

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 709**

51 Int. Cl.:

A61N 1/05 (2006.01)

A61L 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2010 E 10782096 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2498865**

54 Título: **Material compuesto de elución de medicamentos**

30 Prioridad:

21.10.2010 US 909609
09.11.2009 US 259491 P
08.11.2010 US 941839

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2015

73 Titular/es:

GORE ENTERPRISE HOLDINGS, INC. (100.0%)
551 Paper Mill Road P.O. Box 9206
Newark, DE 19714-9206 , US

72 Inventor/es:

CLEEK, ROBERT, L.;
CULLY, EDWARD, H.;
HOLLAND, THERESA, A. y
MCDANIEL, THOMAS, R.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 709 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

Material compuesto de elución de medicamentos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos médicos y materiales capaces de liberar un agente terapéutico.

5 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a materiales capaces de liberar un agente terapéutico contenido dentro de la invención en concentraciones determinadas en períodos de tiempo determinados. Hay vías presentes en el material de la invención para que los agentes terapéuticos lo atraviesen. Las vías extienden la distancia que los agentes terapéuticos contenidos dentro de la invención debe desplazarse en el interior y para salir de la invención. El tiempo necesario para que los agentes terapéuticos salgan de la invención se extiende también por las vías. Las vías se establecen en la presente invención con combinaciones de composiciones y/o estructuras permeables e impermeables situadas dentro del material que contiene los agentes terapéuticos. Las composiciones y/o estructuras impermeables a un agente terapéutico seleccionado también se utilizan como barreras para el agente terapéutico en al menos partes de una o más superficies de la invención. Como resultado, el agente terapéutico sólo puede salir de la invención en las áreas no cubiertas, en contacto, o construidas de otro modo con composiciones y/o estructuras impermeables al agente terapéutico seleccionado. Las aberturas también se proporcionan en las composiciones y/o estructuras impermeables a un agente terapéutico seleccionado en algunas realizaciones de la invención.

En realizaciones alternativas, se establecen vías en la presente invención con combinaciones de composiciones y/o estructuras permeables y semiimpermeables situadas dentro del material que contiene los agentes terapéuticos. Las composiciones y/o estructuras semiimpermeables sirven como barreras u otros impedimentos a la circulación de agentes terapéuticos a través de la invención. Como resultado, el agente terapéutico pasará más lentamente a través de las composiciones y/o estructuras semiimpermeables que a través de las composiciones y/o estructuras permeables.

Las realizaciones de la presente invención permiten la adaptación de la entrega de composiciones terapéuticas. En algunas realizaciones, tal adaptación puede efectuarse mediante la alteración de las dimensiones, composiciones, características y colocación de las composiciones y/o estructuras impermeables o semiimpermeables sin alterar la cantidad o distribución iniciales de agente terapéutico presente en la realización.

Las realizaciones de la presente invención se pueden usar solas o en combinación con otras realizaciones de la invención. La invención también puede ser un componente de un dispositivo tal como dispositivos de marcapasos cardíaco, dispositivos de desfibrilación cardíaca, dispositivos de neuroestimulación, endoprótesis, tales como injertos e injertos de endoprótesis, dispositivos de administración de fármacos, dispositivos de intervención, tales como catéteres y filtros, dispositivos de diagnóstico tales como transductores, sensores y otros dispositivos médicos colocados en la proximidad de tejidos vivos y/o fluidos diana mediante uno o más agentes terapéuticos. Las realizaciones de la presente invención se pueden usar en combinación con dispositivos médicos colocados dentro o sobre el cuerpo durante períodos de tiempo cortos o largos.

Realizaciones implantables de la invención se pueden utilizar para eluir un fármaco anti trombogénico en una ubicación específica dentro del cuerpo tales como próximo a la glándula de la próstata o la orejuela auricular izquierda. La prevención de coágulos de sangre en la región de la orejuela auricular izquierda podría obviar la necesidad de un oclisor de apéndice auricular izquierdo. En esta realización, la composición, agente o compuesto terapéutico en la presente invención podrían incorporarse en una realización implantable y eluir una alta concentración de terapéutica cuando se implanta la cual es posteriormente diluida rápidamente cuando la sangre se lava en el corazón y el sistema circulatorio.

Tales realizaciones implantables de la presente invención también pueden construirse para eluir productos terapéuticos durante períodos más prolongados de tiempo.

Por consiguiente, una realización de la presente invención se refiere a un material de liberación terapéutica que comprende un primer material polimérico biocompatible que tiene al menos una superficie y un agente terapéutico liberable incorporados en al menos una porción del mismo, en el que una porción de dicho primer material polimérico biocompatible es impermeable a dicho agente terapéutico, y un segundo material polimérico biocompatible impermeable a dicho agente terapéutico que cubre sustancialmente toda dicha al menos una superficie.

Otra realización de la presente invención se refiere a un material de liberación terapéutico que comprende un material polimérico biocompatible poroso que tiene al menos una superficie, un agente terapéutico liberable mezclado con un copolímero fluoropolimérico biocompatible e incorporado en los poros de dicho material polimérico biocompatible poroso, en el que una parte de dicho material polimérico biocompatible poroso es impermeable a dicho agente terapéutico, y un material polimérico biocompatible no poroso impermeable a dicho agente terapéutico que cubre sustancialmente toda dicha al menos una superficie.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a un primer material polimérico biocompatible en la forma de una película que tiene al menos una superficie y un agente terapéutico liberable incorporados en al menos una parte de dicha película, en el que una porción de dicho primer material polimérico biocompatible es impermeable a dicho agente terapéutico, y un segundo material polimérico biocompatible impermeable a dicho agente terapéutico que cubre sustancialmente toda dicha al menos una superficie de dicha película.

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a dispositivos médicos que tienen un material de liberación terapéutico incorporado en los mismos. Por ejemplo, una realización se refiere a un cable de marcapasos cardíaco o de desfibrilación cardioversor intracardiaco (ICD) que comprende un elemento de cable cardíaco que tiene un extremo proximal y un extremo distal, un conector eléctricamente conductor en dicho extremo proximal, un electrodo situado en dicho extremo distal, al menos un elemento eléctricamente conductor que conecta dicho conector a dicho electrodo, y al menos una porción de dicho elemento cardíaco cubierto con un material de liberación terapéutica que tiene un primer material polimérico biocompatible que tiene al menos una superficie y un agente terapéutico liberable incorporados en al menos una parte del mismo, donde una porción de dicho primer material polimérico biocompatible es impermeable a dicho agente terapéutico y un segundo material polimérico biocompatible impermeable a dicho agente terapéutico que cubre sustancialmente toda dicha al menos una superficie.

Otra realización se refiere a un cable eléctricamente conductor que comprende un elemento de cable que tiene un extremo proximal y un extremo distal, un conector eléctricamente conductor en dicho extremo proximal, un electrodo situado en dicho extremo distal, al menos un elemento eléctricamente conductor que conecta dicho conector a dicho electrodo, una punta de cable tubular situada en dicho extremo distal, y al menos una porción de dicho elemento de cable cubierta con un material de liberación terapéutica que tiene un primer material polimérico biocompatible que tiene al menos una superficie y un agente terapéutico liberable incorporados en al menos una porción de los mismos, en el que una porción de dicho primer material polimérico biocompatible es impermeable a dicho agente terapéutico y un segundo material polimérico biocompatible impermeable a dicho agente terapéutico que cubre sustancialmente toda dicha al menos una superficie.

En cada realización de la presente invención, al menos una abertura puede ser colocada en los materiales impermeables y/o porciones impermeables de la invención para proporcionar un pasaje para que los agentes terapéuticos sean liberados de, o de otra manera viajar a través de, el material.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra una vista en perspectiva de una realización de la presente invención.

La figura 1A ilustra una sección transversal tomada a lo largo de la línea "C" en la figura 1.

La figura 2 ilustra una vista en perspectiva de otra realización de la presente invención.

La figura 2A ilustra una sección transversal tomada a lo largo de la línea "D" en la figura 2.

La figura 3 ilustra una vista en perspectiva de la realización de la figura 2.

La figura 4 es un gráfico.

La figura 5 ilustra una realización de la presente invención.

La figura 6 ilustra un medio para la entrega o la recuperación de la invención.

La figura 7 ilustra una realización de la presente invención.

La figura 8A ilustra una realización de la presente invención.

La figura 8B ilustra una sección transversal tomada a lo largo de la línea "A" en la figura 8A.

La figura 9A ilustra una realización de la presente invención.

La figura 9B ilustra una sección transversal tomada a lo largo de la línea "B" en la figura 9A.

La figura 10 ilustra una realización de la presente invención.

La figura 11 ilustra una realización de la presente invención.

La figura 12 ilustra una realización de la presente invención.

La figura 13 ilustra una realización de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a materiales que tienen composiciones terapéuticas liberables contenidas dentro de

los materiales. Los materiales están configurados para liberar composiciones terapéuticas a una velocidad deseada. La presente invención también se refiere a dispositivos que incorporan los materiales. En realizaciones preferidas, los materiales y/o construcciones bloquean, o impiden de otro modo, el movimiento de composiciones terapéuticas presentes en el material de la invención. Algunas realizaciones tienen materiales y/o construcciones que reducen, o limitan de otra manera, la tasa de liberación de las composiciones terapéuticas desde la invención, pero no restringen, bloquean, u obstaculizan de otra manera el movimiento de una composición terapéutica a través de la invención.

La velocidad a la que los agentes terapéuticos son liberados de la invención está influenciada por varios factores. Estos incluyen la composición química de los componentes de la invención, la relación física de los componentes, la forma general de la invención, y cualesquiera aberturas provistas en la invención. La composición química de los componentes de la invención incluyen formulaciones del agente terapéutico y los materiales que contienen el agente terapéutico, tales como fracciones de masa, presencia o ausencia de expedientes, y la magnitud del coeficiente de difusión para la invención.

Las combinaciones de composiciones y/o estructuras permeables a los agentes terapéuticos y composiciones y/o estructuras impermeables a los agentes terapéuticos se utilizan en la presente invención para establecer una vía a lo largo de la cual se mueven los agentes terapéuticos cuando los agentes se mueven a través y fuera de la invención. Como resultado, los agentes terapéuticos se eluyen preferentemente, o se liberan de otro modo, desde porciones permeables del material y las porciones no impermeables. En algunas realizaciones las composiciones y/o estructuras semipermeables pueden ser utilizadas como barreras parciales u otros impedimentos parciales al movimiento de composiciones terapéuticas a través de la invención.

Una notable ventaja de la invención es la capacidad de controlar la velocidad de liberación al mismo tiempo que el porcentaje total de las composiciones terapéuticas liberadas. Algunas composiciones terapéuticas son inestables y no es deseable dejar porciones grandes o incluso pequeñas de las composiciones restantes dentro de la invención durante periodos de tiempo. Con enfoques más tradicionales, la velocidad de liberación se controla a través de la mezcla de las composiciones terapéuticas y un polímero. A diferencia de la presente invención, las composiciones terapéuticas pueden permanecer dentro de un dispositivo convencional de forma permanente o durante periodos de tiempo no deseables.

Además, la invención tiene una variedad de configuraciones que pueden influir en la velocidad a la que los agentes terapéuticos son liberados de la invención. Las configuraciones incluyen películas, láminas, varillas, formas tubulares que tienen espacios luminales, formas esféricas huecas o sólidas, laminados, envolturas, y otras formas.

El material de la presente invención incluye composiciones terapéuticas, agentes, o compuestos tales como fármacos de moléculas pequeñas, fármacos de moléculas grandes, medicamentos, agentes cardiovasculares, agentes quimioterapéuticos, antimicrobianos, antibióticos, anestésicos, hemostáticos, antihistamínicos, antitumorales, antilípidos, antifúngicos, antimicóticos, antipiréticos, vasodilatadores, agentes hipertensivos, eliminadores de radicales libres de oxígeno, vitaminas, antivirales, analgésicos, antiinflamatorios, antiproliferativos, agentes de diagnóstico, agentes de visualización, agentes de contraste angiográficos, agentes de contraste de fase, y agentes radiopacos, o trombolíticos destinados a facilitar la disolución de trombos, anticoagulantes tales como la heparina, destinada a prevenir la trombosis y combinaciones de los mismos. La composición terapéutica puede ser un esteroide anti-inflamatorio tal como fosfato sódico de dexametasona, acetato de dexametasona, dexametasona, y/o dipropionato de beclometasona.

Sin embargo, otras composiciones terapéuticas incluyen, pero no se limitan a, las drogas antirestenóticas incluyendo, pero no limitado, a pimecrolimus, citocalasina, dicumarol, ciclosporina, latrunculin A, metotrexato, tacrolimus, halofuginona, ácido micofenólico, genisteína, batimistat, dexametasona, cudraflavona, simvastatina, prednisolona, doxorubicina, ácido bromopirúvico, carvedilol, mitoxantrona, tranilast, etopósido, hirudina, trapidil, mitomicina C, abciximab, cilostazol, irinotecan, estradiol, diaziquona, dipiridamol, melatonina, colchicina, nifedipina, vitamina E, paclitaxol, diltiazem, vinblastina, verapamilo, vincristina, rapamicina, angiopeptina, everolimus, proteínas de choque térmico, zotarolimus, nitroglicerina y prednisona.

En una realización preferida de la presente invención, un material de película permeable a un compuesto terapéutico está impregnado o recubierto con un copolímero en el que se ha mezclado el compuesto terapéutico. El material de película preferido es una construcción de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). El copolímero es preferiblemente un copolímero tetrafluoroetileno/perfluorometilviniléter (TFE/PMVE). La película de recubrimiento resultante puede ser menos permeable y preferiblemente impermeable al compuesto terapéutico. En algunos casos la permeabilidad de la película no puede cambiar.

En algunas realizaciones, un material impermeable a la composición, agente o compuesto terapéutico se coloca sobre al menos una superficie del material de película que contiene el terapéutico, recubierta como una "capa de recubrimiento" para evitar el movimiento del agente terapéutico o compuesto a través o fuera de la invención en la ubicación del material impermeable. El material para la "capa de recubrimiento" se forma preferiblemente de un polímero tal como una composición de silicona. Dependiendo de la realización, el material de capa de recubrimiento se aplica ya sea a una porción del material de película de recubrimiento o todo el material de película. La porción del

material de película de recubrimiento que no está cubierta por el material de capa de recubrimiento eluye preferentemente la composición, agente o compuesto terapéutico cuando se expone a los fluidos. El material de capa de recubrimiento se puede aplicar sobre el material de película de recubrimiento después de que se aplica el material de película a un sustrato.

- 5 En algunas realizaciones, el material impermeable, ya sea una "capa de recubrimiento" o una película de recubrimiento, tiene al menos una abertura en la misma.

En algunas realizaciones, la presente invención se combina con un sustrato en la forma de un dispositivo u otra construcción. En estas realizaciones, un material de película de recubrimiento se aplica a la totalidad o una porción del sustrato subyacente de la invención. El material de la película recubierta puede ser cortado en una cinta y aplicado envolviendo la cinta alrededor del sustrato. La cinta se enrolla en espiral, helicoidal y/o longitudinalmente alrededor de al menos una porción del sustrato. Un adhesivo puede ser utilizado según sea necesario para adherir las capas de película envueltas en espiral. Si la película de recubrimiento es "cubierta" con una capa de recubrimiento que impide elución a partir de la construcción de película recubierta, la capa de recubrimiento también puede servir como un adhesivo. La película de recubrimiento se puede aplicar al sustrato con el lado recubierto hacia el sustrato o alejada del sustrato. Los sustratos pueden incluir tubos, varillas, gránulos, o cualquier otro objeto tridimensional, incluyendo sustratos que pueden ser un componente de un dispositivo montado. Los sustratos pueden estar hechos de metales, polímeros, y similares. El sustrato puede ser formado o alterado para formar vías de elución a través y fuera de la presente invención.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "bioabsorbible" se refiere a un proceso fisiológico en el que al menos una porción de un material se hidroliza, degrada o disuelve de otro modo en el tejido o fluido biológico vivo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "implante permanente" se refiere a un dispositivo médico destinado a ser implantado en un paciente para la totalidad o la mayor parte de la vida de la paciente.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "implante semipermanente" se refiere a un dispositivo médico destinado a ser implantado en un paciente durante menos de la mayor parte de la vida esperada del paciente. Se accede a los implantes semipermanentes a menudo después de la implantación para la retirada del dispositivo u otro procedimiento relacionado con el dispositivo.

30 Haciendo referencia a la figura 1, la película de recubrimiento (10) tiene una composición, agente o compuesto terapéutico (no mostrado) incorporado con una película. La película de recubrimiento (10) se aplica sobre un sustrato (18). Una capa de recubrimiento (12) se aplica sobre la película de recubrimiento (10). La capa de recubrimiento (12) se hace ya sea de materiales impermeables a la composición, agente o compuesto terapéutico particular o construida para ser impermeable a la composición, agente o compuesto terapéutico particular.

35 En esta realización, el sustrato (18) es una estructura tubular con un espacio luminal (16). El material de la capa de recubrimiento (12) cubre sólo una porción del material de película de recubrimiento (10), dejando de ese modo una porción de material de película de recubrimiento expuesta alrededor de un borde, o labio, del sustrato (18). La porción expuesta del material de película de recubrimiento (10) tiene una dimensión de espesor (11).

Esta realización también se ilustra en la figura 1A como una sección transversal tomada en la línea "C" en la figura 1 que muestra material de sustrato (18), el espacio luminal (16), material de película de recubrimiento (10) y el material de capa de recubrimiento (12).

40 En la práctica, la realización ilustrada en la figura 1 se coloca en contacto con o en la proximidad de un tejido o fluido corporal. Una vez en contacto con el tejido y/o fluido, la composición, agente o compuesto terapéutico (no mostrado) contenido dentro de la película de recubrimiento (10) se eluye preferentemente a partir de esas porciones del material de película de recubrimiento no cubiertas por material de la capa de recubrimiento (12). En esta realización, por ejemplo, la composición, agente o compuesto terapéutico se eluye o de otra manera sale de la invención a partir de un borde (11) descubierto, o sin tapar de otra manera, que rodea la abertura del espacio luminal (16). La composición, agente o compuesto terapéutico en el material de película de recubrimiento (10) puede difundir, o migrar de otro modo, desde porciones del material de película de recubrimiento (10) cubierto por el material de la capa de recubrimiento (12) y salir de la invención a partir de áreas descubiertas y expuestas de la película de recubrimiento de material (10).

50 Otra realización de la presente invención se ilustra en la figura 2. En esta realización, el material de la película de recubrimiento (10) tiene una composición, agente o compuesto terapéutico (no mostrado) incorporado en la película. El material de película de recubrimiento (10) se aplica sobre un sustrato (18). Un material de capa de recubrimiento (12) se aplica sobre toda la superficie exterior de material de película de recubrimiento (10). La capa de recubrimiento (12) se hace ya sea de materiales impermeables a la composición, agente o compuesto terapéutico particular o es construida para ser impermeable a la composición, agente o compuesto terapéutico particular. Una abertura (13) en forma de un agujero se hace a través del sustrato 18, dejando al descubierto el material de la película de recubrimiento (10) al espacio luminal (16) del sustrato (18). Un material poroso puede ser colocado sobre la abertura (13) y entre el sustrato (18) y el material de película de recubrimiento (10). Además, este material colocado sobre la abertura (13) puede modular la liberación de una composición, agente o compuesto terapéutico.

La figura 2A es una sección transversal tomada en la línea "D" en la figura 2 que muestra el sustrato (18), el espacio luminal (16), el material de la película recubierta (10), material de la capa de recubrimiento (12), y la abertura (13).

En la práctica, la realización ilustrada en la figura 2 se pone en contacto con o en proximidad de un tejido o fluido. Una vez en contacto con el tejido y/o fluido, la composición, agente o compuesto terapéutico en el material de película de recubrimiento (10) preferentemente eluye a través de la abertura (13) y fuera del espacio luminal (16) en fluido y/o tejidos circundantes (no mostrado). La composición, agente o compuesto terapéutico en el material de película de recubrimiento (10) pueden migrar a la abertura (13) de las porciones del material de película de recubrimiento (10) cubierto por el material de la capa de recubrimiento (12) y situada lejos de la abertura (13).

La figura 3 es una vista en perspectiva de la realización ilustrada en la figura 2, excepto el material de cubierta (17) que cubre el espacio luminal (16) como se muestra en la figura 2. Opcionalmente, una abertura (20) puede realizarse en el material de cubierta (17) a través del cual pueden ser incluidos los medios de fijación al tejido (19), tal como un tornillo. Otros medios de fijación al tejido incluyen anclajes, barbos, ganchos o adhesivos adecuados. Los medios de fijación al tejido pueden estar hechos de materiales metálicos o poliméricos. Los materiales metálicos o poliméricos pueden ser bioabsorbibles o no bioabsorbibles. Un ejemplo de un metal bioabsorbible es magnesio. Un ejemplo de un polímero bioabsorbible es el ácido poliglicólico comúnmente conocido como PGA.

En la práctica, la realización ilustrada en la figura 3 se ancla en el tejido mediante el tornillo de fijación al tejido (19) y permite que la composición, agente o compuesto terapéutico en el material de película de recubrimiento (10) eluya preferentemente desde la abertura (13) en el espacio luminal (16) y fuera de la abertura (20) en los tejidos y/o fluidos circundantes. La realización ilustrada en la figura 3 se puede usar para la implantación en el corazón y otros tejidos como se describe a continuación. Por ejemplo, en cables cardíacos un tornillo de fijación al tejido (19) se coloca a menudo en el septo del ventrículo derecho.

La figura 4 es un gráfico de la masa acumulada de fármaco liberado como una función del tiempo para la realización descrita en el ejemplo 1.

La figura 5 ilustra otra realización de la presente invención. Una carcasa (26) incluye una construcción de elución terapéutica de la presente invención con un medio para fijar la carcasa (26) al tejido, tal como un tornillo de fijación al tejido (28). Dependiendo de la aplicación, la carcasa (26) puede estar unida a una región de tejido o ubicación anatómica tal como un apéndice auricular izquierdo (30). La unión puede ser permanente o semipermanente en el caso de que la carcasa (26) se elimine posteriormente y opcionalmente sea intercambiada.

La carcasa (26) se puede incorporar en la realización descrita en el ejemplo 1. La carcasa (26) puede estar hecha de materiales metálicos o poliméricos. La carcasa (26) es sólida, hueca, o incluye características tales como perforaciones (32) como se ilustra en la figura 7.

En una realización, tanto una carcasa (26) y el tornillo de fijación al tejido (28) están hechos de materiales que son bioabsorbibles. En una realización, toda la carcasa (26) es un material bioabsorbible sólido que tiene con una composición, agente o compuesto terapéutico incorporado en el mismo. Con el tiempo, todo el implante de la carcasa será hidrolizado, o disuelto de otra manera, mientras se eluye el agente terapéutico. En aún otra realización, la composición, agente o compuesto terapéutico incorporado dentro del material bioabsorbible puede variar tanto en composición y concentración. Por ejemplo, la carcasa (26) puede estar construida de tal manera que la dosis inicial eluida de la composición, agente o compuesto terapéutico puede ser muy alta, con la potencia cayendo a lo largo del tiempo en función de la variable de bioabsorción producida mediante el uso de materiales de diversa bioabsorbibilidad. En una realización, dicha elución variable puede ser utilizada por la construcción de una carcasa (26) con múltiples capas de materiales bioabsorbibles con carga terapéutica, teniendo cada capa una concentración terapéutica diferente o teniendo cada capa una velocidad diferente de bioabsorbibilidad o una combinación de ambas.

Las tasas de elución también se pueden variar mediante la modificación de la carcasa (26). Por ejemplo, la carcasa (26) puede incluir perforaciones (32) como se ilustra en la figura 7. Las perforaciones (32) permiten la elución desde las regiones interiores de la carcasa (26) o aumentar el área de superficie de la carcasa (26). En una realización, las tasas de elución pueden ser controladas envolviendo o encerrando una carcasa (26) dentro de un material de recubrimiento poroso o semipermeable (34) como se ilustra en la figura 7. Un material de politetrafluoroetileno expandido poroso exhibe biocompatibilidad e inercia química sustancial. Un material de politetrafluoroetileno expandido poroso para el material de sobreenvoltura o recubrimiento es un material preferido.

En algunas situaciones, puede ser necesario recuperar o reemplazar una realización implantada de la presente invención. La recuperación se puede lograr con una herramienta de agarre. En una realización, se utiliza fijación magnética para recuperar o reemplazar un dispositivo implantado (véase, por ejemplo, la figura 6). Imanes (36) pueden ser incorporados dentro o en la superficie de la carcasa (26) y el catéter asociado (38). Los imanes (36) están configurados para ejercer una fuerza de atracción entre los imanes. Una vez que se ha establecido una suficiente atracción magnética, se puede efectuar la captura *in situ* y el movimiento de la carcasa (26). Se puede utilizar una funda (40) en la presente invención. La funda (40) se hace avanzar sobre una carcasa (26) y todo el sistema gira para provocar la liberación del tornillo de fijación al tejido (28) y la extracción del sitio de implante.

Las realizaciones de la presente invención pueden ser configuradas para una variedad de propósitos, incluyendo puntas de elución terapéutica para un marcapasos cardíaco o desfibrilación cardioversor intracardíaco (ICD), o cables de neuroestimulación; u otros dispositivos terapéuticos de elución para la colocación en la proximidad de otros tejidos del cuerpo. Una vez colocado en el lugar deseado por medios de intervención o quirúrgicos y encerrado por el tejido o fijado al tejido con un ancla, la invención puede ser de valor terapéutico al entregar local o sistémicamente un medicamento. Aunque se describe el apéndice auricular izquierdo (30) como sitio de implantación en el presente documento, se debe apreciar que la presente invención puede ser aplicable a una variedad de otras aplicaciones, tales como el hígado, riñón, cerebro, o el sistema vascular periférico. Por consiguiente, el uso de la presente invención no tiene por qué estar limitado al sistema cardiovascular. Por ejemplo, se contemplan realizaciones para la implantación dentro de una cavidad sinusal y cargadas con un antihistamínico o de otro agente de alivio de los síntomas de alergia.

La figura 8A ilustra una realización de la presente invención. Haciendo referencia a la figura 8A, la construcción de liberación terapéutica (40) está compuesta de un material biocompatible, por ejemplo una película de recubrimiento (10), una "capa de recubrimiento" o material impermeable (12), y una abertura (42) que se extiende a través de material impermeable (12). La construcción de liberación terapéutica (40) se puede construir para ser de cualquier dimensión, pero podría ser construida para tener una longitud de aproximadamente 2 cm con una anchura de aproximadamente 0,8 cm. La capa de recubrimiento (12) puede ser de cualquier espesor. Un espesor de aproximadamente 0,01 mm puede ser utilizado. Aunque se muestra como toda rodeada de película de recubrimiento (10), la capa de recubrimiento (12) puede rodear sólo una porción de la película de recubrimiento (10). La película de recubrimiento (10) puede ser de cualquier espesor. Un espesor de 0,5 mm puede ser utilizado. La abertura (42) puede estar formada evitando cubrir una porción de la película de recubrimiento (10) o cortando a través de capa de recubrimiento (12) por medios conocidos en la técnica. La abertura (42) puede actuar como una barrera de difusión para modular la liberación adicional proporcionando una cubierta de material permeable sobre la abertura. La abertura (42) puede ser de cualquier dimensión y forma. Una abertura (42) con la forma de un círculo y el diámetro de aproximadamente 1 mm puede ser utilizada. Más de una abertura puede ser utilizada. La abertura (42) se puede colocar en cualquier lugar a través del material impermeable (12).

La velocidad a la que los agentes terapéuticos son liberados de la construcción terapéutica de liberación (40) variará si la cantidad o las dimensiones de la película recubierta (10) varían, o el tamaño o la posición de abertura (42) se alteran.

Se entenderá que en lugar de utilizar película de recubrimiento (10) una composición, agente o compuesto terapéutica, incluyendo uno incorporado en una matriz, por ejemplo un polímero, también podría ser utilizado en realizaciones de la presente invención.

Esta realización también se ilustra en la figura 8B como una sección transversal tomada en la línea "A" en la figura 8A mostrando la película de recubrimiento (10) y el material de capa de recubrimiento (12) y la abertura (42).

En la práctica, la realización ilustrada en las figuras 8A-8B es una construcción o material de liberación terapéutica (40) que se puede aplicar a una variedad de dispositivos médicos o utilizarse in vivo para la entrega de una composición, agente, o compuesto terapéutico como se discutió previamente. Si se aplica a un dispositivo médico, la colocación de la abertura (42) puede ser manipulada para estar en contacto con el tejido y/o fluido. Una vez en contacto con el tejido y/o fluido, la composición, agente o compuesto terapéutico (no mostrado) contenido dentro de la película de recubrimiento (10) se eluye preferentemente a partir de aquellas partes de la construcción (40) que no están cubiertas por el material de la capa de recubrimiento (12). En esta realización, por ejemplo, la composición, agente o compuesto terapéutico se eluye o sale de otra manera de la invención desde la abertura ilustrada (42). La composición, agente o compuesto terapéutico en la película de recubrimiento (10) puede difundir, o migrar de otro modo, a través de porciones de la película de recubrimiento (10) cubiertas por el material de la capa de recubrimiento (12) y salir de la invención a partir de áreas descubiertas y expuestas de la película de recubrimiento (10).

Las figuras 9A y 9B ilustran una realización de la presente invención con la figura 9B siendo una sección transversal tomada en la línea "B" en la figura 9A. Haciendo referencia a las figuras 9A y 9B, la construcción terapéutica de liberación (50) se construye como se describe para la realización en las figuras 8A y 8B con una película de recubrimiento (10), una "capa de recubrimiento" o material impermeable (12), y una abertura (42) que se extiende a través del material impermeable (12). Un material de barrera (52) que puede ser impermeable o semipermeable para la composición, agente o compuesto terapéutico particular incorporado en la película de recubrimiento (10) está dispuesto dentro de película de recubrimiento (10). La altura del material de barrera (52) se muestra en la figura 9B como una ampliación de la distancia vertical total entre las capas de cobertura (12), pero puede estar dimensionado para extenderse sólo una porción de esta distancia. La anchura del material de barrera (52) se puede variar también, al igual que el número de barreras (52).

En la figura 9A (con capa de recubrimiento superior (12) eliminada para mayor claridad), se muestra que el material de barrera (52) se extiende desde un borde de la película de recubrimiento (10) hacia un segundo borde y que termina a cierta distancia de dicho segundo borde. Esta distancia sola o en combinación con el número o dimensiones de los materiales de barrera (52) puede ser variada y se puede utilizar para adaptar la trayectoria de

transporte o elución de agentes terapéuticos a través película de recubrimiento (10) como se representa por un pasaje de una molécula teórica como se ilustra en la figura 9a como una línea de puntos con una flecha que indica la salida en la abertura (42). La alteración de esta vía de elución en cualquier forma puede alterar la velocidad de elución de la composición, agente o compuesto terapéutico. Las vías de elución también se pueden alterar variando la orientación del material de barrera (52) como se ilustra adicionalmente en las figuras 10-12.

En la práctica, la realización ilustrada en la figura 9A-9B se puede usar in vivo para la entrega de la composición, agente, o compuesto terapéutico o aplicarse a un sustrato, por ejemplo un dispositivo médico como se indicó anteriormente.

La figura 10 ilustra una realización de la presente invención en la que el material de barrera (52) ha sido posicionado de la línea de centro de la construcción de liberación terapéutica (60) y que se extiende una distancia longitudinal desde un borde de la película recubierta (10). La barrera (52) también puede ser colocada en un lugar alejado de dicho borde. Cualquier orientación del material de barrera (52) puede ser empleada. Un material de barrera (52) que tiene una orientación de un ángulo que no es nulo de la línea de centro longitudinal podría ser utilizado. Una orientación de alrededor de cinco grados también puede ser utilizada. Como se describió anteriormente, cualquier longitud de material de barrera (52) puede ser utilizada. Una longitud de material de barrera (52) dejando aproximadamente un espacio de 1 mm entre el extremo del material de barrera (52) y el borde de la película de recubrimiento (10) también puede ser utilizada.

Dependiendo de la forma, las dimensiones y ubicación de los materiales de barrera (52), aquellas porciones de la película de recubrimiento (10) separadas por barreras (52) pueden actuar como reservorios de compuestos terapéuticos mezcladas o incorporarse de otro modo con la película de recubrimiento (10). Generalmente, cuanto mayor sea el volumen de las porciones separadas de película de recubrimiento (10) es más probable que esas porciones sirvan como reservorios. Cuando funcionan como reservorios, los volúmenes de película de recubrimiento pueden contener diferentes compuestos terapéuticos. Por ejemplo en la figura 10, la porción de película de recubrimiento (10) por encima de la barrera (52) y la abertura próxima (42) podría contener un anti-trombogénico terapéutico y la porción inferior de la película de recubrimiento (10) situada debajo de la barrera (52) podría contener un anti-inflamatorio. En uso, la construcción de liberación terapéutica (60) podría ser colocada próxima a una oclusión vascular con elución del terapéutico anti-trombogénico, que se encuentra más cercano abertura (42), eluyendo primero para disolver la oclusión y eluyendo posteriormente el anti-inflamatorio para disminuir la inflamación en el sitio de la lesión.

La figura 11 ilustra una realización de la presente invención. La figura 11 muestra la construcción de liberación de terapéuticos (70) como se describe anteriormente, pero con materiales de barrera (52) posicionados perpendiculares a la línea central longitudinal de la construcción (70) y más juntos que los que se muestran en las figuras 9A y 9B. Esta realización ilustra una vía de elución que tiene estos atributos: esta realización proporciona una porción de compuesto terapéutico en estrecha proximidad al orificio sin barreras para una liberación por estallido seguido de un tiempo de liberación más largo para la mayoría de compuesto terapéutico contenido más allá de las barreras. Las tres barreras ilustradas en la figura 11 extienden en gran medida el pasaje para que el compuesto terapéutico viaje. Mover las barreras más cerca del orificio reducirá la liberación por estallido del compuesto terapéutico y resulta en que más compuesto terapéutico se libera más tarde en el tiempo. Tener las barreras relativamente próximas entre sí resulta en una pequeña cantidad de compuesto terapéutico entre las barreras creando efectivamente dos depósitos. Espaciarlas más separadas puede crear un sistema de cuatro depósitos como se ilustra en la figura 9A.

La figura 12 ilustra una realización de la presente invención. La figura 12 muestra la construcción de liberación terapéutica (80) como se describió anteriormente, pero con los materiales de barrera (52) colocados en paralelo a la línea central longitudinal de la construcción (70) y colocados cerca uno del otro. Esta realización ilustra un pasaje de elución más largo que los que se muestran en las figuras 9 a 11. En esta realización, el compuesto terapéutico se libera durante el mayor período de tiempo, en relación con las otras construcciones. Como se describió anteriormente la cantidad de compuesto terapéutico liberada antes o después se puede adaptar moviendo las barreras más cerca o más lejos del orificio, respectivamente. Espaciar de las barreras más separadas alterará el tamaño de las áreas de la película de recubrimiento (10) que sirve como reservorios del agente terapéutico.

La figura 13 muestra una sección transversal de la construcción de liberación terapéutica (90) como se describió anteriormente, pero se han creado barreras (54) mediante la fusión de una porción de las capas de cobertura opuestas (12) juntas después de la eliminación de la película de recubrimiento (10). Esta construcción se puede lograr mediante el uso de diversos procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la película de recubrimiento (10) puede ser colocada en la capa de recubrimiento (12) que incluye una salida (42). Luego se eliminan porciones deseadas de la película de recubrimiento (10), por ejemplo con un láser. Luego se añaden capas de cobertura (12) a todos los bordes de la construcción de liberación terapéutica (90) y una capa de recubrimiento (12) se añade a la porción superior de la construcción, frente a la capa de recubrimiento (12) con el orificio (42). La construcción (90) se coloca entonces en un troquel que presiona una porción de las capas de cobertura opuestas (12) juntas, fusionándolas para crear una barrera impermeable (54). Además de la presión, la fusión de las porciones de las capas de cobertura (12) juntas puede ser aumentada por la aplicación de calor o adhesivos a las áreas donde la película de recubrimiento (1) ha sido eliminada previamente. Se entenderá que la forma y dimensiones de la barrera

impermeable (54) se pueden variar para lograr el pasaje(s) de elución deseado.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Un copolímero de tetrafluoroetileno/perfluorometilviniléter (TFE/PMVE) como se describe en el documento EP 1545642 B1 se obtuvo en una solución de 0,12% en peso de Fluorinert FC-77 (3M, St Paul, MN). A esta solución se añadió una cantidad apropiada de fosfato sódico de dexametasona (Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo Michigan) para producir una solución de 0.12 wt% del fármaco. La solución se sometió a ultrasonidos para asegurar una mezcla completa.

10 Una cinta de película de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) de aproximadamente 0,01 mm de ancho y 0,8 cm de espesor se utilizó en la fabricación del sistema de liberación del fármaco. Una longitud de cinta de película de ePTFE de aproximadamente 8 cm de largo se montó sobre una hoja plana de papel de aluminio con una sección de cinta adhesiva en cada extremo. La cinta de película de ePTFE fue recubierta por pulverización con la solución de TFE/PMVE y fosfato sódico de dexametasona usando un aerógrafo (conjunto estándar Badger, modelo 350 (Badger Aire Brush Co., Franklin Park, IL) ajustado a 220 kPa de presión de aire de calibre. Se llevó a cabo un revestimiento por pulverización durante 2-3 minutos, el revestimiento se dejó secar al aire, y la película recubierta luego se revistió de nuevo. Esto se continuó hasta que la masa añadida de recubrimiento a la cinta era de aproximadamente 1 mg por 1 cm de longitud. El lado opuesto de la cinta de la película se dejó sin recubrir.

20 Se obtuvo una longitud de 3 cm de un tubo metálico de diámetro exterior de 1,50 mm. Una fina capa de una película de material compuesto sustancialmente no poroso incluyendo politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) con una capa adhesiva térmica de etileno fluoroetileno perfluoride en un lado se aplicó al tubo extendiéndose aproximadamente 0,8 cm hacia atrás desde la punta de un extremo. Esta construcción se utilizó como una punta de cable de marcapasos cardíaco modelo. El final de un segmento de la cinta de película de recubrimiento de 0,8 cm de ancho y 2 cm de longitud se adjuntó a la circunferencia exterior del tubo, con el lado recubierto de la droga hacia el tubo, en su extremo utilizando un adhesivo de silicona (MED-137, NuSil Technology, Carpinteria CA) y se dejó curar completamente. Después del curado, se usó una espátula para extender una capa delgada de adhesivo de silicona en la cara revestida de la cinta revestida, y la cinta se envolvió con el lado recubierto hacia el tubo. A continuación, la cinta recubierta envuelta se cubrió en una porción de su superficie exterior con silicona aplicada con una espátula, si bien no se recubrió una tira delgada de aproximadamente 1 mm o menos de ancho adyacente a la abertura del tubo de metal envuelto de cinta revestida. La construcción se dejó curar durante la noche.

30 Construcciones hechas de este modo poseían una carga de fármaco teórica de aproximadamente 2 mg y se ensayaron para la determinación de la liberación del fármaco. Una construcción se colocó en un vial que contenía 3 ml de PBS y se mantuvo en una incubadora a 37 grados. Las muestras de 3 ml fueron tomadas en varios puntos de tiempo y el vial se repuso con PBS fresco para mantener el volumen a 3 ml. La concentración de fármaco se midió en un espectrofotómetro de UV a 242 nm. El gráfico mostrado en la figura 4 demuestra un tiempo de elución extendida para el fármaco de fosfato sódico de dexametasona.

35

REIVINDICACIONES

1. Un material de película recubierto de liberación terapéutica, que comprende:

5 un primer material polimérico biocompatible que tiene al menos una superficie y un agente terapéutico liberable incorporado en al menos una porción del mismo; y

10 una capa de recubrimiento que comprende un segundo material polimérico biocompatible impermeable a dicho agente terapéutico que cubre sustancialmente toda dicha al menos una superficie, estando configurado el material de liberación terapéutica de tal manera que el agente terapéutico puede ser eluido preferentemente de aquellas porciones de la al menos una superficie no cubiertas por la capa de recubrimiento.

2. El material de liberación terapéutica de la reivindicación 1, en el que el primer material polimérico biocompatible es un material poroso y el agente terapéutico es mezclado de forma liberable con un copolímero fluoropolimérico biocompatible y es incorporado en los poros de dicho material polimérico biocompatible poroso; y en el que

el segundo material polimérico biocompatible de la capa de recubrimiento es un material no poroso.

15 3. El material de liberación terapéutica según la reivindicación 1, en el que el primer material polimérico biocompatible es en forma de una película.

4. El material de liberación terapéutica de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que en aquellas porciones de la al menos una superficie no cubierta por la capa de recubrimiento están provistas de al menos una abertura en dicha capa de recubrimiento.

20 5. El material de liberación terapéutica de la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, que comprende además un material de sustrato subyacente a dicho material de liberación terapéutica.

6. El material de liberación terapéutica de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que dicho primer material polimérico biocompatible comprende una composición de polímero fluorado, tal como un politetrafluoroetileno poroso.

25 7. El material de liberación terapéutica de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que dicho segundo material polimérico biocompatible es una composición de silicona.

8. El material de liberación terapéutica de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que dicho agente terapéutico es fosfato sódico de dexametasona.

30 9. El material de liberación terapéutica de la reivindicación 3, que comprende además un material de sustrato subyacente a dicho material de liberación terapéutica, tal como al menos una porción de un cable de marcapasos cardíaco, y opcionalmente

en el que dicho material de liberación terapéutica es envuelto al menos una vez alrededor de dicho material de sustrato, tal como siendo envuelto en una configuración en espiral.

35 10. El material de liberación terapéutica según cualquier reivindicación anterior, en el que el primer material polimérico biocompatible comprende material de barrera impermeable o semipermeable al agente terapéutico particular a fin de formar pasajes de elución en el primer material polimérico biocompatible.

11. El material de liberación terapéutica según cualquier reivindicación anterior, en el que un pasaje de elución se extiende a lo largo de al menos una porción de la superficie.

12. Un cable eléctricamente conductor, que comprende:

40 un elemento de cable que tiene un extremo proximal y un extremo distal;
un conector eléctricamente conductor en dicho extremo proximal;
un electrodo situado en dicho extremo distal;
al menos un elemento eléctricamente conductor que conecta dicho conector a dicho electrodo; y
al menos una porción de dicho elemento de cable cubierta con un material de liberación terapéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

45 13. El cable de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cable es un cable de marcapasos cardíaco, siendo el elemento de cable un elemento de cable de marcapasos cardíaco.

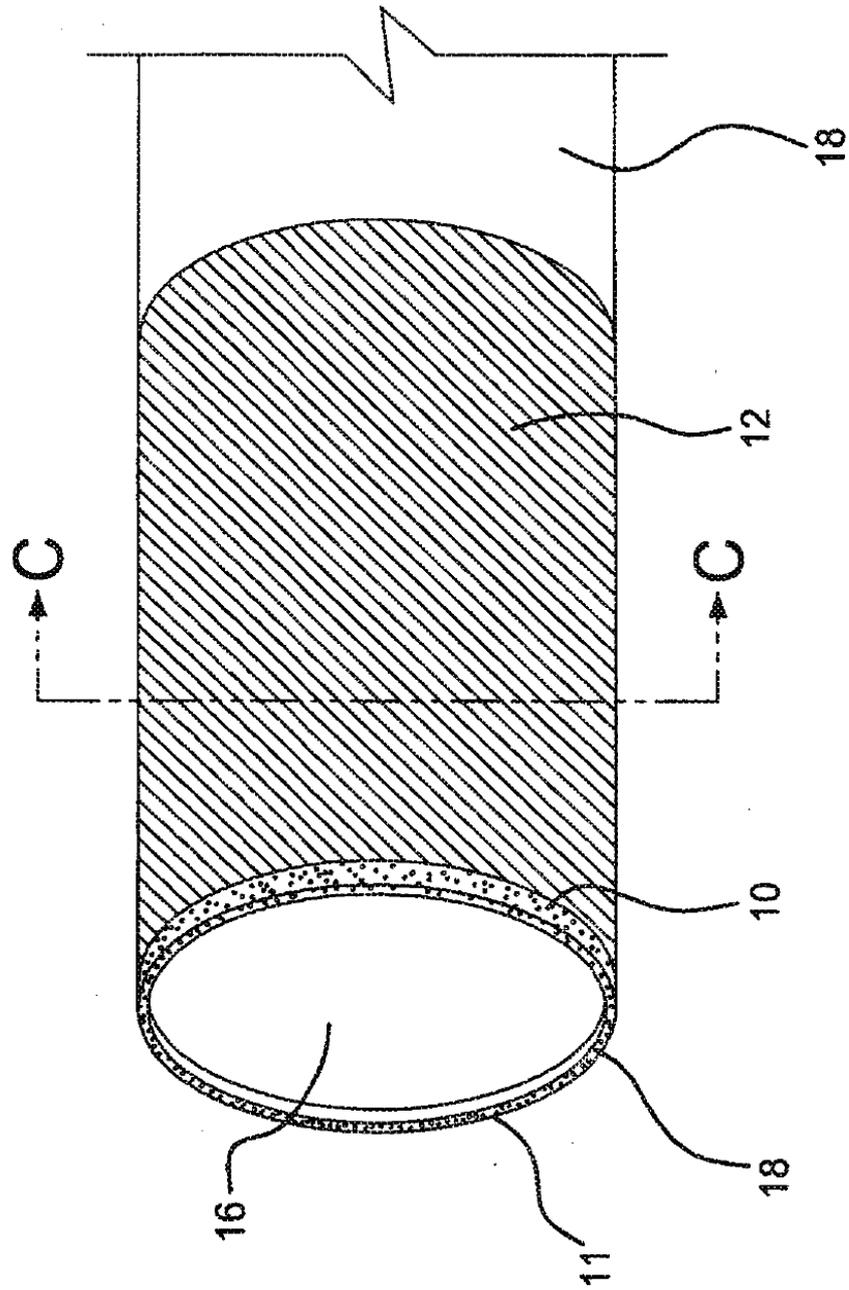


FIG. 1

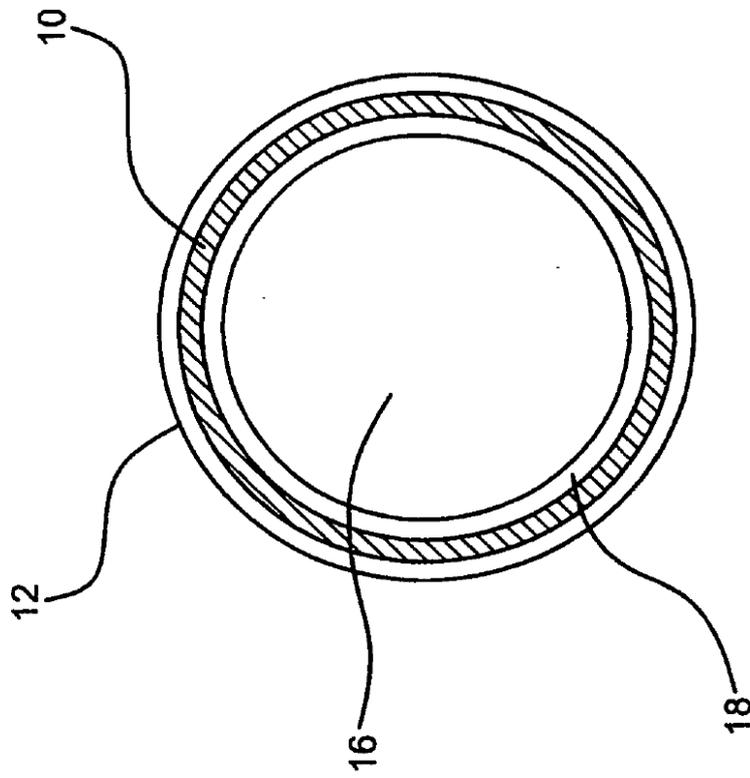


FIG. 1A

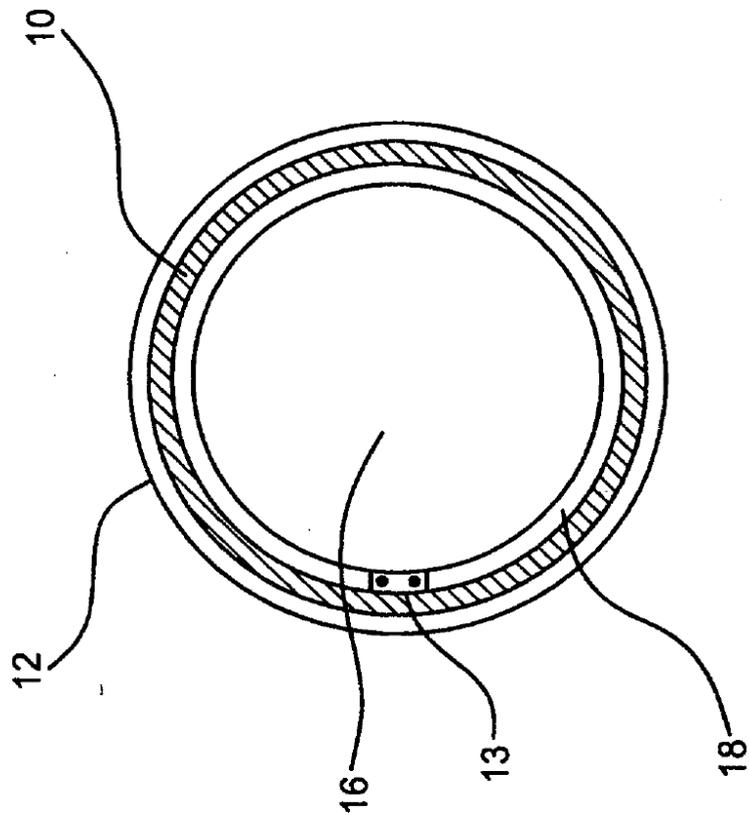


FIG. 2A

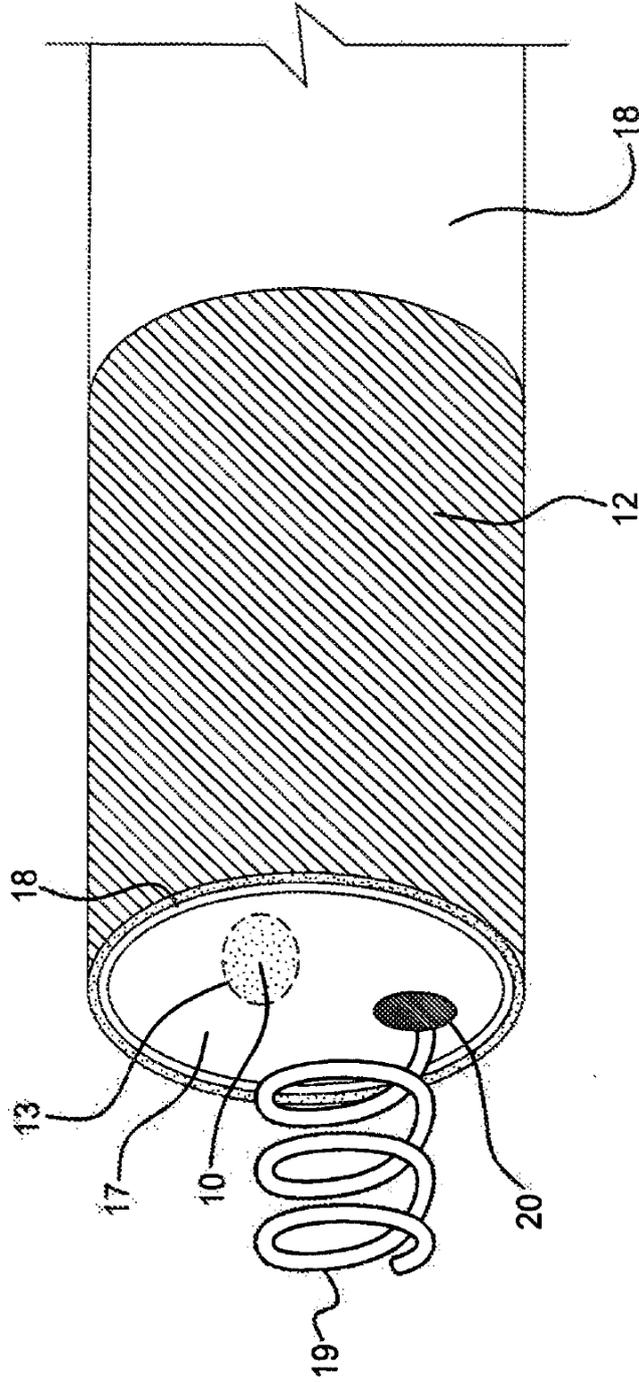


FIG. 3

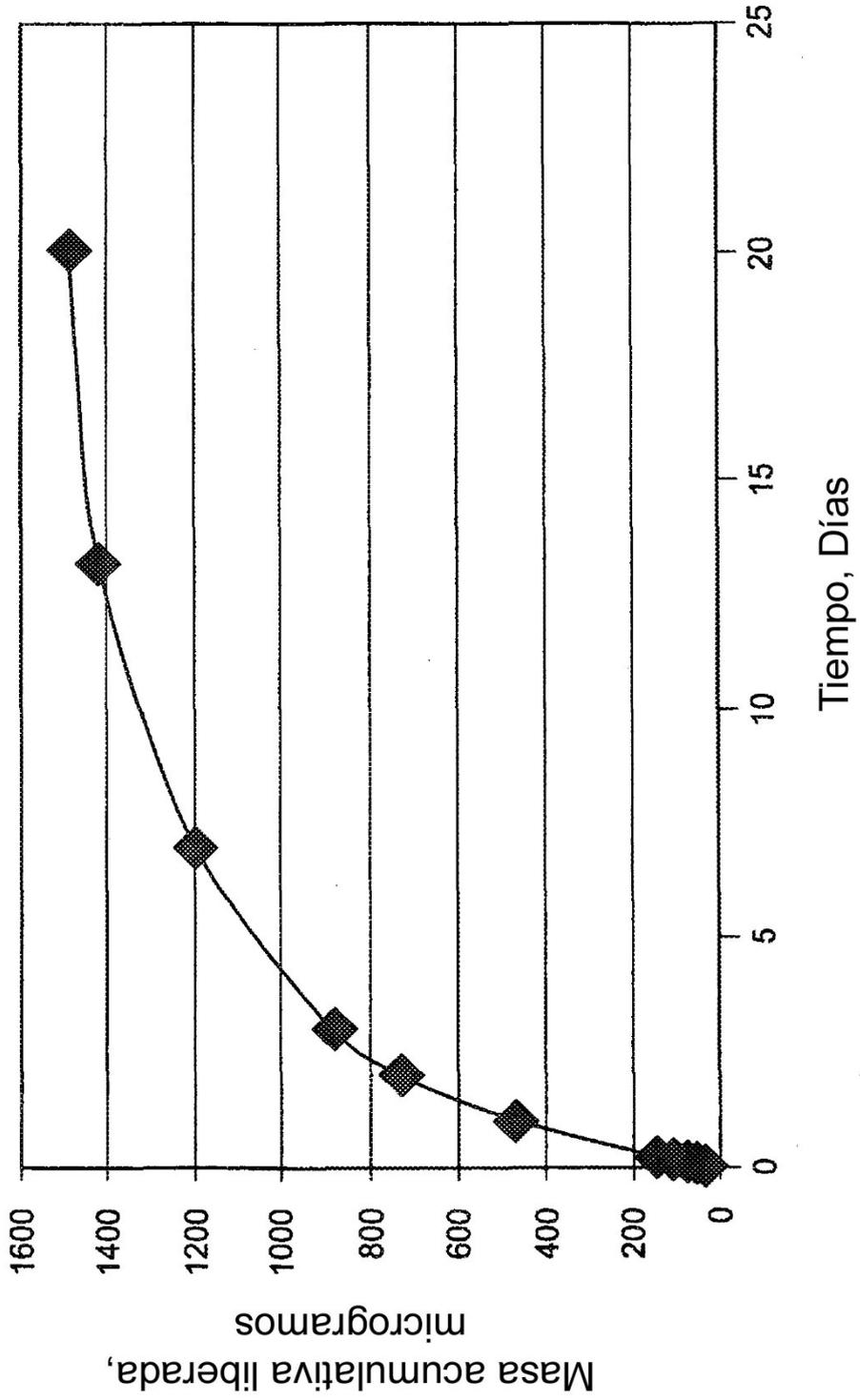


FIG. 4

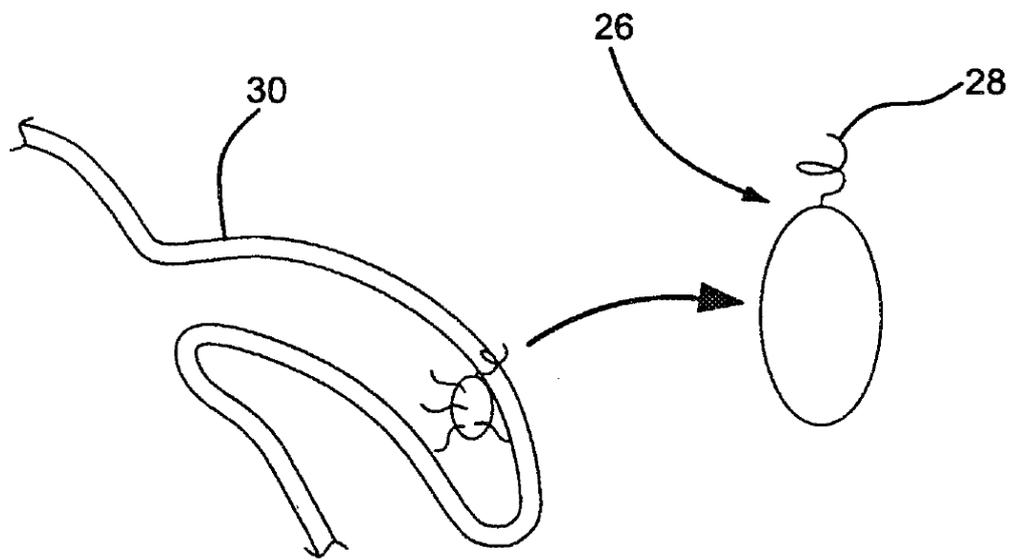


FIG. 5

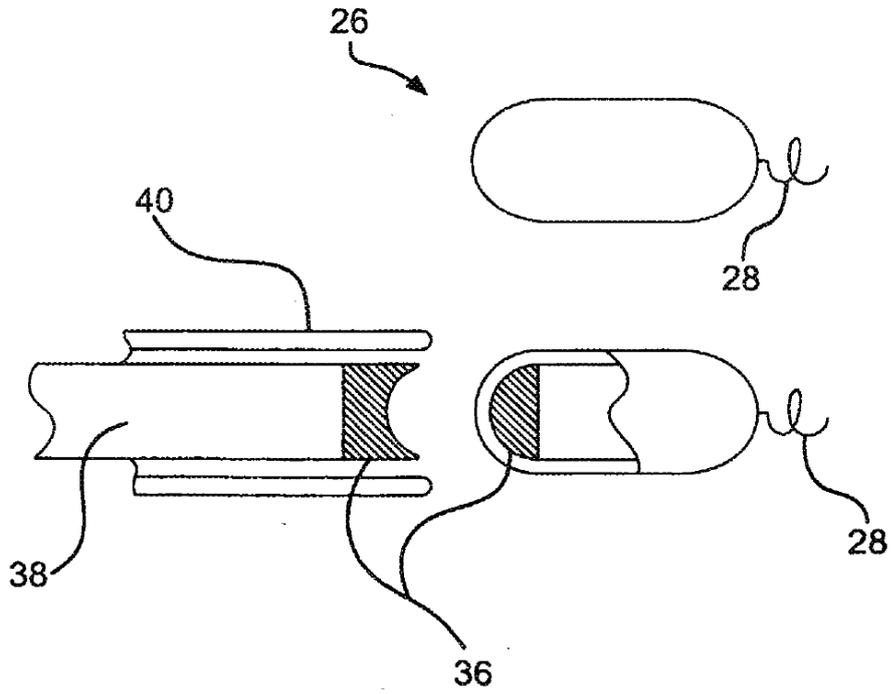


FIG. 6

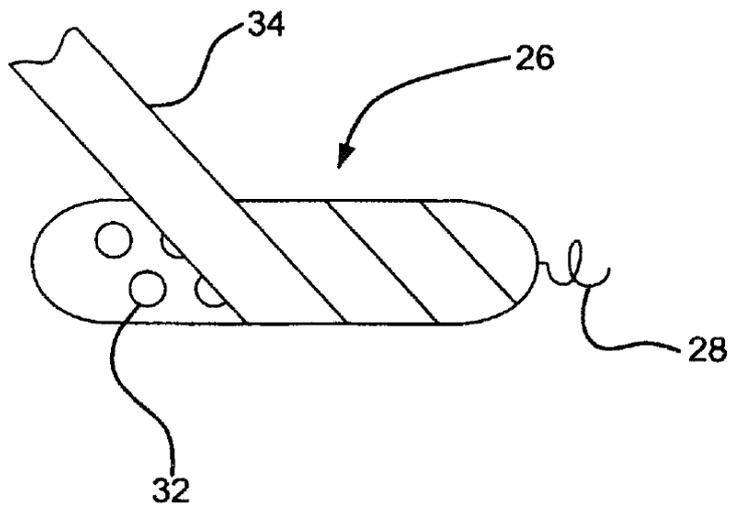


FIG. 7

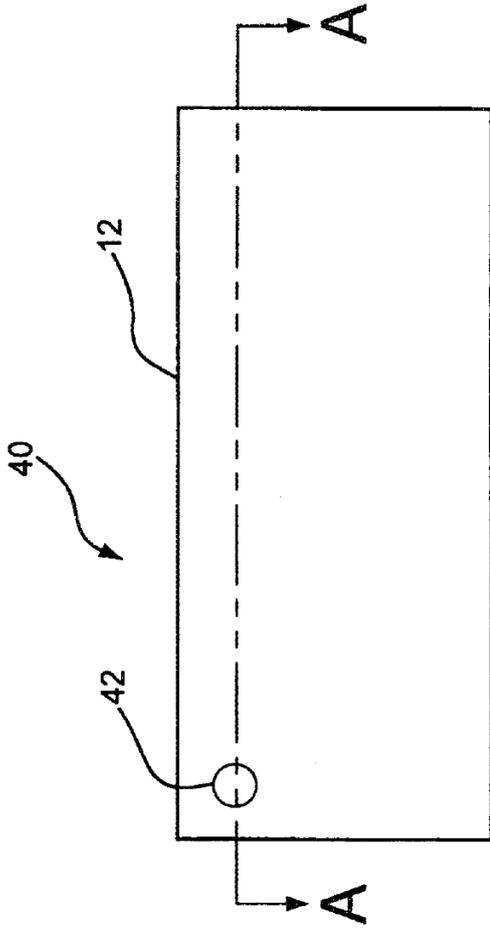


FIG. 8A

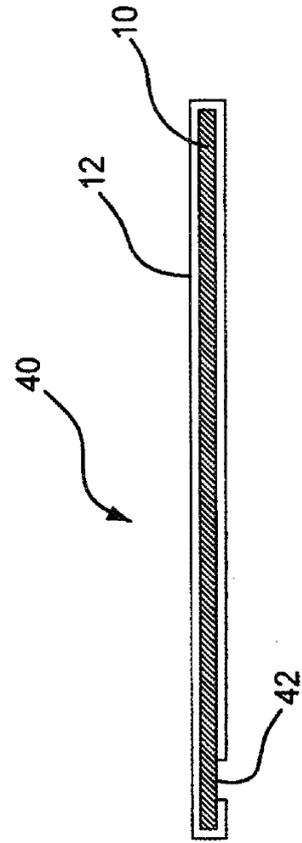
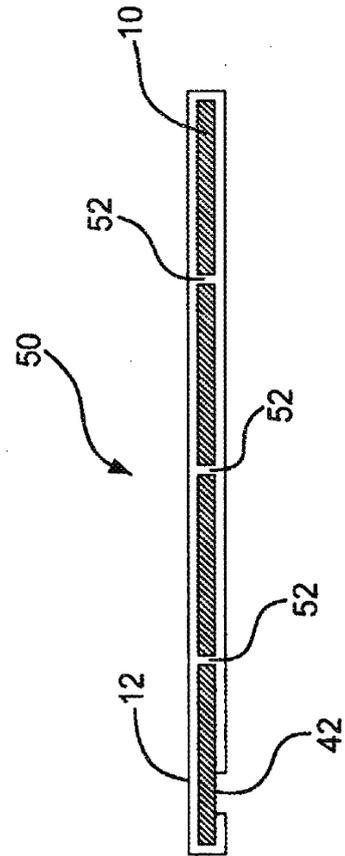
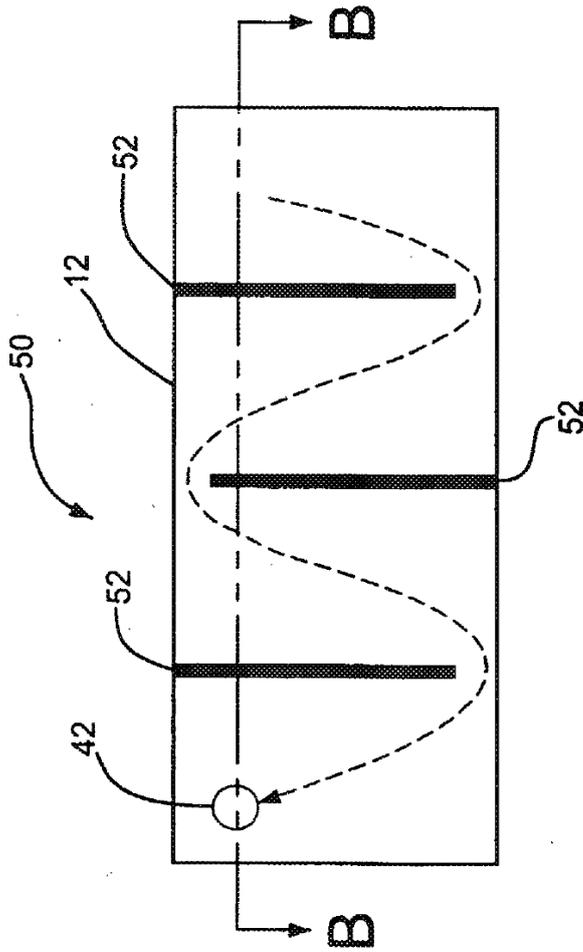


FIG. 8B



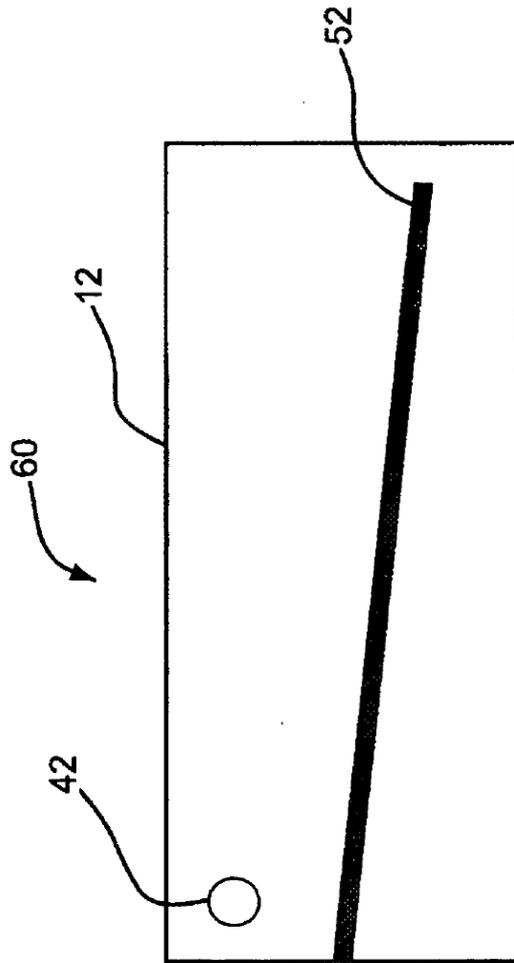


FIG. 10

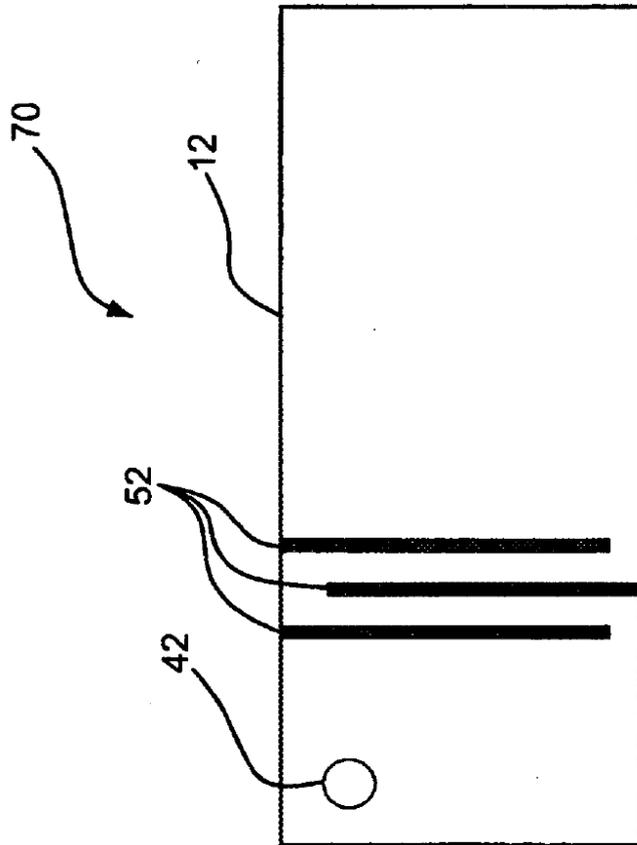


FIG. 11

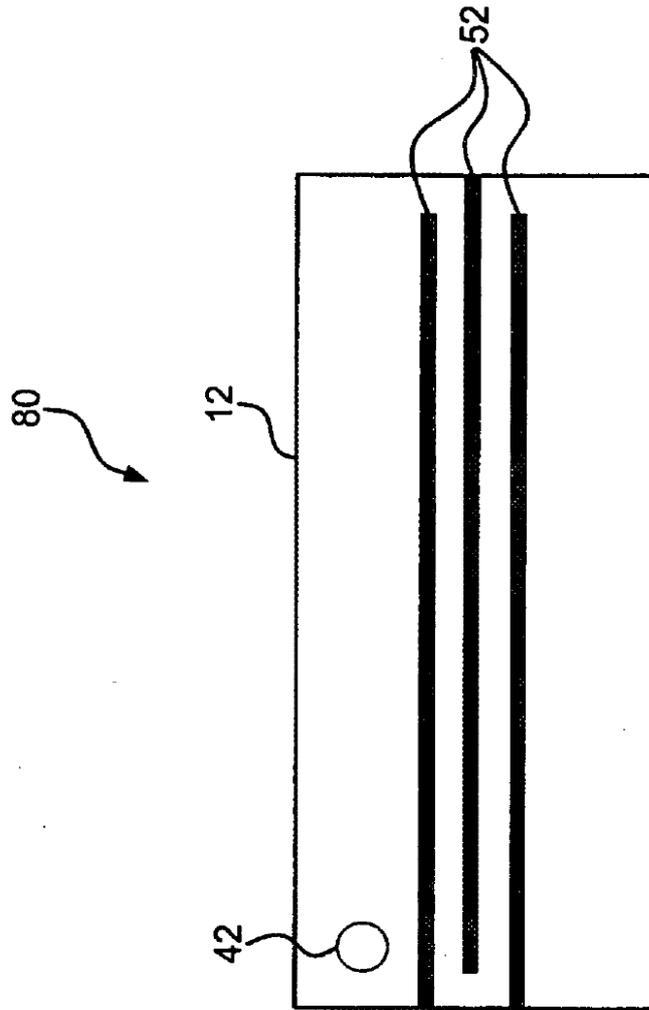


FIG. 12

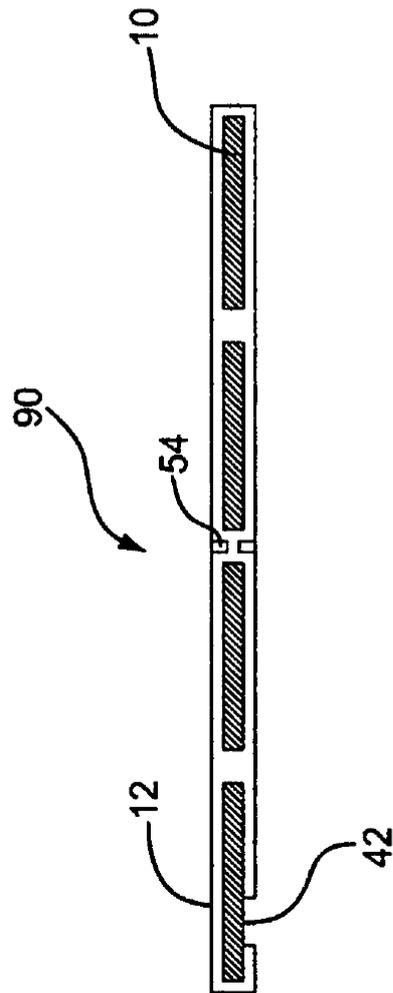


FIG. 13