

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 854**

51 Int. Cl.:

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 33/10 (2006.01)

A61F 2/06 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2006 E 06770045 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1888138**

54 Título: **Composiciones de polímero impregnado y dispositivos que las usan**

30 Prioridad:

10.05.2005 US 127058

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

17.12.2013

73 Titular/es:

**ABIOMED, INC. (100.0%)
22 CHERRY HILL DRIVE
DANVERS, MASSACHUSETTS 01923, US**

72 Inventor/es:

**STEWART, ROBERT, B.;
VAUGHAN, STEPHEN y
BOLT, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 434 854 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de polímero impregnado y dispositivos que las usan

Campo de la tecnología

- 5 Determinados ejemplos descritos en la presente memoria se refieren a dispositivos médicos formados a partir de composiciones con agentes impregnados y, más particularmente, determinados ejemplos se refieren a dispositivos médicos que comprenden una composición que incluye un poliuretano y un agente farmacológico impregnado.

Antecedentes de la invención

- 10 La trombosis continúa siendo un problema con dispositivos en contacto con sangre a largo plazo. Dichos dispositivos se revistieron para lograr abordar el problema de la trombosis. En algunas circunstancias, sin embargo, pueden ser necesarias técnicas alternativas o adicionales para proporcionar un nivel deseado de tratamiento.

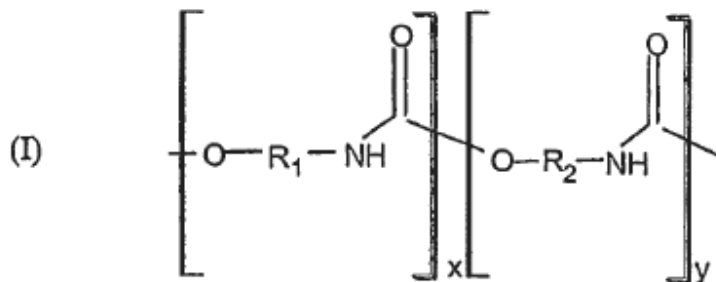
Los dispositivos médicos formados por un polímero biomédico que tienen un agente antitrombogénico incorporado en este o revestido con este se describen en US 5,342,621.

Compendio de la invención

- 15 Determinados rasgos, aspectos y ejemplos descritos en la presente memoria se refieren a dispositivos médicos formados a partir de composiciones que incluyen un agente impregnado. Dichas composiciones también pueden incluir el mismo agente o uno diferente revestido en una superficie de la composición o en las superficies de un dispositivo que comprende la composición. Los ejemplos de las composiciones descritas en la presente memoria tienen numerosos usos, que incluyen, por ejemplo, tuberías, conectores, stents, catéteres, membranas, implantes, y órganos artificiales tales como dispositivos de asistencia ventricular, corazones artificiales, etc., y otros dispositivos que se pueden usar en análisis químicos o en operaciones médicas o terapias médicas. Usos adicionales de composiciones con agentes impregnados se seleccionarán fácilmente por el experto ordinario en la técnica, dado el beneficio de esta descripción.

- 20 Según un primer aspecto, se proporciona un dispositivo médico formado a partir de una composición que incluye un polímero y un agente farmacológico impregnado en el polímero. En algunos ejemplos, el agente también puede estar revestido en una o más superficies de la composición, p. ej., una superficie en contacto con un fluido, además de estar impregnado en la composición. El tipo exacto de polímero y agente en la composición puede variar dependiendo del uso deseado de la composición y se describen los agentes y polímeros ilustrativos en más detalle a continuación. En determinados ejemplos, la composición puede ser eficaz para proporcionar la liberación sostenida del agente durante al menos un período deseado. En algunos ejemplos, el agente es un agente atrombogénico para dificultar, prevenir o reducir la formación de trombos.

- 30 Según un segundo aspecto, se describe una composición que incluye un polímero que tiene la fórmula (I) que se muestra a continuación y un agente farmacológico impregnado en el polímero.



- 35 En la fórmula (I), cada uno de R₁ y R₂ se puede seleccionar independientemente de uno o más de un hidrocarburo saturado (p. ej., un hidrocarburo que tenga 1-6 átomos de carbono), un hidrocarburo insaturado (p. ej., un hidrocarburo que tenga 2-6 átomos de carbono), un hidrocarburo cíclico, un fenilo no sustituido y sustituido, fenoxi, una amida, un isocianato de tolueno, un diisocianato de tolueno y un poliisocianato. Grupos ilustrativos adicionales para R₁ y R₂ de Fórmula (I) se enumeran a continuación. En determinados ejemplos de fórmula (I), x y/o y pueden ser independientemente entre aproximadamente 10 y 20.000. En algunos ejemplos, el agente farmacológico puede estar revestido en una o más superficies del polímero, además de estar impregnado en el polímero. El tipo exacto de agente en la composición que incluye un polímero que tiene la fórmula (I) puede variar dependiendo del uso previsto de la composición y se describen agentes ilustrativos, p. ej., agentes atrombogénicos, en más detalle a continuación.

Según un aspecto adicional, se describe un dispositivo de asistencia ventricular construido y dispuesto para proporcionar la liberación sostenida del agente farmacológico. En algunos ejemplos, el dispositivo de asistencia ventricular comprende un polímero y un agente farmacológico impregnado en el polímero. En determinados ejemplos, el dispositivo puede estar configurado para liberar una cantidad eficaz de un agente farmacológico, p. ej., una cantidad eficaz de un agente atrombogénico.

Estos y otros rasgos, aspectos, ejemplos y usos de composiciones que incluyen un polímero y un agente impregnado en el polímero se describen en más detalle a continuación.

Breve descripción de las figuras

Se describen determinados ejemplos a continuación con referencia a las figuras adjuntas, en las cuales:

10 La FIG. 1 es un esquema de un catéter, según determinados ejemplos; y

Las FIG. 2A y 2B son esquemas de un dispositivo de asistencia ventricular, según determinados ejemplos.

Un experto ordinario en la técnica reconocerá, dado el beneficio de esta descripción, que los ejemplos que se muestran en las figuras no están necesariamente a escala. Determinadas características o componentes pueden estar ampliados, reducidos o distorsionados para facilitar un mejor entendimiento de los aspectos y ejemplos ilustrativos descritos en la presente memoria. Además, el uso de sombreado, patrones y similares en las figuras no pretende implicar o significar ningún material u orientación particular, salvo que se exprese claramente de otro modo en el contexto.

Descripción detallada de la invención

Los ejemplos de los dispositivos médicos formados a partir de las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar en muchas aplicaciones médicas en las que se pueda desear proporcionar la liberación sostenida o controlada del agente, y, en particular, los ejemplos de las composiciones descritas en la presente memoria son muy adecuados para proporcionar la liberación sostenida o controlada del agente en el fluido, tal como sangre, linfa, líquido cefalorraquídeo, bilis, orina y similares. El agente específico impregnado en el polímero de las composiciones dependerá típicamente del uso previsto de la composición. Dentro de la capacidad del experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, está seleccionar agentes adecuados para impregnarse en un polímero de la composición.

25 Según determinados ejemplos, se proporciona una composición que comprende un polímero y un agente farmacológico impregnado en el polímero. En determinados ejemplos, la composición puede ser eficaz para proporcionar la liberación sostenida o controlada del agente farmacológico durante al menos un período deseado, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6-12 meses o más. Por el contrario, los revestimientos usados comúnmente en dispositivos solo pueden liberar el agente durante menos de un día, lo que puede reducir en gran medida la eficacia del revestimiento y por lo general impide el uso de dispositivos revestidos para terapias a largo plazo e inserción a largo plazo de dichos dispositivos en mamíferos, tales como humanos. Los dispositivos que incluyen las composiciones descritas en la presente memoria pueden proporcionar la liberación sostenida de agentes farmacológicos en fluido, tal como sangre, linfa, líquido cefalorraquídeo y similares, que permite el uso de dichos dispositivos para tratamientos médicos a largo plazo.

30 Como se emplea en esta memoria, el término "impregnado" se refiere a que el agente se coloca o distribuye internamente en un polímero, p. ej., se coloca o distribuye en la red interna del polímero. A diferencia de un revestimiento, cuando un agente está impregnado en un polímero existe poca interfaz perceptible o no existe. En algunos ejemplos, sustancialmente todo el agente puede estar impregnado dentro del polímero de la composición estando dispuesto poco o ningún agente en una superficie externa del polímero de la composición. En otros ejemplos, sin embargo, el agente puede estar revestido o dispuesto en una superficie externa del polímero de la composición, además de estar el agente impregnado en el polímero. En determinados ejemplos, el agente puede estar impregnado en un polímero de la composición antes del uso de la composición para producir un dispositivo, p. ej., tubería, stents, dispositivos de asistencia ventricular, corazones artificiales y similares. En otros ejemplos, el dispositivo puede formarse en primer lugar usando el polímero y el agente puede ser luego impregnado en el dispositivo después de, o durante, la formación del dispositivo. Métodos adicionales para la fabricación de dispositivos usando las composiciones ilustrativas descritas en la presente memoria se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción.

45 En determinados ejemplos, el polímero de la composición se puede seleccionar a partir de polímeros adecuados usados comúnmente en dispositivos médicos, disociaciones y análisis químicos, análisis forense y similares. En determinados ejemplos, se puede usar un polímero biocompatible de forma tal que se ocasionen poco o ningún efecto secundario, p. ej., reacciones inmunogénicas, por usar la composición en un mamífero, tal como un humano. En algunos ejemplos, se puede usar más de un polímero en la composición, y al menos uno de los polímeros puede incluir un agente impregnado. En otros ejemplos, se puede usar un polímero único que tenga monómeros idénticos (p. ej., un

homopolímero), mientras que en otros ejemplos se puede usar un polímero único que tenga dos o más monómeros diferentes (p. ej., un copolímero). En determinados ejemplos, el polímero de las composiciones puede ser lineal, ramificado, reticulado o puede tomar otras formas que se encuentran comúnmente en los polímeros. En algunos ejemplos, los polímeros pueden ser un polímero de adición o un polímero de condensación. El polímero puede contener grupos cargados y la carga global en el polímero puede ser positiva, negativa o neutra. En determinados ejemplos, el polímero puede ser hidrófobo, oleófobo, hidrófilo o anfipático.

Sin pretender limitarse a una teoría científica particular o este ejemplo, los polímeros adecuados para su uso en la composición descrita en la presente pueden incluir una estructura reticular interna que sea adecuada para recibir y retener agentes. Cuando el fluido pone en contacto la composición con el agente impregnado, el agente impregnado puede eluirse o difundirse fuera de la red del polímero y hacia el fluido para proporcionar un efecto fisiológico, farmacológico o terapéutico deseado. El tipo exacto de polímero puede variar dependiendo del uso previsto de las composiciones. En determinados ejemplos, el polímero se puede seleccionar de uno o más de un poliéter, un poliuretano, un poliesteruretano, un polieteruretano, una polieteruretanoúrea, un poliéster, un policarbonato, un polietileno de densidad baja, un polietileno de densidad media, un polietileno de densidad alta, un poli(tereftalato de etileno), un poli(cloruro de vinilo), un polipropileno, un poliestireno, una poliamida, una poliacrilamida, un poliácido o combinaciones de los mismos. Dichos polímeros ilustrativos se encuentran disponibles comercialmente en numerosos proveedores, incluyendo, por ejemplo, Noveon (Cleveland, OH), Sigma-Aldrich (St., Louis, MO) y similares. Poliamidas ilustrativas se pueden sintetizar mediante la reacción entre un diácido y una diamina, p. ej., ácido adípico y hexametildiamina. Los poliésteres ilustrativos se pueden sintetizar mediante la reacción entre un diácido y un dialcohol, p. ej., tereftalato de dimetilo y etilenglicol. Ejemplos de policarbonatos se pueden preparar mediante la reacción entre un carbonato y un alcohol o fenol, p. ej., carbonato de difenilo y Bisfenol A. polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), poliestirenos, etc., se pueden preparar mediante polimerización radical de alquenos, mediante polimerización catiónica de alquenos, o polimerización aniónica de alquenos. Métodos adicionales para la preparación de polímeros adecuados para su uso en la presente descripción se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción.

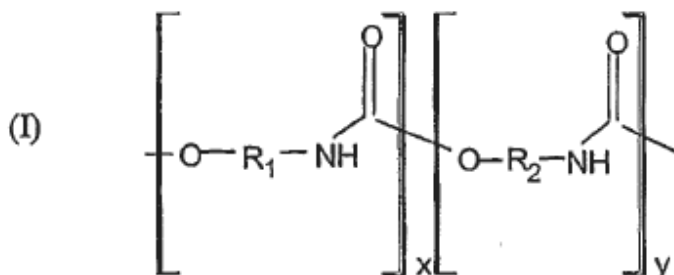
En algunos ejemplos, el polímero puede incluir al menos dos monómeros que se seleccionan de etileno, un haloetileno (p. ej., fluoroetileno, cloroetileno, bromoetileno, yodoetileno), propileno, estireno, tetrafluoroetileno, acrilonitrilo, metacrilato de metilo, acetato de vinilo, un alcohol vinílico, un haluro de vinilo, un fenilo sustituido e insustituido, fenoxi, butadieno y un estireno. Polímeros adicionales y monómeros adicionales para su uso en la producción de polímeros se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción. Polímeros particularmente adecuados para su uso en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, polímeros que tienen los siguientes nombres comerciales: Polímeros Biomer®, Texin®, Tecoflex®, Tecothane®, Carbothane®, Tecophilic®, Estane®, EstaGrip®, Estaloc®, Tecoplast®, Europrene®, Kraton®, Vector®, Solprene®, Translute® y Stereon®, que están disponibles comercialmente en varios proveedores. Otros polímeros adecuados disponibles comercialmente se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción.

Según determinados ejemplos, un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 1.000.000, más particularmente entre aproximadamente 100.000 y aproximadamente 200.000, p. ej., entre aproximadamente 120.000 y aproximadamente 180.000, se puede usar en las composiciones descritas en la presente. En otros ejemplos, un polímero que tiene un peso molecular promedio en número de entre aproximadamente 30.000 y aproximadamente 250.000, más particularmente entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 100.000, p. ej., entre aproximadamente 60.000 y aproximadamente 85.000 se puede usar en las composiciones descritas en la presente.

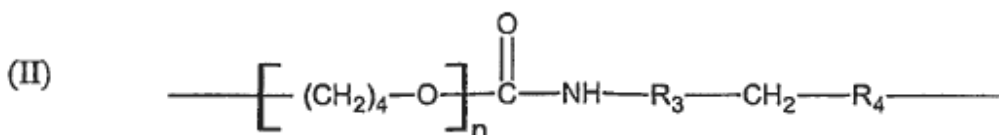
En determinados ejemplos, la composición también puede incluir aditivos, p. ej., tintes, colorantes, rellenos, elastómeros, indicadores y similares, impregnados en el polímero. Por ejemplo, el polímero puede incluir un indicador impregnado para proporcionar la determinación rápida de que cantidades suficientes de agente todavía estén disponibles para la liberación desde la composición. El indicador se puede detectar usando métodos químicos, biológicos y/o bioquímicos adecuados. Dentro de la capacidad del experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, está seleccionar aditivos adecuados para incluirlos en las composiciones descritas en la presente.

En algunos ejemplos, el polímero se puede sintetizar en la presencia de un líquido volátil, tal como fluorotriclorometano, diclorometano, etc., de forma tal que se forme una espuma de polímero. En determinados ejemplos, el polímero se puede producir en la presencia de un líquido volátil y el agente a ser impregnado de forma tal que a medida que se forma la espuma de polímero el agente puede impregnarse en la espuma de polímero. El experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, será capaz de seleccionar métodos adecuados adicionales para la fabricación de espumas de polímero.

Según determinados ejemplos, se describe una composición que incluye un polímero que tiene la fórmula (I) que se muestra a continuación y un agente impregnado en el polímero.



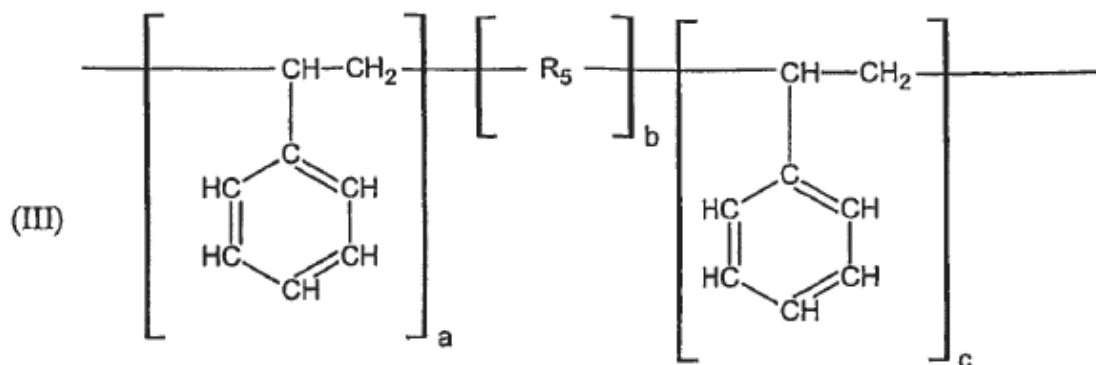
- En la fórmula (I), cada uno de R_1 y R_2 se puede seleccionar independientemente de uno o más de un hidrocarburo saturado (p. ej., un hidrocarburo que tenga 1-6 átomos de carbono, más particularmente 1-3 átomos de carbono), un hidrocarburo insaturado (p. ej., un hidrocarburo que tenga 2-6 átomos de carbono, más particularmente 2-4 átomos de carbono), un hidrocarburo cíclico, un fenilo sustituido y un fenilo insustituido, un fenoxi, una amida, un isocianato de tolueno, un diisocianato de tolueno, y un poliisocianato. En determinados ejemplos de fórmula (I), x y/o y pueden estar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 10.000, más particularmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 5.000, p. ej., entre aproximadamente 10 y aproximadamente 2.000 o cualquier número entre estos intervalos ilustrativos.
- En algunos ejemplos, un polímero que tiene la fórmula (I) se produce a partir de un diol (o poliol) y un diisocianato, poliisocianato de tolueno o similares, y la composición química de R_2 depende, al menos en parte, del diol (o poliol) seleccionado y la composición química de R_1 depende, al menos en parte, del diisocianato o poliisocianato de tolueno seleccionado. Los iniciadores, extensores de cadena, catalizadores y similares también se pueden usar para producir el polímero. Los dioles o polioles pueden incluir grupos de hidroxilo primarios, secundarios o terciarios. Dioles y polioles adecuados están disponibles comercialmente en numerosos proveedores, tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Olin Corporation (Cheshire, CT) y Bayer AG (Leverkusen, Alemania). Polioles ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, polioles Arcol® (Bayer AG), polioles Poly-L® (Olin Corporation) y similares. Isocianatos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, isocianatos di-funcionales o polifuncionales, tales como los disponibles comercialmente en Bayer AG (Leverkusen, Alemania), BASF Corporation (Parsippany, N.J.), The Dow Chemical Company (Midland, MI), y Huntsman Chemical (Utah). Los ejemplos de poliisocianatos incluyen, pero no se limitan a, difenilmetano-4,4'-diisocianato (MDI), tolueno-2,4-diisocianato (TDI), tolueno-2,6-diisocianato (TDI), metileno bis (4- ciclohexilisocianato (H_{12} MDI), 3-isocianatometil-3,5,5-trimetil-ciclohexil isocianato (IPDI), diisocianato de 1,6-hexano (HDI), naftaleno-1,5-diisocianato (NDI), 1,3- y 1,4-fenilendiisocianato, trifenilmetano-4,4',4''-trisisocianato, polifenilpolimetileno-poliisocianato (PMDI), diisocianato de m-xileno (XDI), diisocianato de 1,4-ciclohexilo (CHDI), diisocianato de isoforona, isómeros y mezclas o combinaciones de los mismos. En determinados ejemplos, R_1 incluye un resto oxígeno terminal que está unido a un monómero adicional en la cadena de polímero, y R_2 incluye un resto carbonilo terminal que está unido a un monómero adicional en la cadena de polímero. Ejemplos de métodos para la producción de polímeros se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense N° 6.734.273, cuya descripción se incorpora en la presente en su totalidad por referencia a todos los efectos.
- En determinados ejemplos y para biocompatibilidad, ya sea MDI o H_{12} MDI se pueden hacer reaccionar con politetrametilenoideglicol (PTMEG) en la presencia de un extensor de cadena, tal como, por ejemplo, 1,4-butanodiol, para formar una estructura de polímero no ramificada. Esta reacción puede dar como resultado polímeros con excelentes propiedades de biocompatibilidad. Usando estos reactivos, puede resultar un polímero de fórmula (I) el que cada uno de R_1 y/o R_2 puede tener independientemente una estructura química tal como se muestra en la fórmula (II) siguiente.



- En la fórmula (II), cada uno de R_3 y R_4 puede ser aromático (cuando se usa MDI) o alifático (cuando se usa H_{12} MDI). En determinados ejemplos, n es aproximadamente 1-500. En otros ejemplos, n puede ser aproximadamente 1-5 para uno de los monómeros, mientras que n puede ser de 20 a 500 para el otro monómero en la fórmula (I). El polímero puede tener también una distribución de tamaños de monómero (n en la Fórmula II) para R_1 y/o R_2 en la Fórmula (I).

Según determinados ejemplos, otra clase de un elastómero termoplástico que se puede usar es un copolímero de bloque que incluya un resto poliestireno separado por un resto dieno conjugado. El dieno conjugado puede estar total o parcialmente hidrogenado, o puede incluir mezclas de los mismos. Generalmente, estos copolímeros de bloque pueden contener aproximadamente 10-35 % en peso, p. ej., 10-25 % en peso, de estireno y entre aproximadamente 75 y aproximadamente 35 % en peso del dieno conjugado, en función del copolímero de bloque. Los copolímeros de bloque específicos del tipo estireno/ conjugado dieno/estireno que se pueden usar son SBS (estireno-butadieno-estireno), SIS (estireno-isopreno-estireno), SIBS (estireno-isobutileno-estireno), SEBS (estireno-etileno/butileno-estireno) y SEPS (estireno-etileno/propileno-estireno) y SEEPS (estireno-etileno/etileno/propileno-estireno).

En determinados ejemplos, un polímero puede ser, o puede incluir, un copolímero de bloque tal como, por ejemplo, la estructura polímera genérica adecuada para copolímeros de bloque de poliestireno que se muestran a continuación en la fórmula (III), en la que R_5 puede ser un dieno, p. e., un dieno (o dienos) conjugado, que se incorpora a la estructura principal del polímero. Dienos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, butadieno, polibutadieno, isopreno, poliisopreno, cloropreno y policloropreno. Otros dienos adicionales se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción. En determinados ejemplos, a y/o b y/o c en la fórmula (III) pueden ser independientemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1.000, más particularmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500, p. ej., entre aproximadamente 10 y 100.



En determinados ejemplos, la composición impregnada puede incluir un copolímero de bloque de poliestireno, un agente atrombogénico, p. ej., una heparina, y un agente formador de complejos tal como, por ejemplo, cloruro de benzalconio. Otros agentes atrombogénicos y agentes formadores de complejos adecuados para su uso con un polímero que incluye un copolímero de bloque se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción.

Según determinados ejemplos, se pueden realizar uno o más pasos de pretratamiento en el polímero antes de la impregnación del agente en el polímero. Dichos pasos de pretratamiento pueden hacer que los polímeros sean más compatibles o susceptibles con el agente y pueden retirar las impurezas residuales. Las perezas retiradas pueden incluir, pero no se limitan a, catalizadores, componentes de polímero de bajo peso molecular, parcialmente reaccionados, o componentes de polímeros sin reaccionar. Además, el porcentaje de segmentos duros y blandos del polímero terminado pueden variar por el procesamiento de polímeros sin tratar. Muchos métodos de procesamiento de polímeros se pueden usar, incluida la extracción con solventes orgánicos adecuados, reprecipitación, ultrafiltración, u otros métodos de purificación de polímeros. Además, el polímero se puede purificar por calentamiento hasta la temperatura de fusión, luego filtrar o procesar de otro modo para retirar los componentes no deseados, por ejemplo extruyendo primero el polímero, después de lo cual el polímero se disuelve y el solvente se funde. Métodos adecuados para el tratamiento del polímero para retirar impurezas y/o hacer que el polímero sea más susceptible a impregnación se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción. Ejemplos de citas que describen los métodos de purificación incluyen, pero no se limitan a, Lelah et al. *Trans. ASAI*O, 1981, 504-510; Marchant et al. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1986, 799-815; y Nurdin et al. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 1995, 49-60.

Según determinados ejemplos, el agente impregnado en el polímero de la composición puede variar dependiendo del uso deseado de la composición. El agente impregnado se denomina en algunos casos en la presente memoria "agente activo". Por ejemplo, cuando la composición se usa en implantes, dispositivos médicos, dispositivos de asistencia ventricular, corazones artificiales y similares que incluyen superficies que entran en contacto con la sangre, un agente atrombogénico, p. ej., un anticoagulante, un agente trombolítico, un agente antiplaquetario, o combinaciones de los mismos, se pueden impregnar en el polímero de la composición. Tal como se usa en la presente, "agente atrombogénico" se refiere a cualquier agente que puede actuar para dificultar, impedir o reducir la formación de trombos en una o más superficies o en la sangre. Agentes adicionales, diferentes de los agentes atrombogénicos, también

pueden ser impregnados en el polímero. Por ejemplo, cuando la composición se usa en tornillos, sujetadores quirúrgicos, y similares, factores de crecimiento, por ejemplo, se pueden impregnar en el polímero de la composición.

La tasa de carga del agente es 1 % a 5 % en peso en función del peso sólido total de la composición.

5 En determinados ejemplos, el agente puede ser un agente anticoagulante. En algunos ejemplos, el agente anticoagulante puede ser una heparina. Ejemplos ilustrativos de una heparina incluyen, pero no se limitan a, heparina humana (formas naturales o recombinantes), formas truncadas de heparina humana, heparina animal (p. ej., heparina bovina y porcina), sulfato de heparina, una heparina de bajo peso molecular (1 a 10 kDa, p. ej., enoxaprina, Lovenox®, dalteprina, Fragmin®, fondaparineux (nombre comercial Arixtra®)), un análogo de heparina, una heparina sintética, un heparanoide (p. ej., Orgaran®) y/o combinaciones de los mismos. La heparina humana es una mezcla de glicosaminoglicanos con un peso molecular promedio de aproximadamente 15.000 Daltons. La molécula de heparina actúa como un catalizador en la reacción de neutralización entre antitrombina (AT-III) y trombina (Th), previniendo así la formación de fibrina. Cuando AT-III se une a heparina, la cinética de la reacción de AT-III:Th aumenta 1000 veces. Además, la remoción de Th también inhibe la activación inducida por Th de otras enzimas de coagulación. Además, la heparina también aumenta la unión de AT-III a varias enzimas de coagulación. Como resultado de su acción catalítica y las propiedades multi-inhedoras, cantidades mínimas de heparina pueden reducir considerablemente la formación de trombos. Sin pretender limitarse a una teoría científica particular o este ejemplo, la heparina porcina puede disminuir el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina en humanos en comparación con heparina bovina.

20 En otros ejemplos, el agente anticoagulante puede ser coumarina, 4-hidroxicoumarina, bishidroxicoumarina, warfarina, fenprocoumón, indan-1,3-dionaacencoumarol, anisindiona, o hirudina (un péptido anticoagulante de *Hirudo medicinalis*, ya sea en su forma natural o en cualquier forma recombinante).

25 En determinados ejemplos, el agente puede ser un agente trombolítico. Agentes trombolíticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, plasminógeno, alfa2-antiplasmina, estreptocinasa, activador del plasminógeno del tejido, urocinasa y ácido aminocaproico. En algunos ejemplos, el agente puede ser un agente antiplaquetario. Agentes antiplaquetarios ilustrativos incluyen, pero sin limitación, aspirina, dipiridamol y ticlopidina. Agentes trombolíticos y antiplaquetarios adicionales serán seleccionados fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción.

30 En otros ejemplos, un agente que incluye un aminoácido, un nucleósido, un fosfato de nucleósido, un factor del crecimiento, un anticuerpo, una vitamina, un antibiótico, un antiviral, un agente angiogénico, un quimioterapéutico u otro agente farmacológico o terapéutico adecuado se puede usar para tratar una enfermedad o trastorno particular. El experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, será capaz de seleccionar agentes adecuados para lograr un efecto fisiológico o farmacológico deseado.

35 Según determinados ejemplos, el agente puede formar complejos con un agente formador de complejos antes de, durante o después de la impregnación del agente en el polímero para formar la composición. Sin pretender vincularse a una teoría científica particular o este ejemplo, un agente formador de complejos se puede usar para aumentar la solubilidad del agente activo en el sistema solvente seleccionado usado para producir la composición. Por ejemplo, muchos agentes activos son solubles en agua y tienen solubilidad limitada en algunos de los solventes, p. ej., tetrahidrofurano, que se pueden usar para producir la composición. En algunos ejemplos, el agente formador de complejos se puede agregar para proporcionar una relación 1:1 del agente formador de complejos:agente activo, mientras en otros ejemplos el exceso de agente formador de complejos (p. ej., tanto como una relación de 100:1 de agente formador de complejos:agente activo) se puede usar para asegurar que sustancialmente todos los agentes activos formaron complejos.

40 La tasa de carga del complejo formado del agente formador de complejos y el agente activo es de 1 % a 5 % en peso en función del peso sólido total de la composición.

45 Según determinados ejemplos, la naturaleza exacta del agente formador de complejos seleccionado depende, por ejemplo, del sistema solvente seleccionado, del agente activo con el que el agente formador de complejos pretende formar un complejo, y la solubilidad del agente activo en el sistema solvente. En determinados ejemplos, el agente formador de complejos puede ser anfipático que tiene un extremo que puede formar complejos con el agente activo y un segundo extremo que puede actuar para aumentar la solubilidad del complejo en el sistema solvente. Agentes formadores de complejos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, sales de benzalconio (p. ej., cloruro de benzalconio), sales de amonio, cloruro de tridodecilamonio (TDMAC), cloruro de cetilpirimidina, cloruros de esterilamonio (p. ej., cloruros de bencilsterilamonio), combinaciones de los mismos y similares. Para preparar el complejo agente activo:agente formador de complejos, se pueden usar numerosos procedimientos. Por ejemplo, una solución del agente activo, típicamente una solución acuosa, se puede mezclar vigorosamente con una solución del agente formador de complejos, típicamente en un solvente orgánico. El complejo agente activo:agente formador de complejos permanece preferiblemente en la fase orgánica de la mezcla. Cuando la fase orgánica se separa, y el solvente se deja evaporar, el

complejo agente activo:agente formador de complejos se puede recuperar. En otros ejemplos, el complejo agente activo:agente formador de complejos se puede precipitar, p. ej., de forma espontánea, en la fase acuosa de la mezcla. Después de recuperar el complejo agente activo:agente formador de complejos, se puede disolver en un solvente adecuado, p. ej., THF, antes de mezclarse con el polímero para formar la composición.

5 Según determinados ejemplos, se puede usar un sistema solvente adecuado para preparar la composición. Como se emplea en esta memoria, "sistema solvente" se refiere al solvente o los solventes usados para disolver el polímero, agente formador de complejos y/o el agente activo. El sistema solvente exacto puede variar y se selecciona típicamente en función de las propiedades, p. ej., polaridad y/o solubilidad, del polímero seleccionado y el agente seleccionado. En algunos ejemplos, el sistema solvente incluye uno o más de tetrahidrofurano (THF), sulfóxido de dimetilo (DMSO),
10 dimetilacetamida (DMAC), dioxano, etanol, metanol, propanol, isopropanol, éter etílico, tolueno y/u otros alcoholes minerales, alcanos, cicloalcanos, y freones, incluyendo, por ejemplo, dicloroetano y tricloroetano. Preferiblemente el sistema solvente es "inerte" de forma tal que no ocurran reacciones secundarias no deseadas entre el polímero y el solvente, el agente y el solvente, o el agente formador de complejos y el solvente. En determinados ejemplos, se puede usar THF puro, dioxano, dimetilacetomida (DMAC) o cloruro de metileno (MC) como el sistema solvente. En otros
15 ejemplos, las mezclas de solventes se pueden usar para proporcionar diferentes tiempos de secado para composiciones de polímero. Por ejemplo, se puede agregar MC a THF para reducir el tiempo de secado (en comparación con el tiempo de secado usando THF puro) o se puede agregar dioxano a THF para prolongar el tiempo de curado de composiciones de polímero (en comparación con el tiempo de curado usando THF puro). Se pueden desear tiempos de curado menores para reducir el tiempo global para producir, por ejemplo, todas las partes coladas, o moldeadas mientras que se pueden desear tiempos de secado mayores para obtener un curado más uniforme, por ejemplo, a través de una capa de película entera. Sistemas solventes adicionales se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción.

Según determinados ejemplos, se puede producir una composición que comprenda un polímero y un agente impregnado en el polímero disolviendo una cantidad adecuada de polímero en un sistema solvente adecuado. Por ejemplo, se puede
25 agregar una cantidad suficiente de polímero para proporcionar aproximadamente 1-30% en peso del polímero, p. ej., aproximadamente 1-20% o 1-10% en peso del polímero, en función del peso del sistema solvente. Después de disolver o suspender el polímero en el sistema solvente, se puede agregar una cantidad adecuada del agente activo (o agente activo formador de complejos) al polímero disuelto o suspendido. Por ejemplo, se puede agregar una cantidad adecuada del agente activo (o agente activo formador de complejos) para proporcionar 1 a 5 % en peso de agente activo, en
30 función del peso sólido total. Se permite la mezcla del agente activo (o agente formador de complejos) y la composición durante un período de tiempo adecuado para que el agente activo se impregne en el polímero. La mezcla se puede lograr con técnicas convencionales tales como barras de agitación magnéticas y placas de agitación, mezclado por vórtex, agitación, y similares. Luego la composición se puede usar junto con los procesos de formación adecuados para producir dispositivos deseados. Por ejemplo, colada en solvente (colada por inmersión), moldeado por inyección, extrusión o similares se pueden usar para producir un dispositivo deseado. Dispositivos ilustrativos se describen en más
35 detalle a continuación.

Según determinados ejemplos, un agente farmacológico se puede incorporar de forma homogénea en una capa más exterior de una composición que entra en contacto con la sangre. Esto se puede lograr usando un proceso de dos pasos. Por ejemplo, se puede disponer un fármaco o complejo de fármacos en la composición, o parte del polímero fabricado a partir de la composición, p. ej., sumergiendo o exponiendo de otro modo la composición a una solución que contiene un fármaco o complejo de fármacos. El solvente usado para disolver el fármaco o complejo de fármacos puede ser volátil y evaporarse rápidamente. La evaporación del solvente dejará un revestimiento del fármaco o complejo de fármacos. Luego se puede usar un segundo solvente que disuelve tanto el fármaco como el complejo de fármacos y el polímero. El uso del segundo solvente permite que el fármaco o complejo de fármacos se incorpore de forma homogénea en la capa
40 más exterior de la composición, o parte del polímero fabricada a partir de la composición. El paso del segundo solvente se puede lograr sumergiendo la parte del polímero revestida en el segundo solvente, aunque este proceso puede reducir la concentración final de fármaco en la capa de polímero externa. Para prevenir la reducción de la concentración de fármaco, el segundo solvente se puede calentar por encima de su punto de ebullición, y la parte del polímero revestida se puede exponer a los vapores del solvente. Este paso es similar a pulir en solvente una parte del polímero. El vapor del solvente puede disolver tanto el polímero como el fármaco o complejo de fármacos para proporcionar una capa superficial con una concentración máxima de fármaco o complejo de fármacos. Cuando se completa el proceso de dos pasos adecuadamente, se puede fabricar una parte transparente e incolora. Mediante la impregnación del agente farmacológico en una capa superficial, sería posible un efecto terapéutico prolongado.

Según determinados ejemplos, se proporcionan tuberías que comprenden una composición que incluye un polímero y un agente impregnado en el polímero. En algunos ejemplos, la tubería se puede formar mezclando el polímero y el agente en un sistema solvente adecuado y sumergiendo una varilla en la composición para formar una película en la varilla. La película se puede secar al aire o secar en un horno y la varilla se puede volver a sumergir en la composición para aumentar el espesor de la tubería. Espesores de la tubería ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente

0,1 mm a aproximadamente 5 mm de diámetro externo. Espesores de tubería adicionales se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción. La tubería también se puede formar usando procesos de moldeo por inyección, extrusión y similares. El polímero y el agente usados en la composición para formar la tubería pueden ser cualquiera de los polímeros y agentes ilustrativos descritos en la presente memoria u otros polímeros y agentes adecuados. El agente seleccionado depende típicamente, al menos en parte, de la enfermedad o afección a tratar. Por ejemplo, cuando se usa la tubería en operaciones de cateterización cardíaca, la tubería puede incluir un agente atrombogénico u otros agentes adecuados usados comúnmente en el tratamiento de trastornos cardíacos. En algunos ejemplos, la tubería incluye una o más heparinas, tales como las heparinas ilustrativas descritas en la presente memoria. Dentro de la capacidad del experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, está seleccionar agentes adecuados para su uso en tuberías y dispositivos que incluyen tuberías.

Según determinados ejemplos, se proporciona un balón intraaórtico que incluye un polímero y un agente impregnado en el polímero. Un balón intraaórtico ilustrativo se describe en la patente estadounidense N° 5.090.957 de propiedad común. Sin pretender vincularse a una teoría científica particular o este ejemplo, los balones intraaórticos (IAB) se pueden usar para soportar la circulación durante períodos de rendimiento cardíaco reducido. Los IAB se pueden colocar en el torrente sanguíneo en la arteria aorta o pulmonar. Los IAB existentes pueden ser propensos al desarrollo de trombos, en particular cuando el IAB se usa en espacios cerrados o en el modo de retiro gradual en que el IAB se pliega periódicamente en sí mismo. Al producir un IAB que incluye un polímero que tiene un agente impregnado, p. ej., un agente atrombogénico, el dispositivo es menos propenso al desarrollo de trombos. Nuevamente sin pretender vincularse a una teoría científica particular o este ejemplo, el agente atrombogénico puede inhibir la formación de trombos en la superficie del balón inhibiendo la reacción de coagulación en las superficies del IAB. En algunos ejemplos, solo las superficies del IAB que entran en contacto con la sangre se forman usando un polímero que tiene un agente impregnado, mientras en otros ejemplos sustancialmente todos los IAB se forman a partir de un polímero que tiene un agente impregnado. El experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, será capaz de diseñar IAB adecuados que incluyan las composiciones descritas en la presente memoria.

Con referencia ahora a la FIG. 1, se muestra un ejemplo de IAB. IAB 100 incluye un balón o vejiga 110 montado en la punta de un tubo de inflado 120. En algunos ejemplos, el balón tiene una dimensión de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 cm de diámetro y entre aproximadamente 15 cm y aproximadamente 40 cm de longitud y está inicialmente desinflado. Para insertar el balón se puede plegar o compactar de otro modo, de forma que su diámetro máximo sea aproximadamente el del tubo de inflado, o entre aproximadamente tres y seis milímetros, por ejemplo. En la técnica de Seldinger convencional, un IAB se puede insertar a través de una arteria menor usando primero un alambre de guía y un dilatador para establecer una vía hacia la ubicación deseada en la aorta, y extendiendo una cubierta y un dilatador a lo largo del alambre guía hasta su extremo. El dilatador se puede retirar luego, dejando la cubierta en el lugar. Finalmente, el balón plegado o envuelto se puede insertar empujando su tubo de inflado a través de la cubierta, colocando así el balón en el punto deseado previo al inflado. Mediante la construcción del IAB usando un polímero que tiene un agente atrombogénico impregnado en el polímero, se puede prevenir y/o reducir la formación de trombos en las superficies del IAB.

Según determinados ejemplos, se proporciona un dispositivo de asistencia ventricular (VAD) que comprende una composición que incluye un polímero y un agente impregnado en el polímero. En algunos ejemplos, el dispositivo de asistencia ventricular se construye y dispone para proporcionar la liberación sostenida o a largo plazo de un agente atrombogénico durante un período de tiempo deseado, p. ej., 1 mes a 1 año o más. Un ejemplo de dispositivo de asistencia ventricular se describe en la patente estadounidense 4.782.817 de propiedad común, y un ejemplo de corazón artificial se describe en la patente estadounidense 4.888.011 de propiedad común. Sin pretender vincularse a una teoría científica particular o este ejemplo, la trombosis permanece siendo un problema con dispositivos en contacto con sangre a largo plazo y especialmente para los VAD. La liberación a largo plazo de un agente atrombogénico en la interfaz sangre/dispositivo se puede lograr usando las composiciones descritas en la presente memoria, lo que puede llevar a una reducción de las complicaciones en el uso de los VAD. Además, también es posible la terapia *in situ*. A diferencia de los revestimientos, que se pueden agotar en menos de 1 día y puede tener problemas con fatigas ocasionadas por flexión a largo plazo, las composiciones descritas en la presente memoria pueden proporcionar la liberación sostenida del agente impregnado para proporcionar un efecto terapéutico a largo plazo.

Según determinados ejemplos, los VAD temporales se usan actualmente para tiempos de soporte cardíaco que varían entre días y meses. Dos diseños de bombas de sangre se usan actualmente clínicamente. Un diseño implica el uso de una superficie altamente texturada, que promueve activamente la deposición rápida de células y proteínas y el crecimiento interno final del tejido. Se usa una superficie texturada en un VAD, el Heartmate®, que fue aprobado por la FDA para la implantación a largo plazo para terapia de destino para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en etapa terminal, un segundo diseño de bomba de sangre, usado en varios VAD aprobado para su uso temporal tanto para indicaciones de puente hacia recuperación como para puente hacia trasplante, implica el uso de una superficie lisa que se basa en pautas de flujo óptimas en la bomba que "limpia" la superficie. Sin embargo, el mínimo estancamiento de flujo ocasionado por las imperfecciones de la superficie, o las condiciones de bajo flujo temporal pueden degradar

considerablemente las capacidades de limpieza del campo de flujo, dando como resultado sitios potenciales para la formación de trombos. Las complicaciones primarias con VAD de superficie lisa son secundarias a la formación de trombos en las superficies artificiales de los materiales que entran en contacto con la sangre incorporados en el dispositivo. La terapia anticoagulación oral o intravenosa se usa actualmente para controlar la tasa de formación de trombos; sin embargo, los eventos tromboembólicos (TE) siguen siendo problemáticos para los VAD en el uso a largo plazo (p. ej., > 1 mes). El experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, será capaz de diseñar VAD adecuados que incluyen las composiciones descritas en la presente memoria, y se describe a continuación un VAD ilustrativo.

Según determinados ejemplos, se puede usar una composición que comprenda un polímero y un agente farmacológico para fabricar un dispositivo de asistencia cardíaca. Un dispositivo de asistencia ilustrativo se muestra en las FIGS. 2A y 2B. Con referencia ahora a la FIG. 2A, el dispositivo de asistencia 200 se puede configurar para diástole, esto es esa parte del ciclo cuando la entrada de flujo de sangre está llenando la vejiga de la parte activa de la bomba antes de la expulsión sistólica de sangre desde la bomba. El dispositivo ilustrativo que se muestra en la FIG. 2A consiste en dos subsistemas principales: una consola de activación 238 y una bomba de sangre desechable, de un solo uso. La bomba de sangre 216 y 226, respectivamente, puede comprender dos cámaras 214 y 224, incluyendo cada una de ellas una vejiga flexible 216 y 226, respectivamente, y dos válvulas 222 y 230. Algunos o todos los componentes del dispositivo de asistencia 200 pueden estar hechos de un polímero, p. ej., un poliuretano, que incluya un agente impregnado, p. ej., un agente atrombogénico. La cámara superior 214 puede estar configurada como una cámara de llenado o atrio, mientras que la cámara inferior 224 puede estar configurada como una cámara de bombeo o ventrículo. La vejiga de bombeo 226 puede estar aislada de la vejiga 216 de la cámara de entrada de flujo 214 y las presiones sistémicas por una válvula trivalva de polímero 222 en su entrada y una segunda válvula trivalva de polímero 230 en su salida. Una o ambas válvulas trivalvas 222 y 230 pueden estar hechas de una composición que incluye un polímero, p. ej., un poliuretano, y un agente impregnado, p. ej., un agente atrombogénico. La cámara de entrada de flujo 214 puede estar conectada mediante tuberías y cánulas con el atrio natural del corazón del paciente. El llenado de la bomba puede ser continuo y pasivo como resultado de la presión atrial y la gravedad. Este resultado se puede lograr bajando el dispositivo por debajo del nivel atrial del paciente, típicamente menos de aproximadamente 20 cm. La cámara de salida de flujo 224 se puede vaciar por impulsos de aire desde la consola de activación 238 y puede ser llenada por el volumen de sangre de la cámara de entrada de flujo a medida que el aire se purga a través de la consola. Como se muestra en la FIG. 2A, la lumbrera o abertura de entrada 212 está en comunicación de fluido con el paciente, p. ej., una arteria o vena del paciente, y puede transmitir sangre desde el paciente hacia la vejiga de entrada de flujo 216 ubicada dentro de una primera cámara de paredes generalmente rígidas 214. Esta cámara se puede purgar a través de la abertura 218 hacia la atmósfera permitiendo que, en esta parte del ciclo, el aire fluya hacia la cámara mientras la vejiga 216 está en una condición generalmente colapsada. Se observará que la vejiga 216 puede no estar totalmente colapsada, sino que puede permanecer abierta para permitir que la sangre de la lumbrera 212 de entrada de flujo de sangre pase a través de ella y a través de la válvula trivalva abierta 222 contenida en el alojamiento de válvula trivalva 220. La entrada de flujo de sangre se puede proporcionar principalmente por gravedad. En este modo de diástole, la válvula de salida de flujo 230 puede permanecer cerrada, dado que su carga o empuje es tal que la fuerza de gravedad y la presión atrial son insuficientes para abrirla. La válvula de salida 230 puede estar en comunicación de fluido con una lumbrera de salida 232 que a su vez está conectada con el sistema arterial del paciente.

En determinados ejemplos, la consola de activación 238 puede incluir una bomba de aire 250 que puede generar aire presurizado acoplado a través de un regulador de presión 252 a una válvula de activación controlada electromagnéticamente 246. La bomba de aire producirá típicamente aproximadamente 1,4-4,2 kg/cm² (20-60 psi) de presión, y el regulador de presión 252 puede estar dispuesto para producir una presión de aproximadamente 250 mm Hg cuando funciona como un ventrículo izquierdo y aproximadamente 200 mm Hg cuando funciona como un ventrículo derecho. La salida de la válvula controlada 246 se puede conectar a través del sensor de flujo 240 al tubo neumático 236. En la posición que se muestra para diástole, sin embargo, la válvula 246 no acopla la presión de aire con el tubo neumático 236, sino que bloquea la presión de la bomba de aire 250 y abre el tubo neumático 236 hacia la atmósfera, purgando así a través del tubo 236 la parte exterior de la cámara 224. El sensor de flujo 240 puede ser cualquier sensor de flujo volumétrico adecuado, por ejemplo, un orificio estrechado con un dispositivo de medición de presión diferencial. La salida desde el sensor de flujo 240 puede estar conectada a una computadora 244 que contiene software para controlar el funcionamiento de todo el sistema de soporte. Esta computadora proporciona una señal de control de nuevo a la válvula electromagnética 246 que controla cuándo esa válvula puede estar en la posición abierta (como se muestra) o en la posición cerrada como se ilustra en la FIG. 2B. Durante la parte diastólica del ciclo el aire se puede llevar desde la parte exterior de la cámara 224 a medida que la sangre llena la vejiga 226 y este flujo de aire proporciona una señal desde el sensor 240 hacia la computadora 244, que indica el flujo de sangre a través de la entrada de flujo de sangre hacia la vejiga 226.

Con referencia ahora a la FIG. 2B, los mismos elementos se muestran en la configuración para sístole de bomba tal como los que se muestran en la FIG. 2A. En esta configuración la válvula 246 puede estar cerrada, acoplando aire presurizado desde la bomba 250 a través del regulador 252 y la tubería 236 hacia la parte externa de la cámara 224 para

comprimir la vejiga de salida de flujo 226 y forzando así a que la sangre que se acumuló durante la parte diastólica del ciclo salga por la válvula 230 hacia el sistema arterial del paciente. Como resultado de la presurización del volumen interno de la vejiga 226, la válvula 222 puede cerrarse de forma tal que la sangre se pueda expulsar solo a través de la salida de flujo hacia el paciente y que no vuelva a la vejiga 216 de la primera cámara. Sin embargo, aun cuando esta presurización está en proceso, la entrada de flujo de sangre puede todavía estar pasando hacia la vejiga de entrada de flujo 16 y acumulándose allí en preparación para el próximo ciclo.

Según determinados ejemplos, todas las superficies en contacto con sangre de la bomba mecánica que se muestra en las FIG. 2A y 2B, esto es las lumbreras de entrada y salida, se pueden formar a partir de una composición que incluya un polímero y un agente impregnado en el polímero. En determinados ejemplos, el polímero es un poliuretano y el agente es un agente atrombogénico. En algunos ejemplos, el polímero es un polímero poliuretano, tal como, por ejemplo, polímeros Biomer®, Texin®, Tecoflex®, Tecothane®, Carbothane®, Tecophilic®, Estane®, EstaGrip®, Estaloc®, Tecoplast®, Europrene® Kraton®, Vector®, Solprene®, Translute®, Stereon® u otros polímeros disponibles comercialmente. En determinados ejemplos, el agente es una heparina, tal como heparina bovina o heparina porcina. La heparina puede formar complejos con un agente formador de complejos, p. ej., BAC, o puede no formar complejos. Los polímeros y agentes adecuados adicionales para su uso en composiciones presentes en dispositivos de asistencia cardíaca se seleccionarán fácilmente por el experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción. En algunos ejemplos, los volúmenes de las vejigas 216 y 226 son cada uno aproximadamente 100 centímetros cúbicos, lo que produce un volumen de bombeo de salida de aproximadamente 80 centímetros cúbicos. Valores típicos para las conexiones de pacientes son tuberías de 12,7 mm (1/2 pulgadas) de diámetro interno.

Según determinados ejemplos, el control del dispositivo que se muestra en las FIG. 2A y 2B se logra típicamente usando un ordenador y software, tal como se describe más completamente, por ejemplo, en la patente estadounidense N° 4.782.817, cuya descripción se incorpora en la presente en su totalidad por referencia a todos los efectos.

Según determinados ejemplos, las composiciones descritas en la presente memoria también se pueden usar en los diversos componentes de un corazón artificial. Ejemplos de componentes de corazones artificiales se describen, por ejemplo en, patente estadounidense N° 4.888.011, patente estadounidense N° 5.084.064, patente estadounidense N° 6.319.231, patente estadounidense N° 6.324.431, patente estadounidense N° 6.442.434, patente estadounidense N° 6.445.956, patente estadounidense N° 6.496.733, patente estadounidense N° 6.527.698, patente estadounidense N° 6.533.724 y patente estadounidense N° 6.540.658.

En determinados ejemplos, la heparina puede formar complejos con un agente formador de complejos, p. ej., cloruro de benzalconio (BAC). Cuando se mezclan apropiadamente, se pueden fabricar dispositivos transparentes e incoloros, p. ej., tuberías, VAD y similares, que incorporan el complejo heparina:BAC de forma homogénea a través del dispositivo. Sin embargo, se entenderá que no hay requisitos para que los dispositivos sean transparentes e incoloros, pero la transparencia global puede permitir la inspección visual u óptica de dispositivos (p. ej., para burbujas en la composición), y puede evitar oclusiones en la composición, lo que puede dar como resultado una superficie áspera o un sitio de nucleación subsuperficial potencial para calcificación. También, mediante la formación de todas las partes en contacto con sangre a partir de una composición de polímero con agente impregnado, la vida de flexión del polímero ya no es un problema, siempre que las propiedades de material a granel de la composición permanezcan dentro de los límites aceptables.

Según determinados ejemplos, se puede producir un VAD usando cualquiera de los polímeros ilustrativos descritos en la presente memoria. En algunos ejemplos, se produce el VAD a partir de polímero poliuretano y, en particular, un polímero poliuretano basado en poliéter de alto peso molecular, tal como Biomer® y Cardiothane-51. Usando métodos de moldeo en solvente, se pueden construir dispositivos de asistencia cardíaca intrincados, aunque altamente duraderos y flexibles. En determinados ejemplos, la heparina que forma complejos con un agente formador de complejos se puede usar para producir la composición usada en los VAD. La heparina formadora de complejos se puede cargar con polímero para obtener una solución con aproximadamente 3-20% en peso de sólidos, p. ej., aproximadamente 10% de sólidos, en función del peso del solvente. Tanto complejos de heparina:TDMAC (STS Biopolymers) como heparina:BAC (Sigma-Aldrich) están disponibles comercialmente. La heparina puede formar complejos con otros agentes formadores de complejos. El complejo resultante se puede mezclar con un polímero, ya sea en forma de polvo o solución, en un sistema solvente adecuado para proporcionar la composición final.

Según la presente solicitud, la carga del agente tiene poco efecto sobre las propiedades de tracción del polímero. Por ejemplo, usando velocidades de carga de 1-5% o más preferiblemente de 2-3%, la resistencia a la tracción no difiere considerablemente cuando se compara con el polímero base sin agente y cuando se determina usando métodos de medición de tracción estándares. Un método de prueba aceptable es una medición de esfuerzo:deformación no destructiva, tal como aplicando una fuerza de alargamiento lineal a tiras delgadas del polímero impregnado con agente, dando como resultado hasta 100% de alargamiento (usando, por ejemplo, el Método 412 de ASTM). Dimensiones apropiadas para las tiras delgadas pueden ser aproximadamente 1 cm de ancho por aproximadamente 5 cm de longitud

por aproximadamente 0,05 cm de espesor. Sin pretender vincularse a una teoría científica particular o este ejemplo, en la flexión repetitiva durante el uso de VAD el polímero puede sufrir menos de aproximadamente 10% de deformación. Si el módulo de Young se determina sobre este intervalo, con el ensayo de tracción mencionado anteriormente, el cambio en el módulo de Young ha de ser menor que 10%, y preferiblemente menor que 3%, ya sea por encima o por debajo del módulo de Young obtenido cuando se sometieron a ensayo las tiras delgadas realizadas con el polímero base (esto es, sin ningún agente impregnado).

Según determinados ejemplos, para evaluar si las composiciones son adecuadas para usarse en VAD y otros dispositivos médicos, se puede variar la tasa de liberación (elución) de diferentes composiciones de polímero impregnadas con fármacos. Para el uso a corto plazo de VAD o dispositivo, se puede desear la liberación del fármaco o complejo de fármaco durante días a unas pocas semanas. Para los VAD implantados para un período más largo, se pueden desear tasas de liberación de meses hasta varios años. Ya sea el fármaco o el complejo de fármaco se pueden liberar durante estos períodos de tiempo. Para un efecto óptimo, el fármaco se debe liberar de modo que esté en una forma biológicamente activa. A modo de ejemplo, para un complejo de heparina con otras moléculas, tal como complejo benzalconio:heparina, puede ser preferible que el agente formador de complejos permanezca en el polímero, mientras que la heparina se puede liberar independientemente del complejo. La heparina liberada de esta manera puede tener un efecto óptimo para la prevención de formación de trombos en VAD u otros dispositivos médicos.

Según determinados ejemplos, se pueden medir las velocidades de elución de agentes en solución salina u otros fluidos biológicos y, a modo de ejemplo, se pueden determinar al hacer circular el fluido elegido a través de tubos que incorporan bucles de flujo u otras estructuras hechas con las composiciones de polímero impregnadas con agente. La medición de las tasas de elución se puede obtener en diferentes momentos mediante el análisis de partes alícuotas tomadas del bucle de flujo para determinar la concentración de fármaco por unidad de volumen. Al conocer el volumen total de fluido en el bucle de flujo y el área expuesta del polímero impregnado con agente, se puede obtener la tasa de elución por área de unidad por tiempo unitario. Puede haber una tasa mínima de elución de fármaco asociada con determinados efectos biológicos p. ej., la tasa mínima de elución de heparina necesaria para mantener la permeabilidad en un modelo de derivación vascular, como se describe en Lin et al. "Minimum heparin release for non-thrombogenicity." Trans ASAIO 1987;33:602-605, es 0,5 U/(hora cm²).

En determinados ejemplos, la tasa óptima de elución de heparina para usar VAD y otros dispositivos médicos fabricados con ejemplos de polímero impregnado en agente descritos en la presente memoria puede ser sustancialmente diferente de la tasa proporcionada por Lin et al., y puede depender de efectos tales como, por ejemplo, campos de flujo a través de los dispositivos, y otros factores relacionados, incluyendo la administración de anticoagulantes u otros fármacos para evitar trombos. A modo de ejemplo del último caso, si se usa un VAD fabricado con composiciones de polímero impregnadas con agente, p. ej., heparina, junto con terapia de anti-trombina III, un aumento en la concentración local del agente por elución en la superficie del polímero de VAD puede potenciar la capacidad de la anti-trombina III de inhibir la formación de trombos. De manera similar, otros fármacos administrados sistemáticamente también pueden interactuar con los fármacos eluidos para lograr varios efectos locales deseados. Dentro de la capacidad del experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, está seleccionar fármacos adecuados administrados sistemáticamente que se pueden potenciar por la elución local de un agente o un complejo de agente, desde una superficie de polímero con un objetivo, por ejemplo, de cambiar el ambiente local del dispositivo.

Según determinados ejemplos, la tasa de elución del agente desde el polímero puede depender de muchos factores. Generalmente, la tasa de elución puede depender directamente de la cantidad de agente o complejo de agente impregnado en el polímero. Además, el tamaño molecular del agente o complejo de agente puede influir sobre la tasa de elución, ya que la difusión de un agente dado por el polímero puede variar en función de su tamaño molecular. A modo de ejemplo, un polímero impregnado con heparinas y análogos de heparina de menor peso molecular puede eluir los anticoagulantes elegidos mucho más rápido que los polímeros impregnados con heparina no fraccionada. Además, las características de polímero de base que incluyen, por ejemplo, hidrofiliidad, cristalinidad y densidad de reticulación, pueden afectar la tasa de elución. Por ejemplo, los fármacos solubles en agua pueden tener una tasa de elución mayor en polímeros hidrófilos. Además, un polímero más cristalino o de mayor reticulación se puede asociar con menores tasas de elución de agente. Dentro de la capacidad del experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, está seleccionar agentes y complejos de agentes adecuados y polímeros correspondientes para usarse para obtener tasas de elución de fármaco o complejo de fármaco deseadas.

Según determinados ejemplos, se pueden fabricar válvulas trivalva de en una forma normal. Se pueden encontrar detalles para fabricar tales válvulas trivalvas, por ejemplo, en la patente estadounidense N° 4.888.009. Sin pretender vincularse a una teoría científica en particular, cuando las válvulas trivalva se producen usando una o más composiciones de polímero impregnadas, p. ej., un polímero con un complejo heparina:BAC, la actuación de la válvula trivalva no debería diferenciarse sustancialmente de la actuación de una válvula trivalva que incluye el polímero de base que no tiene agente impregnado.

Según determinados ejemplos, se pueden realizar pruebas de fiabilidad preliminares en varios componentes de un VAD, tales como una válvula trivalva de poliuretano. Por ejemplo, se puede desear completar un estudio de durabilidad limitada para verificar que ningún efecto de plazo corto a medio se asocie con la impregnación del polímero con la heparina. Las pruebas de fiabilidad se pueden completar usando un evaluador de válvula cardíaca comercialmente disponible (Hi-Cycle System, Modelo N° HCS4991 de ViViro Systems, Victoria, British Columbia, Canadá). Mediante el uso de las instrucciones proporcionadas con el evaluador, se pueden producir hasta 6 válvulas cardíacas artificiales durante períodos de tiempo prolongados en condiciones de flujo, presión y temperatura fisiológicas. Se puede completar una prueba acelerada al usar velocidades de hasta 10 veces el tiempo real usando este sistema. El uso de este sistema para evaluar válvulas cardíacas se describe, por ejemplo, en Mackay et al. "In vitro function and durability assessment of a novel polyurethane heart valve prosthesis." *Artif. Organs*, 20 (1996) 1017-25.

Según determinados ejemplos, se describe un VAD que incluye una composición que comprende un polímero y un agente impregnado en el polímero y un agente aplicado como revestimiento en al menos una superficie de VAD. En algunos ejemplos, el agente reviste al menos una superficie que contacta con la sangre del VAD además de estar impregnado en la composición de polímero del VAD. Sin pretender vincularse a una teoría científica en particular o este ejemplo, mientras que el revestimiento del agente puede no proporcionar liberación sostenida del agente, el revestimiento puede aumentar los niveles en suero iniciales del agente eluido inmediatamente después de la inserción de VAD. Revestimientos y métodos ilustrativos para aplicar tal revestimiento se describen en la patente estadounidense N° 5.525.348. Las composiciones de polímero descritas en la presente memoria también se pueden usar en un corazón artificial que incluya un agente aplicado como revestimiento en al menos una superficie del corazón artificial.

Según determinados ejemplos, se proporcionan dispositivos médicos que comprenden una composición que incluye un polímero y un agente impregnado. La configuración exacta de los dispositivos médicos típicamente dependerá del uso deseado del dispositivo y los dispositivos médicos ilustrativos incluyen tornillos quirúrgicos, sujetadores quirúrgicos, clavos intramedulares, postes dentales, dispositivos de fusión vertebral, stents venosos, stents uretrales, stents vertebrales y conectores de línea sanguínea. Se describe un dispositivo ilustrativo en la patente estadounidense N° 6.445.956 de propiedad común. Dentro de la capacidad del experto en la técnica, dado el beneficio de esta descripción, está diseñar dispositivos médicos adecuados que incluyan las composiciones que comprendan un polímero y un agente impregnado en el polímero.

Ejemplos

A continuación se describen determinados ejemplos específicos para ilustrar más ejemplos, aspectos y rasgos de la tecnología descrita en la presente memoria.

Ejemplo 1

Se preparó una composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Carbothane® PC-3595A (obtenido comercialmente de Thermedics Polymer Products, una sección de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Carbothane® PC-3595A hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Carbothane® PC-3595A, en función del peso del solvente.

La composición resultante presentaba las propiedades que se muestran en la Tabla I siguiente. La transparencia de la solución se determinó visualmente por medio del uso de una escala de cuatro puntos de Pobre (altamente opaca) a Regular (dispersión alta y/o de consistencia lechosa) a Buena (dispersión mínima y/o turbidez leve) a Excelente (cristalina). También se determinó la transparencia de la parte colada por inspección visual, como se estableció anteriormente. La actividad de heparina se determinó por el ensayo de Azure A Dye como se describe en Gebauer, B. et al. "Detection of heparin during FVIII isolation using improved azure A method," *Acta Pharm* 49 (1999) 35-41. Las partes testigo coladas de las mismas soluciones de polímero (es decir, sin complejo heparina:benzalconio) dieron negativo en el ensayo de actividad de heparina usando el ensayo de tinción de Azure A.

Tabla I

Propiedad	Resultados
Transparencia de la solución	Regular
Transparencia de parte colada	Buena
Actividad de heparina	sí

Ejemplo 2

Se preparó otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de dimetilacetamida (DMAC) (pura), obtenida comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Biomer® (vendido anteriormente por Ethicon (Somerville, NJ)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en DMAC y la mezcla resultante se mezcló a fondo. Se agregaron incrementos adicionales de 1% en peso de Biomer® hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Biomer®, en función del peso del solvente.

La composición resultante presentaba las propiedades que se muestran en la Tabla II siguiente. La transparencia de la solución, la transparencia de la parte colada y la actividad de heparina se determinaron usando los métodos descritos en el Ejemplo 1 que antecede. Las partes de testigo coladas de las mismas soluciones de polímero (es decir, sin complejo de heparina:benzalconio) dieron negativo en la prueba de actividad de heparina usando el ensayo de tinción de Azure A.

Tabla II

Propiedad	Resultados
Transparencia de la solución	Excelente
Transparencia de parte colada	Excelente
Actividad de heparina	sí

Ejemplo 3

Se preparó otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro) obtenido comercialmente de Sigma en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Estane® 5714 (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos adicionales de 1% en peso de Estane® 5714 hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Estane® 5714, en función del peso del solvente.

La composición resultante presentaba las propiedades que se muestran en la Tabla III siguiente. La transparencia de la solución, la transparencia de la parte colada y la actividad de heparina se determinaron usando los métodos descritos en el Ejemplo 1 que antecede. Las partes testigo coladas de las mismas soluciones de polímero (es decir, sin complejo de heparina:benzalconio) dieron negativo en la prueba de actividad de heparina usando el ensayo de tinción de Azure A.

Tabla III

Propiedad	Resultados
Transparencia de la solución	Excelente
Transparencia de parte colada	Excelente
Actividad de heparina	sí

Ejemplo 4

5 Se preparó otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro) obtenido comercialmente de Sigma en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Tecoflex® EG-93A (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló a fondo. Se agregaron incrementos adicionales de 1% en peso de Tecoflex® EG-93A hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Tecoflex® EG-93A, en función del peso del solvente.

10 La composición resultante presentaba las propiedades que se muestran en la Tabla IV siguiente. La transparencia de la solución, la transparencia de la parte colada y la actividad de heparina se determinaron usando los métodos descritos en el Ejemplo 1 que antecede. Las partes testigo coladas de las mismas soluciones de polímero (es decir, sin complejo de heparina:benzalconio) dieron negativo en la prueba de actividad de heparina usando el ensayo de tinción de Azure A.

Tabla IV

Propiedad	Resultados
Transparencia de la solución	Buena
Transparencia de parte colada	Excelente
Actividad de heparina	Sí

Ejemplo 5

15 Se preparó otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro) obtenido comercialmente de Sigma en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Texin® 990R (obtenido comercialmente de Bayer Corporation (Plastics Division)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos adicionales de 1% en peso de Texin® 990R hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Texin® 990R, en función del peso del solvente.

25 La composición resultante presentaba las propiedades que se muestran en la Tabla V siguiente. La transparencia de la solución, la transparencia de la parte colada y la actividad de heparina se determinaron usando los métodos descritos en el Ejemplo 1 que antecede. Las partes testigo coladas de las mismas soluciones de polímero (es decir, sin complejo de heparina:benzalconio) dieron negativo en la prueba de actividad de heparina usando el ensayo de tinción de Azure A.

Tabla V

Propiedad	Resultados
Transparencia de la solución	Excelente
Transparencia de parte colada	Excelente
Actividad de heparina	Sí

Ejemplo 6

30 Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro) obtenido comercialmente de Sigma en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Tecophilic® 93-A (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Tecophilic® 93-A hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Tecophilic® 93-A, en función del peso del solvente.

Ejemplo 7

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Estaloc® 59600 (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló amente. Se agregaron incrementos adicionales de 1% en peso de Estaloc® 59600 hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Estaloc® 59600, en función del peso del solvente.

Ejemplo 8

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro) obtenido comercialmente de Sigma en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Texin® 950-U (obtenido comercialmente de Bayer Corporation (Plastics Division)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Texin® 950-U hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Texin® 950-U, en función del peso del solvente.

Ejemplo 9

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 ml de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Estane® 5778 (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contiene el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos adicionales de 1% en peso de Estane® 5778 hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Estane® 5778, en función del peso del solvente.

Ejemplo 10

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Tecothane® 1085A (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contiene el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Tecothane® 1085A hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Tecothane® 1085A, en función del peso del solvente.

Ejemplo 11

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de cloruro de metileno (MC) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 ml Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Makroblend KU 2-7609 (obtenido comercialmente de Bayer Corporation (Plastics Division)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en MC y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Makroblend KU 2-7609 hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Makroblend KU 2-7609, en función del peso del solvente.

Ejemplo 12

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Carbothane® PC-3585A (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos adicionales de 1% en peso de Carbothane® PC-3585A hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Carbothane® PC-3585A, en función del peso del solvente.

Ejemplo 13

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de cloruro de metileno (MC) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Apec® 1745 (obtenido comercialmente de Bayer Corporation (Plastics Division)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en MC y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Apec® 1745 hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Apec® 1745, en función del peso del solvente.

Ejemplo 14

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Esta composición contiene dos polímeros. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Tecophilic® 85-A (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Tecophilic® 85-A hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de polímeros, en función del peso del solvente.

Ejemplo 15

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Tecothane® 2085A (obtenido comercialmente de Noveon (Cleveland, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Tecothane® 2085A hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Tecothane® 2085A, en función del peso del solvente.

Ejemplo 16

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Stereon® 840A (obtenido comercialmente de Firestone Polymers (Akron, OH)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Stereon® 840A hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Stereon® 840A, en función del peso del solvente.

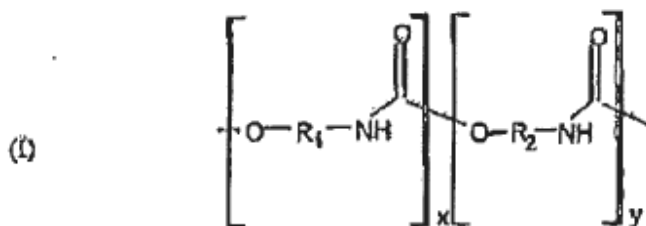
Ejemplo 17

Se puede preparar otra composición según el siguiente método. Se disolvió complejo de heparina porcina (heparina:benzalconio (Sigma-H7280) obtenida comercialmente de Sigma) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) (puro), obtenido comercialmente de Sigma, en un vaso de precipitados de 250 mL Pyrex®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación magnética. Se agregó 1% en peso de Translute® (fabricado por Boston Scientific (Natick, MA)), en función del peso del solvente, al vaso de precipitados que contenía el complejo heparina porcina:benzalconio en THF y la mezcla resultante se mezcló completamente. Se agregaron incrementos de 1% en peso de Translute® hasta que se alcanzó un nivel de 10% en peso de Translute®, en función del peso del solvente.

Al introducir elementos de los ejemplos descritos en la presente memoria, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/a" se pretende decir que hay uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser indefinidas y significan que puede haber elementos adicionales a los enumerados. El experto en la técnica reconocerá, dado el beneficio de esta descripción, que varios componentes de los ejemplos se pueden intercambiar o sustituir con varios componentes en otros ejemplos. Si el significado de los términos o expresiones de cualquiera de las patentes o publicaciones que se incorporan en la presente memoria por referencia entra en conflicto con el significado de los términos o expresiones usados en esta descripción, se pretende que rija el significado de los términos o expresiones en esta descripción.

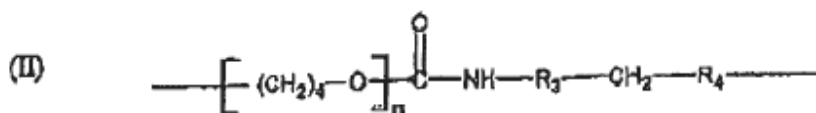
REVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico o parte de un dispositivo médico formado a partir de una composición que comprende:
un polímero; y
una cantidad eficaz de un agente farmacológico impregnado en el polímero,
- 5 en el que el agente farmacológico impregnado está dispuesto o distribuido en la retícula interna del polímero en la que la composición comprende 1-5% de agente farmacológico en peso de la composición.
2. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 1, en el que el agente farmacológico es un agente atrombogénico.
3. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polímero es un polímero biocompatible.
- 10 4. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 3, en el que el polímero es un poliéter, un poliuretano, un poliesteruretano, un polieteruretano, una polieteretanourea, un poliéster, un policarbonato, un polietileno de densidad baja, un polietileno de densidad media, un polietileno de densidad alta, un poli(tereftalato de etileno), un poli(cloruro de vinilo), un polipropileno, un poliestireno, una poliamida, una poliacrilamida, un poliacrilato o combinaciones de los mismos.
- 15 5. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 2, en el que el polímero es un poliuretano y el agente atrombogénico es una heparina.
6. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 5, en el que la heparina es heparina humana, heparina bovina, heparina porcina, sulfato de heparina, una heparina de bajo peso molecular, un análogo de heparina, una heparina sintética, un heparinoide o una combinación de los mismos.
- 20 7. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 5, que comprende además una heparina aplicada como revestimiento en al menos una superficie del poliuretano.
8. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un agente formador de complejos.
- 25 9. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 8, en el que el agente formador de complejos es una sal de benzalconio, una sal de amonio, un cloruro de tridodecilamonio, un cloruro de cetilpirimidina, un cloruro de esterilamonio o una combinación de los mismos.
10. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 2, que comprende además un agente formador de complejos.
- 30 11. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 10, en el que el agente farmacológico es heparina humana, heparina bovina, heparina porcina, sulfato de heparina, una heparina de bajo peso molecular, un análogo de heparina, una heparina sintética, un heparinoide o una combinación de los mismos.
12. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 10 u 11, en el que el polímero es un polieteruretano o un poliesteruretano, el agente atrombogénico es una heparina y el agente formador de complejos es cloruro de benzalconio.
- 35 13. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polímero comprende un compuesto que tiene la fórmula (I)



en la que cada uno de R₁ y R₂ es independientemente un hidrocarburo saturado, un hidrocarburo insaturado, un fenilo sustituido, un fenilo insustituido, un fenoxi, un isocianato de tolueno, un diisocianato de tolueno, un poliisocianato y en la que x e y son cada una entre 50 y 1.000.

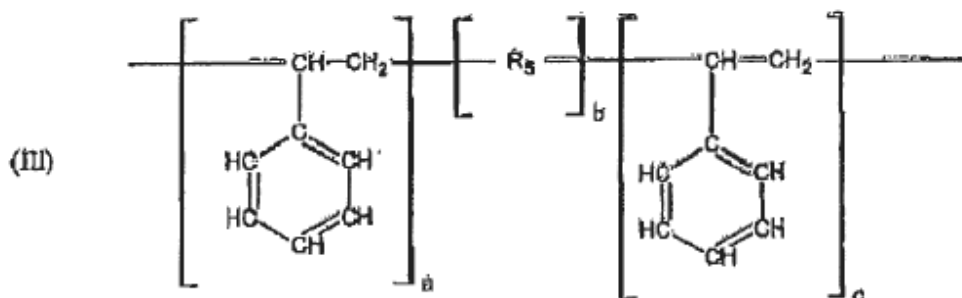
- 5 14. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 13, el que cada uno de R₁ y R₂ comprende independientemente un compuesto que tiene la fórmula (II)



en la que cada uno de R₃ y R₄ es independientemente un hidrocarburo cíclico aromático o uno alifático y n es entre 1 y 500.

- 10 15. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 10, en el que el polímero es un copolímero de bloque de poliestireno, el agente atrombogénico es una heparina y el agente formador de complejos es cloruro de benzalconio.

16. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 15, en el que el copolímero de bloque de poliestireno comprende un compuesto que tiene la fórmula (III)



en la que R₅ es un dieno y en la que cada uno de a, b y c es independientemente entre 10 y 1.000.

- 15 17. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 13, que comprende además un agente farmacológico adicional revestido en al menos una superficie del polímero.

18. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 13, que comprende además un agente formador de complejos.

- 20 19. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 1, que comprende 0,05 a 0,5 equivalentes del agente farmacológico por equivalente del polímero.

20. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un revestimiento de superficie en la composición en el que el agente farmacológico ha sido incorporado homogéneamente en el revestimiento de superficie.

21. Un dispositivo según la reivindicación 1, construido y dispuesto para usar como un ventrículo de un corazón humano.

- 25 22. El dispositivo según la reivindicación 21, en el que el polímero es un poliuretano y el agente farmacológico es una heparina.

23. El dispositivo según la reivindicación 22, en el que la heparina forma complejos con un agente formador de complejos.

- 30 24. El dispositivo según la reivindicación 22, en el que la heparina es heparina humana, heparina bovina, heparina porcina, sulfato de heparina, una heparina de bajo peso molecular, un análogo de heparina, una heparina sintética, un heparinoide o una combinación de los mismos.

25. El dispositivo según la reivindicación 21, que comprende adicionalmente:
una primera cámara;
una lumbrera de entrada en comunicación de fluido con la primera cámara y configurada para permitir el flujo de fluidos al interior de la primera cámara; y una lumbrera de salida en comunicación de fluido con la primera cámara y configurada para permitir el paso de fluido desde la primera cámara a un sistema arterial de un ser humano,
5 en el que una de la lumbrera de entrada y la lumbrera de salida, o ambas, comprende una válvula.
26. El dispositivo según la reivindicación 21, que comprende adicionalmente:
una primera cámara;
10 una lumbrera de entrada en comunicación de fluido con la primera cámara; una segunda cámara en comunicación de fluido con la primera cámara; una válvula configurada para controlar el flujo de fluidos desde la primera cámara a la segunda cámara; y
una lumbrera de salida en comunicación de fluido con la segunda cámara y configurada para proporcionar flujo de fluidos a un sistema arterial de un ser humano.
- 15 27. El dispositivo de la reivindicación 21, en el que todas las superficies que entran en contacto con la sangre del dispositivo comprenden una composición que comprende un polímero y un agente atrombogénico impregnado en el polímero.
28. Un dispositivo de asistencia ventricular construido y dispuesto para proporcionar liberación sostenida de un agente farmacológico, comprendiendo el dispositivo una composición que comprende:
un polímero; y
20 una cantidad eficaz de un agente farmacológico impregnado en el polímero,
en el que el agente farmacológico impregnado está dispuesto o distribuido en la retícula interna del polímero, en el que dicha composición comprende 1-5% de agente farmacológico en peso de la composición.
29. El dispositivo de asistencia ventricular de la reivindicación 28, que comprende además un revestimiento de superficie en el que el agente farmacológico ha sido incorporado homogéneamente en el revestimiento de superficie.
- 25 30. El dispositivo de asistencia ventricular de la reivindicación 28, en el que el agente farmacológico es una heparina y el polímero es un poliuretano.
31. El dispositivo de asistencia ventricular de la reivindicación 28, que comprende adicionalmente:
una primera cámara;
30 una lumbrera de entrada en comunicación de fluido con la primera cámara y configurada para permitir el flujo de fluidos al interior de la primera cámara, y una lumbrera de salida en comunicación de fluido con la primera cámara y configurada para permitir el paso de fluido desde la primera cámara a un sistema arterial de un ser humano.
32. El dispositivo de asistencia ventricular de la reivindicación 28, que comprende adicionalmente:
una primera cámara;
35 una lumbrera de entrada en comunicación de fluido con la primera cámara; una segunda cámara en comunicación de fluido con la primera cámara; una válvula configurada para controlar el flujo de fluidos desde la primera cámara a la segunda cámara; y
una lumbrera de salida en comunicación de fluido con la segunda cámara y configurada para proporcionar flujo de fluidos a un sistema arterial de un ser humano.
33. Un catéter que comprende:
40 una vejiga que comprende una composición que comprende un polímero impregnado con un primer agente farmacológico, en el que el agente farmacológico impregnado está dispuesto o distribuido en la retícula interna del polímero, en el que la composición comprende 1-5% de agente farmacológico en peso de la composición; y

un tubo conectado a la vejiga y que funciona para inflar la vejiga.

34. El catéter de la reivindicación 33, en el que el primer agente farmacológico es una heparina.

35. El catéter de la reivindicación 33, en el que la vejiga comprende un poliuretano.

5 36. El catéter de la reivindicación 35, en el que la vejiga comprende además un revestimiento de superficie que comprende un segundo agente farmacológico incorporado de forma homogénea en el revestimiento de superficie, en el que el segundo agente farmacológico puede ser igual o diferente que el primer agente farmacológico, siendo preferiblemente una heparina cada uno del primer y segundo agentes farmacológicos.

37. Un dispositivo o parte de un dispositivo según la reivindicación 1, para usarse en el tratamiento de trombosis.

10 38. El dispositivo de la reivindicación 37, en el que el dispositivo está configurado como un dispositivo de asistencia ventricular.

39. El dispositivo de la reivindicación 37, en el que el dispositivo está configurado como un stent.

40. El dispositivo de la reivindicación 37, en el que el dispositivo está configurado como un catéter.

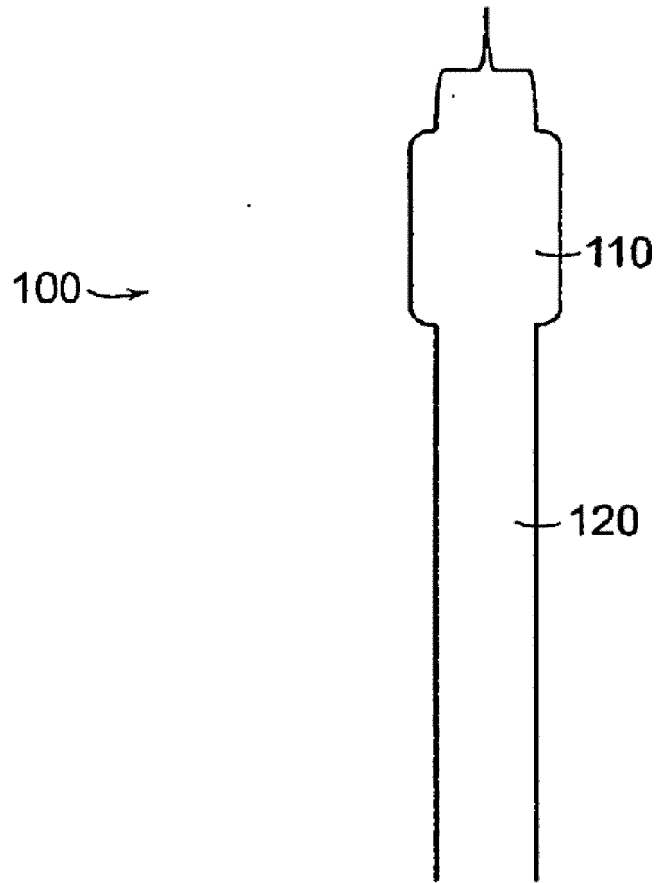


FIG. 1

