

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 574**

51 Int. Cl.:
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
C08L 31/04 (2006.01)
C08L 33/10 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05798762 .0**
96 Fecha de presentación: **19.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1802359**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Copolímeros de metacrilato para dispositivos médicos**

30 Prioridad:
30.09.2004 US 957265

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2012

73 Titular/es:
ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054, US

72 Inventor/es:
DING, Ni

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 574 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

Copolímeros de metacrilato para dispositivos médicos

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere generalmente a un material polimérico útil para un dispositivo implantable, tal como una prótesis endovascular.

Descripción de los antecedentes

10 Aunque las prótesis endovasculares funcionan bien mecánicamente, siguen los problemas crónicos de reestenosis y, a un menor grado, de trombosis por prótesis endovascular. La terapia farmacológica en forma de una prótesis endovascular de administración de fármaco parece ser un medio factible para abordar estos problemas. Los recubrimientos poliméricos dispuestos sobre la prótesis endovascular sirve para actuar tanto de depósito de fármaco como para controlar la liberación del fármaco. Los productos recubiertos de polímero comercialmente disponibles incluyen prótesis endovasculares fabricadas por Boston Scientific. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.869.127; 6.099.563; 6.179.817; y 6.197.051, cedidas a Boston Scientific Corporation, describen diversas 15 composiciones para recubrir dispositivos médicos. Estas composiciones proporcionan a las prótesis endovasculares descritas en este documento una biocompatibilidad potenciada, y opcionalmente incluyen un agente bioactivo. La patente de EE.UU. nº 6.231.590 de Scimed Life Systems, Inc. describe una composición de recubrimiento que incluye un agente bioactivo, un material colagenoso o un recubrimiento colagenoso que opcionalmente contiene o está recubierto con otros agentes bioactivos. Otras composiciones de polímero se describen en los documentos WO 2004/000383, WO 2004/026359, US 2003/208013, WO 2004/009145 y US 2004/117007.

20 La naturaleza de los polímeros de recubrimiento desempeña una función importante en la definición de las propiedades superficiales de un recubrimiento. Por ejemplo, un material de recubrimiento amorfo de T_g muy baja puede tener comportamiento reológico inaceptable tras la perturbación mecánica tal como ondulación, expansión con globo, etc. Por otra parte, un material de recubrimiento de alta T_g o altamente cristalino introduce fracturas frágiles en las áreas de alta tensión del patrón de prótesis endovascular. Por ejemplo, el metacrilato o los polímeros de metacrilato se han usado parcialmente como materiales de recubrimiento debido a que tienen una estructura de esqueleto terciaria alterna que confiere estabilidad al polímero como resultado de la estabilidad del enlace C-C. Esta 25 estabilidad hace que el polímero sea relativamente impermeable al ataque por radicales libres. Sin embargo, el poli(metacrilato de metilo) (PMMA), un polímero de metacrilato comúnmente usado, es un material duro ($T_g = 85^\circ\text{C}$ a 105°C) con bajo alargamiento (aproximadamente el 4%). Otro polímero de metacrilato común, el poli(metacrilato de butilo) (PBMA), es relativamente blando ($T_g = 25 - 35^\circ\text{C}$), pero también tiene bajo alargamiento. Un recubrimiento formado por una mezcla de PMMA/PBMA, o copolímero de bloques o al azar, sería más blando que un recubrimiento formado por un PMMA puro, pero tendría mejor alargamiento que el PMMA. Además, tanto el PMMA como el PBMA son polímeros hidrófobos. Un recubrimiento formado por tanto polímero como una mezcla de los dos 30 polímeros tendría una captación de agua relativamente baja (aproximadamente el 0,4%) y sería relativamente impermeable a ciertos fármacos. Una membrana formada por dicho polímero o mezcla de polímeros sería bastante impermeable a fármacos poco solubles en agua tales como paclitaxel, sirolimus y everolimus, etc. Un recubrimiento tal tendría aplicación limitada.

35 La presente invención trata tales problemas proporcionándose un material polimérico para recubrir dispositivos implantables. Equilibrando los componentes hidrófilos e hidrófobos puede administrarse una variedad de fármacos de un modo controlable.

Sumario de la invención

40 En este documento se proporciona un polímero formado por monómeros hidrófobos y monómeros hidrófilos. El polímero contiene agrupaciones de carbonos terciarios en su esqueleto, por ejemplo, teniendo una estructura de esqueleto de carbono terciaria alterna. Los monómeros hidrófilos confieren permeabilidad del fármaco al polímero y pueden proporcionar propiedades biobeneficiosas adicionales. Por tanto, las propiedades del polímero pueden afinarse variando la relación de monómeros hidrófobos e hidrófilos.

45 El polímero puede formar un recubrimiento sobre un dispositivo implantable. Alternativamente, el polímero puede mezclarse con uno o varios polímeros biocompatibles tales como otro polímero de metacrilato para formar el recubrimiento. En algunas realizaciones, el polímero o mezcla de polímeros puede usarse para formar el propio dispositivo implantable. El recubrimiento y/o el dispositivo implantable pueden incluir opcionalmente un material biobeneficioso y/o un agente bioactivo.

50 El dispositivo implantable o recubrimiento pueden incluir opcionalmente un agente bioactivo. Algunos agentes bioactivos a modo de ejemplo son paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de las superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-

5 hidroxil)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina, ABT-578, clobetasol, profármacos de los mismos, co-fármacos de los mismos y combinaciones de los mismos. El dispositivo implantable puede implantarse en un paciente para tratar o prevenir un trastorno tal como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, proliferación anastomótica por claudicación para vena e injertos artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción de los uréteres, obstrucción tumoral, o combinaciones de los mismos.

Breve descripción de las figuras

10 La Figura 1 es una fotografía de SEM (microscopía electrónica de barrido) de un recubrimiento formado por poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) (PMMA-co-MA) después de la expansión en húmedo.
La Figura 2 es una fotografía de SEM de un recubrimiento formado por poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) (PVDF-HFP) y matriz de everolimus y un poli(acrilato de etilo-co-ácido acrílico).

Descripción detallada

15 En este presente documento se proporciona un polímero formado por monómeros hidrófobos y monómeros hidrófilos. El polímero contiene agrupaciones de carbonos terciarios en su esqueleto, por ejemplo, teniendo una estructura de esqueleto de carbono terciaria alterna. Los monómeros hidrófilos confieren permeabilidad del fármaco al polímero y pueden proporcionar propiedades biobeneficiosas adicionales. Por tanto, las propiedades del polímero pueden afinarse variando la relación de monómeros hidrófobos e hidrófilos.

20 Como se usa en este presente documento, la expresión "agrupación de carbonos terciarios" significa una agrupación de carbonos que tiene tres sustituyentes de carbono unidos a un átomo de carbono, y la valencia restante del átomo de carbono es usada por el átomo de carbono para unirse a otra agrupación química o resto.

25 El polímero puede formar un recubrimiento sobre un dispositivo implantable. Alternativamente, el polímero puede mezclarse con uno o varios polímeros biocompatibles tales como otro polímero de metacrilato para formar el recubrimiento. En algunas realizaciones, el polímero o mezcla de polímeros puede usarse para formar el propio dispositivo implantable. El recubrimiento y/o el propio dispositivo implantable pueden incluir opcionalmente un material biobeneficioso y/o un agente bioactivo.

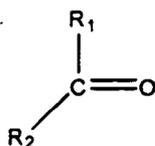
30 El dispositivo implantable o recubrimiento puede incluir opcionalmente un agente bioactivo. Algunos agentes bioactivos a modo de ejemplo son paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de las superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina, ABT-578, clobetasol, profármacos de los mismos, co-fármacos de los mismos y combinaciones de los mismos. El dispositivo implantable puede implantarse en un paciente para tratar o prevenir un trastorno tal como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, proliferación anastomótica por claudicación para vena e injertos artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción de los uréteres, obstrucción tumoral, o combinaciones de los mismos.

Polímeros de monómeros hidrófobos y monómeros hidrófilos

La presente invención proporciona un polímero biocompatible que comprende monómeros hidrófobos y monómeros hidrófilos, en el que el polímero biocompatible tiene una estructura de esqueleto que comprende al menos una agrupación de carbonos terciarios y una estructura de Fórmula I en la que la estructura de Fórmula I es:

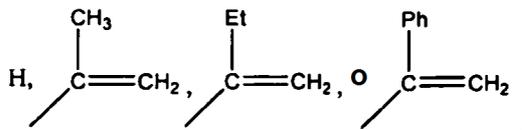
40 $[-\text{Monómero hidrófobo}]_m[-\text{Monómero hidrófilo}]_n-$ Fórmula I

en la que el monómero hidrófilo tiene la estructura de Fórmula IV:



Fórmula IV

en la que R₁ es



y

R_2 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-})_n\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_4^- \text{NH}_4^+$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_3^- \text{NH}_4^+$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ -heparina, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ -ácido hialurónico o $-\text{OH}$,

- 5 en las que m y n son independientemente números enteros positivos que oscilan de 1 a 100.000, y en la que el monómero hidrófobo es un metacrilato o metacrilato fluorado.

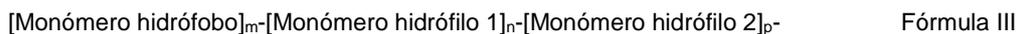
Los polímeros que tienen una fórmula general como se muestra a continuación en la Fórmula II o la Fórmula III no son según la invención, pero pueden usarse en un mezcla de polímeros según la invención.

Un polímero de Fórmula II tiene una fórmula general como se muestra a continuación (Fórmula II):

- 10 $[\text{Monómero hidrófobo } 1]_m\text{-}[\text{Monómero hidrófobo } 2]_n\text{-}[\text{Monómero hidrófilo}]_p\text{-}$ Fórmula II

en la que m , n , p pueden ser números enteros positivos que oscilan de, por ejemplo, 1 a 100.000, el monómero hidrófobo puede ser un metacrilato o metacrilato fluorado y el monómero hidrófilo puede ser cualquier monómero que tenga un grupo hidrófilo. El polímero tiene una estructura de esqueleto de carbonos terciarios alterna y puede ser un polímero al azar o de bloques.

- 15 Un polímero de Fórmula III tiene una fórmula general como se muestra a continuación (Fórmula III):



- 20 en la que m , n , p pueden ser números enteros positivos que oscilan de, por ejemplo, 1 a 100.000, el monómero hidrófobo puede ser un metacrilato o metacrilato fluorado y el monómero hidrófilo puede ser cualquier monómero que tenga un grupo hidrófilo. El polímero tiene una estructura de esqueleto de carbonos terciarios alterna y puede ser un polímero al azar o de bloques.

- 25 En una realización, los monómeros hidrófobos y los monómeros hidrófilos pueden formar homopolímeros que tienen diferentes T_g . Por ejemplo, el monómero hidrófobo puede formar un homopolímero con una T_g por encima de la temperatura ambiente, y el monómero hidrófilo puede formar un homopolímero que tiene una T_g por debajo de la temperatura ambiente. Variando la relación de estos dos monómeros puede formarse un copolímero que contiene estos dos monómeros con una T_g igual a, por ejemplo, 37°C .

Si las propiedades del monómero hidrófobo y el monómero hidrófilo son drásticamente diferentes, el carácter aleatorio del copolímero disminuiría durante la polimerización por radicales libres y podría conducir a dos temperaturas de transición vítreas para el copolímero. En una realización, una temperatura de transición vítrea puede ser por debajo de, por ejemplo, 37°C , y la otra puede ser por encima de, por ejemplo, 37°C .

- 30 El monómero hidrófobo puede estar en el intervalo de, por ejemplo, por encima del 0% en moles a por debajo del 100% en moles, y el monómero hidrófilo puede estar en el intervalo de por debajo del 100% en moles a por encima del 0% en moles. Más específicamente, el monómero hidrófobo puede estar en el intervalo de, por ejemplo, del 10% en moles al 90% en moles o del 20% en moles al 80% en moles, y el monómero hidrófilo puede estar en el intervalo del 90% en moles al 10% en moles o del 80% en moles al 20% en moles.

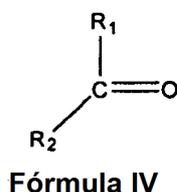
- 35 Los monómeros hidrófobos útiles para formar el polímero son, por ejemplo, un monómero de vinilo que tiene un carbono terciario que tiene una fórmula general $(R_1)(R_2)\text{C}=\text{CH}_2$ en la que R_1 y R_2 no son hidrógeno. En una realización, el monómero hidrófobo puede ser cualquier metacrilato o monómero de metacrilato fluorado. Alternativamente, los monómeros hidrófobos pueden ser acrilato o monómeros de acrilato fluorado. Como otra alternativa, los monómeros hidrófobos pueden ser 2-fenilacrilato o 2-fenilacrilamida. El grupo éster en estos monómeros hidrófobos puede tener un grupo alquilo de cadena corta que oscila de C1 a C6. Ejemplos de monómero de metacrilato fluorado son metacrilato de 1H,1H,2H,2H-heptadecafluorodecilo y metacrilato de 1H,1H,3H-hexafluorobutilo.

- 45 Los monómeros hidrófilos pueden ser cualquier monómero de vinilo que tenga uno o más grupos hidrófilos, metacrilamida o acrilamida. Algunos ejemplos de grupos hidrófilos son grupo(s) pirrolidona, grupo(s) ácido carboxílico, grupo(s) sulfona, grupo(s) ácido sulfónico, grupo(s) amino, grupo(s) alcoxi, grupo(s) amida, grupo(s) éster, grupo(s) acetato, grupo(s) poli(etilenglicol), grupo(s) poli(propilenglicol), grupo(s) poli(tetrametilenglicol), grupo(s) poli(óxido de alquileo), grupo(s) hidroxilo, o un sustituyente que posea una carga y/o cualquiera de grupo(s) pirrolidona, grupo(s) ácido carboxílico, grupos(s) sulfona, grupos(s) ácido sulfónico, grupos(s) amino, grupo(s) alcoxi, grupo(s) amida, grupos(s) éster, grupo(s) acetato, grupos(s) poli(etilenglicol), grupos(s)

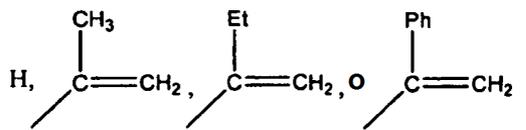
poli(propilenglicol), grupos(s) poli(tetrametilenglicol), grupos(s) poli(óxido de alquileo) y grupos(s) hidroxilo. Algunos monómeros hidrófilos a modo de ejemplo son vinilpirrolidona, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, éter metilvinílico, éter alquilvinílico, alcohol vinílico, ácido metacrílico, ácido acrílico, acrilamida, N-alquilacrilamida, hidroxipropilmetacrilamida, acetato de vinilo, metacrilato de 2-sulfoetilo, acrilato de 3-sulfopropilo, metacrilato de 3-sulfopropilo y metacrilato de PEG. Algunos sustituyentes a modo de ejemplo que llevan una carga pueden ser, por ejemplo, colina, fosforilcolina, clorhidrato de metacrilato de 2-aminoetilo, clorhidrato de N-(3-aminopropil)metacrilamida, metacrilato de 2-N-morfolinoetilo, ácido vinilbenzoico, ácido vinilsulfónico y sulfonatos de estireno.

Cualquier monómero de metacrilato hidrófobo puede usarse para formar el polímero de Fórmula I, II o III. En una realización, el monómero de metacrilato hidrófobo tiene un grupo alquilo corto de, por ejemplo, C1-C6 y puede ser por ejemplo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, metacrilato de isopropilo, metacrilato de butilo o metacrilato de iso-butilo.

El monómero hidrófilo de Fórmula II y Fórmula III puede tener una estructura de Fórmula IV como se muestra a continuación:



en la que R₁ es, por ejemplo,



y R₂ es -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂SO₃H, -OCH₂CH₂CH₂SO₃H, -(-CH₂CH₂O)_nCH₃, -OCHO(CH₂)₃-(metacrilato de tetrahidropiraniolo), -OCH₂CH₂SO₄NH₄⁺, -NHCH₂CH₂NHSO₃NH₄⁺, -O(CH₂CH₂O)_n-heparina, -O(CH₂CH₂O)_n-ácido hialurónico o -OH.

Los polímeros descritos en este documento pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, D. Braun, y col., Polymer Synthesis: Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments. 3ª ed., Springer, 2001; Hans R. Kricheldorf, Handbook of Polymer Synthesis, Marcel Dekker Inc., 1992; G. Odian, Principles of Polymerization, 3ª ed. John Wiley & Sons, 1991). Por ejemplo, pueden usarse procedimientos de radicales libres para preparar el polímero (véase, por ejemplo, D. Braun, y col., Polymer Synthesis: Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments. 3ª ed., Springer, 2001; Hans R. Kricheldorf, Handbook of Polymer Synthesis, Marcel Dekker Inc., 1992). Comúnmente se emplea la polimerización por técnicas de suspensión o emulsión utilizando la iniciación por radicales libres. Los copolímeros de bloques y terpolímeros pueden producirse por polimerización por transferencia atómica. El injerto de monómeros hidrófilos sobre poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) previamente preparado puede llevarse a cabo por ozonización del fluoropolímero seguido de polimerización por injerto térmicamente inducida del monómero hidrófilo. La polimerización en un disolvente también puede usarse para sintetizar los polímeros descritos en este documento.

Mezclas de polímeros

En otra realización, el polímero descrito en este documento puede mezclarse con uno o más polímeros biocompatibles adicionales para generar una mezcla de polímeros de material de recubrimiento que tiene la flexibilidad y permeabilidad a fármacos deseadas. Generalmente, polímeros útiles que pueden mezclarse con el polímero definido anteriormente incluyen el polímero de Fórmula I, II y III. El uno o más polímeros biocompatibles adicionales se describen más adelante.

El polímero biocompatible adicional puede ser biodegradable (tanto bioerosionable como bioabsorbible) o no degradable, y puede ser hidrófilo o hidrófobo. Se define que hidrófilo tiene un valor δ superior a aproximadamente 8,5, por ejemplo, un valor δ de aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,5 o aproximadamente 11,5. El valor δ es una escala de hidrofobia comúnmente usada en la materia de materiales de polímeros o proteínas.

Polímeros biocompatibles representativos incluyen, pero no se limitan a, poli(ésteramida), polihidroxicanoatos (PHA), poli(3-hidroxicanoatos) tales como poli(3-hidroxiopropanoato), poli(3-hidroxiacetato), poli(3-hidroxiheptanoato) y poli(3-hidroxiacetato), poli(4-hidroxicanoatos) tales como poli(4-hidroxiacetato), poli(4-hidroxiheptanoato), poli(4-hidroxiacetato) y copolímeros que incluyen cualquiera de los monómeros de 3-hidroxicanoato o 4-hidroxicanoato descritos en este documento o mezclas de los mismos, polipoliésteres, poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), poliglicolida, poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(L-lactida-co-glicolida), policaprolactona, poli(lactida-co-caprolactona), poli(glicolida-co-caprolactona), poli(dioxanona), poli(ortoésteres), poli(anhídridos), poli(carbonatos de tirosina) y derivados de los mismos, poli(éster de tirosina) y derivados de los mismos, poli(iminocarbonato), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), polifosfoéster, polifosfoéster-uretano, poli(aminoácidos), policianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), poliuretanos, polifosfazenos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfa-olefina, polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo tales como poli(cloruro de vinilo), éteres polivinílicos tales como éter polivinilmetílico, haluros de polivinilideno tales como cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, polivinilcetonas, compuestos aromáticos de polivinilo tales como poliestireno, ésteres polivinílicos tales como poli(acetato de vinilo), copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamidas tales como nailon 66 y policaprolactama, resinas alquídicas, policarbonatos, polioximetilenos, polimididas, poliéteres, poli(sebacato de glicerilo), poli(fumarato de propileno), poli(metacrilato de n-butilo), poli(metacrilato de sec-butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de terc-butilo), poli(metacrilato de n-propilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de metilo), resinas epoxídicas, poliuretanos, rayón, triacetato de rayón, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, carboximetilcelulosa, poliéteres tales como poli(etilenglicol) (PEG), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo PEO/PLA); poli(óxidos de alquileo) tales como poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(éter-éster), poli(oxalatos de alquileo), polifosfazenos, fosforil-colina, colina, poli(aspirina), polímeros y copolímeros de monómeros que llevan hidroxilo tales como HEMA, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de PEG (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacrilolioxietilfosforilcolina (MPC) y n-vinilpirrolidona (VP), monómeros que llevan ácido carboxílico tales como ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcóximetacrilato, alcóxiacrilato y metacrilato de 3-trimetilsililo (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensioactivos PLURONIC™ (poli(óxido de propileno)-co-poli(etilenglicol)), poli(tetrametilenglicol), poli(vinilpirrolidona) con funcionalidad hidroxilo y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero puede excluir uno cualquiera de los polímeros anteriormente mencionados.

Como se usa en este documento, los términos poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicolida) y poli(L-lactida-co-glicolida) pueden usarse indistintamente con los términos poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico-co-ácido glicólico) y poli(ácido L-láctico-co-ácido glicólico), respectivamente.

Material biobeneficioso

El polímero o mezclas de polímeros descritos anteriormente pueden formar un recubrimiento de matriz o recubrimiento superior, opcionalmente con un material biobeneficioso. El material biobeneficioso puede acoplarse opcionalmente a dicho polímero o mezcla de polímeros por enlace covalente, iónico o de hidrógeno. Los enlaces covalentes pueden formarse por reacción química. La combinación puede mezclarse, combinarse o recubrirse en capas separadas. El material biobeneficioso útil en los recubrimientos descritos en este documento puede ser un material polimérico o material no polimérico. El material biobeneficioso es preferentemente no tóxico, no antigénico y no inmunogénico. Un material biobeneficioso es uno que potencia la biocompatibilidad de un dispositivo siendo no incrustante, hemocompatible, activamente no trombogénico o antiinflamatorio, todos sin depender de la liberación de un agente farmacéuticamente activo.

Materiales biobeneficiosos representativos incluyen, pero no se limitan a, poliéteres tales como poli(etilenglicol), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo PEO/PLA); poli(óxidos de alquileo) tales como poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(éter-éster), poli(oxalatos de alquileo), polifosfazenos, fosforil-colina, colina, poli(aspirina), polímeros y copolímeros de monómeros que llevan hidroxilo tales como metacrilato de hidroxietilo (HEMA), metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de poli(etilenglicol) (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacrilolioxietilfosforilcolina (MPC) y n-vinilpirrolidona (VP), monómeros que llevan ácido carboxílico tales como ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcóximetacrilato, alcóxiacrilato y metacrilato de 3-trimetilsililo (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensioactivos PLURONIC™ (poli(óxido de propileno)-co-poli(etilenglicol)), poli(tetrametilenglicol), poli(vinilpirrolidona) con funcionalidad hidroxilo, biomoléculas tales como anticuerpo CD-34, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrano, dextrina, ácido hialurónico, fragmentos y derivados de ácido hialurónico, heparina, fragmentos y derivados de heparina tales como sulfato de heparina, sulfonato de heparina o heparina PEGilada, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, polisacárido, elastina, quitosano, o alginato, siliconas, PolyActive™, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el recubrimiento puede excluir uno cualquiera de los polímeros anteriormente mencionados.

El término PolyActive™ se refiere a un copolímero de bloques que tiene bloques de poli(etilenglicol) y poli(tereftalato de butileno) flexibles (PEGT/PBT). Está previsto que PolyActive™ incluya copolímeros AB, ABA, BAB que tienen tales segmentos de PEG y PBT (por ejemplo, poli(etilenglicol)-bloque-poli(tereftalato de butileno)-bloque-poli(etilenglicol) (PEG-PBT-PEG).

- 5 En una realización preferida, el material biobeneficioso puede ser un poliéter tal como poli(etilenglicol) (PEG) o poli(óxido de alquileo).

Membrana de control de la tasa de liberación

- 10 Los polímeros biocompatibles descritos en la Fórmula I, II y III y mezclas con otros polímeros biocompatibles pueden usarse como un recubrimiento superior para controlar la tasa de liberación. Además de la función de membrana, el polímero también puede proporcionar un punto de anclaje para la posterior modificación superficial para unir las moléculas biobeneficiosas, definidas anteriormente, sobre la superficie.

Agentes bioactivos

- 15 Los recubrimientos poliméricos o el sustrato polimérico descrito en este documento pueden incluir opcionalmente uno o más agentes bioactivos. Estos agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Estos agentes pueden tener propiedades antiproliferativas o antiinflamatorias o pueden tener otras propiedades tales como agentes antineoplásicos, antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina, antitrombóticos, antimitóticos, antibióticos, antialérgicos, antioxidantes, además de citostáticos. Ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados incluyen compuestos inorgánicos y orgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácidos nucleicos de ADN y ARN que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico. Las secuencias de ácidos nucleicos incluyen genes, moléculas antisentido que se unen a ADN complementario para inhibir la transcripción, y ribozimas. Algunos otros ejemplos de otros agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos de receptores, enzimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación de la sangre, agentes inhibidores o disolventes de coágulos tales como estreptocinasa y activador tisular del plasminógeno, antígenos para la inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos tales como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para su uso en terapia génica. Ejemplos de agentes antiproliferativos incluyen rapamicina y sus derivados funcionales o estructurales, 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina (everolimus), y sus derivados funcionales o estructurales, paclitaxel y sus derivados funcionales y estructurales. Ejemplos de derivados de rapamicina incluyen metilrapamicina (ABT-578), 40-O-(3-hidroxi)propilrapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etilrapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina. Ejemplos de derivados de paclitaxel incluyen docetaxel. Ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina (por ejemplo Adriamycin® de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (por ejemplo Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Ejemplos de tales antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de la prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista de receptores de la membrana de plaquetas de la glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, inhibidores de la trombina tales como Angiomax (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), bloqueantes de los canales de calcio (tales como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de la histamina, lovastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un hipocolesterolémico, nombre de marca Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tales como aquellos específicos para los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la prostaglandina, suramina, bloqueantes de serotonina, esteroides, inhibidores de la tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF), óxido nítrico o donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, mimético de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-óxido (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticancerígenos, suplementos alimenticios tales como diversas vitaminas, y una combinación de los mismos. Ejemplos de agentes antiinflamatorios que incluyen agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos incluyen tacrolimus, dexametasona, clobetasol, combinaciones de los mismos. Ejemplos de tales sustancias citostáticas incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril (por ejemplo Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (por ejemplo Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ). Un ejemplo de un agente antialérgico es permirolast potásico. Otras sustancias o agentes terapéuticos que puede ser apropiados incluyen alfa-interferón, RGD bioactivo y células epiteliales genéticamente manipuladas. Las anteriores sustancias también pueden usarse en forma de profármacos o cofármacos de los mismos. Las sustancias anteriores se enumeran a modo de ejemplo y no pretenden ser limitantes. Otros agentes activos que están actualmente disponibles o que pueden desarrollarse en el futuro son igualmente aplicables.

- 60 La dosificación o concentración del agente bioactivo requerido para producir un efecto terapéutico favorable debe ser inferior al nivel al que el agente bioactivo produce efectos tóxicos y mayor que el nivel al que se obtienen resultados no terapéuticos. La dosificación o concentración del agente bioactivo puede depender de factores tales como las circunstancias particulares del paciente; la naturaleza del traumatismo; la naturaleza de la terapia deseada; el tiempo durante el cual el componente administrado reside en el sitio vascular; y si se emplean otros agentes activos, la naturaleza y tipo de estos agentes, o combinación de agentes. Las dosificaciones terapéuticamente

eficaces pueden determinarse empíricamente, por ejemplo, infundiendo vasos de sistemas de modelos animales adecuados o usando procedimientos inmunohistoquímicos, fluorescentes o de microscopía electrónica para detectar el agente y sus efectos, o realizando estudios *in vitro* adecuados. Los procedimientos de pruebas farmacológicas convencionales para determinar dosificaciones son entendidos por un experto en la materia.

5 Ejemplos de dispositivo implantable

Como se usa en este documento, un dispositivo implantable puede ser cualquier sustrato médico adecuado que pueda implantarse en un paciente humano o veterinario. Ejemplos de tales dispositivos implantables incluyen prótesis endovasculares autoexpandibles, prótesis endovasculares expandibles con globo, injertos de prótesis endovasculares, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos y derivaciones endocardiales (por ejemplo, FINELINE y ENDOTAK, disponibles de Guidant Corporation, Santa Clara, CA). La estructura subyacente del dispositivo puede ser de prácticamente cualquier diseño. El dispositivo puede fabricarse de un material metálico o una aleación tal como, pero no se limita a, aleación de cobalto-cromo (ELGILOY), acero inoxidable (316L), acero inoxidable con alto contenido de nitrógeno, por ejemplo, BIODUR 108, aleación de cobalto-cromo L-605, "MP35N", "MP20N", ELASTINITE (Nitinol), tántalo, aleación de níquel-titanio, aleación de platino-iridio, oro, magnesio, o combinaciones de los mismos. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles de Standard Press Steel Co., Jenkintown, PA. "MP35N" consiste en 35% de cobalto, 35% de níquel, 20% de cromo y 10% de molibdeno. "MP20N" consiste en 50% de cobalto, 20% de níquel, 20% de cromo y 10% de molibdeno. Los dispositivos fabricados a partir de polímeros bioabsorbibles o bioestables también podrían usarse con las realizaciones de la presente invención. El propio dispositivo, tal como una prótesis endovascular, también puede fabricarse a partir de los polímeros o mezclas de polímeros inventivos descritos.

Procedimiento de uso

Según realizaciones de la invención, un recubrimiento de las diversas realizaciones descritas puede formarse sobre un dispositivo implantable o prótesis, por ejemplo, una prótesis endovascular. Para recubrimientos que incluyen uno o más agentes activos, el agente se retendrá sobre el dispositivo médico tal como una prótesis endovascular durante la administración y expansión del dispositivo, y se implantará a una tasa deseada y durante una duración de tiempo predeterminada en el sitio de implantación. Preferentemente, el dispositivo médico es una prótesis endovascular. Una prótesis endovascular que tiene el recubrimiento anteriormente descrito es útil para una variedad de procedimientos médicos que incluyen, a modo de ejemplo, tratamiento de obstrucciones producidas por tumores en las vías biliares, esófago, tráquea/bronquios u otras vías de paso biológicas. Una prótesis endovascular que tiene el recubrimiento anteriormente descrito es particularmente útil para tratar o prevenir regiones ocluidas de vasos sanguíneos producidas por migración anormal o inapropiada y proliferación de células de músculo liso, trombosis y reestenosis. Las prótesis endovasculares pueden colocarse en una amplia matriz de vasos sanguíneos, tanto arterias como venas. Ejemplos representativos de sitios incluyen las arterias ilíacas, renales y coronarias.

Para la implantación de una prótesis endovascular se realiza primero un angiograma para determinar el posicionamiento apropiado para la terapia con prótesis endovascular. Normalmente se realiza un angiograma inyectando un agente de contraste radiopaco por un catéter insertado en una arteria o vena cuando se toma una imagen de rayos X. Entonces se avanza un alambre de guía por la lesión o sitio de tratamiento propuesto. Por el alambre guía se pasa un catéter portador que permite insertar una prótesis endovascular en su configuración colapsada en la vía de paso. El catéter portador se inserta tanto percutáneamente como por cirugía en la arteria femoral, arteria braquial, vena femoral o vena braquial, y se avanza en el vaso sanguíneo apropiado dirigiendo el catéter por el sistema vascular bajo orientación fluoroscópica. Una prótesis endovascular que tiene el recubrimiento anteriormente descrito puede entonces expandirse en el área de tratamiento deseada. También puede utilizarse un angiograma posinserción para confirmar el posicionamiento apropiado.

45 Ejemplos

Las realizaciones de la presente invención se ilustrarán por los siguientes ejemplos. No debe interpretarse que todos los parámetros y datos limitan excesivamente el alcance de las realizaciones de la invención.

Ejemplo 1 (no según la invención)

Prótesis endovasculares Vision de 3 x 18 mm se recubrieron con 80 µg de imprimación de poli(metacrilato de butilo) (PBMA, Mw = 300K, T_g = 30°C, de ESSCHEM). La disolución de recubrimiento de imprimación fue 2% de PBMA en 70/30 de mezcla de acetona/ciclohexanona. Después de recubrirse por pulverización la disolución sobre las prótesis endovasculares, la prótesis endovascular se secó en estufa a 80°C para curar la imprimación.

Ejemplo 2

La disolución de recubrimiento de fármaco estuvo compuesta por 2% de mezcla de polímeros y 1,45% de everolimus en 30/70 de dimetilacetamida (DMAC) y tetrahidrofurano (THF). La mezcla de polímeros se preparó a partir de 75:25 peso/peso de PBMA y poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) (PMMA-co-MA, relación molar 1:0,016, T_g = 105°C de Aldrich). La disolución se recubrió por pulverización sobre las prótesis endovasculares

recubiertas con imprimación. El peso del recubrimiento de fármaco diana fue 450 µg. La carga de fármaco fue 190 µg. Después del recubrimiento, las prótesis endovasculares se plegaron y se aseguraron sobre el globo. Las prótesis endovasculares se expandieron en exceso a 3,5 mm en agua. La integridad del recubrimiento se examinó con SEM. Una fotografía de SEM del recubrimiento después de la expansión en húmedo se muestra en la Figura 1.

- 5 La prueba de la tasa de liberación de fármaco de una prótesis endovascular recubierta se realizó en 4% de albúmina de suero porcina en un tampón PBS (solución salina tamponada con fosfato) a 37°C. La tasa de liberación de everolimus a las 24 horas fue 11% +/- 1%.

Ejemplo 3

- 10 La disolución de recubrimiento de fármaco estuvo compuesta por 2% de mezcla de polímeros y 1,45% de everolimus en 30/70 de dimetilacetamida (DMAC) y tetrahidrofurano (THF). La mezcla de polímeros se preparó a partir de 75:25 peso/peso de PBMA y poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) (PMMA-co-MA, relación molar 95:5 de PolySciences). La disolución se recubrió por pulverización sobre las prótesis endovasculares recubiertas con imprimación. El peso del recubrimiento de fármaco diana fue 450 µg. La carga de fármaco fue 190 µg. Después del recubrimiento, las prótesis endovasculares se plegaron y se aseguraron sobre el globo. La tasa de liberación de fármaco se probó en 4% de albúmina de suero porcina en tampón PBS a 37°C. La tasa de liberación a las 24 horas fue 34% +/- 2%.

Ejemplo 4

- 20 La disolución de recubrimiento de fármaco estuvo compuesta por 2% de PMMA-co-MA (Aldrich) y 1,34% de everolimus en 30/70 dimetilacetamida (DMAC) y tetrahidrofurano (THF). La disolución se recubrió por pulverización sobre las prótesis endovasculares recubiertas con imprimación. El peso del recubrimiento de fármaco diana fue 470 µg. La carga de fármaco fue 190 µg. Después del recubrimiento, las prótesis endovasculares se plegaron y se aseguraron sobre el globo. La tasa de liberación de fármaco se probó en 4% de albúmina de suero porcina en tampón PBS a 37°C. La tasa de liberación a las 24 horas fue 1%.

Ejemplo 5 (no según la invención)

- 25 Prótesis endovasculares Vision de 3 x 18 mm se recubrieron con everolimus en matriz de poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) (PVDF-HFP) y se marcaron. La carga de fármaco fue 200 µg. La disolución de recubrimiento superior se preparó a partir de 2% de poli(acrilato de etilo-co-ácido acrílico) (PEA-co-AA, relación molar 50:50, de PolySciences) en 30/70 de mezcla de ciclohexanona y acetona. La disolución de recubrimiento superior se recubrió por pulverización sobre las prótesis endovasculares marcadas. Después de secar el recubrimiento, las prótesis endovasculares se volvieron a pesar y el peso del recubrimiento superior fue 100 µg. Entonces, tres prótesis endovasculares se expandieron en húmedo y la integridad del recubrimiento se comprobó usando SEM. La Figura 2 es una fotografía representativa. El fármaco se extrajo en acetonitrilo y se analizó con HPLC. El contenido de fármaco permaneció invariable con y sin recubrimiento superior. La tasa de liberación de fármaco se probó en una disolución de 4% de PSA/PBS. La tasa de liberación a las 24 horas permaneció invariable con y sin recubrimiento superior, que indica que el recubrimiento superior fue permeable al fármaco.

- 40 Entonces, las prótesis endovasculares recubiertas superiormente se sumergieron en 4% de PEG/agua y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas para imitar un procedimiento de reacción de acoplamiento a heparina. Después, las prótesis endovasculares se aclararon con agua y se secaron a vacío a 50°C durante 8 horas. El fármaco se extrajo en acetonitrilo y se analizó con HPLC, y la liberación de fármaco se midió en disolución de PSA/PBS en el momento de tiempo de 24 horas. El contenido de fármaco permaneció invariable con el lavado acuoso. Sin embargo, la tasa de liberación de fármaco disminuyó del 25% al 20%. La pureza del fármaco también se analizó con HPLC y el contenido de impurezas no fue significativamente elevado.

- 45 Los resultados experimentales mostraron que el grupo carboxilado sobre el recubrimiento superior puede acoplarse a los grupos de reacción amido sobre muchas moléculas biológicas, tales como anticuerpo CD-34, heparina, PEG-NH₂, mediante una reacción de acoplamiento en fase acuosa.

- butilo), poli(metacrilato de n-propilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de metilo), poliamidas, nailon 66 y policaprolactama, resinas alquídicas, policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, poli(sebacato de glicerilo), poli(fumarato de propileno), resinas epoxídicas, poliuretanos, rayón, triacetato de rayón, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, carboximetilcelulosa, poliéteres, poli(éter-ésteres), poli(óxido de etileno-co-ácido láctico) (PEO/PLA), poli(óxidos de alquileno), poli(óxido de propileno), poli(oxalatos de alquileno), polifosfazenos, fosforil-colina, poli(aspirina), polímeros y copolímeros de monómeros que llevan hidroxilo, HEMA, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de PEG (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC) y n-vinilpirrolidona (VP), monómeros que llevan ácido carboxílico, ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcoximetacrilato, alcoxiacrilato y metacrilato de 3-trimetilsililo (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), tensioactivos PLURONIC™ (poli(óxido de propileno)-co-poli(etilenglicol)), poli(tetrametilenglicol), poli(vinilpirrolidona) con funcionalidad hidroxí, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, siliconas, y combinaciones de los mismos.
- 5
- 10
- 15
8. Un dispositivo implantable que tiene un recubrimiento biocompatible sobre el mismo, en el que el recubrimiento biocompatible comprende el polímero biocompatible de la reivindicación 1.
9. El dispositivo implantable de la reivindicación 8 que es una prótesis endovascular de administración de fármaco en la que el recubrimiento comprende además un agente bioactivo.
- 20
10. El dispositivo implantable de la reivindicación 9, en el que el agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de las superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina, ABT-578, clobetasol, profármacos de los mismos, co-fármacos de los mismos, y una combinación de los mismos.



FIG. 1 -

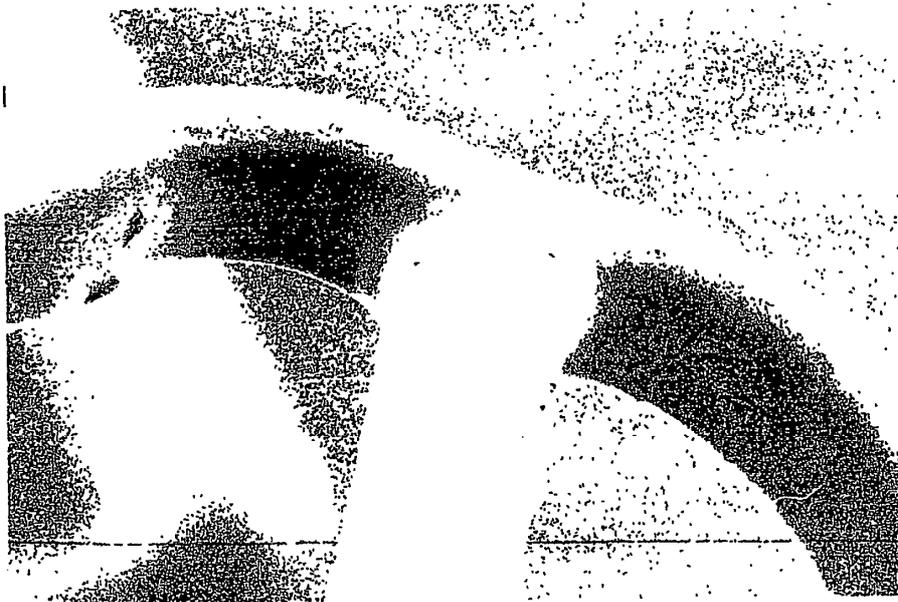


FIG. 2