(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 399 184**

(51) Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 33/00 (2006.01)
A61L 33/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2008** **E 10187098 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013** **EP 2272548**

(54) Título: **Recubrimiento de dispositivo médico que tiene un conjugado antitrombótico**

(30) Prioridad:

30.04.2007 US 741997

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2013

(73) Titular/es:

CORDIS CORPORATION (100.0%)
14201 N.W. 60th Avenue
Miami Lakes, FL 33104, US

(72) Inventor/es:

ZHAO, JONATHON

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 184 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

Recubrimiento de dispositivo médico que tiene un conjugado antitrombótico

La presente invención se refiere a un material para la aplicación a al menos una parte de la superficie de un artículo o para implantación dentro de un artículo. En particular, la presente invención se refiere a un polímero bioabsorbible tipo peine que tiene una composición antitrombótica conjugada con el mismo. Un agente antirreestenóico puede estar contenido dentro de la matriz polimérica del polímero bioabsorbible. La presente invención también se refiere a un dispositivo que tiene el conjugado recubierto en su superficie o contenido dentro del propio dispositivo.

La estenosis en el estrechamiento o constricción de un vaso resultante de la formación de grasas, colesterol y otras sustancias con el tiempo. En casos graves, la estenosis puede ocluir completamente un vaso. Se han empleado procedimientos de intervención para abrir vasos estenosados. Un ejemplo de un procedimiento de intervención es la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o angioplastia coronaria con balón. En este procedimiento, un catéter de balón se inserta y se expande en la porción constreñida del vaso para limpiar un bloqueo. Aproximadamente un tercio de los pacientes que se someten a ACTP padecen reestenosis, en la que el vaso se bloquea de nuevo, en el plazo de aproximadamente seis meses desde el procedimiento. Por tanto, las arterias reestenosadas pueden tener que volver a someterse a otra angioplastia. Con el fin de evitar ACTP adicional, dispositivos médicos implantables tales como prótesis endovasculares se han dispuesto dentro del vaso tras ACTP o en vez de ACTP. Sin embargo, la reestenosis puede todavía producirse incluso con la implantación de una prótesis endovascular.

La reestenosis puede inhibirse por un procedimiento común que consiste en insertar una prótesis endovascular en la región afectada de la arteria en lugar de, o junto con, angioplastia. Una prótesis endovascular es un tubo hecho de metal o plástico que puede tener tanto paredes sólidas como paredes de malla. La mayoría de las prótesis endovasculares en uso son metálicas y son tanto auto-expandibles como expandibles por balón. La decisión de someter al procedimiento de inserción de prótesis endovascular depende de ciertas características de la estenosis arterial. Esto incluye el tamaño de la arteria y la localización de la estenosis. La función de la prótesis endovascular es reforzar la arteria que se ha ensanchado recientemente usando angioplastia, o, si no se usó angioplastia, la prótesis endovascular se usa para prevenir el retroceso elástico de la arteria. Las prótesis endovasculares normalmente se implantan mediante un catéter. En el caso de una prótesis endovascular expandible por balón, la prótesis endovascular es colapsada a un pequeño diámetro y se desliza sobre un catéter de balón. Entonces, el catéter es maniobrado por la vasculatura del paciente al sitio de la lesión o el área que se amplió recientemente. Una vez en posición, la prótesis endovascular se expande y se asegura en su sitio. La prótesis endovascular permanece en la arteria permanentemente, la mantiene abierta, mejora la circulación sanguínea a través de la arteria y alivia síntomas (normalmente dolor torácico).

Las prótesis endovasculares no son completamente eficaces en prevenir la reestenosis en el sitio del implante. La reestenosis puede producirse sobre la longitud de la prótesis endovascular y/o pasados los extremos de la prótesis endovascular. Los médicos han empleado recientemente nuevos tipos de prótesis endovasculares que están recubiertas con una delgada película de polímero cargada con un fármaco que inhibe la proliferación de células lisas. El recubrimiento se aplica a la prótesis endovascular antes de la inserción en la arteria usando procedimientos muy conocidos en la técnica, tales como una técnica de evaporación de disolvente. La técnica de evaporación de disolvente implica mezclar el polímero y fármaco en un disolvente. La disolución que comprende polímero, fármaco y disolvente puede entonces aplicarse a la superficie de la prótesis endovascular tanto sumergiendo como pulverizando. Entonces, la prótesis endovascular se somete a un procedimiento de secado, durante el cual el disolvente se evapora, y el material polimérico, con el fármaco dispersado en su interior, forma una delgada capa de película sobre la prótesis endovascular.

El mecanismo de liberación del fármaco de los materiales poliméricos depende de la naturaleza del material polimérico y del fármaco a incorporar. El fármaco se difunde a través del polímero a la interfase polímero-fluido y luego al fluido. La liberación también puede producirse mediante degradación del material polimérico. La degradación del material polimérico puede producirse mediante hidrólisis o un procedimiento de digestión enzimática, conduciendo a la liberación del fármaco incorporado hacia el tejido circundante.

Una consideración importante en el uso de prótesis endovasculares recubiertas es la velocidad de liberación del fármaco del recubrimiento. Se desea que una cantidad terapéutica eficaz del fármaco sea liberada de la prótesis endovascular durante un periodo de tiempo razonablemente prolongado para cubrir la duración de los siguientes procesos biológicos y un procedimiento de angioplastia o la implantación de una prótesis endovascular. La liberación rápida, una alta velocidad de liberación inmediatamente tras la implantación, es no deseable y un problema persistente. Aunque normalmente no es perjudicial para el paciente, una liberación rápida “desperdicia” el suministro limitado del fármaco liberando varios veces la cantidad eficaz requerida y acorta la duración del periodo de liberación. Se han desarrollado varias técnicas en un intento de reducir la liberación rápida. Por ejemplo, el documento US-6258121 desvela un procedimiento de alterar la velocidad de liberación mezclando dos polímeros con diferentes velocidades de liberación e incorporándolos en una única capa.

Un posible inconveniente asociado a la implantación de una prótesis endovascular liberadora de fármaco (DES) es que la trombosis puede producirse en diferentes momentos tras la implantación o despliegue. La trombosis es la formación de coágulos de sangre sobre o cerca de un dispositivo implantado en el vaso sanguíneo. El coágulo se forma normalmente por una agregación de factores de sangre, principalmente plaquetas y fibrina, con atrapamiento de elementos celulares. La trombosis, como la estenosis, frecuentemente produce obstrucción vascular en el momento de su formación. Tanto la reestenosis como la trombosis son dos afecciones graves y potencialmente mortales que requieren intervención médica. Una formación de trombo sobre la superficie de una prótesis endovascular es frecuentemente letal, conduciendo a una alta tasa de mortalidad de entre el 20 y el 40% en los pacientes que padecen una trombosis en un vaso.

Aunque son eficaces en reducir la reestenosis, algunos de los componentes de los recubrimientos utilizados para prevenir la reestenosis pueden aumentar el riesgo de trombosis. Las prótesis endovascular liberadoras de fármaco no están normalmente asociadas a un aumento de trombosis aguda y subaguda (SAT), o una trombosis a medio plazo (30 días después de la implantación de la prótesis endovascular) tras una implantación de prótesis endovascular. Sin embargo, estudios de seguimiento clínico a largo plazo sugieren que estos dispositivos pueden participar con elevadas tasas incidentes de trombosis a plazo muy largo (LST). Aunque se ha encontrado que el aumento de LST es inferior al 1%, una alta tasa de mortalidad normalmente se asocia a LST. Una forma para prevenir esto es incluir un recubrimiento de un anticoagulante, tal como heparina, sobre el dispositivo.

Una forma de tratar la formación de trombosis por prótesis endovascular es mediante el uso de un anticoagulante tal como una heparina. La heparina es una sustancia que es muy conocida por su capacidad de anticoagulación. Se conoce en la técnica aplicar un delgado recubrimiento de polímero cargado con heparina sobre la superficie de una prótesis endovascular usando la técnica de evaporación de disolvente. Por ejemplo, el documento US-5837313 describe un procedimiento de preparación de una composición de recubrimiento de heparina. Sin embargo, un inconveniente del uso de heparina es que no co-existe bien con agentes que previenen la reestenosis. Por ejemplo, si la heparina se mezcla con un agente antitrombótico dentro de un recubrimiento de polímero, la naturaleza hidrófila de la heparina interferirá con el perfil de liberación deseado para el agente antirreestenóico. Por ejemplo, el agente terapéutico se incorpora en la matriz de un recubrimiento de polímero por procesamiento con disolvente. Si un anticoagulante también se incorpora en la matriz polimérica, atraerá agua de una manera incontrolada. Esto puede ocurrir durante la fabricación o cuando el dispositivo recubierto sea implantado y afectará adversamente la estabilidad o eficacia del agente y/o interferirá con el perfil de liberación deseado.

Sin embargo, se han propuesto varios enfoques para combinar agentes antitrombóticos y terapéuticos dentro de los recubrimientos para un dispositivo médico implantable. El documento US-5525348 desvela un procedimiento de complejación de agentes farmacéuticos (incluyendo heparina) con componentes de amonio cuaternario u otros tensioactivos iónicos y unión con polímeros insolubles en agua como composición de recubrimiento antitrombótica. Este procedimiento sufre la posibilidad de introducir polímero de origen natural tal como celulosa, o un derivado del mismo, que es de naturaleza heterogénea y puede producir reacciones inflamatorias no deseadas en el sitio de implantación. Estos complejos iónicos entre un agente antitrombótico tal como heparina y un polímero de vehículo opuestamente cargado también pueden afectar negativamente la integración del recubrimiento y, si están presentes agentes farmacéuticos adicionales, pueden afectar la autoestabilidad y cinética de liberación de estos agentes farmacéuticos.

Un enfoque ligeramente diferente se desvela en los documentos US-6702850, US-6245753 y US-7129224 en los que agentes antitrombóticos, tales como heparina, se conjugan covalentemente con un polímero no absorbible, tal como un ácido poliarílico, antes de uso en una formulación de recubrimiento. La hidrofobia global de estos conjugados se ajusta adicionalmente mediante la adición de un agente hidrófobo tal como octadecilamina, que es una amina con una cadena de hidrocarburo larga. Este enfoque tiene varias posibles desventajas tales como la conocida toxicidad de ácido poliacrílico después de metabolizarse la heparina *in vivo*. La adición de una amina hidrófoba también plantea el asunto de la compatibilidad con el tejido y la reproducción de las reacciones de sustitución de cada etapa. Además, los restantes componentes del recubrimiento no son biodegradables.

Otro enfoque de recubrimiento antitrombótico se desvela en los documentos US-6559132, US-6461665 y US-6767405 en los que una molécula de vehículo tal como quitosano está conjugada con una superficie metálica activada de un dispositivo médico. Posteriormente, la heparina se conjuga covalentemente con una molécula intermedia. Este procedimiento pueden repetirse varias veces hasta que se logre una capa antitrombótica deseada. Alternativamente, este recubrimiento puede lograrse en un modo de procedimiento discontinuo. Sin embargo, este enfoque no es fácilmente aplicable a un dispositivo médico que está recubierto con un recubrimiento de polímero que contiene agente/s farmacéutico/s. Algunos de estos agentes antirreestenóicos satisfactorios tales como sirolimus pueden dañarse durante estos procedimientos de conjugación, especialmente estos procedimientos en los que participan procedimientos acuosos.

El documento WO-2005/097223 desvela un procedimiento en el que una mezcla de heparina conjugada con reticulantes fotoactivos se aplica con polímeros disueltos o dispersados con otros polímeros duraderos tales como poli(metacrilato de butilo) y poli(vinilpirrolidona) en una misma disolución de recubrimiento y se reticula con luz UV en la disolución o después del recubrimiento. La posible desventaja de este enfoque es que el/los fármaco/s incorporado/s puede/n afectarse adversamente por la luz UV de alta energía durante el procedimiento de

reticulación, o peor, el/los fármaco/s puede/n reticularse con los polímeros de matriz si poseen grupos funcionales que pueden activarse por energía UV.

El documento US5855618 describe conjugados de polímero-agente bioactivo antitrombóticos para el recubrimiento de dispositivos médicos. Los conjugados toman una configuración tipo peine en la que la heparina está unida a un poliuretano mediante cadenas laterales de poli(óxido de etileno).

Otro enfoque general como se desvela en los documentos US-A-2005/0191333, US-A-2006/0204533 y WO-2006/099514 usa un complejo de bajo peso molecular de heparina y un contraión (heparina de estearilconio), o un complejo de electrolito de alto peso molecular, tal como dextrano, pectina para formar una forma de complejo de una entidad antitrombótica. Estos complejos antitrombóticos se dispersan adicionalmente en una matriz polimérica que puede comprender además un fármaco. Tales enfoques crean una matriz heterogénea de un fármaco y una especie hidrófila de heparina en la que la especie hidrófila atrae agua antes y después de la implantación para desfavorecer la estabilidad y cinética de liberación del fármaco. Además, las funciones antitrombóticas deseadas de la heparina y agente similar deben localizarse preferentemente sobre la superficie, no siendo liberadas de la superficie de un dispositivo médico recubierto.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de un material de recubrimiento que pueda satisfacer los rigurosos requisitos, como se ha descrito anteriormente, para su aplicación sobre al menos una superficie de un dispositivo médico y que pueda prepararse mediante un procedimiento que sea compatible con los agentes farmacéuticos o terapéuticos sensibles impregnados en los recubrimientos. Esto ayuda a satisfacer una necesidad de un recubrimiento que trata tanto la reestenosis como previene la trombosis cuando se aplica a la superficie externa de una prótesis endovascular liberadora de fármaco.

La presente invención proporciona un material conjugado como se define en la reivindicación 1.

La invención proporciona un dispositivo que tiene el material conjugado proporcionado por la invención aplicado a su superficie o incorporado dentro de su estructura. La capa externa del recubrimiento comprende el conjugado de la presente invención, que previene la formación de trombosis, y sirve para modular la cinética de liberación del (de los) agente(s) contenido(s) dentro de una capa(s) interna(s) del recubrimiento.

Una primera capa o sub-capa opcional del recubrimiento se prepara mezclando un material polimérico y un agente biológicamente activo con un disolvente, formándose así una disolución homogénea. El material polimérico puede seleccionarse de una amplia gama de materiales sintéticos, pero en una realización ejemplar se usa una poli(lactida-co-glicolida) (PLGA). El agente biológicamente activo se selecciona dependiendo de los resultados terapéuticos deseados. Por ejemplo, un fármaco antiproliferativo tal como paclitaxel, un inmunodepresor, tal como una rapamicina, y/o fármaco antiinflamatorio, tal como dexametasona, pueden incluirse en la capa interna. Una vez preparada, la disolución puede aplicarse al dispositivo mediante un procedimiento de inmersión o pulverización. Durante el secado, el disolvente se evapora, y una delgada capa del material polimérico cargada con el agente biológicamente activo queda recubierta sobre la prótesis endovascular. Debe observarse que la presente invención no se limita a sólo una capa interna o agente biológicamente activo por capa. Uno o más agentes biológicamente activos distintos podrían incluirse en cada capa. Más de una capa interna se carga con un agente biológicamente activo.

La segunda capa o capa externa comprende el conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico proporcionado por la invención. Este recubrimiento puede aplicarse sobre las capas internas que contienen fármaco usando, por ejemplo, un procedimiento de recubrimiento por inmersión o recubrimiento por pulverización. En una realización ejemplar de la presente invención, la capa externa que comprende un conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico que puede disolverse en un sistema de disolventes mixto comprende acetato de etilo (AE) e isopropanol (IPA). Entonces, la disolución se pulveriza sobre la superficie del dispositivo que ya ha sido recubierta con la capa que contiene agente como se ha descrito anteriormente. Después de secar, el conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico queda en la capa externa del recubrimiento, permitiendo que el agente de la capa interna se libere a su través.

El dispositivo recubierto se inserta en un área aquejada de un cuerpo, por ejemplo, un vaso como la arteria coronaria, usando un procedimiento apropiado que depende de las propiedades del dispositivo. Una vez en su sitio, el dispositivo mantendrá el vaso abierto. El agente biológicamente activo se liberará de la primera capa, proporcionándose así el resultado terapéutico deseado, tal como inhibiendo la proliferación de células lisas. El conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico en la capa externa se hidrata parcialmente y se previene la coagulación de la sangre sobre y alrededor del dispositivo, inhibiéndose así la trombosis y la trombosis sub-aguda por el dispositivo. Además, el conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico en la capa externa puede reducir o prevenir adicionalmente la rápida liberación del agente biológicamente activo de la capa interna que contiene el fármaco, permitiéndose así que se produzca la liberación durante un periodo de tiempo relativamente prolongado.

Alternativamente puede crearse una partícula utilizando el conjugado de polímero tipo peine y heparina como vehículo para un agente terapéutico dentro de su matriz polimérica. En esta realización, el agente está algo asociado

al núcleo hidrófobo del polímero de peine. El agente se co-disuelve con el conjugado usando un disolvente que después se evapora creando partículas con el agente en su núcleo. Estas partículas son idealmente aptas para disponerse dentro de la estructura de un dispositivo. Por ejemplo, un dispositivo puede tener características estructurales tales como pocillos, indentaciones, pliegues o canales que tienen partículas en su interior. Esto permite que las partículas que tienen diferentes propiedades se dispongan en diversas localizaciones a lo largo del dispositivo. Además, las partículas que tienen al menos dos agentes diferentes pueden localizarse dentro de la misma característica estructural. El agente es liberado de la característica estructural a medida que se degradan las partículas. Simultáneamente, la presencia de heparina prevendrá trombosis en el sitio de disposición del dispositivo.

Una o más capas de composiciones poliméricas se aplican a un dispositivo médico para proporcionar un recubrimiento al mismo o se cargan dentro de una característica estructural del dispositivo médico. Las composiciones poliméricas realizan diferentes funciones. Por ejemplo, una capa puede comprender un recubrimiento base que permite adherir capas adicionales a la misma. Una capa(s) adicional(es) puede llevar agentes bioactivos dentro de sus matrices poliméricas. Alternativamente puede aplicarse una única capa en la que la composición polimérica es de forma que el recubrimiento realice múltiples funciones tales como permitir que el recubrimiento se adhiera al dispositivo y alojar un agente que previene la trombosis. Otras funciones incluyen alojar un agente para prevenir reestenosis.

La naturaleza química de un agente puede limitar el número de agentes que un recubrimiento pueden llevar. Por ejemplo, un agente antitrombótico tiende a ser hidrófilo mientras que un agente antiproliferativo tiende a ser comparativamente hidrófobo. Por tanto, se desea atrapar un agente hidrófobo dentro de la matriz de un recubrimiento de polímero para limitar su exposición al agua y controlar su liberación de la matriz. La presente invención soporta dos agentes que tienen propiedades diferentes en estrecha proximidad proporcionándose un conjugado entre un anticoagulante tal como heparina y un polímero bioabsorbible con un grupo terminal carboxilo libre. Esta configuración producirá el agente de heparina hidrófilo que está orientado sustancialmente lejos del agente hidrófobo que reside dentro de la matriz polimérica. Por tanto, cuando se aplica a un dispositivo médico, el recubrimiento que tiene el conjugado garantiza que el agente antitrombótico esté sustancialmente orientado lejos de cualquier agente hidrófobo que pueda estar contenido dentro de la matriz polimérica.

Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar el entendimiento de la presente invención y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes de la descripción de la invención.

Como se usa en el presente documento, “prótesis endovascular” significa una estructura generalmente tubular construida a partir de cualquier material biocompatible que se inserta en un conducto para mantener la luz abierta y prevenir el cierre debido a una compresión o constricción externa.

Como se usa en el presente documento, “agente biológicamente activo” significa un fármaco u otra sustancia que tiene valor terapéutico para un organismo vivo que incluye, sin limitación, antitrombóticos, agentes contra el cáncer, anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, trombolíticos, antiproliferativos, antiinflamatorios, agentes que inhiben la reestenosis, inhibidores de células de músculo liso, antibióticos y similares, y/o mezclas de los mismos y/o cualquier sustancia que pueda ayudar a otra sustancia en realizar la función de proporcionar valor terapéutico a un organismo vivo.

Fármacos contra el cáncer ejemplares incluyen acivicina, aclarubicina, acodazol, acronicina, adozelesina, alanosina, aldesleucina, alopurinol sodio, altretamina, aminoglutetimida, amonafida, ampligen, amsacrina, andrógenos, anguidina, glicinato de afidicolina, asaley, asparaginasa, 5-azacitidina, azatioprina, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), antifol de Baker (soluble), beta-2'-desoxitioguanosina, HCl de bisantreno, sulfato de bleomicina, busulfano, sulfoximina de butionina, ceracemida, carbetímero, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cloroquinoxalina-sulfonamida, clorozotocina, cromomicina A3, cisplatino, cladribina, corticosteroides, *Corynebacterium parvum*, CPT-11, crisnatol, ciclocitidina, ciclofosfamida, citarabina, citembena, maleato de DABIS, dacarbazina, dactinomicina, HCl de daunorubicina, deazauridina, dexrazoxano, dianhidrogalactitol, diazicuona, dibromodulcitol, didemnina B, dietilditiocarbamato, diglucoaldehído, dihidro-5-azacitidina, doxorubicina, equinomicina, edatrexato, edelfosina, eflomitina, disolución de Elliott, elsamitrucina, epirubicina, esorubicina, fosfato de estramustina, estrógenos, etanidazol, etiofos, etopósido, fadrazol, fazarabina, fenretinida, filgrastim, finasterida, ácido flavona-acético, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, Fluosol®, flutamida, nitrato de galio, gemcitabina, acetato de goserelina, hepsulfam, hexametilenbisacetamida, homoharringtonina, sulfato de hidracina, 4-hidroxiandrostenodiona, hidroxiurea, HCl de idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-1 alfa y beta, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, 4-ipomeanol, iproplatino, isotretinoína, leucovorina calcio, acetato de leuprolida, levamisol, daunorubicina liposómica, doxorubicina encapsulada en liposoma, lomustina, lonidamina, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, melfalan, menogarilo, merbarona, 6-mercaptopurina, mesna, residuo de extracción de metanol de bacilo de Calmette-Guerin, metrotrexato, N-metilformamida, mifepristona, mitoguazona, mitomicina-C, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, factor estimulante de colonias de monocitos/macrófagos, nabilona, nafoxidina, neocarzinostatina, acetato de octreotida, ormaplatino, oxaliplatino, paclitaxel, pala, pentostatina, piperazindiona, pipobromano, pirarubicina, piritrexim, clorhidrato de piroxantrona, PIXY-321, plicamicina, porfímero de sodio, prednimustina, procarbazina, progestinas, pirazofurina, razoxano, sargramostim, semustina, espirogermanio, espiromustina, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, suramin sodio, tamoxifeno, taxotere, tegafur, tenipósido, tereftalamidina, teroxirona, tioguanina, tiotepa, inyección de timidina, tiazofurina,

topotecan, toremifeno, tretinoína, clorhidrato de trifluoperazina, trifluridina, trimetrexato, factor de necrosis tumoral, mostaza de uracilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinorelbina, vinzolidina, Yoshi 864, zorubicina, y mezclas de los mismos.

Fármacos antiinflamatorios ejemplares incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) clásicos tales como aspirina, diclofenac, indometacina, sulindac, ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, tenoxicam, tolmetina, ketorolac, oxaprozina, ácido mefenámico, fenoprofeno, nabumetona (relafen), acetaminofeno (Tylenol®), y mezclas de los mismos; inhibidores de la COX-2 tales como nimesulida, NS-398, flosulida, L-745337, celecoxib, rofecoxib, SC-57666, DuP-697, parecoxib sodio, JTE-522, valdecoxib, SC-58125, etoricoxib, RS-57067, L-748780, L-761066, APHS, etodolac, meloxicam, S-2474, y mezclas de los mismos; glucocorticoides tales como hidrocortisona, cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, meprednisona, triamcinolona, parametasona, fluprednisolona, betametasona, dexametasona, fludrocortisona, desoxicorticosterona, y mezclas de los mismos; y mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, “cantidad eficaz” significa una cantidad de agente farmacológicamente activo que es no tóxico, pero suficiente para proporcionar el efecto local o sistémico deseado y rendimiento a una relación beneficio/riesgo razonable que sirve para cualquier tratamiento médico.

Realizaciones de la invención se describen a continuación a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es una representación esquemática de un polimerización por apertura de anillo de un dímero de lactona (lactida) con poli(alcohol vinílico) (PVA) como iniciador que forma un polímero tipo peine.
La Figura 2 es una representación esquemática de la conjugación de heparina con polímero biodegradable tipo peine de PLA iniciado por PVA.
La Figura 3 es una vista esquemática de un recubrimiento que tiene el conjugado de poliéster tipo peine-heparina biodegradable de la presente invención presente en una capa externa aplicada a la superficie de un dispositivo.
La Figura 4 es una vista esquemática que muestra un conjugado de poliéster tipo peine biodegradable-heparina de la presente invención combinado primero con un fármaco para formar nanopartículas o microesferas.
La Figura 5 es una vista en isométrica de un dispositivo médico expandible con partículas selectivamente dispuestas en las características estructurales del dispositivo.
La Figura 6 es una vista en sección transversal de un dispositivo médico expandible que tiene partículas según la presente invención en una primera pluralidad de orificios.

Con referencia a los dibujos, la Figura 3 muestra una realización ejemplar de un recubrimiento(s) de la presente invención aplicado(s) a una superficie. La superficie se localiza sobre, por ejemplo, un dispositivo médico implantable. El recubrimiento comprende una primera o capa interna de película polimérica cargada con un agente biológicamente activo que, por ejemplo, previene la proliferación y migración de células lisas. La primera capa o recubrimiento puede contener más de un agente biológicamente activo.

Un modo en el que el agente se dispone dentro de la matriz del polímero implica usar un disolvente o mezcla de disolventes mediante la cual el agente y polímero se disuelven en su interior. A medida que se seca la mezcla, el disolvente se elimina dejando el agente atrapado dentro de la matriz del polímero. Polímeros ejemplares que pueden usarse para preparar la capa polimérica interna/primera incluyen poliuretanos, poli(tereftalato de etileno) (PET), copolímero de PLLA-ácido poliglicólico (PGA) (PLGA), copolímero de policaprolactona (PCL)-poli-(hidroxibutirato/hidroxivalerato) (PHBV), poli(vinilpirrolidona) (PVP), politetrafluoroetileno (PTFE, Teflon®), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (poli-HEMA), poli(éter-uretanourea), siliconas, acrílicos, epóxidos, poliésteres, uretanos, parlenos, polímeros de polifosfazeno, fluoropolímeros, poliamidas, poliolefinas, y mezclas de los mismos. Polímeros bioabsorbibles ejemplares que pueden usarse para preparar la película polimérica interna/primera incluyen policaprolactona (PCL), ácido poli-D,L-láctico (DL-PLA), ácido poli-L-láctico (L-PLA), poli(hidroxibutirato), polidioxanona, poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), polifosfoéster, poli(aminoácidos), poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), poli(oxalatos de alquileno), polifosfazenos y policarbonatos alifáticos.

Una segunda capa o capa externa puede comprender un conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico con fuertes propiedades de anticoagulación. La segunda capa del conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico puede tener adicionalmente el efecto de prevenir una rápida liberación del agente biológicamente activo dispersado en la primera capa o capa interna, produciendo un periodo de liberación relativamente prolongado de la capa que puede contener más de un agente biológicamente activo. Además, el conjugado orienta la heparina hidrófila sustancialmente lejos de la capa interna hidrófoba.

Para los fines de ilustrar la presente invención, el (los) recubrimiento(s) se aplica(n) a un dispositivo médico tal como prótesis endovasculares y/o injerto de prótesis endovascular. En general, las prótesis endovasculares están hechas de metal tal como aquellas fabricadas a partir de acero inoxidable o aleaciones de cobalto-cromo. Sin embargo, las prótesis endovasculares también pueden fabricarse a partir de materiales poliméricos. También debe entenderse que cualquier sustrato, dispositivo médico, o parte del mismo que tenga contacto con líquido orgánico, o similares, también puede recubrirse con la presente invención. Por ejemplo, otros dispositivos tales como filtros para la vena

cava y dispositivos de anastomosis pueden usarse con recubrimientos que tienen agentes en su interior o los propios dispositivos pueden fabricarse con materiales poliméricos que tienen los fármacos contenidos en su interior. Cualquiera de las prótesis endovasculares u otros dispositivos médicos descritos en el presente documento pueden utilizarse para administración de fármaco local o regional. Las prótesis endovasculares expandibles con balón pueden utilizarse en cualquier número de vasos o conductos, y son particularmente muy aptas para uso en arterias coronarias. Por otra parte, las prótesis endovasculares auto-expandibles son particularmente muy aptas para uso en vasos en los que la recuperación de aplastamiento es un factor crítico, por ejemplo, en la arteria carótida.

Se desea, pero no se requiere, que el primer y segundo recubrimientos o capas cubran al menos una parte de la superficie entera de la prótesis endovascular. La aplicación de la primera capa se lleva a cabo mediante un procedimiento de evaporación de disolvente o algún otro procedimiento conocido tal como recubrimiento por pulverización por colada de disolvente. El procedimiento de evaporación de disolvente implica combinar el material polimérico y el agente biológicamente activo con un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), que luego se agitan para formar una mezcla. Un material polimérico ilustrativo de la primera capa comprende poliuretano y un agente biológicamente activo ilustrativo comprende una rapamicina. La mezcla se aplica a la superficie de la prótesis endovascular tanto pulverizando la disolución sobre la prótesis endovascular como sumergiendo la prótesis endovascular en la disolución. Después de aplicar la mezcla, la prótesis endovascular se somete a un procedimiento de secado, durante el cual el disolvente se evapora y el material polimérico y agente biológicamente activo forman una delgada película sobre la prótesis endovascular. Alternativamente, una pluralidad de agentes biológicamente activos puede añadirse a la primera capa.

La segunda capa o capa externa del recubrimiento de la prótesis endovascular comprende un conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico. El conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico puede ser soluble en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos de polaridad variable. La heparina puede comprender una heparina sin fraccionar, heparina fraccionada, una heparina de bajo peso molecular, una heparina desulfatada y heparinas de diversas fuentes de mamífero. Agentes antitrombóticos ejemplares pueden incluir: antagonista de la vitamina K tal como acenocumarol, clorindiona, dicumarol (dicoumarol), difenadiona, biscumacetato de etilo, fenprocumona, fenindiona, tioclomarol, warfarina; inhibidores de la agregación antiplaquetaria del grupo de las heparinas tales como antitrombina III, bemiparina, dalteparina, danaparoide, enoxaparina, heparina, nadroparina, parnaparina, reviparina, sulodexida, tinzaparina; otros inhibidores de la agregación de plaquetas tales como abciximab, ácido acetilsalicílico (aspirina), aloxiprina, beraprost, ditazol, carbasalato calcio, cloricromeno, clopidogrel, dipiridamol, eptifibatida, indobufeno, iloprost, picotamida, prasugrel, prostaciclina, ticlopidina, tirofiban, treprostinil, triflusal; anticoagulantes enzimáticos tales como alteplasa, ancrod, anistreplasa, brinasa, drotrecogina alfa, fibrinolisina, proteína C, reteplasa, saruplasa, estreptocinasa, tenecteplasa, urocinasa; inhibidores directos de la trombina tales como argatroban, bivalirudina, dabigatran, desirudina, hirudina, lepirudina, melagatran, ximelagatran; y otros antitrombóticos tales como dabigatran, defibrotida, sulfato de dermatano, fondaparinux, rivaroxaban.

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, un conjugado de heparina-copolímero biocompatible antitrombótico ejemplar se prepara del siguiente modo. Primero, como se muestra en la Figura 1, un dímero cíclico de d,l-lactida se polimeriza a temperatura elevada de aproximadamente 140ºC, en presencia de un catalizador de octoato estannoso $Sn(Oct)_2$ y una cantidad predeterminada de poli(alcohol vinílico) (PVA, suficientemente hidrolizada para ser soluble en agua) como iniciador de la apertura de anillo. La polimerización por apertura de anillo produce un producto final que contiene un homopolímero de poliéster con grupos terminales hidroxilo. El peso molecular de cada polímero se determina por la relación entre el dímero cíclico y el iniciador de PVA. Cuanto mayor sea la relación entre el dímero cíclico con respecto al iniciador, mayor será el peso molecular del copolímero de PVA-PLA.

En una realización de la presente invención, los grupos hidroxilo en un extremo del copolímero de PVA-PLA final pueden convertirse adicionalmente en un grupo carboxilo que puede emplearse en la posterior reacción de conjugación con una molécula de heparina. Aunque puede usarse cualquier molécula de heparina, una heparina recombinante, derivados de heparina o análogos de heparina (que tienen un peso preferido de 1.000-1.000.000 dalton) en la reacción de acoplamiento para preparar el conjugado heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico final, se prefiere usar una heparina desulfatada para aumentar la eficiencia de acoplamiento de la reacción.

Una vez se ha preparado el conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico, la segunda capa que comprende el conjugado de heparina-copolímero biocompatible antitrombótico puede aplicarse directamente sobre la primera capa usando el procedimiento de evaporación de disolvente u otro procedimiento apropiado. Después de evaporar el disolvente de la superficie de un dispositivo médico implantable, una delgada película que comprende conjugado de heparina-polímero bioabsorbible antitrombótico se forma sobre la superficie externa del dispositivo. Alternativamente, el copolímero biocompatible antitrombótico tipo peine puede procesarse en formas de microesfera o nanoesfera que también contiene un fármaco antes de añadirse a un dispositivo médico liberador de fármaco.

Los siguientes ejemplos ilustran la creación del conjugado y usos según la presente invención.

Ejemplo 1 Preparación de un PLA biodegradable tipo peine mediante una polimerización por apertura de anillo de un dímero de lactonas (lactida) con poli(alcohol vinílico, PVA) como iniciador.

Como se muestra en la Figura 1, una cantidad predeterminada de d,l-lactida (de Purac, EE.UU.) se transfiere a un reactor de vidrio de fondo redondo secado equipado con una barra de agitación magnética. Se añaden una cantidad predeterminada de poli(alcohol vinílico) (por ejemplo, Elvanol 70-03 completamente hidrolizado de Du Pont, Inc.) y octoato estannoso (Sigma, St. Louis, EE.UU.) al reactor de vidrio. Entonces, el reactor de vidrio se cierra con un tapón y se somete a tres ciclos entre un gas de argón y vacío para eliminar el aire y oxígeno dentro del reactor. Entonces, el reactor cerrado se calienta gradualmente a 140ºC a vacío y se mantiene con agitación con la barra de agitación magnética. Tras completarse la reacción, el polímero se disuelve en cloruro de metileno y se precipita en metanol y se seca a vacío y bajo calentamiento.

Ejemplo 2 Preparación de conjugado de heparina-polímero bioabsorbible tipo peine antitrombótico

Como se muestra en la Figura 2, un PLA tipo peine, tal como se crea según el Ejemplo 1 anterior, se disuelve en dimetilformamida anhidra (DMF), seguido de disolución de anhídrido succínico y diciclohexilcarbodiimida (DCC). La disolución resultante se mantiene durante 5 horas a temperatura ambiente a vacío. El subproducto, diciclohexilurea (DCU), y DCC y NHS sin reaccionar, se eliminan por filtración. Entonces, el producto intermedio resultante se re-precipita en metanol y se seca en horno a vacío. Entonces, el producto intermedio tapado en el extremo de ácido carboxílico se activa mediante la adición de N-hidroxilsuccinimida (NHS) en dimetilformamida y adicionalmente se hace reaccionar con heparina durante 4 horas a temperatura ambiente para preparar el conjugado tipo peine final de conjugado de polímero tipo peine biodegradable-heparina de la presente invención. El conjugado final se precipita y se liofiliza.

Ejemplo 3 Recubrimiento de una prótesis endovascular liberadora de fármaco con una capa externa que comprende un conjugado de polímero absorbible tipo peine-heparina

Como se muestra en la Figura 3, la superficie de una prótesis endovascular de cobalto-cromo se recubre por pulverización con un fármaco que contiene disolución polimérica, que puede comprender, por ejemplo, acetato de etilo (AE) que contiene PLGA y rapamicina. La relación de peso entre PLGA y rapamicina es 2:1. Después de secar la capa que contiene fármaco, una disolución de recubrimiento que contiene un conjugado de polímero absorbible tipo peine-heparina se recubre por pulverización sobre la primera capa que contiene fármaco. Después de secarse la capa, una delgada película que contiene el conjugado de polímero absorbible tipo peine-heparina se forma sobre la superficie externa.

Recubrimientos tales como aquellos descritos anteriormente pueden ser delgados, normalmente 5 a 8 µm de profundidad. El área superficial de un dispositivo tal como una prótesis endovascular es por comparación muy grande, de manera que el volumen entero del agente beneficioso tiene una trayectoria de difusión muy corta para descargar en el tejido de alrededor. El perfil de liberación de fármaco acumulado resultante se caracteriza por una gran absorción rápida inicial, seguido de una rápida aproximación a una asíntota, en vez de la liberación “prolongada uniforme” deseada, o liberación lineal. Se desea frecuentemente variar el patrón de liberación de un agente terapéutico de un dispositivo tal como una prótesis endovascular. Además, también se desea variar la cantidad de agente en diferentes localizaciones a lo largo del dispositivo. Esto puede llevarse a cabo disponiendo un agente dentro de una característica estructural del dispositivo.

Como se muestra en la Figura 5, un dispositivo expandible tiene una pluralidad de características estructurales que facilitan la disposición de al menos un agente sobre el dispositivo. El dispositivo 10 médico expandible ilustrado en la Figura 5 puede cortarse de un tubo de material para formar un dispositivo expandible cilíndrico. El dispositivo 10 médico expandible incluye una pluralidad de secciones 12 cilíndricas interconectadas por una pluralidad de elementos 14 de puente. Los elementos 14 de puente permiten que el dispositivo se doble axialmente cuando pasa por la trayectoria tortuosa de la vasculatura a un sitio de utilización y permite doblar el dispositivo axialmente cuando sea necesario hacer coincidir con la curvatura de una luz. Una red de goznes 18 alargados que están interconectados por bisagras 20 dúctiles y goznes 22 circunferenciales comprenden los tubos 12 cilíndricos. Durante la expansión del dispositivo 10 médico, las bisagras 20 dúctiles se deforman, mientras que los goznes 18 no se deforman. Más detalles de un ejemplo del dispositivo médico expandible se desvelan en el documento US- 6241762.

Los goznes 18 alargados y goznes 22 circunferenciales incluyen características estructurales tales como aberturas 30, algunas de las cuales están selectivamente llenas de un agente para la administración a la luz en la que se implanta el dispositivo médico expandible. La profundidad de las aberturas 30 está dictada por el espesor de los goznes 22. Otras características estructurales pueden incluir secciones elevadas u hoyuelos, ranuras, aberturas alargadas, material añadido y cualquier característica que pueda capturar o contener un material que se desea disponer sobre el dispositivo expandible. Además, otras porciones del dispositivo 10, tal como los elementos 14 de puente, pueden incluir características estructurales. En el ejemplo particular mostrado en la Figura 5, las aberturas 30 se proporcionan en porciones no deformantes del dispositivo 10, tal como los goznes 18, de manera que las aberturas sean no deformantes y el agente se administre sin riesgo de fracturarse, expulsarse o dañarse de otro modo durante la expansión del dispositivo. Otra descripción de un ejemplo del modo en el que el agente beneficioso puede cargarse dentro de las aberturas 30 se desvela en el documento US-6764507.

Con el fin de facilitar la disposición de un agente o múltiples agentes dentro de una característica estructural de un dispositivo como se muestra en la Figura 5, una partícula puede crearse utilizando el conjugado de polímero tipo peine y heparina como vehículo para el agente terapéutico como se muestra en la Figura 4. En esta realización, el agente está algo asociado al núcleo hidrófobo del polímero de peine. El agente se co-disuelve con el conjugado usando un disolvente que después se evapora creando partículas con el agente en su núcleo. Estas partículas son idealmente aptas para disponer dentro de la estructura de un dispositivo tal como se ilustra en la Figura 5. Por ejemplo, un dispositivo puede tener características estructurales tales como pocillos, indentaciones, pliegues o canales que tienen partículas en su interior. Esto permite que partículas que tienen propiedades diferentes se coloquen en diversas localizaciones a lo largo del dispositivo. Además, partículas que tienen al menos dos agentes diferentes pueden localizarse dentro de la misma característica estructural. El agente se libera de la característica estructural a medida que se degradan las partículas. Simultáneamente, la presencia de heparina prevendrá la trombosis en el sitio de disposición del dispositivo.

La Figura 6 ilustra una vista en sección transversal de una abertura 50 en el dispositivo 10 de la Figura 5. Una pluralidad de partículas 40 se dispone entre dos capas 52 y 54. Las capas 52 y 54 pueden variarse en composición y espesor para controlar la exposición de partículas 40 a un entorno acuoso. Esto controlará la liberación de agente de dentro del núcleo de las partículas 40. Adicionalmente, las partículas pueden mezclarse dentro de un único material y disponerse dentro de la abertura 50 del dispositivo 10.

La Figura 4 muestra partículas preparadas según los ejemplos anteriores dispuestas dentro de una abertura del dispositivo mostrado en la Figura 5. Las partículas pueden disponerse dentro de estas aberturas por un procedimiento de deposición de polvo seco tal como un procedimiento de deposición electrostática. Este dispositivo que contiene partículas pueden procesarse adicionalmente para modular la cinética de liberación del fármaco con un procedimiento tal como un procedimiento de pulverización de disolvente para modular adicionalmente la liberación cinética, la abertura también puede cubrirse por coberturas adicionales para ajustar la cinética de liberación del fármaco.

El conjugado puede usarse como un recubrimiento, aplicarse a un dispositivo médico implantable tal como una prótesis endovascular.

El conjugado puede prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

proporcionar al menos sobre molécula de lactona cíclica; y
formar un co-polímero bioabsorbible usando PVA como iniciador en una polimerización por apertura de anillo de la al menos una molécula de lactona cíclica; y
extender el co-polímero bioabsorbible con un anhídrido dicarboxílico y una heparina secuencialmente.

La al menos una molécula de lactona cíclica puede comprender una lactida o una glicolida o una caprolactona.

El procedimiento puede incluir una etapa de proporcionar una segunda molécula de lactona.

El agente de acoplamiento de anhídrido dicarboxílico puede comprender anhídrido succínico o anhídrido fumárico, o anhídrido sebácico.

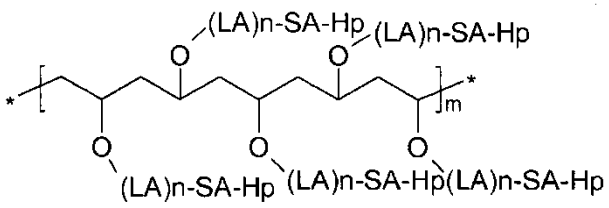
El conjugado puede usarse en un procedimiento de preparar una pluralidad de partículas en las que el conjugado se usa como vehículo para un agente terapéutico, que comprende las etapas de:

disolver un agente terapéutico y un conjugado antitrombótico polimérico en al menos un disolvente para formar una primera disolución;
mezclar la primera disolución con una segunda disolución acuosa que comprende agua y al menos un tensioactivo para formar una emulsión;
eliminar el disolvente de la emulsión para formar una pluralidad de partículas.

Preferentemente, el peso molecular del poli(alcohol vinílico) es igual a o inferior a 50.000 dalton.

REIVINDICACIONES

1. Un material conjugado que comprende un copolímero biocompatible y bioabsorbible que tiene una estructura tipo peine que comprende poli(alcohol vinílico) y un poliéster biodegradable y en el que cadenas laterales del copolímero están conjugadas con un agente antitrombótico de molécula de heparina, comprendiendo el copolímero un copolímero de PVA-PLA y que tiene la siguiente estructura:



en el que n es un número entero de 2-1000; y m es un número entero de 100 a 5000; LA es unidad de repetición de ácido láctico; SA es ácido succínico; Hp es heparina.

2. El material conjugado de la reivindicación 1, en el que el peso molecular del poli(alcohol vinílico) es igual a o inferior a 50.000 Dalton.

3. Un dispositivo médico implantable que tiene un recubrimiento proporcionado por el material conjugado de la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

4. Un dispositivo médico implantable según la reivindicación 3, en que el dispositivo tiene un primer polímero bioabsorbible aplicado a una superficie del mismo con un contenido de agente dentro del primer polímero bioabsorbible, y en que el material conjugado se aplica a la parte superior del primer polímero bioabsorbible.

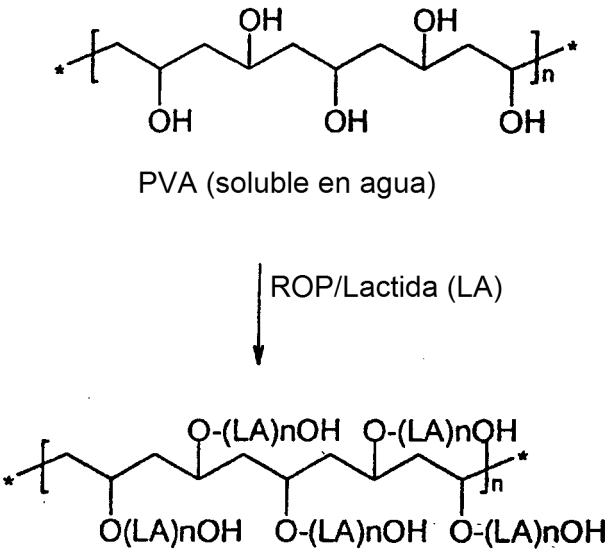

OH
OH
OH
OH
OH
n
PVA (soluble en agua)
ROP/Lactida (LA)
O-(LA)nOH
O-(LA)nOH
O(LA)nOH
O-(LA)nOH
O-(LA)nOH
n

FIG. 1

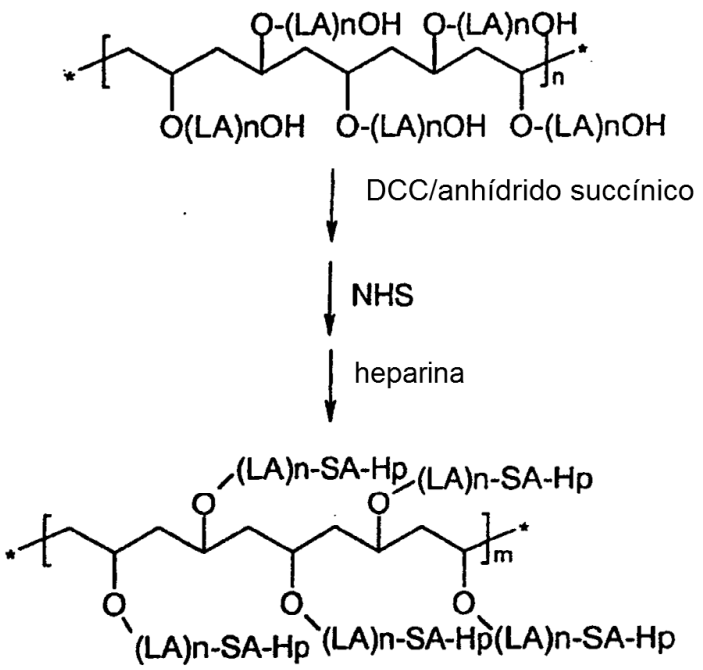

O-(LA)nOH O-(LA)nOH
n
O(LA)nOH O-(LA)nOH O-(LA)nOH
DCC/anhídrido succínico
NHS
heparina
(LA)n-SA-Hp (LA)n-SA-Hp
m
(LA)n-SA-Hp (LA)n-SA-Hp (LA)n-SA-Hp

FIG. 2

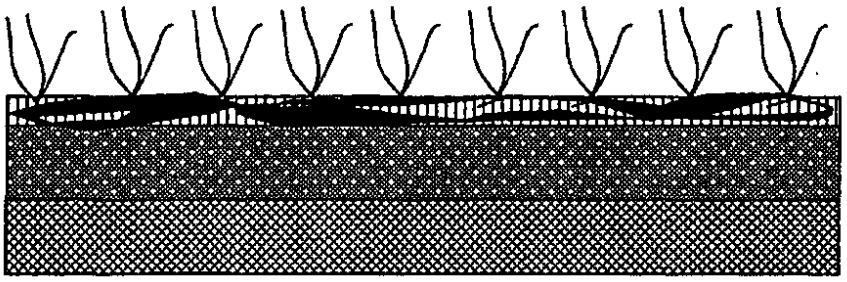


FIG. 3

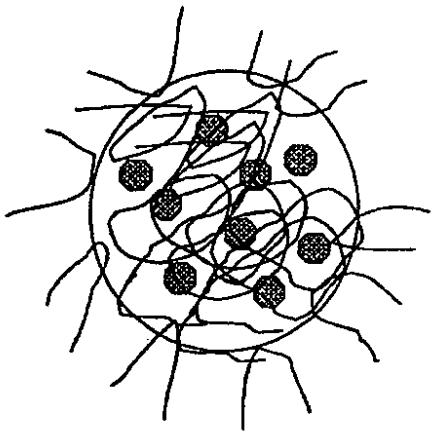


FIG. 4

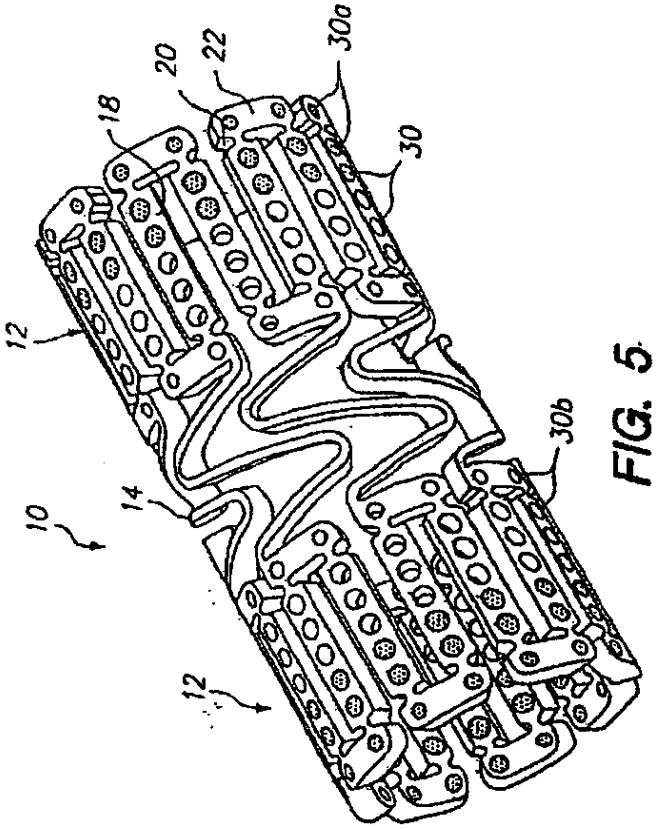


FIG. 5

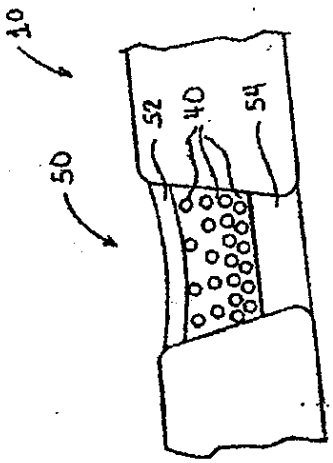


FIG. 6