simultáneas pueden lograrse mezclando paclitaxel en un fármaco polimerizado de ácido salicílico.

Ejemplo 2

30 Datos obtenidos para polímero terapéutico compuesto por ácido salicílico y ácido adípico (PX510), ácido subérico (PX261), ácido sebácico (PX749), o un copolímero formando mediante polimerización de una mezcla 50:50 en porcentaje molar de monómeros compuestos por ácido salicílico y ácidos adípico y subérico, respectivamente (PX721). La figura 10 presenta datos para las propiedades termomecánicas, incluyendo temperatura de transición vítrea (T_g), módulo de tracción, resistencia al estiramiento y alargamiento a la rotura (también conocido como el alargamiento de ruptura), medido usando calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis dinámico-mecánico (DMA). Se obtuvieron los datos para DMA usando un aparato Perkin Elmer DMA 7e para películas prensadas con dimensiones de aproximadamente 1 cm de longitud x 3 mm de anchura x 0,8 mm de grosor. Estos datos demuestran que las propiedades termomecánicas de un fármaco polimerizado pueden variarse variando el número de átomos de carbono en el conector de ácido dicarboxílico.

Ejemplo 3

45 Datos obtenidos para hilos recubiertos con el polímero terapéutico PX510 compuesto por ácido salicílico y ácido adípico mezclado con el 1,8% del agente inmunosupresor sirolimús. Las figuras 11 presentan datos para la generación de ácido salicílico y la liberación de sirolimús simultáneas en una disolución de incubación de pH 7,4 PBS, que contiene etanol al 25% y mantenida a 28°C, expresado como la masa acumulada de ácido salicílico generado. Estos datos demuestran que la generación de ácido salicílico y la liberación de sirolimús simultáneas pueden lograrse mezclando sirolimús en un fármaco polimerizado de ácido salicílico.

Ejemplo 4

50 Datos obtenidos para probetas de acero inoxidable 316L con un recubrimiento de 30 mm x 20 mm x ~5 µm de grosor de polímero terapéutico de PX510, PX261 o PX721, sin tratar, tratado con 0, 1 ó 3 MRad de haz de electrones, o tratado con 25-35 KGys de irradiación gamma. La figura 12 presenta datos para los cambios en el peso molecular (medido mediante cromatografía de permeación en gel) y dureza, flexibilidad y adhesión (tal como se describe en el ejemplo 1) para recubrimientos tratados de ácido salicílico polimerizado con respecto a recubrimientos sin tratar similares. La figura 13 presenta datos para la generación de ácido salicílico a partir de recubrimientos sin tratar y tratados con haz de electrones en una disolución de incubación de solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 (PBS) mantenida a 37°C, expresado como o bien la masa de ácido salicílico generada al día (figura 13a) o bien la masa acumulada de ácido salicílico generado (figura 13b). Estos datos demuestran que no existe ningún cambio

sustancial en las propiedades físicas o velocidades o duración de generación de ácido salicílico a partir de recubrimientos de ácido salicílico polimerizado compuesto por conectores de ácido dicarboxílico con un intervalo de peso molecular tras el tratamiento con el haz de electrones.

Ejemplo 5

5 Las figuras 14 y 15 muestran la velocidad de degradación de poli-diflunisal-anhídrido de ácido sebácico recubierto sobre probetas de acero. El poli(ácido salicílico) tiene una velocidad de generación de fármaco/degradación 5 veces más rápida que el poli-diflunisal cuando ambos polímeros tienen los mismos conectores. Los polímeros de anhídrido de poli(ácido salicílico) serán más útiles para aplicaciones en las que es necesaria una liberación más rápida de fármaco mezclado o terapia a corto plazo, mientras que los polímeros de anhídrido de poli-diflunisal con los mismos conectores producen un producto que será de duración más larga y más potente, permitiendo que el mismo grosor película proporcione un beneficio terapéutico de duración más larga.

Ejemplo 6- Modelo de endoprótesis de cerdo

15 Se implantaron un total de 8 endoprótesis en las arterias coronarias de 3 minicerdos durante 28 días. Los implantes de endoprótesis eran de Polimerix [denominado MARGI] de 15 mm de longitud con un diámetro no expandido de 1,6 mm. Cada endoprótesis tenía un recubrimiento nominal de 1 mg de PolySAID II (un polímero de diflunisal). Las endoprótesis de tratamiento que contenían sirolimús o paclitaxel tenían un 20% de fármaco añadido en peso que representaba 800 mg de polímero y 200 mg de fármaco; las endoprótesis de control eran con polímero solo.

Matriz de endoprótesis para microscopía óptica (n= 8)

N.º de animal	N.º CVPPath	Arteria			Fecha de llegada
		DAI	CJI	ACD	
2P 315	10424	X (CTL)	X (PXL)	X (SR)	31/01/03
2P 316	10425	X (SR)		X (PXL)	31/01/03
2P 339	10426	X (PXL)	X (SR)	X (CTL)	31/01/03

CTL= control, PXL= paclitaxel, SR= sirolimús,

20 Todas las endoprótesis se procesaron para la evaluación mediante microscopía óptica. Antes del procesamiento, se realizaron radiografías de los vasos y corazones para ubicar y evaluar la colocación de las endoprótesis. Para el procesamiento, se deshidrataron los segmentos de vaso con endoprótesis en una serie graduada de etanol y se incluyeron en plástico de metacrilato de metilo. Tras la polimerización, se cortaron con sierra secciones de dos a tres milímetros de las partes proximal, media y distal de cada endoprótesis. Se cortaron las secciones de las endoprótesis en un micrótopo giratorio a de cuatro a cinco micrómetros, se montaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina y tinción elástica de Van Gieson. Se examinaron todas las secciones mediante microscopía óptica para detectar la presencia de inflamación, trombo, formación de neointima, lesión de la pared del vaso y posibles efectos tóxicos localizados asociados con endoprótesis recubiertas con fármaco.

30 Se tomaron secciones miocárdicas de las paredes anterior, lateral, posterior y septal del ventrículo izquierdo de manera distal a la endoprótesis y de la región apical del ventrículo izquierdo. Para determinar efectos localizados del polímero y/o fármaco, también se tomaron muestras del miocardio por debajo de la zona de colocación de la endoprótesis. Todas las secciones se cortaron 4-6 micrómetros, se montaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina y se examinaron para detectar la presencia de infarto, tromboembolismo e inflamación.

35 Se calculó una puntuación de lesión del vaso según el método de Schwartz. Se midieron las áreas de la sección transversal (lámina elástica externa [LEE], lámina elástica interna [LEI] y lumen) de cada sección con morfometría digital. Se midió el grosor de la neointima como la distancia desde la superficie interna de cada sostén de endoprótesis al borde luminal. Se calculó la estenosis en porcentaje de área con la fórmula [(área de neointima/área de LEI) x 100]. También se recogieron datos ordinales para la deposición de fibrina y la inflamación y hemorragia alrededor de los sostenes de endoprótesis y porcentaje de endotelización de las superficies del lumen. Se expresan los valores como la media±DE. Se compararon variables medias entre los grupos con el uso de ANOVA con corrección *post-hoc* de Fisher para el análisis de los datos. Un valor de P <0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 1. Comparación morfométrica de áreas de vaso de la sección transversal y respuesta de neointima de grupos con recubrimiento de fármaco y control.

Grupo de tratamiento	Área de LEE mm ²	Área de LEI mm ²	Área de lumen mm ²	Área de la íntima mm ²	Estenosis (%)	Grosor de la íntima. mm	Puntuación de la lesión
Control polyNSAID II	5,75±0,21	4,60±0,12	3,03±0,21	1,56±0,38	33,82±7,1	0,22±0,05	0,31±0,14

(n = 2)							
Sirolimús (n = 3)	6,07±0,61	4,78±0,39	3,81±0,62	0,96±0,50	20,31±10,1	0,10±0,05	0,45±0,69
Paclitaxel (n = 3)	8,41±2,95	6,84±2,56	4,70±0,64	2,14±2,10	27,21±17,11	0,05±0,01	0,35±0,48
Valor de P C frente a SR C frente a PXL	0,31 0,55	0,61 0,32	0,20 0,04	0,23 0,74	0,20 0,65	0,007 0,08	0,80 0,91

Se expresan los valores como las medias±EE. Los números entre paréntesis corresponden al número de endoprótesis.

Tabla 2. Comparación morfométrica de los efectos del fármaco sobre la curación del vaso en comparación con las endoprótesis de control

Grupo de tratamiento	% de sostenes (fibrina)	% de sostenes hemorragia	Puntuación de inflamación promedio	% de sostenes con necrosis media subyacente
Control polyNSAIDII (n = 2)	4,16±5,89	8,33±11,79	1,5±0,71	0
Sirolimús (n = 3)	57,78±43,47	28,33±30,14	2,3±0,58	0,68±0,68
Paclitaxel (n = 3)	100	100	2,0	8,67±3,51
Valor de P C frente a SR C frente a PXL	0,20 <0,0001	0,45 0,007	0,24 0,27	0,49 0,04

5 Se expresan los valores como las medias±EE. Los números entre paréntesis corresponden al número de endoprótesis.

10 Las radiografías de los vasos muestran un buen seguimiento de la trayectoria de las endoprótesis en los vasos. Todos los vasos con endoprótesis muestran lúmenes patentes e incorporación de neointima completa de las endoprótesis. Las endoprótesis de control se expandieron ampliamente y los sostenes bien aposicionados a las paredes del vaso mientras que se observa una mala aposición con endoprótesis de elución de paclitaxel. El crecimiento de neointima varió en grosor sobre los sostenes y era de ubicación tanto excéntrica como concéntrica. En las endoprótesis de control, la neointima está bien organizada y consiste en células de músculo liso dispuestas circunferencialmente alrededor del lumen. En cambio, las endoprótesis de elución de fármaco mostraron grados variables de curación retardada. En particular, las endoprótesis de elución de paclitaxel mostraron una mala aposición con necrosis media subyacente con extensa acumulación de fibrina, hemorragia y células inflamatorias alrededor de los sostenes de endoprótesis. Las endoprótesis recubiertas con sirolimús mostraron generalmente menos crecimiento de neointima y estaban más curadas que las recubiertas con paclitaxel. Todavía hubo; sin embargo, deposición de fibrina, hemorragia y células inflamatorias persistentes. El recubrimiento polimérico todavía estaba presente mediante histología.

15 20 Se representan los resultados en las figuras 29-36.

Ejemplo 7- Modelo de endoprótesis de conejo

Se aleatorizaron conejos blancos New Zealand machos (n=24) para recibir 48 endoprótesis tal como sigue:

1. Desnuda = 24
2. PolyAspirin I (recubrimiento delgado)= 2
- 25 3. PolyAspirin I (recubrimiento grueso)= 11
4. PolyAspirin II = 11

Se recogieron las endoprótesis a los 7 y 28 días.

Matriz de endoprótesis (animales a los 7 días)		Matriz de endoprótesis (animales a los 28 días)	
Tipo de endoprótesis	N.º de endoprótesis	Tipo de endoprótesis	N.º de endoprótesis
Desnuda	8	Desnuda	16
PolyAspirin I (recubrimiento delgado)	2	PolyAspirin I (recubrimiento delgado)	0
PolyAspirin I (recubrimiento grueso)	3	PolyAspirin I (recubrimiento grueso)	8
PolyAspirin II	3	PolyAspirin II	8

Procedimiento con la endoprótesis:

- Se creó una incisión de una pulgada en el cuello en la línea media usando una hoja de bisturí de tamaño 10. Con técnicas de disección roma, se expusieron los músculos bajo la fascia en el lado izquierdo de la tráquea. Se separaron los músculos a lo largo de su unión de tejido conjuntivo y se expuso la arteria carótida. Entonces se separó la arteria del nervio vago. Se colocaron bucles de sutura proximal y distal en la arteria para permitir la retracción. Se insertó una funda Cordis n.º 5F en la arteria carótida común izquierda. Se administró heparina (150 U.I./kg) por vía intraarterial a través de la funda. Se colocó un catéter 5F de Cook en la aorta descendente (a través de la funda) justo por debajo del diafragma. Se inyectó renografina (1-2 ml) a lo largo de un periodo de 2 segundos para obtener un angiograma de control de la aorta distal y ambas arterias ilíacas. Se retiró el catéter de Cook.
- 5 Ambas arterias ilíacas se lesionaron por denudación endotelial antes de la colocación de la endoprótesis. Se colocó un catéter de balón en la arteria ilíaca distal, usando métodos de fluoroscopia convencionales y se infló hasta 4 ATM. Entonces se retiró el catéter de manera proximal en su estado inflado una distancia de aproximadamente 1,5 a 2 cm. Se desinfló el balón, se volvió a colocar en la arteria ilíaca distal y se repitió la denudación del vaso a una presión mayor de 6 ATM sobre el mismo segmento de vaso denudado inicialmente.
- 10 Cada arteria ilíaca de conejo recibió una endoprótesis recubierta con PolyAspirin I (recubrimiento delgado o grueso) o PolyAspirin II (15 mm de longitud) y una endoprótesis de acero inoxidable de control (de diseño idéntico) en la arteria ilíaca contralateral; todas las endoprótesis las proporcionó el promotor. Las endoprótesis llegaron envasadas en viales sellados individualmente y se almacenaron a -4°C y se plegaron manualmente sobre un balón de angioplastia de 3,0 mm de diámetro antes de la implantación. Se coloca el catéter de endoprótesis a cada arteria ilíaca sobre un hilo guía usando guiado fluoroscópico. Se desplegaron las endoprótesis mediante inflado hasta 6 atmósferas durante 30 segundos para desplegar de manera segura la prótesis dentro del vaso. Tras el despliegue de la endoprótesis, se realizó angiografía (mismo procedimiento que anteriormente) para documentar la permeabilidad de la endoprótesis. Entonces se ligó la arteria carótida izquierda proximal, se suturaron el músculo y la fascia con una sutura absorbible 3,0 de Dexon y se cerró la incisión en el cuello con una sutura no absorbible 4,0 de seda. En el sacrificio, se colocó una funda 5F en la arteria carótida derecha y la vena yugular y se repitió un angiograma. Se extraerán la aorta distal y las arterias ilíacas con endoprótesis y se procesarán para microscopía óptica.
- 15
20
25

Sacrificio, fijación y microscopía óptica

- Antes del sacrificio, los animales recibieron bromodesoxiuridina (BrdU) para monitorizar la proliferación celular tal como se describió anteriormente por nuestro laboratorio (Farb A, Tang AL, Shroff S, Sweet W, Virmani R. Neointimas responses 3 months after (32)P beta-emitting stent placement. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2000 Oct 1;48(3):889-98). Se anestesiaron los animales como anteriormente (ketamina IM, isoflurano mediante mascarilla y ventilación con oxígeno al 100%; se mantuvo la anestesia con isoflurano inhalado). Se colocó una funda 5F en la arteria carótida derecha y se realizó un angiograma de las arterias ilíacas antes del sacrificio. Se insertó una funda 5F en la vena yugular. Inmediatamente antes de perfusión-fijación, los conejos recibieron 1000 unidades de heparina intravenosa. Se logró el sacrificio con una inyección de 1 ml de Beuthanasia administrada con anestesia profunda. Se perfundió el árbol arterial a 100 mm Hg con Ringer-lactato hasta que el perfusado de la vena yugular estaba limpio de sangre. Se perfundió entonces el árbol arterial a 100 mm Hg con formalina al 10% durante 15 minutos. Se escindió la aorta distal a las arterias femorales proximales y se limpió de tejido periadventicio. Se realizaron radiografías de las arterias usando un aparato Faxitron. Entonces se procesaron las endoprótesis para la inclusión en plástico (véase a continuación).
- 30
35
40

Procedimientos de microscopía óptica

- Para microscopía óptica, se deshidrataron los segmentos de vaso con endoprótesis en una serie graduada de etanol y se incluyeron en plástico de metacrilato de metilo. Tras la polimerización, se cortaron con sierra secciones de dos a tres mm de las partes proximal, media y distal de cada endoprótesis individual. Se cortaron las secciones de las endoprótesis en un micrótopo giratorio a 6 µm, se montaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina y pentacromo de Movat. Se examinaron todas las secciones mediante microscopía óptica para detectar la presencia de inflamación,
- 45

trombo, y formación de neointima y lesión de la pared del vaso.

Análisis histomorfométrico

5 Se capturaron imágenes microscópicas de secciones teñidas con pentacromo de Movat incluidas en plástico en un Macintosh 8100/80 usando una cámara de vídeo CCD de Sony montada en un microscopio Olympus. Se midieron el área abarcada por la lámina elástica externa (LEE) e interna (LEI) y el lumen usando software de morfometría (IP labs, Signal Analytics, Viena, VA). Se midió la íntima en y entre sostenes de endoprótesis (el grosor medio de la íntima es el promedio de estas dos mediciones). Se determinaron las medias y el grosor adventicio entre sostenes de endoprótesis. Restando el lumen de la LEI o la LEI de la LEE, respectivamente, se derivó el área de la íntima y capa media. Se calculó el porcentaje de estenosis luminal usando la fórmula $[1-(\text{luz}/\text{LEI})] \times 100$. Para comparar la curación y la organización de la neointima, se recogieron datos ordinales en la sección proximal de cada endoprótesis e incluyeron deposición de fibrina, granuloma y reacción de células gigantes, necrosis media y hemorragia alrededor de los sostenes de endoprótesis y se expresaron como porcentaje del número total de sostenes en cada sección. También se puntuó un valor de fibrina e inflamación global para la sección proximal (valor 0 para sin inflamación/fibrina hasta un valor de 3 que representa notable inflamación/fibrina. Se semicuantificó la cobertura endotelial y se expresó como el porcentaje de la circunferencia del lumen cubierta por endotelio. Cada endoprótesis recubierta se analizó frente a las endoprótesis desnudas de control implantadas en los mismos animales. Se usaron pruebas de la t de datos para datos independientes para calcular la significación de diferencias entre medias variables de los grupos de tratamiento. Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Inmunohistoquímica

20 Se desplastificaron en xileno, acetato de metilo y acetona secciones de tejido en metacrilato de metilo antes de la tinción. Se realizó el calentamiento de las secciones con vapor durante 20 min. para la recuperación de antígenos. Se preincubaron las secciones con peróxido de hidrógeno al 0,3% y bloqueador de proteínas libre de suero (X0909, Dako Corp, CA) y se incubaron durante la noche a 4°C a temperatura ambiente con un anticuerpo monoclonal contra α -actina de músculo liso (dilución 1:1000, Dako). Se identificó de manera inmunohistoquímica la identificación de núcleos positivos para BrdU usando un anticuerpo monoclonal de ratón anti-BrdU (dilución 1:400, DAKO Co., Carpinteria, CA) tras incubar secciones de tejido en HCl 2 N durante 15 minutos a 37°C. Se confirmó la distribución sistemática de BrdU mediante una intensa tinción de células de la cripta intestinal en todos los animales que recibieron el agente. Se identificaron células de músculo liso y macrófagos usando anticuerpos monoclonales dirigidos contra α -actina de ML (dilución 1:1000, Sigma Chemical Co. y RAM 11 (dilución 1:200 Dako) a 4°C durante la noche. Se realizó el marcaje de anticuerpos primarios usando un anticuerpo de unión biotinilado, dirigido contra ratón usando un kit LSAB basado en peroxidasa (Dako). Se visualizó la tinción positiva (producto de reacción rosa) usando un sistema de cromógeno-sustrato de 3-amino-9-etilcarbazol (AEC). Tras inmunotinción, se contratiñeron las secciones con hematoxilina de Gill, se lavaron y se montaron en medios acuosos.

Despliegue de la endoprótesis

35 La dilatación arterial con balón antes de la endoprótesis era evidente mediante angiografía. El despliegue de la endoprótesis bilateral ilíaca en el conejo se logró de manera satisfactoria. Los catéteres siguieron bien la trayectoria y se colocaron fácilmente en las arterias ilíacas junto con las endoprótesis. Todas las arterias eran ampliamente patentes en la angiografía de seguimiento a los 7 ó 28 días tras el implante; no hubo evidencia de trombosis. Además, los análisis de rayos X de las endoprótesis mostraron una buena expansión y los sostenes de endoprótesis se oponían bien a la pared arterial.

Hallazgos cuantitativos

Endoprótesis recogidas a los 7 días

45 Tabla 2. Comparación morfométrica de áreas de vaso de la sección transversal y respuestas de neointima de endoprótesis recubiertas con polímero y de control desplegadas en arterias ilíacas de conejo durante 7 días.

Grupo	GROSOR DE ADV. (mm)	GROSOR DE CAPA MEDIA (mm)	GROSOR DE ÍNTIMA (mm)	ÁREA DE LUMEN (mm ²)	ÁREA DE LEI (mm ²)	ÁREA DE LEE (mm ²)
Endoprótesis desnuda (n = 8)	0,036± 0,001	0,047± 0,003	0,020± 0,003	4,89± 0,09	5,34± 0,09	5,69± 0,09
PolyAsp. I (n = 2) (delgado)	0,036± 0,003	0,048± 0,008	0,013± 0,003	4,83± 0,06	5,31± 0,12	5,65± 0,15
PolyAsp. I (n = 9)	0,031± 0,004	0,051± 0,009	0,015± 0,003	4,83± 0,06	5,23± 0,10	5,54± 0,21
PolyAsp. II	0,033±	0,045±	0,015±	4,76±	5,19±	5,36±

(n = 8)	0,002	0,006	0,006	0,36	0,38	0,38
Valor de P	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Grupo	ÁREA DE ENDOPROT. (mm ²)	ÁREA DE ADV. (mm ²)	ÁREA DE CAPA MEDIA (mm ²)	ÁREA DE ÍNTIMA (mm ²)	ESTENOSIS (%)	Puntuación de lesión
Endoprótesis desnuda (n =17)	5,37± 0,09	5,90± 0,89	0,34± 0,01	0,46± 0,03	8,45± 0,53	0,035± 0,01
PolyAsp. I (n = 2) (delgado)	5,32± 0,11	5,87± 0,12	0,34± 0,04	0,38± 0,05	7,15± 0,74	0,070± 0,07
PolyAsp. I (n = 9)	5,23± 0,13	5,76± 0,13	0,33± 0,04	0,39± 0,06	7,37± 1,01	0,19± 0,19
PolyAsp. II (n = 8)	5,23± 0,37	5,71± 0,38	0,34± 0,03	0,43± 0,04	8,43± 1,30	0,056± 0,03
Valor de P	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Se notifican los valores como las medias±EE para 3 secciones (proximal, media y distal) de cada endoprótesis. Abreviaturas: ADV = adventicia; LEI = lámina elástica interna; LEE = lámina elástica externa. Los números entre paréntesis corresponden al número de endoprótesis.

5 Tabla 3. Comparación morfométrica de efectos del polímero sobre la curación del vaso en comparación con las endoprótesis de control desplegadas en arterias ilíacas de conejo durante 7 días.

Grupo	Sostenes con fibrina (%)	Puntuación de fibrina	Endotelio (%)	RBC (%)	Células gigantes (%)	Puntuación de inflam.
Endoprótesis desnuda (n =18)	77,92± 12,16	1,75± 0,25	94,79± 2,19	52,92± 13,10	14,58± 4,92	1,25± 0,16
PolyAsp. I (grueso) (n = 3)	75,00± 14,43	2,00± 0,00	75,00± 16,67	47,22± 19,44	16,67± 8,33	2,68± 0,15
PolyAsp. I (delgado) (n = 2)	70,83± 20,83	2± 0,00	87,5± 4,17	50,00± 0,00	4,17± 4,17	1,00± 0,00
PolyAsp. II (n = 3)	72,22± 20,03	1,67± 0,33	86,11± 13,89	50,00± 14,43	19,44± 2,78	1,33± 0,33
Valor de P	ns	ns	ns	ns	PII vs PI (delgado) P=0,048	ns

Se notifican los valores como las medias±EE para proximal secciones de cada endoprótesis. Inflam.: puntuación de inflamación.

10 **Endoprótesis recogidas a los 28 días**

Tabla 4. Análisis morfométrico de endoprótesis con polímero de aspirina desplegadas en arterias ilíacas de conejo durante 28 días.

Grupo	GROSOR DE ADV. (mm)	GROSOR DE CAPA MEDIA (mm)	GROSOR DE ÍNTIMA (mm)	ÁREA DE LUMEN (mm ²)	ÁREA DE LEI (mm ²)	ÁREA DE LEE (mm ²)
Endoprótesis desnuda (n =16)	0,040± 0,002	0,050± 0,004	0,093± 0,007	4,15± 0,15	5,17± 0,19	5,49± 0,20
PolyAsp. I (n = 9)	0,0041± 0,004	0,050± 0,005	0,103± 0,005	4,12± 0,22	5,20± 0,26	5,51± 0,28
PolyAsp. II (n = 8)	0,37± 0,001	0,044± 0,003	0,075± 0,006	4,15± 0,30	5,04± 0,03	5,34± 0,36
Valor de P	ns	ns	PI vs PII P=0,002	ns	ns	ns

Grupo	ÁREA DE ENDOPROT. (mm ²)	ÁREA DE ADV. (mm ²)	ÁREA DE CAPA MEDIA (mm ²)	ÁREA DE ÍNTIMA (mm ²)	ESTENOSIS (%)	Puntuación de lesión
Endoprótesis desnuda (n =16)	5,21± 0,19	5,70± 0,20	0,32± 0,02	1,02± 0,06	19,6± 0,84	0,108± 0,025
PolyAsp. I (n = 9)	5,23± 0,26	5,71± 0,29	0,31± 0,03	1,08± 0,08	20,8± 1,30	0,124± 0,065
PolyAsp. II (n = 8)	5,07± 0,34	5,55± 0,36	0,30± 0,02	0,89± 0,07	17,8± 0,73	0,035± 0,028
Valor de P	ns	ns	ns	ns	PI vs PII P=0,056	ns

Se notifican los valores como las medias±EE para 3 secciones (proximal, media y distal) de cada endoprótesis. Abreviaturas: ADV = adventicia; LEI = lámina elástica interna; LEE = lámina elástica externa. Los números entre paréntesis corresponden al número de endoprótesis.

5 Tabla 5. Comparación morfométrica de los efectos de los polímeros sobre la curación de vasos en comparación con endoprótesis de control desplegadas en arterias ilíacas de conejo durante 28 días.

Grupo	Sostenes con fibrina (%)	Puntuación de fibrina	Endotelio (%)	RBC (%)	Células gigantes (%)	Puntuación de inflam.
Endoprótesis desnuda (n =16)	13,90± 4,45	0,56± 0,13	100	4,36± 2,25	22,28± 5,45	0,56±0,16
PolyAsp. I (n = 8)	18,75± 11,97	0,63± 0,26	92,71± 7,30	0	45,83± 7,39	1,00± 0,27
PolyAsp. II (n = 8)	22,92± 7,84	0,88± 0,23	100	5,21± 2,19	38,83± 10,15	1,38± 0,26
Valor de P	ns	ns	ns	PI vs PII P=0,032	PI vs desnuda P=0,019	PII vs desnuda P=0,01

Se notifican los valores como las medias±EE para secciones proximales de cada endoprótesis. Inflam.: puntuación de inflamación.

Recuentos de BrdU

10 La siguiente tabla resume el número de núcleos positivos para BrdU en las diversas endoprótesis recubiertas con polímero evaluadas a los 7 y 28 días. Se seleccionaron aleatoriamente cuatro campos de gran aumento de la neoíntima de la sección media de cada endoprótesis. Se contaron los números totales de células dentro de cada región de interés; las células positivas para BrdU y se expresan por área unitaria (mm²) o como porcentaje de números de células totales (es decir, índice de BrdU).

15 Tabla 6. Análisis de la proliferación celular en endoprótesis de polímero y de control desplegadas en arterias ilíacas de conejo durante 7 días.

Grupo	Células totales por mm ²	Células BrdU+ (mm ²)	Índice de BrdU
Endoprótesis desnuda (n =6)	3336± 676	1859± 459	54,5± 4,9
PolyAsp. I (grueso) (n = 3)	4220± 766	2231± 935	48,1± 14,1
PolyAsp. I (delgado) (n = 2)	4113± 984	1227± 147	16,1± 11,4
PolyAsp. II (n = 3)	2978± 1194	960± 289	40,6± 10,5
Valor de P	ns	ns	PI (delgado) vs desnuda 0,0862

Tabla 7. Análisis de la proliferación celular en endoprótesis de polímero y de control desplegadas en arterias ilíacas de conejo durante 7 días.

Grupo	Células totales por mm ²	Células BrdU+ (mm ²)	Índice de BrdU
Endoprótesis desnuda (n = 8)	5556± 1910	49± 13	1,5± 0,4
PolyAsp. I (grueso) (n = 3)	5284± 2337	84± 38	1,6± 0,4
PolyAsp. II (n = 3)	3497± 433	50± 11	1,6± 0,4
Valor de P	ns	ns	ns

5
10
Todas las secciones de los vasos con endoprótesis mostraron lúmenes ampliamente patentes y para la mayoría una buena aposición del sostén de endoprótesis a la pared arterial; sostenes de endoprótesis ocasionales mostraron mala aposición. La mayor parte de las endoprótesis están completamente cubiertas con una capa levemente engrosada de trombo de organización compuesto principalmente por fibrina, células inflamatorias agudas y crónicas, glóbulos rojos extravasados e infiltración temprana de células de músculo liso. La infiltración de células inflamatorias del trombo consistía principalmente en macrófagos mononucleares y reacción de células gigantes múltiple alrededor de la mayor parte de los sostenes. No hubo una diferencia significativa en el grosor de la íntima o el porcentaje de estenosis entre grupos (tabla 2). Se endotelizaron las superficies de lumen nativas entre los sostenes, mostrando sostenes de endoprótesis ocasionales una ausencia de endotelio. No hubo laceraciones medias, fracturas o rotura de la lámina elástica externa así como tampoco efectos del recubrimiento polimérico sobre la capa media. Los recubrimiento poliméricos (PolyAspirin I y II) no son fácilmente evidentes en endoprótesis recogidas a los 7 días.

15
Todas las secciones de los vasos con endoprótesis a los 28 días mostraron lúmenes ampliamente patentes con buena aposición del sostén de endoprótesis a la pared arterial. La mayor parte de las endoprótesis están completamente cubiertas con una capa levemente engrosada de células de músculo liso, proteoglicanos y colágeno; sin embargo, se observa una deposición de fibrina ocasional alrededor de los sostenes. La infiltración de células inflamatorias del trombo consistía principalmente en macrófagos mononucleares y reacción de células gigantes múltiple alrededor de los sostenes de la endoprótesis.

20
25
30
El grosor global de la íntima y el porcentaje de estenosis fue significativamente menor en las endoprótesis de PolyAspirin II frente a PolyAspirin I (véase la tabla 4); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas, cuando se compararon las endoprótesis recubiertas con las endoprótesis desnudas de control. Las superficies de lumen nativas mostraron una endotelización casi completa. No hubo laceraciones medias, fracturas o rotura de la lámina elástica externa así como tampoco efectos del recubrimiento polimérico sobre la capa media. El recubrimiento polimérico PolyAspirin I no fue evidente en las endoprótesis recogidas a los 28 días. En cambio, el polímero PolyAspirin II fue evidente mediante histología como una tinción grisácea engrosada alrededor de los sostenes de endoprótesis. En algunas secciones, las células gigantes de macrófagos parecen contener el polímero PolyAspirin II (véanse las micrografías más adelante). Sin embargo, las células gigantes asociadas con PolyAspirin I eran más pequeñas en apariencia que con PolyAspirin II. Aunque la densidad de infiltrado inflamatorio a los 28 días es considerablemente menor que a los 7 días, aumenta la reacción de células gigantes con ambas endoprótesis con polímero en comparación con las endoprótesis desnudas.

Se representan los resultados en las figuras 37-43.

Ejemplo 8- Recubrimiento de endoprótesis

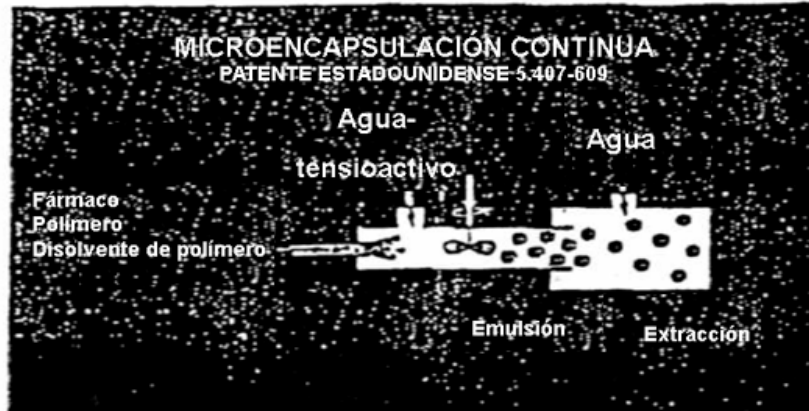
35
Se prepararon disoluciones de polímero (PX184-55-80 (diflunisal C14 al azar lineal); PX990-63-57 (80% de diflunisal C16 /20% de tetradiflunisal C14); y PX727-63-25 (25% de tetrasalicilato C8)) en cloroformo (es decir, 20 mg de polímero en 1980 mg de cloroformo). Se recubrieron por pulverización las endoprótesis con la disolución y se dejaron secar al aire durante 15 minutos. Se repitió tres veces este procedimiento de recubrimiento por pulverización. Se secaron a vacío las endoprótesis recubiertas a 30°C durante la noche.

40
Se observaron las endoprótesis recubiertas con microscopía electrónica de barrido (SEM), que se representan en las figuras 44-46. Los resultados fueron positivos porque hay aproximadamente 700 microgramos de polímero en cada endoprótesis, que corresponde a aproximadamente a un espesor de 5 micrómetros.

REIVINDICACIONES

1. Endoprótesis que tiene al menos una superficie, que comprende: un primer polímero en la totalidad o una parte de la superficie, en la que el polímero comprende a) un primer agente activo seleccionado del grupo que consiste en: ácido salicílico, diflunisal y metotrexato que se incorpora en el esqueleto del polímero, y que se disocia del polímero tras la hidrólisis; y b) un segundo agente activo seleccionado de paclitaxel y rapamicina que se disocia del primer polímero tras la hidrólisis.
2. Endoprótesis según la reivindicación 1, que comprende al menos dos o más superficies.
3. Endoprótesis según la reivindicación 2, en la que la totalidad o una parte de las dos o más superficies están cubiertas con el polímero.
4. Endoprótesis según la reivindicación 1, en la que un segundo agente activo se dispersa dentro de la matriz de polímero del primer polímero de manera que el segundo agente activo se libera tras la degradación del primer polímero.
5. Endoprótesis según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el primer polímero cubre la totalidad o una parte de la superficie en un grosor de aproximadamente 100 nm a 1 cm.
6. Endoprótesis según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el primer polímero cubre la totalidad o una parte de la superficie en un grosor de aproximadamente 0,5 μ m a aproximadamente 2,0 mm.
7. Endoprótesis según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el primer agente activo es ácido salicílico.
8. Endoprótesis según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el primer agente activo es diflunisal.

PROCEDIMIENTO DE MICROENCAPSULACIÓN PATENTADO DE SOUTHERN RESEARCH



Ventajas

- Patente estadounidense concedida en 1995
- Tiempo de encapsulación rápido - milisegundos
- Exposición mínima al disolvente de polímero
- Alta eficacia de encapsulación
- Buenos rendimientos
- Produce micropartículas pequeñas <math>< 100\text{ micras}</math> <math>< 10\text{ micras}</math>

Fármacos Microencapsulados

- Proteínas
- Péptidos
- Moléculas pequeñas
- Fármacos solubles en agua
- Fármacos hidrófobos
- Fármacos microencapsulados en polímeros de lactida/glicolida

Figura 1

FIGURA 2

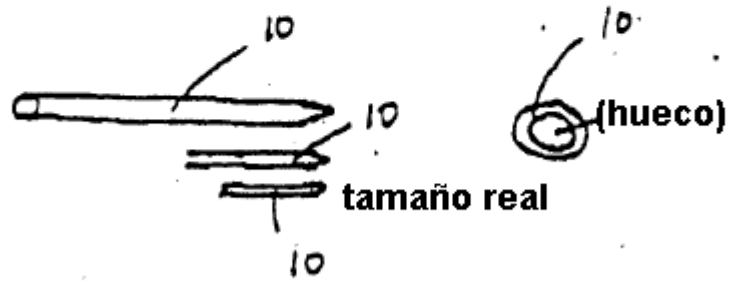
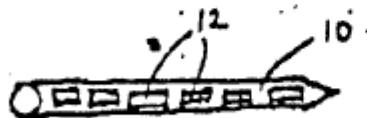


FIGURA 3



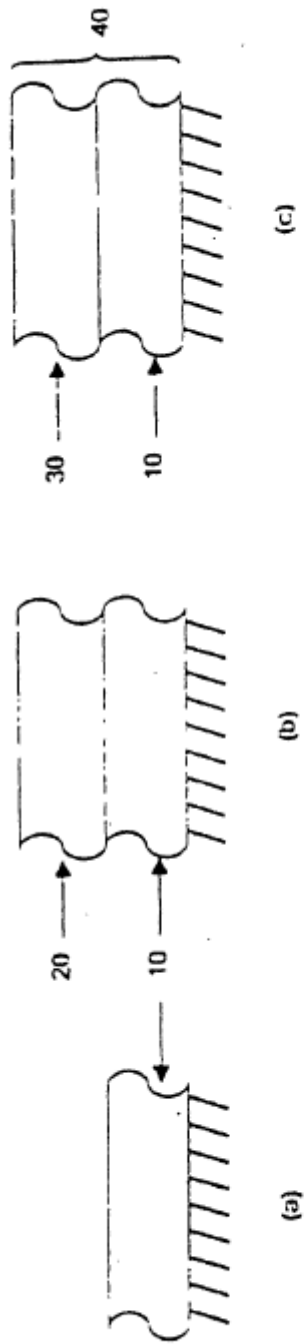


FIGURA 4

Condiciones: Ambiente

Material:	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + Pacitaxel al 14%
Dureza:	F	B	3B	4B	F

Condiciones: 5 minutos en tampón de solución salina a 37°C pH 7,4

Material:	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + Pacitaxel al 14%
Dureza:	F	B	9B	<9B	F

Clasificación de dureza: 2H-H-F-IIB-B-2B-3B-4B-5B-6B-7B-8B-9B

Más duro ← → Más blando

FIGURA 5

Condiciones: Ambiente

Material:	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + Paclitaxel al 14%
Resistencia al agrietamiento	< 3 mm	< 3 mm	< 3mm	< 3mm	< 3mm

Condiciones: 5 minutos en tampón de solución salina a 37°C pH 7,4

Material:	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + Paclitaxel al 14%
Resistencia al agrietamiento	< 3 mm	< 3 mm	< 3mm	< 3mm	< 3mm

FIGURA 6

Condiciones: Ambiente

Material:	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + Paclitaxel al 14%
Clase:	5B	5B	5B	4B	5B

**Clasificación por clases: 5B = el 0% del recubrimiento retirado del sustrato
4B = menos del 5% del recubrimiento retirado del sustrato**

FIGURA 7

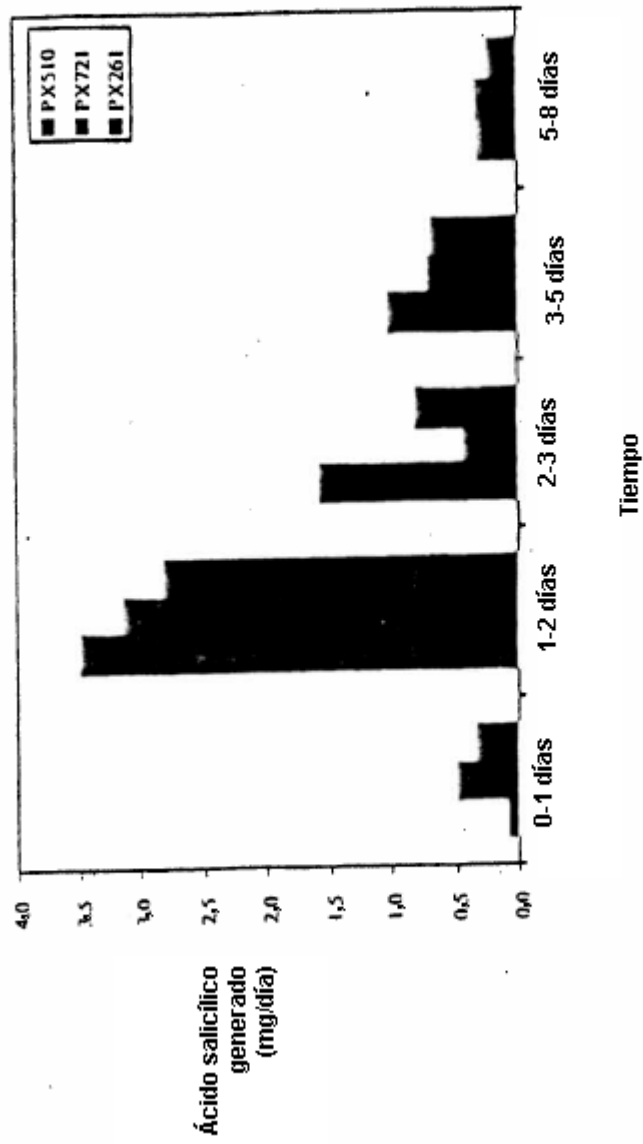


FIGURA 8A

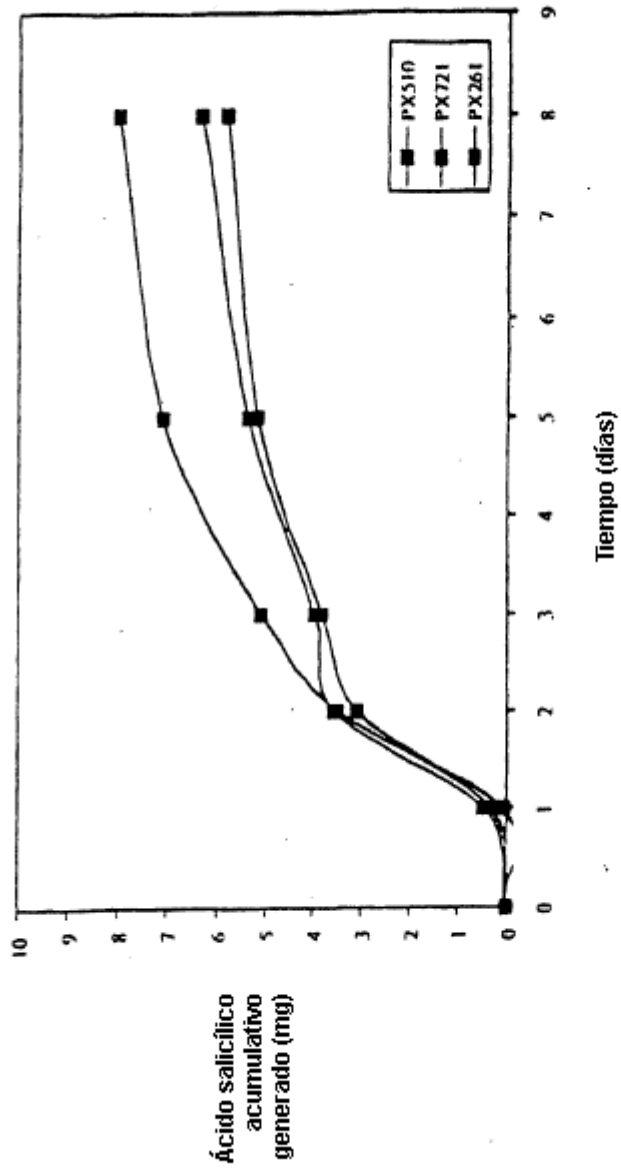


FIGURA 8B

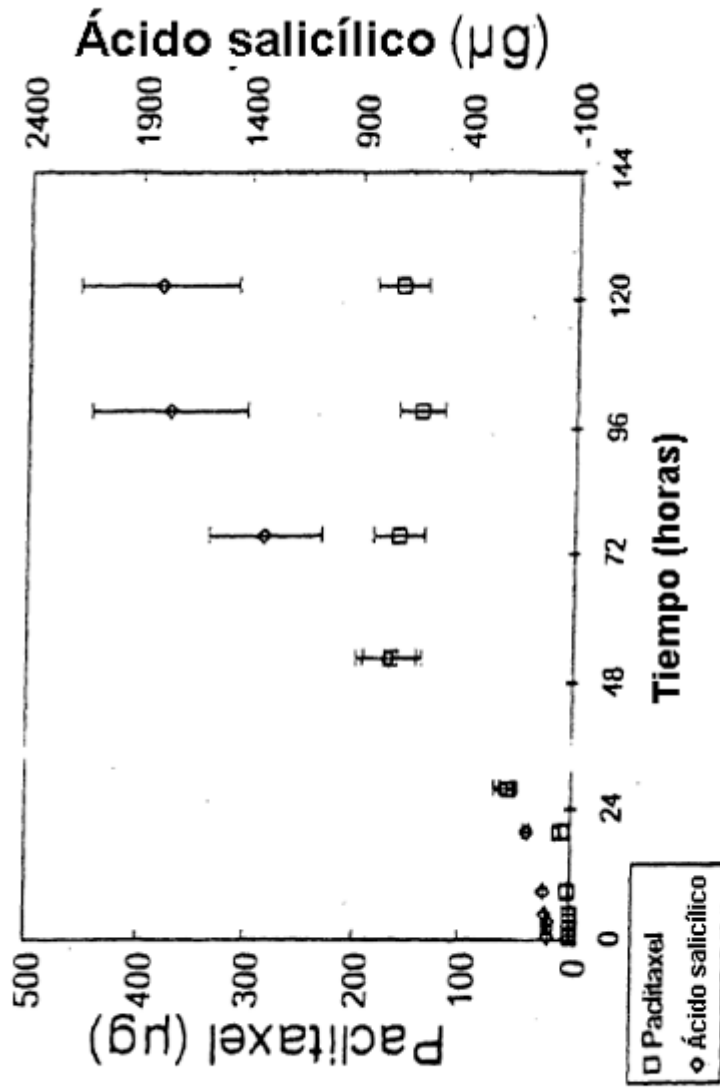


FIGURA 9A

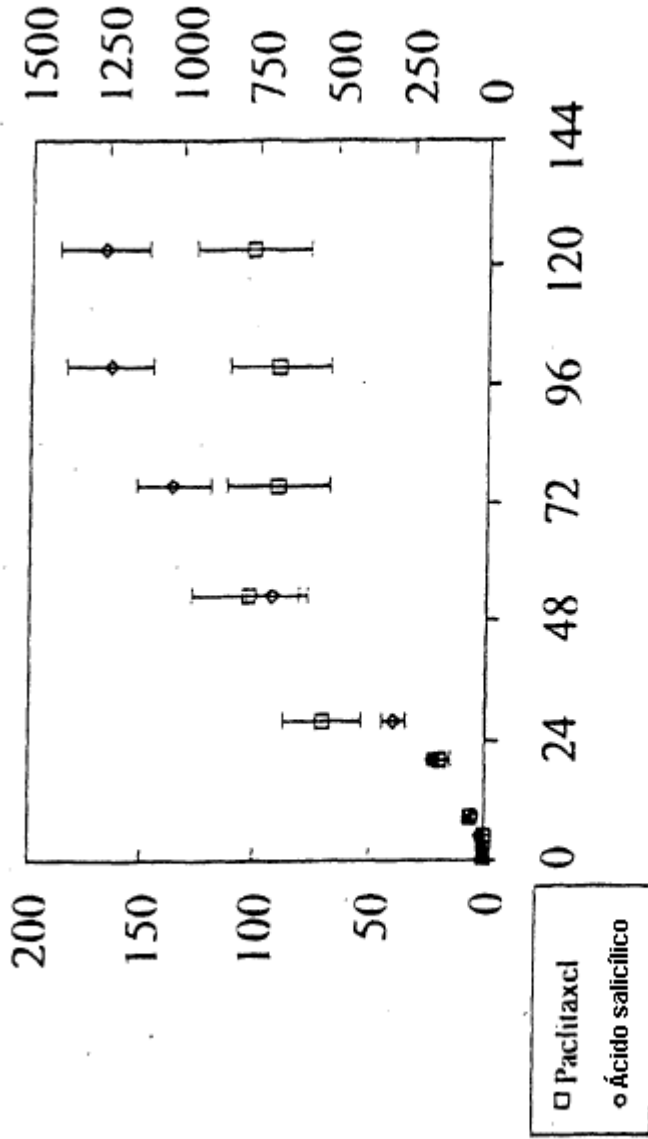


FIGURA 9B

Formulación

Propiedad	PX510	PX721	PX261	PX749
T_g (C)	44	38	29	16
Módulo de tracción (MPa)	2,0 (25 C) 5,1 (37 C)			3,0 (25 C)
Resistencia al estiramiento (MPa)	No observado			6,0 (25 C)
Alargamiento final (%)	1,5 (25 C) 350 (37 C)			500 (25 C)

FIGURA 10

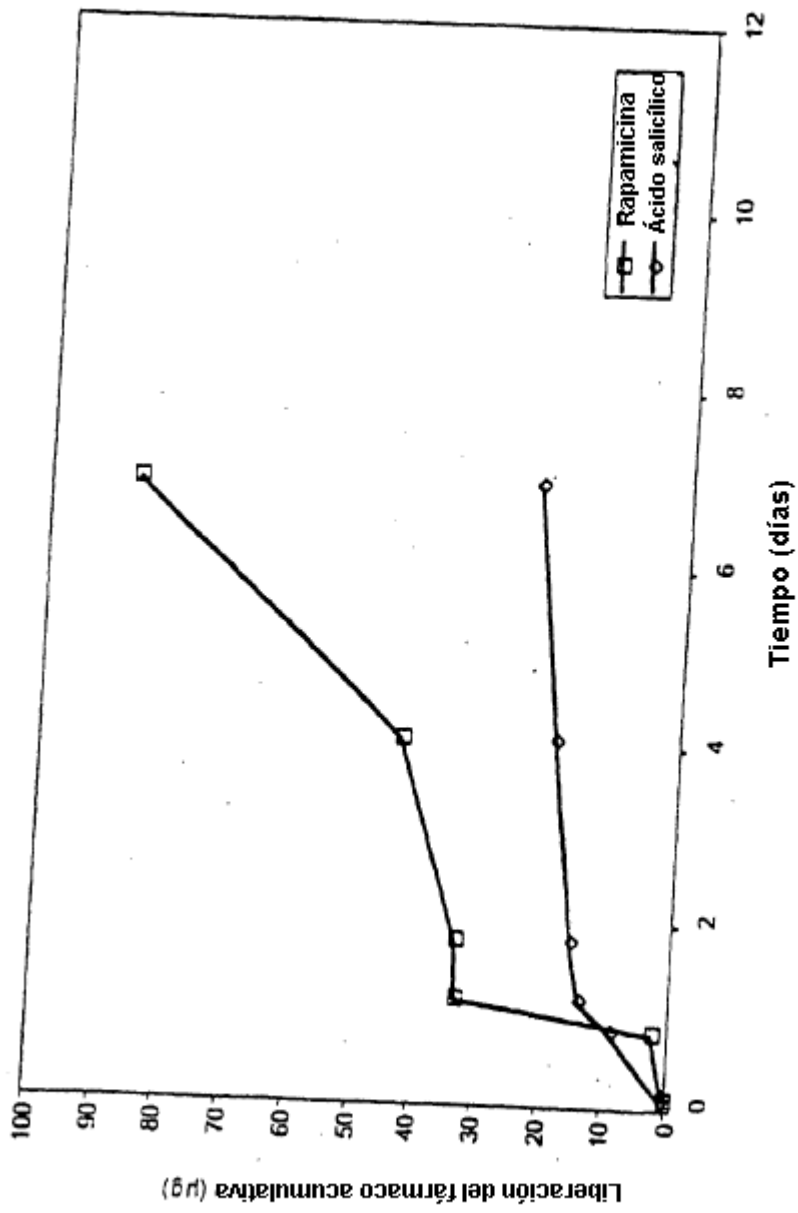


FIGURA 11

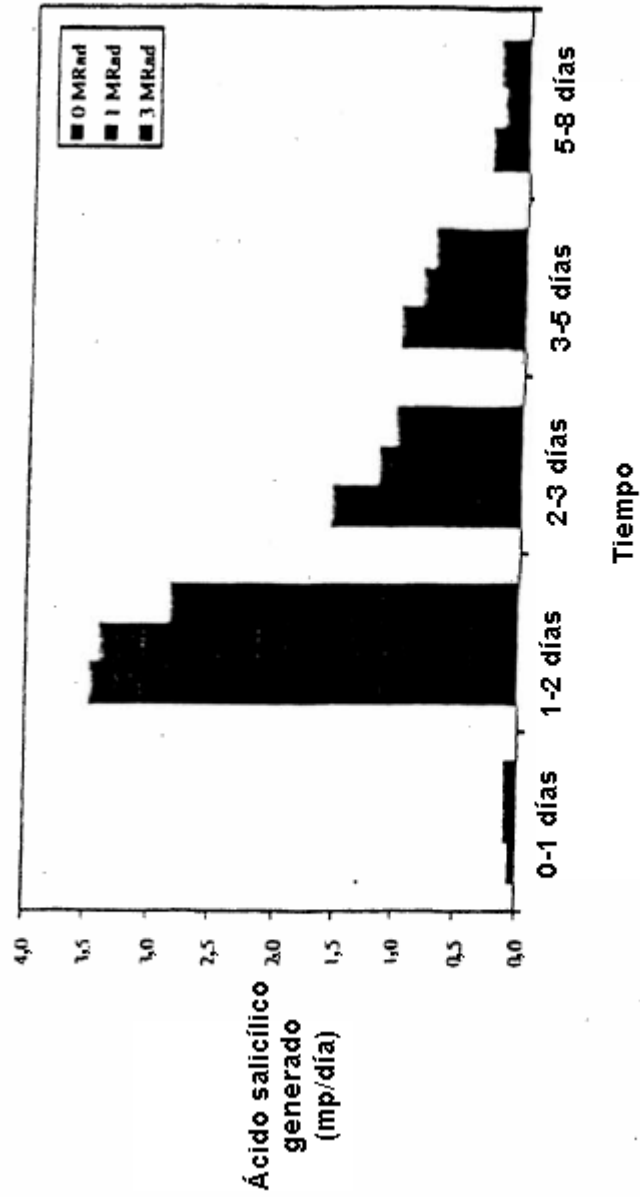


FIGURA 13A

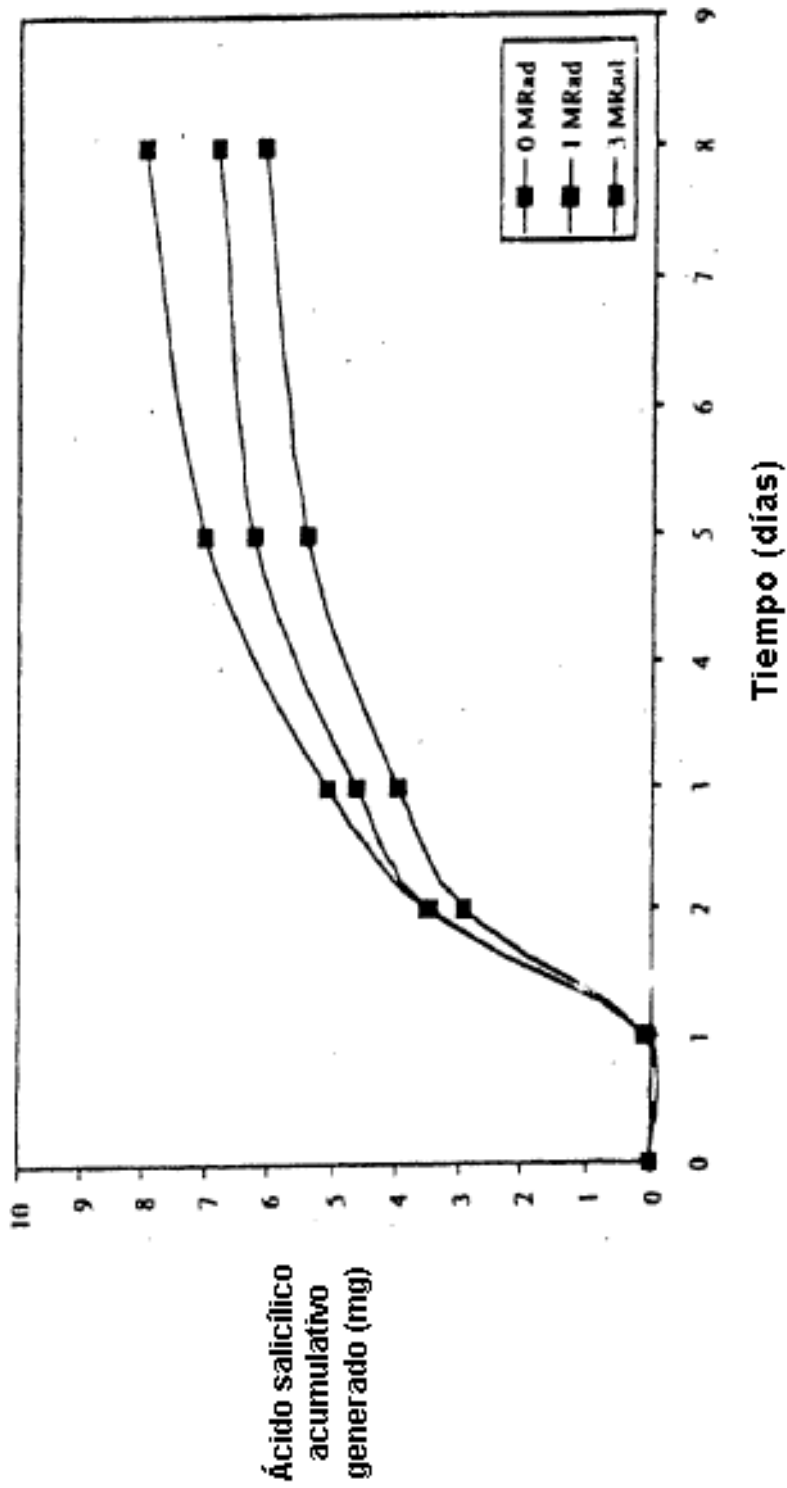


FIGURA 13B

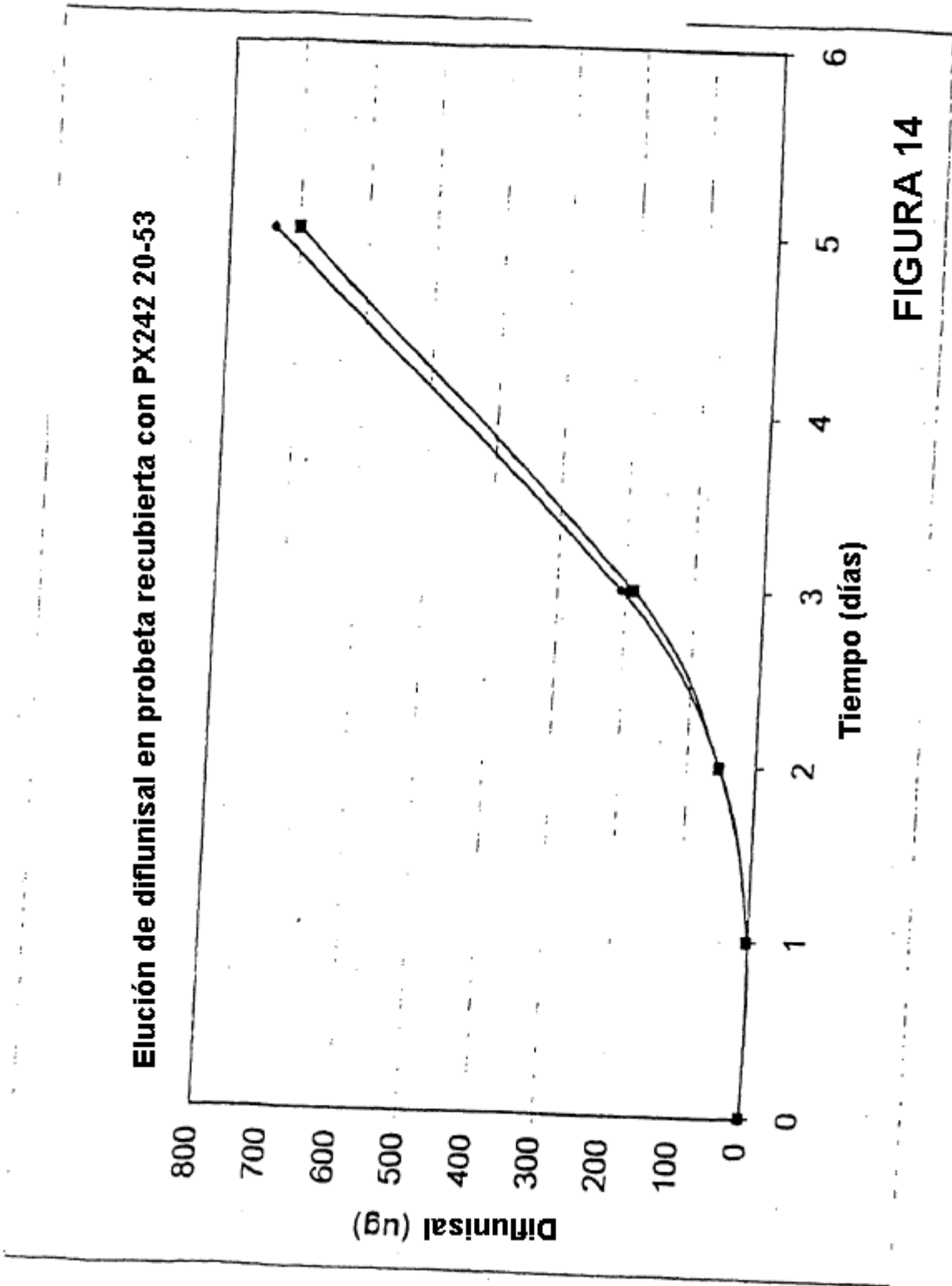
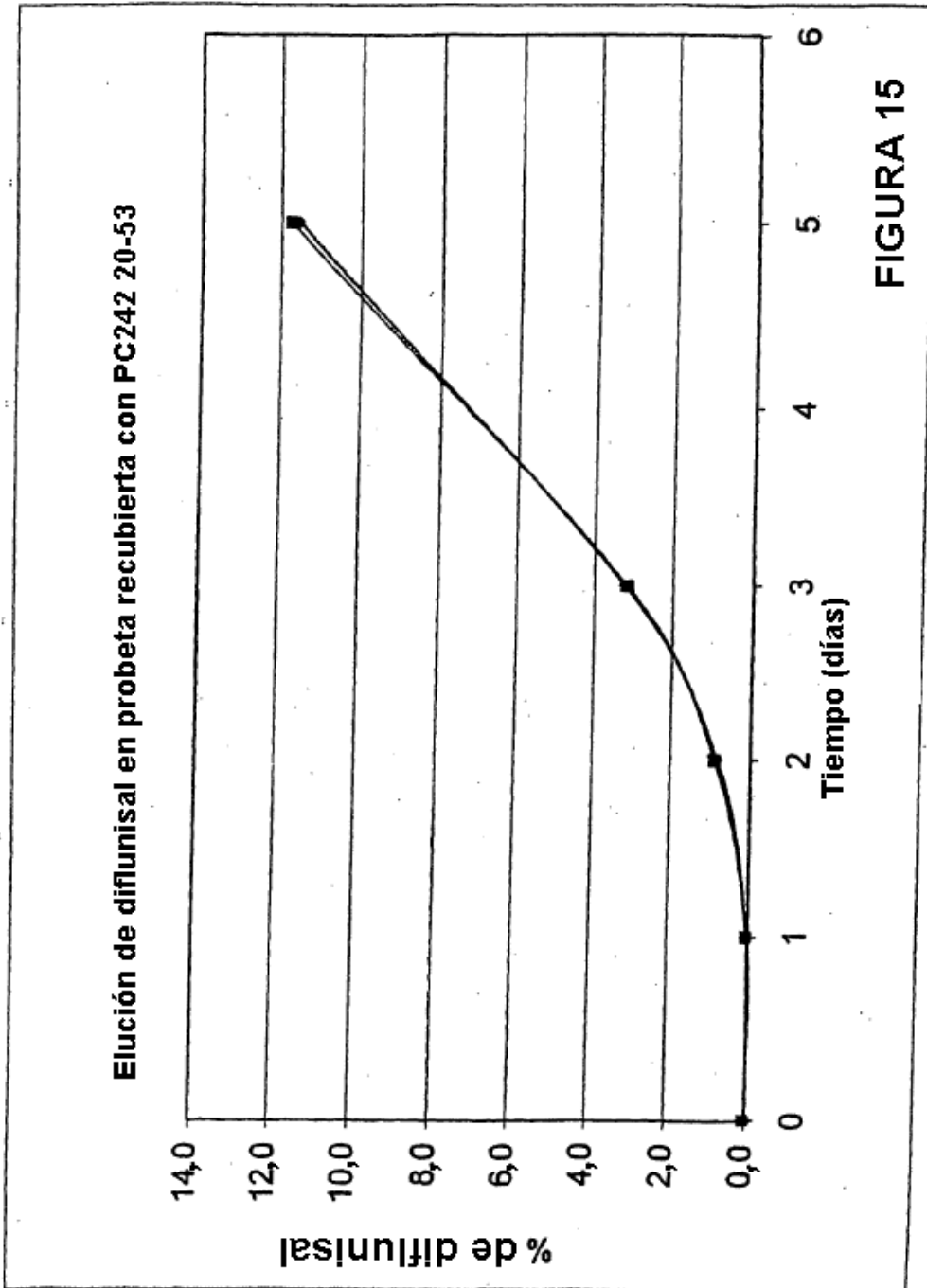
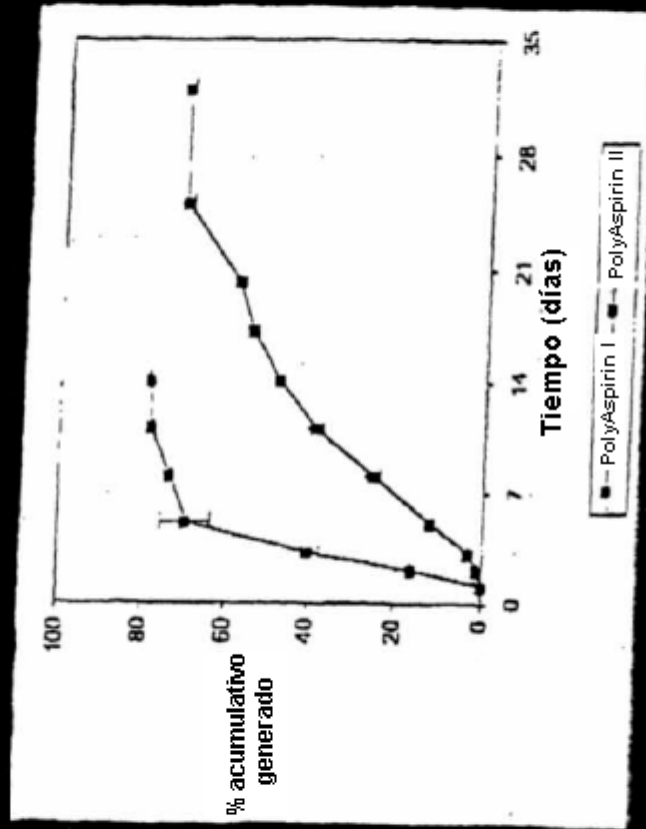


FIGURA 14



Erosión de PolyAspirin I y II

Generación de AINE en PBS a 37°C pH 7,4 a partir de recubrimientos de ~5 µm de grosor en placas de acero inoxidable 316L



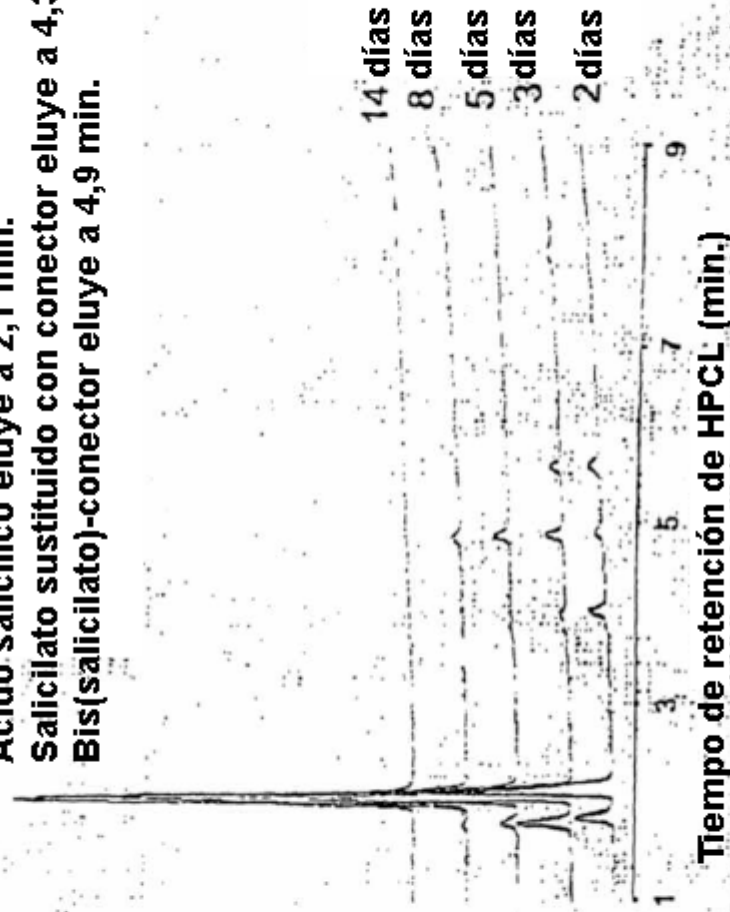
CORPORATION

CONFIDENCIAL

FIG. 16

Perfil de erosión para PolyAspirin I

Ácido salicílico eluye a 2,1 min.
Salicilato sustituido con conector eluye a 4,3 min.
Bis(salicilato)-conector eluye a 4,9 min.

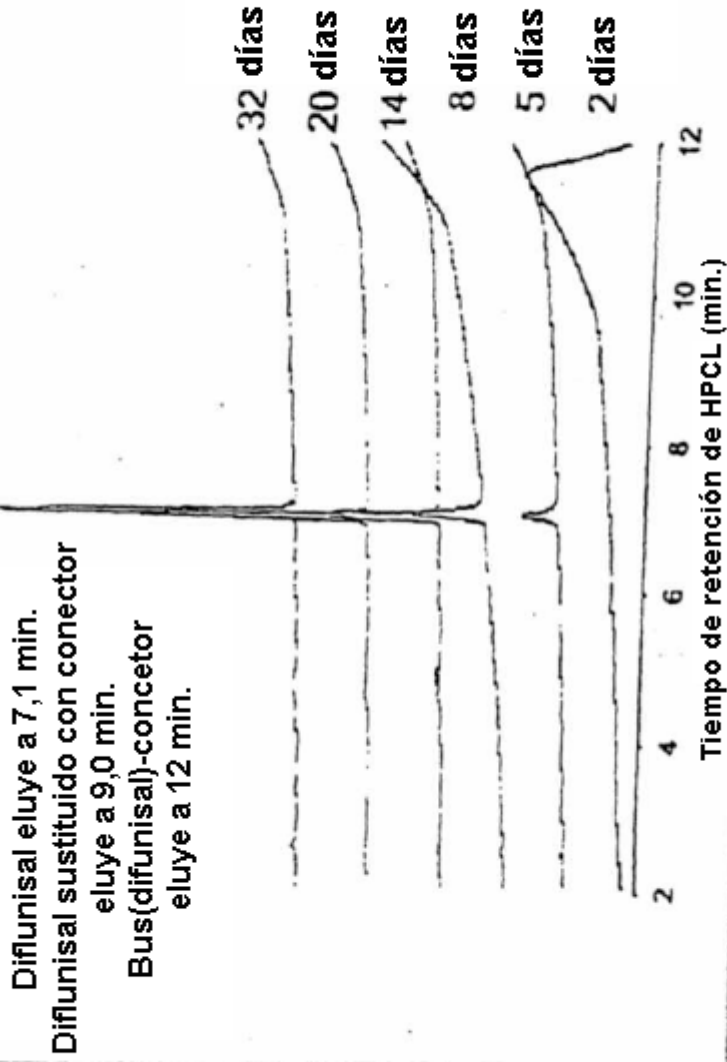


CONFIDENCIAL

CONFIRMATION

FIG. 17

Perfil de erosión para PolyAspirin II



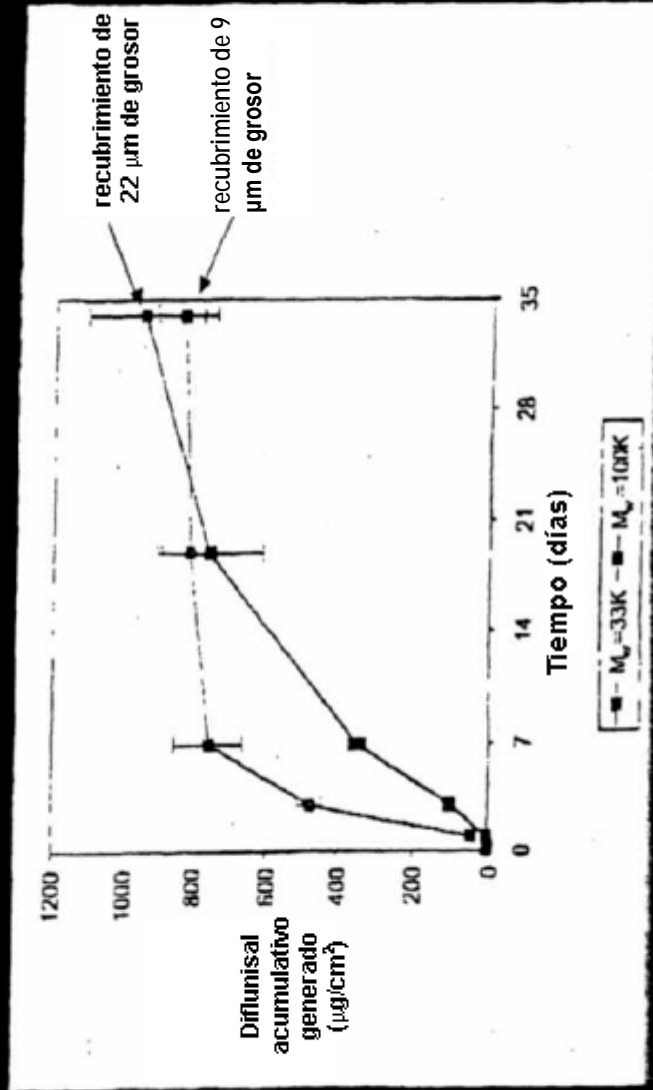
CORPORATION

CONFIDENCIAL

FIG. 18

Efecto del PM sobre la Erosión

Generación de diflunisal a partir de PolyAspirin II en suero a 37°C a partir de recubrimientos en placas de acero inoxidable 316L

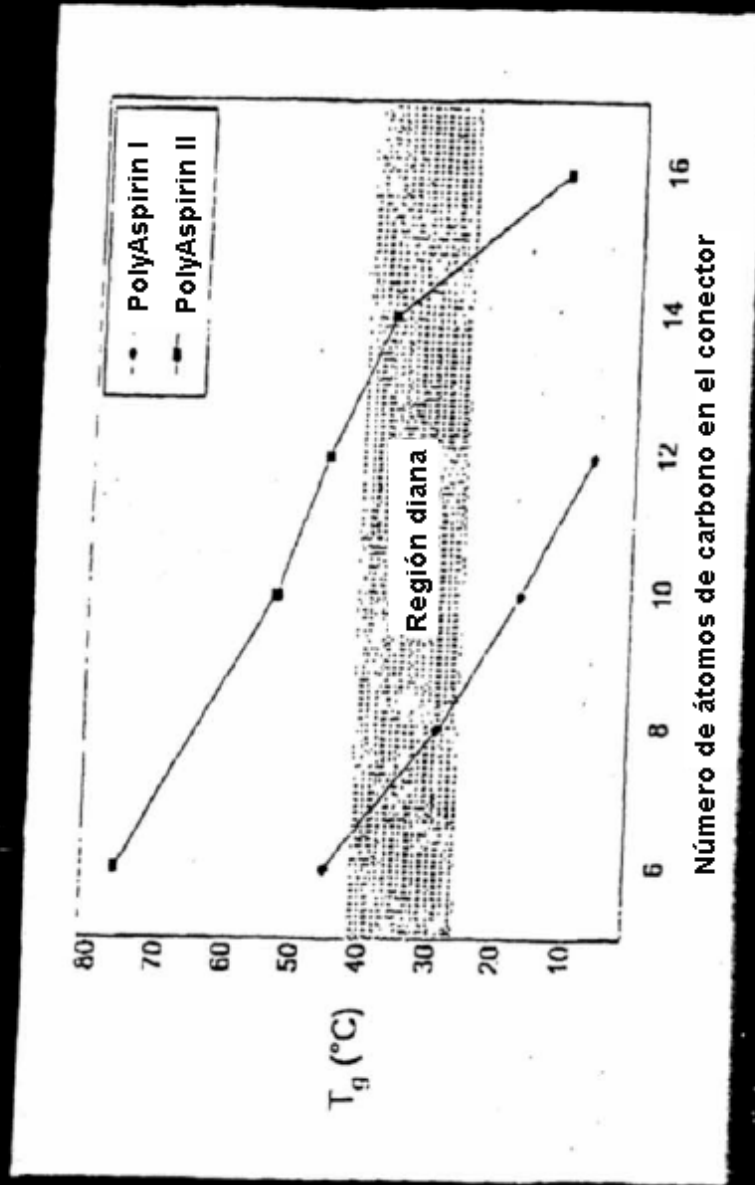


CORPORATION

CONFIDENCIAL

FIG. 19

Optimización de las propiedades mecánicas



CONFIDENTIAL

CONFIDENTIAL

FIG. 20

Termoanálisis de PolyAspirin™

PolyAspirin I PolyAspirin II

PX261 PX857
 $M_w \sim 20K$ $M_w \sim 33K$ $M_w \sim 100K$

Propiedad

T_g (°C)	29	36	44
Carga de rotura (kPa)	1700 (25°C) >2000 (37°C)	>2800 (25°C)	>2600 (25°C)
Alargamiento a la rotura (%)	>500 (25°C) >500 (37°C)	>4 (25°C)	>500 (25°C)
Tenacidad (kPa)	>3900 (25°C) >4400 (37°C)	>560 (25°C)	>4000 (25°C)

3M CORPORATION

CONFIDENCIAL

FIG. 21

Propiedades de recubrimientos de PolyAspirin™

	PolyAspirin I	PolyAspirin II
Prueba	PX261 $M_w \sim 20K$	PX657 $M_w \sim 33K$ $M_w \sim 100K$
Dureza		
Ambiente	B	F
5 min. en PBS, 37°C	B	2B
1 h en PBS, 37°C	.	8B
		3H
		B
		4B
Flexibilidad		
Ambiente	<3 mm	<3 mm
5 min. en PBS, 37°C	<3 mm	<3 mm
1 h en PBS, 37°C	.	<3 mm
Adhesión		
Ambiente	5B	5B

3M CORPORATION

CONFIDENCIAL

FIG. 22

Recubrimientos de PolyAspirin con mezclas

PolyAspirin II (PX657)

Sin mezclar

Mezclado con Pacitaxel al 20%

Prueba

Dureza

Ambiente

5 min. en PBS, 37°C

1 h en PBS, 37°C

F

F

F

6B

Flexibilidad

Ambiente

5 min. en PBS, 37°C

1h en PBS, 37°C

<3 mm

<3 mm

<3 mm

<3 mm

<3 mm

<3 mm

Adhesión

Ambiente

5B

5B

CORPORATION

CONFIDENCIAL

FIG. 23

Erosión de PolyAspirin I y II

Generación de diflunisal y liberación de Paclitaxel en suero a 37°C a partir de recubrimientos de ~5µm de grosor en placas de acero inoxidable 316L

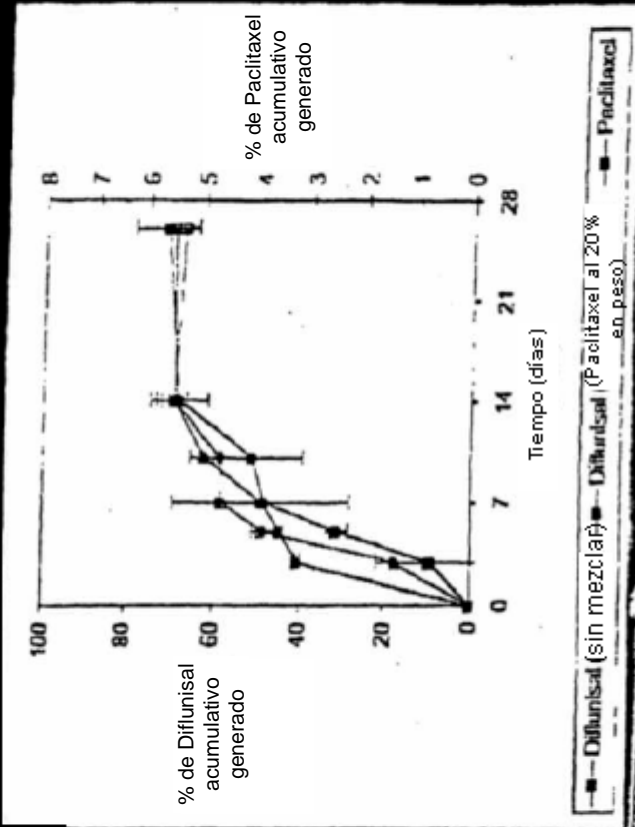
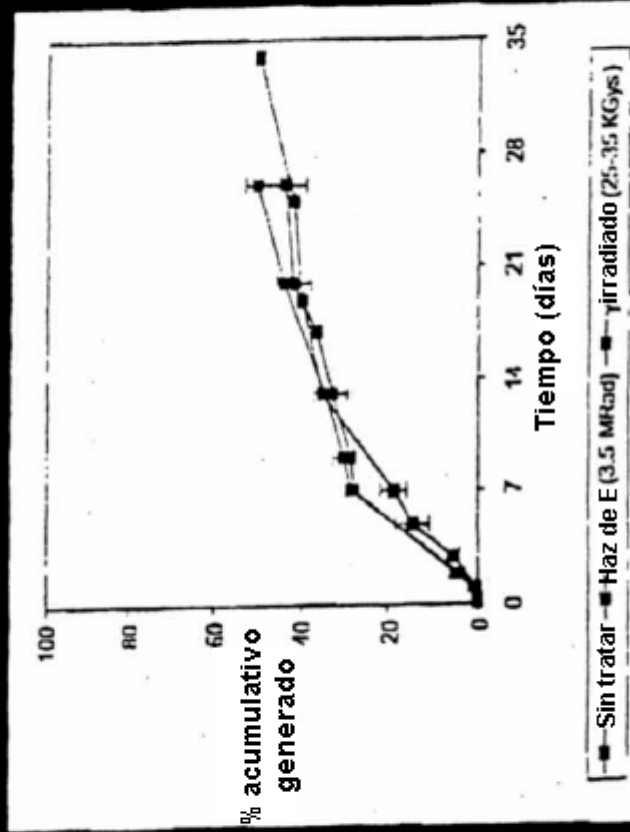


FIG. 24

CONFIDENCIAL

Erosión de PolyAspirin II esterilizada

Generación de diflunisal en suero a 37°C a partir de recubrimientos de ~5µm de grosor en placas de acero inoxidable 316L



CONFIDENCIAL

FIG. 25

Irradiación γ (25-35 Kgys)

	PolyAspirin I	PolyAspirin II
Propiedad	PX261 $M_w \sim 20K$	PX657 $M_w \sim 100K$
PM	N/C	-50%
Dureza	-2 unidades	-3 unidades
Flexibilidad	N/C	.
Adhesión	N/C	N/C: sin cambios

CONFIDENCIAL

FIG. 26

Haz de E (3-4,5 MRad)

	PolyAspirin I	PolyAspirin II
Propiedad	PX261 $M_w \sim 20K$	PX657 $M_w \sim 33K$ $M_w \sim 80K$
PM	-26%	+5% -30%
Dureza	-1 unidad	+2 unidades N/C
Flexibilidad	N/C	• N/C
Adhesión	-1 unidad	• •
		N/C:sin cambios

CORPORATION

FIG. 27

Cinética de generación de AINE

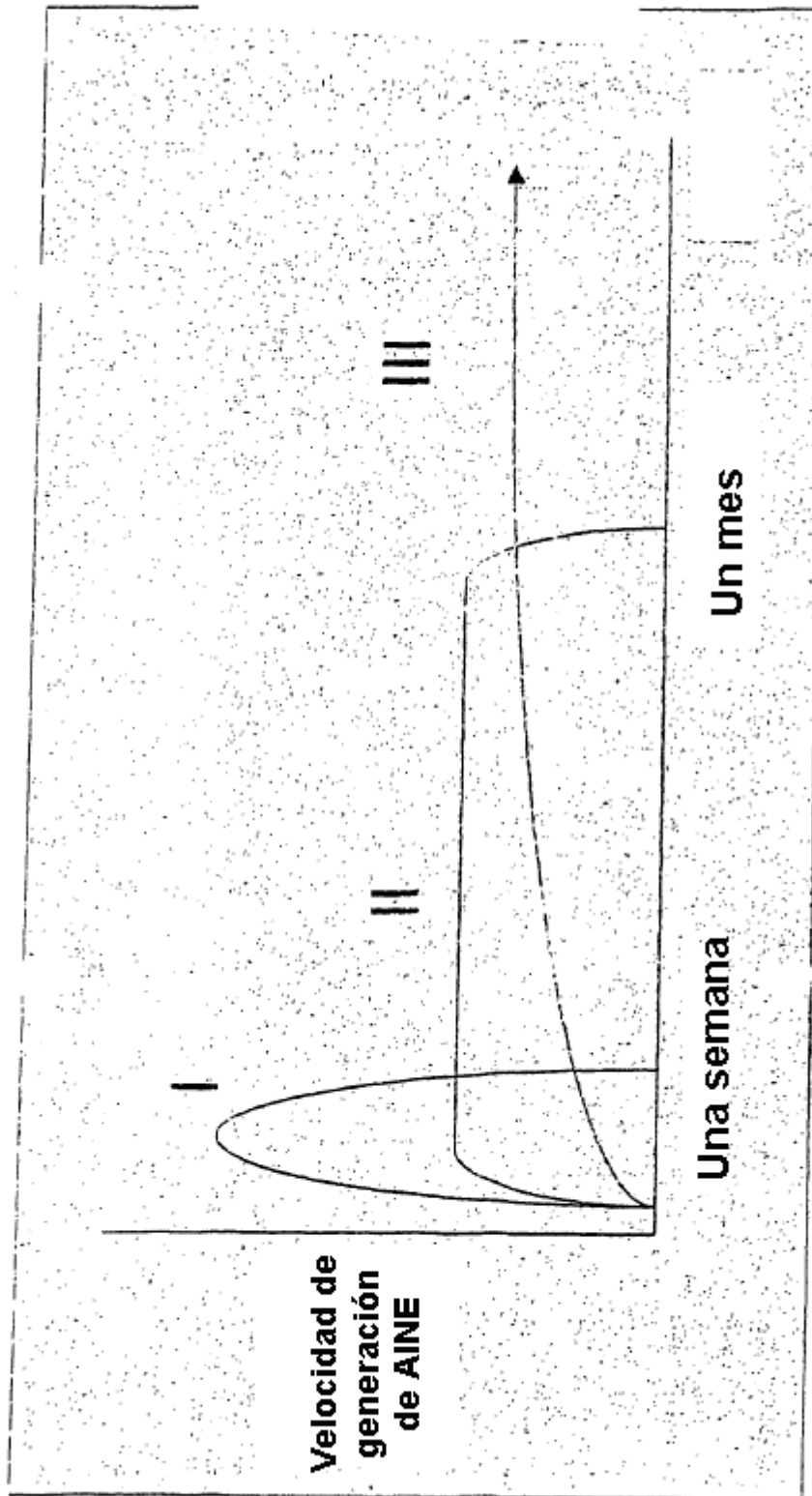


FIG. 28



FIG. 29



FIG. 30



FIG. 31

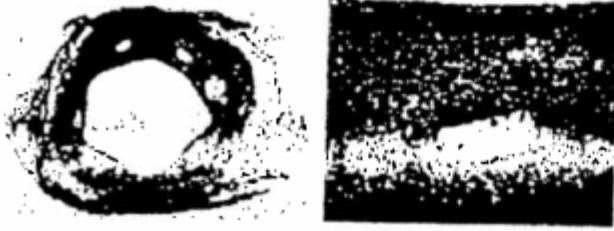


FIG. 32



FIG. 33



FIG. 34



FIG. 35



FIG. 36

FIG. 37



FIG. 38



FIG. 39



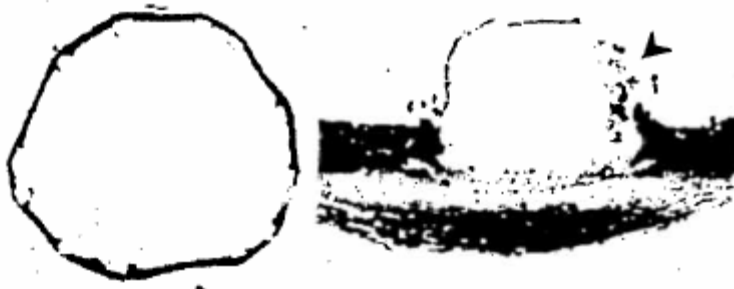


FIG. 40



FIG. 41

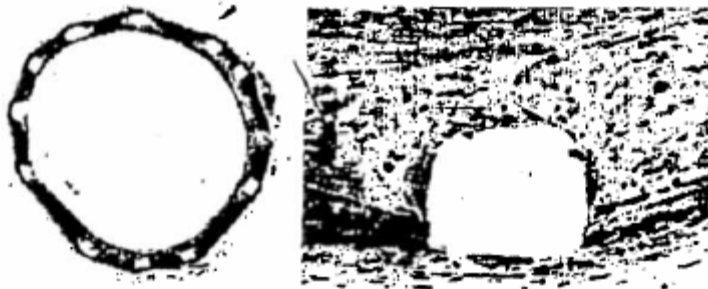


FIG. 42



FIG. 43

no plegada / no expandida



FIG. 44a

FIG. 44b

no plegada / no expandida

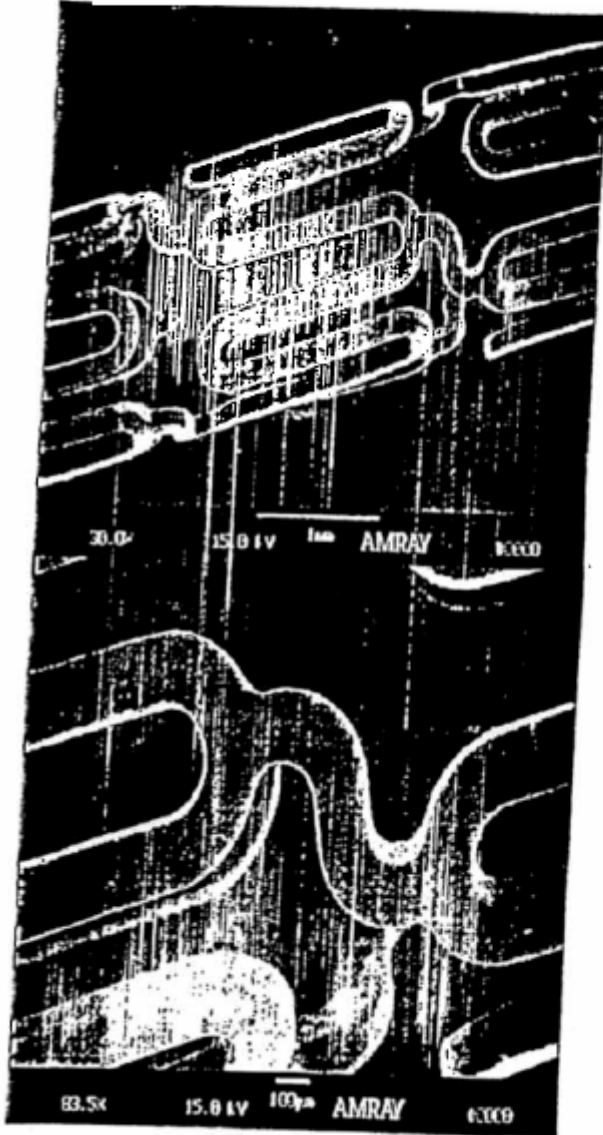


FIG. 45a

FIG. 45b

no plegada / no expandida

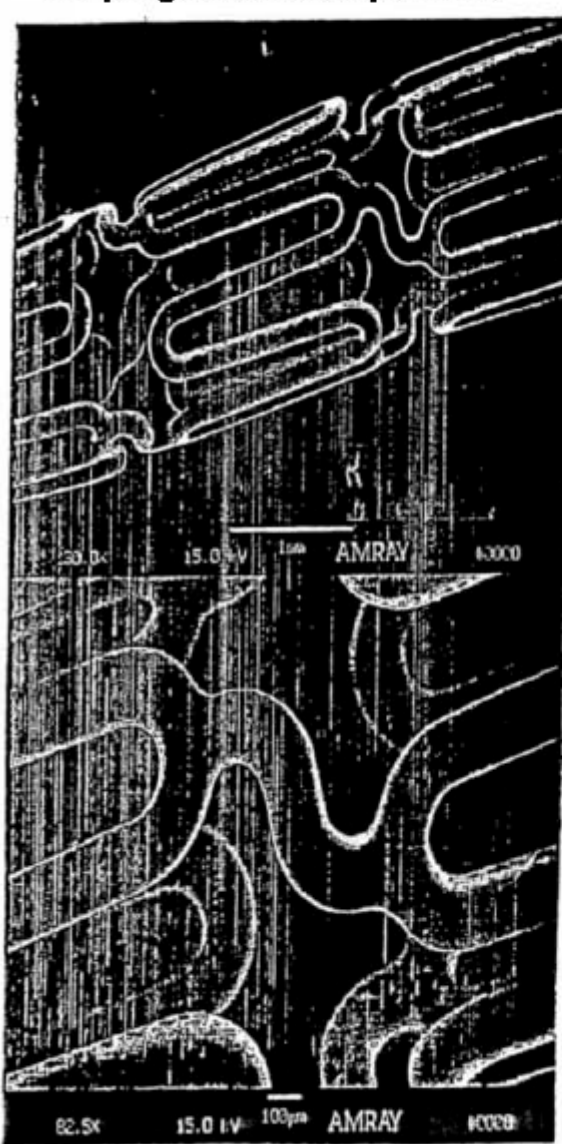


FIG. 46a

FIG. 46b