

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 807**

51 Int. Cl.:

A61L 27/16 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61F 2/06 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2000 E 10184299 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2301592**

54 Título: **Injerto para suministro de fármacos de PTFE expandido**

30 Prioridad:

20.01.2000 US 488625

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

12.11.2015

73 Titular/es:

**BARD PERIPHERAL VASCULAR, INC. (100.0%)
1415 West 3rd Street, Suite 109 P.O. Box 1740
Tempe, AZ 85280-1740, US**

72 Inventor/es:

CALCOTE, ROBERT W.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 550 807 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

Injerto para suministro de fármacos de PTFE expandido

5 Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a dispositivos médicos, y más particularmente, a un injerto basado en politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) para suministrar un agente a un conducto de tejido natural, por ejemplo, un vaso sanguíneo.

2. Descripción de la Técnica Relacionada

15 Proporcionar el suministro directo y frecuente de agentes bioactivos a un conducto de tejido natural se ha convertido en una necesidad para muchos tratamientos médicos tales como los que requieren una administración intravenosa frecuente de fármacos. Para satisfacer esta necesidad, se han usado muchos tipos de dispositivos incluyendo estents e injertos vasculares para suministrar agentes a conductos de tejido natural.

20 El suministro local es ventajoso ya que la concentración local eficaz de un fármaco suministrado puede ser mucho mayor que la que se conseguiría normalmente mediante la administración sistémica. El suministro de agentes al tejido vascular para prevenir la reestenosis es especialmente útil. La Patente de Estados Unidos N° 5.399.352 de Hanson describe un dispositivo para suministrar una concentración eficaz de un agente terapéutico de forma local en un sitio diana dentro del cuerpo sin producir efectos secundarios sistémicos no deseados. Sin embargo, el
25 dispositivo descrito en esta referencia difiere considerablemente de los injertos vasculares existentes. Sería especialmente ventajoso suministrar fármacos con un dispositivo más similar a los injertos vasculares usados actualmente.

30 Los estents y otros dispositivos existentes están frecuentemente recubiertos con o impregnados con agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades. Se desvela un estent que tiene una cavidad que contiene un agente biológicamente activo en el documento WO 98/23228. Una preocupación relacionada con el uso de estents y dispositivos existentes para el suministro de fármacos es que el suministro de fármacos puede no ser sostenible. Con el tiempo la concentración del fármaco en el estent o en otros dispositivos de suministro similares disminuirá, a
35 través de la inactivación, degradación o dilución del fármaco. Por lo tanto, puede ser necesario reponer o incluso cambiar el agente terapéutico después del implante del dispositivo. Se desvela un estent de suministro de fármaco en el documento US 5891108, en el que puede dejarse un tubo de suministro de fluidos conectado al estent para proveer un fluido al mismo. Además, el documento US 3797485 enseña un dispositivo de suministro de fármaco para administrar fármaco a la circulación sanguínea situando en suministro de fármaco en la superficie adventicia de un vaso sanguíneo intacto. Además, estos dispositivos existentes no son capaces de suministrar fármacos a una luz
40 interna a lo largo de toda la longitud del injerto.

Los injertos vasculares pueden hacerse de politetrafluoroetileno expandido como se conoce a partir de IMPRA, Directions for Use, PTFE Vascular Graft, XP-000945424.

45 Por consiguiente, sería deseable proporcionar un método para realizar un injerto de suministro de fármaco capaz de suministrar un fármaco o cualquier otro agente a la luz interna a lo largo de toda la longitud del injerto, o restringir el suministro a un área finita del injerto de modo que el agente pueda renovarse o alterarse después del implante del injerto. Además, un injerto de suministro de fármaco deseable podría implantarse de la misma manera que los injertos vasculares regulares.

50

Sumario de la invención

De acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, se proporciona un método para realizar injerto de suministro de fármaco de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). La invención puede usarse, por ejemplo, como
55 un injerto vascular que proporciona liberación sostenida de un agente bioactivo o de diagnóstico directamente en la sangre u otra vía para el flujo de fluido. El injerto es capaz de suministrar el agente bioactivo de diagnóstico a la luz interna de un injerto vascular a lo largo de toda su longitud o de restringir el suministro a un área finita del injerto vascular. Diversos injertos de ePTFE que están reforzados mediante un canuto externo se conocen bien en la técnica. Sin embargo, a diferencia de los diseños anteriores que utilizan un canuto sólido para fines de refuerzo, el
60 presente diseño utiliza un tubo hueco como conducto del fármaco. Además, el tubo hueco se comporta en gran medida de forma similar al canuto sólido de bajo perfil existente ya que tiene un diámetro pequeño y puede implantarse fácilmente en el cuerpo. El tubo hueco de la presente invención sirve como soporte espiral y como conducto del fármaco.

65 Se usa un único injerto de ePTFE tubular, que se sabe bien que es extremadamente poroso. Alrededor del injerto se envuelve un tubo hueco de PTFE no poroso de polímero de fluoroetileno (FEP) u otro polímero implantable y se

lamina o se adhiere en su sitio. El tubo hueco puede envolverse de forma helicoidal; como alternativa pueden usarse otras disposiciones (por ejemplo, bucles de extremo a extremo). Antes de que se produzca la envoltura una superficie del tubo hueco se retira mediante corte (por ejemplo, corte con láser), se perfora repetidamente o se le hace porosa de otra manera. Cuando se inyecta un agente tal como un fármaco en el tubo hueco, por ejemplo, desde una bomba de infusión o un puerto de acceso subcutáneo, el fármaco fluye a través del tubo hueco y se filtra a través del corte de la región porosa y se difunde en la superficie externa del injerto de ePTFE. El fármaco se difunde en el injerto donde se mezcla en la sangre fluyendo a su través e influye en los procesos biológicos a lo largo del sistema circulatorio. Dependiendo del fármaco usado y de la configuración exacta del dispositivo, el material dispensado puede tener efecto sistémico o tener un efecto local limitado. Un uso particularmente atractivo del dispositivo es dispensar fármacos para limitar la reestenosis que ocurre frecuentemente debido a la proliferación tisular en el sitio de la anastomosis de un injerto de ePTFE a un vaso sanguíneo.

La invención se beneficia de la bien conocida porosidad de un injerto de ePTFE. La impregnación de injertos de ePTFE con agentes terapéuticos se ha descrito anteriormente. Sin embargo, la presente invención permite que los agentes terapéuticos se renueven o se alteren después del implante del injerto, algo que no es posible con materiales de injerto sencillos impregnados con fármaco.

A los especialistas en la técnica se les proporcionará una compresión más completa del injerto de suministro de fármaco de ePTFE, así como una realización de las ventajas adicionales y los objetivos de la misma, considerando la siguiente descripción detallada de la realización preferida. Se hará referencia a las hojas de dibujos adjuntas que se describirán en primer lugar brevemente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista lateral de un injerto de suministro de fármaco de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Figura 2 es una vista lateral de un tubo hueco de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Figura 3 es una vista de sección transversal del injerto de suministro de fármacos que muestra una porción de corte del tubo hueco de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 4 es una vista de sección transversal del injerto de suministro de fármacos que muestra un tubo hueco poroso de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 5 es una vista lateral de una realización alternativa del injerto de suministro de fármacos de la presente invención.

La Figura 6 es una vista lateral de otra realización alternativa del injerto de suministro de fármacos de la presente invención.

Descripción detallada de la realización preferida

La presente invención satisface la necesidad de un método mejorado para realizar un injerto de suministro de fármacos capaz de suministrar agentes bioactivos, incluyendo fármacos a una luz interna de un injerto, a lo largo de toda su longitud o en un área localizada, mediante el uso de un tubo hueco en la parte externa del injerto. En la descripción detallada a continuación, debe entenderse que se usan números de referencia similares para identificar elementos similares que se ilustran en una o más de las figuras.

En referencia en primer lugar a la Figura 1, se ilustra una vista lateral de un injerto de suministro de fármacos 10 de acuerdo con una realización de la presente invención. El injerto de suministro de fármacos 10 comprende un injerto 2, un tubo hueco 4 y una fuente de fármaco 6. El tubo hueco 4 se envuelve (se dispone en forma espiral) de manera helicoidal alrededor de una superficie abluminal del injerto 2. La fuente de fármacos 6 está conectada a un extremo 14 del tubo hueco 4.

El injerto 2 puede ser un injerto vascular clínico convencional de cualquier forma o tamaño compuesto preferiblemente por PTFE expandido, material que esta compuesto por una red porosa de nodos y fibrillas creada durante el proceso de expansión. Esta red porosa proporciona una pared en parte permeable para el injerto 2. El injerto 2 puede construirse en diversos tamaños para permitir a un cirujano seleccionar el tamaño apropiado para ajustarse a una aplicación vascular particular. Del mismo modo, la porosidad (distancia intermodal) del injerto puede modificarse para afectar a la tasa de liberación del fármaco o agente.

El injerto de suministro de fármacos 10 inyecta un fármaco u otro agente en el orificio del tubo hueco 4 a partir de la fuente de fármaco 6. La fuente de fármaco 6 puede ser cualquiera de diversos sistemas comercial y tecnológicamente disponibles que proporcionan una tasa de suministro de un agente controlada y constante, tales como una mini bomba activada biológicamente que está situada de forma subcutánea o extracorpórea, una bomba mecánica externa o un puerto de acceso. Por ejemplo, un extremo abierto 14 del tubo hueco 4 puede estar conectado mediante un micro catéter a una fuente de fármaco subcutánea o a otra fuente diferente.

El agente suministrado al conducto de tejido natural puede ser cualquier sustancia, incluyendo cualquier fármaco, y el dispositivo puede usarse para el suministro local o sistémico de dicha sustancias para prevenir o tratar diversos

síndromes de enfermedad o para promover o potenciar la actividad deseada dentro del cuerpo. Un agente bioactivo o de diagnóstico puede incluir, por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos, tales como un fármaco, proteína, enzima, anticuerpo u otro agente o células que producen un fármaco, proteína, enzima, anticuerpo u otro agente. El material de diagnóstico puede incluir, por ejemplo, un anticuerpo o antígeno radiomarcado.

5 El conducto de tejido natural en el que se suministra finalmente el agente puede incluir cualquier estructura de un cuerpo que funcione para transportar sustancias e incluye, aunque sin limitación, por ejemplo, vasos sanguíneos del sistema cardiovascular (arterias y venas), el sistema linfático, el tracto intestinal (esófago, estomago, los intestinos delgado y grueso y el colon), el sistema portal del hígado, la vesícula biliar y el conducto biliar, el sistema urinario (vejiga y uretra), el sistema respiratorio (traquea, bronquios y bronquiolos) y conductos y conductillos que conectan órganos endocrinos con otras áreas del cuerpo. El dispositivo de la presente invención puede usarse en cualquier mamífero o en cualquier animal en el que se encuentren conductos de tejido natural. Los requisitos de dosificación y los regímenes de tratamiento adecuados para cualquier agente suministrado pueden determinarse y se modificarán dependiendo del tejido fijado como objetivo para la terapia y del agente particular utilizado.

15 En referencia ahora a la Figura 2, se ilustra una vista lateral del tubo hueco 4 usado en una realización de la presente invención. El tubo hueco 4 puede fabricarse a partir de un tubo de PTFE de pequeño diámetro no expandido o expandido parcialmente o de cualquier otro polímero implantable (por ejemplo, FEP). El tubo hueco 4 puede fabricarse en diámetros muy pequeños (menos de 1 mm) y longitudes grandes (más de 3,05 m (10 pies)) para adaptarse a todos los tamaños de injertos. Mientras que el canuto de la técnica anterior usado solamente para fines de soporte es un filamento sólido, el tubo hueco 4 tiene un orificio para proporcionar el suministro de fluidos al injerto 2. Preferiblemente, el tubo hueco 4 tiene una porción no cortada 16 y una porción parcialmente cortada 12 (o una región porosa y otra menos o no porosa dispuestas formando una circunferencia) que permiten la comunicación entre la luz del tubo hueco 4 y la superficie externa del injerto 2. Como alternativa, la comunicación entre la luz del tubo hueco 4 y la superficie externa del injerto 2 puede conseguirse usando un tubo hueco poroso o un tubo hueco con perforaciones mecánicas o por láser. Aunque el tubo hueco 4, se muestra generalmente de forma cilíndrica, debe entenderse que son posibles diseños alternativos incluyendo un tubo hueco que se estrecha a lo largo de su longitud así como uno que tiene una configuración inclinada o que tiene otras secciones transversales no circulares. Análogamente el injerto puede estrecharse o inclinarse o ser de una forma especial, tal como de manguito, como se conoce en la técnica.

20 En una realización preferida, para fabricar el tubo hueco 4, puede introducirse una longitud especificada de un tubo fabricado a partir de PTFE, FEP o cualquier otro polímero implantable en un mandril para fijar el tubo de forma rígida. El tubo introducido puede colocarse en un dispositivo de corte en el que se corta una porción definida del tubo en dirección longitudinal. Puede crearse una sección en forma de C "de medio tubo" semicircular 12 en el centro del tubo para crear el tubo hueco 4. El dispositivo de corte puede comprender un dispositivo de corte por LÁSER. Como alternativa, el tubo puede perforarse repetidas veces o hacerse poroso de otra manera para permitir la liberación del agente en el ePTFE del injerto. Un extremo 18 del tubo hueco 4 puede sellarse mecánicamente, por ejemplo mediante un precinto autobloqueo o mediante un proceso de calentamiento para finalizar la luz. El extremo finalizado 18 también puede sellarse mediante silicio u otro material de auto sellado que pueda servir ventajosamente como un puerto básico para infundir un agente a través, por ejemplo de una jeringa.

25 En referencia ahora a la Figura 3, se ilustra una vista de sección transversal del injerto de suministro de fármacos que muestra una porción de corte del tubo hueco de acuerdo con una realización de la presente invención. El tubo hueco 4 se enrolla en espiral alrededor del injerto 2. Durante el proceso de formación de la espiral, una porción cortada 12 del tubo hueco 4 se lamina y se fija contra la superficie externa del injerto 2, creando una superficie de flujo externo de fármaco que comunica con la luz externa del injerto 2. Como alternativa, la Figura 4 muestra una vista de sección transversal de injerto de suministro de fármacos que muestra un tubo hueco poroso 24 de acuerdo con una realización alternativa de la presente invención. El tubo hueco poroso 24 comprende perforaciones o poros 22 a través de los cuales se dispensa un agente o fármaco sobre y dentro del injerto 2. El agente o fármaco se distribuye uniformemente y se difunde en el injerto a través de los intersticios de un área de infusión del agente 8. La tasa a la que el fármaco u otro agente penetra en la pared porosa del injerto 2 se determina mediante varios factores, incluyendo el tamaño y la cantidad de los poros y el tamaño de la molécula del fármaco. El injerto 2 es capaz de suministrar fármacos o cualquier otro agente a la luz interna a lo largo de toda la longitud del injerto 2 o de restringir el suministro a un área finita del injerto 2. Además, debe entenderse que la separación del tubo hueco 4 a lo largo del injerto 2 puede modificarse para concentrar dosificaciones en algunas áreas de necesidad. Además, la formación de la espiral del tubo hueco 4 alrededor del injerto 2, como se muestra en la Figura 1, podría combinarse con un canuto de soporte tradicional formado en espiral alrededor del injerto 2 para un soporte adicional.

30 Volviendo ahora a la Figura 5, se muestra una realización alternativa de la presente invención. El injerto de suministro de fármacos 30 incluye el injerto 32 y el tubo hueco 34. En esta realización, el tubo hueco 34 se dispone de forma longitudinal a lo largo del injerto 32, en lugar de envuelto a su alrededor como en la Figura 1. El tubo hueco 34 se dispone de manera similar a una serpiente, de forma longitudinal a lo largo de la parte externa del injerto 32, y está conectada a la fuente de fármacos 6 en un extremo. Las bandas dispuestas de forma longitudinal del tubo hueco 34 serpentean de vuelta en los extremos del injerto de modo que se emplea una única pieza continua de tubo hueco. En una segunda realización alternativa que se ilustra en la Figura 6, el tubo hueco 44 se dispone de forma

longitudinal a lo largo de un injerto 42 en una configuración ligeramente diferente para formar un injerto de suministro de fármacos 40. En esta realización, el tubo hueco dispuesto de forma longitudinal 44 está conectado a colectores de distribución 46 y 48 en cada extremo. El colector de distribución 46, situado en un extremo proximal del injerto 42 se dispone en forma de circunferencia alrededor del injerto 42 y también esta conectado a la fuente de fármacos 6. El colector de distribución 48 situado en un extremo distal del injerto 42 se dispone en forma de circunferencia alrededor del injerto 42 en un bucle cerrado. El fármaco proporcionado por la fuente de fármacos 6 hacia el colector de distribución 46 donde se distribuye al tubo hueco 44 colocado de forma longitudinal, fluye a través del tubo hueco 42 y a lo largo del colector de distribución 48, distribuyéndose al injerto 42 mediante uno de los métodos mencionados anteriormente mostrados en las Figuras 2-4. Debe entenderse que en las dos realizaciones que se muestran en las Figuras 5 y 6, el tubo hueco puede separarse de forma equidistante o variada dependiendo de la aplicación requerida.

El tubo hueco colocado en espiral o en forma longitudinal se sinteriza con el injerto para adherir el tubo hueco al injerto de la misma manera que los injertos convencionales existentes, adhiriendo la porción 12 cortada (en forma de C) y la porción del tubo hueco no cortada 16 como se muestra en la Figura 3 o el tubo hueco poroso 24 como se muestra en la Figura 4, por toda la longitud del injerto 2. Como alternativa, puede usarse cualquiera de varios agentes adhesivos conocidos para unir el tubo hueco. Además, el tubo hueco puede producirse a partir de un material plástico tal como polipropileno, que puede adherirse al injerto mediante un proceso de fusión parcial. De este modo, el diseño puede usar los tubos huecos de perfil bajo existentes sobre injertos existentes, por ejemplo injertos IMPRAFLEX[®], fabricados por IMPRA (Tempe, Arizona) una filial de C.R. Bard, Inc., y puede implantarse de la misma manera que los injertos vasculares existentes usados regularmente.

Los dispositivos de la presente invención pueden funcionar como injertos vasculares mejorados de modo que el agente o fármaco a suministrar prevenga o trate complicaciones asociadas con la colocación de injertos vasculares convencionales, incluyendo aunque sin limitación depósito de plaquetas, coagulación, trombosis, hiperplasia de la neoíntima y fibrosis. Un uso particularmente atractivo del injerto de suministro de fármacos sería dispensar fármacos o cualquier otro agente para limitar la estenosis que se produce frecuentemente en el sitio de anastomosis de un injerto de ePTFE con un vaso sanguíneo. Los ejemplos de agentes que previenen la reestenosis de un vaso sanguíneo incluyen, aunque sin limitación un factor de crecimiento, un inhibidor del factor de crecimiento, un antagonista al receptor del factor de crecimiento, un represor transcripcional, un represor traduccional, ADN antisentido, ARN antisentido, un inhibidor de la replicación, agentes antimicrotúbulos, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento o sus receptores, moléculas bifuncionales que comprenden un factor de crecimiento y una citotoxina y moléculas bifuncionales que comprenden un anticuerpo y una citotoxina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para realizar un dispositivo para prevenir la reestenosis de un vaso sanguíneo que comprende las etapas de:
- proporcionar un injerto poroso;
proporcionar un tubo hueco de pequeño diámetro en contacto con dicho injerto y que tiene una región porosa en comunicación fluida con una superficie externa de dicho injerto poroso;
conectar un extremo de dicho tubo hueco de pequeño diámetro a una fuente de agente anti reestenosis;
10 siendo la fuente de agente anti reestenosis un sistema que proporciona suministro de velocidad controlada constante de un agente para suministrar dicho agente anti reestenosis a dicho vaso sanguíneo mediante dicho tubo hueco de pequeño diámetro y dicho injerto poroso.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que dicho agente anti reestenosis se selecciona entre el grupo compuesto por un factor de crecimiento, un inhibidor del factor de crecimiento, un antagonista del receptor del factor de crecimiento, un represor transcripcional, un represor traduccional, un ácido nucleico antisentido, un inhibidor de la replicación, un agente antimicrotúbulos, un anticuerpo inhibidor, un anticuerpo dirigido contra un factor de crecimiento, una molécula bifuncional que comprende un factor de crecimiento y una citotoxina y una molécula bifuncional que comprende un anticuerpo y una citotoxina.
- 20 3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la fuente de agente anti reestenosis es una minibomba biológicamente activada para localización bien subcutánea o bien extracorpórea.
- 25 4. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la fuente de agente anti reestenosis es una bomba mecánica.
5. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la fuente de agente anti reestenosis es un orificio de acceso.
- 30 6. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho tubo hueco se enrolla helicoidalmente alrededor de la superficie externa de dicho injerto.
7. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho tubo hueco se dispone sustancialmente paralelo a un eje longitudinal de dicho injerto.
- 35 8. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho injerto comprende ePTFE.
9. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho tubo hueco comprende una parte de corte transversal en contacto con dicha pared porosa de dicho injerto.
- 40 10. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho tubo hueco comprende perforaciones que comunican un orificio de dicho tubo hueco con dicha pared porosa de dicho injerto.
- 45 11. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho tubo hueco comprende una pared porosa que permite la comunicación fluida con dicha pared porosa de dicho injerto.
12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que dicha etapa de conexión comprende además conectar un extremo no sellado de dicho tubo hueco de pequeño diámetro con una bomba de infusión de fármaco.

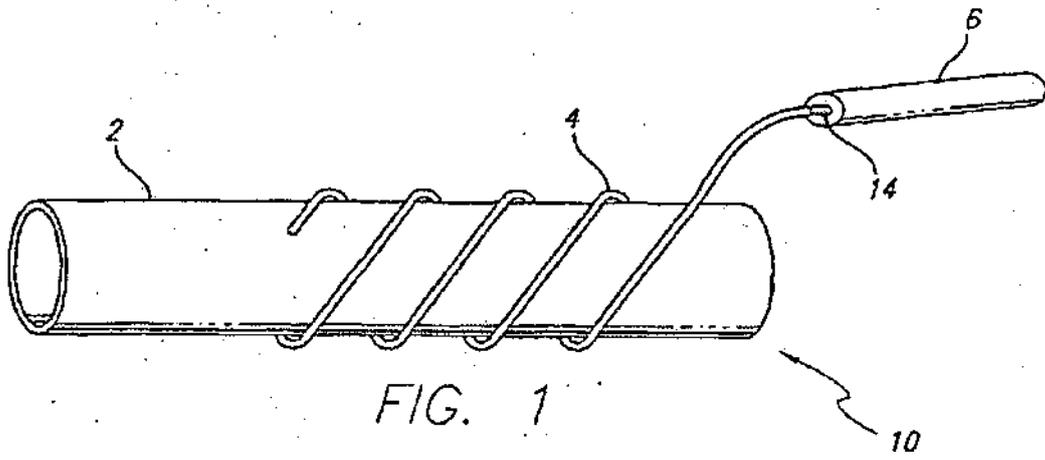


FIG. 1

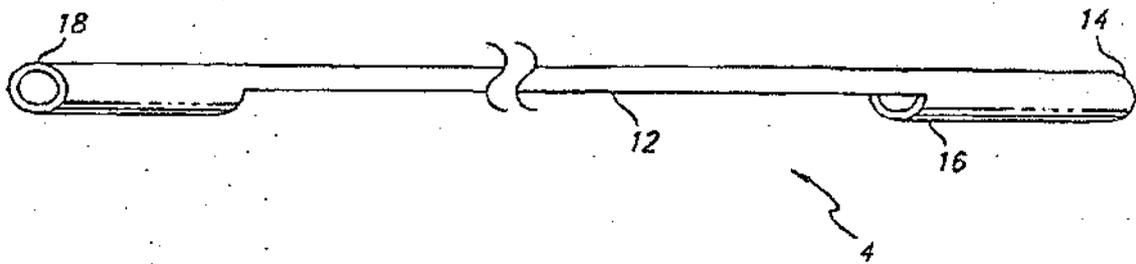


FIG. 2

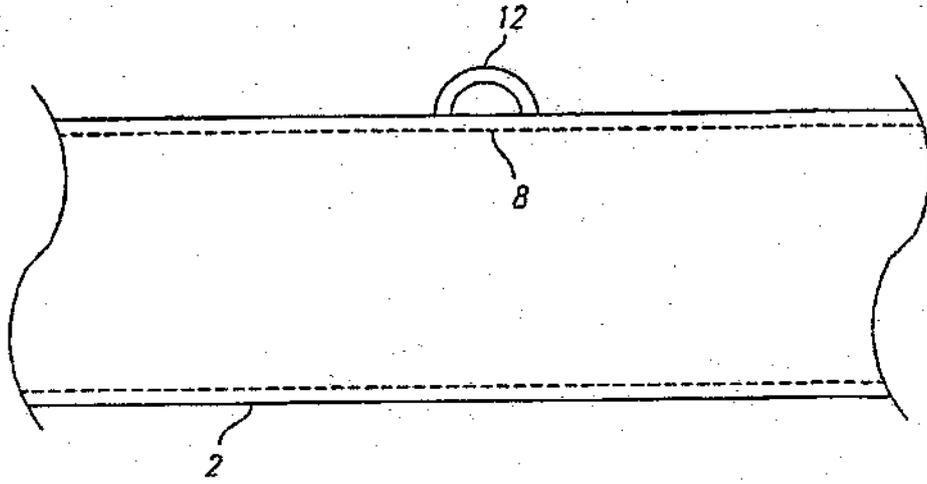


FIG. 3

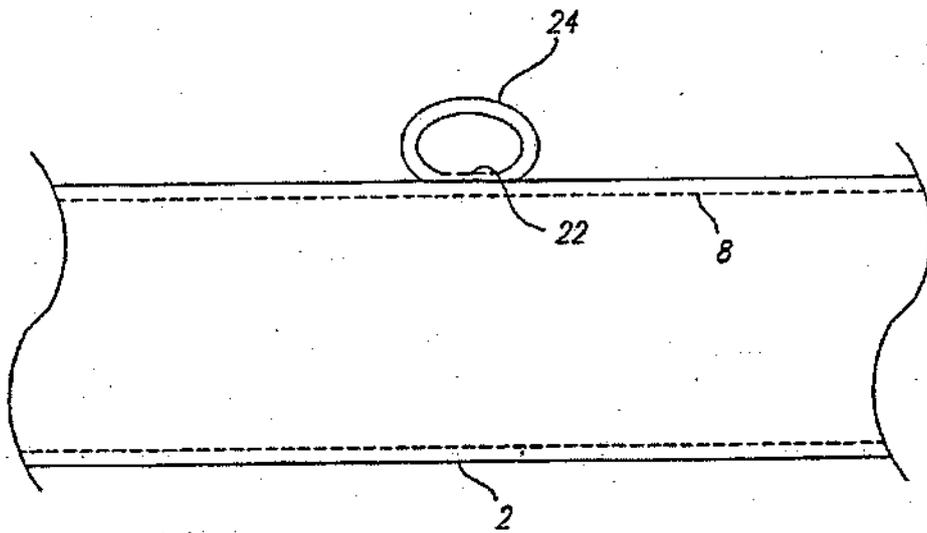


FIG. 4

FIG. 5

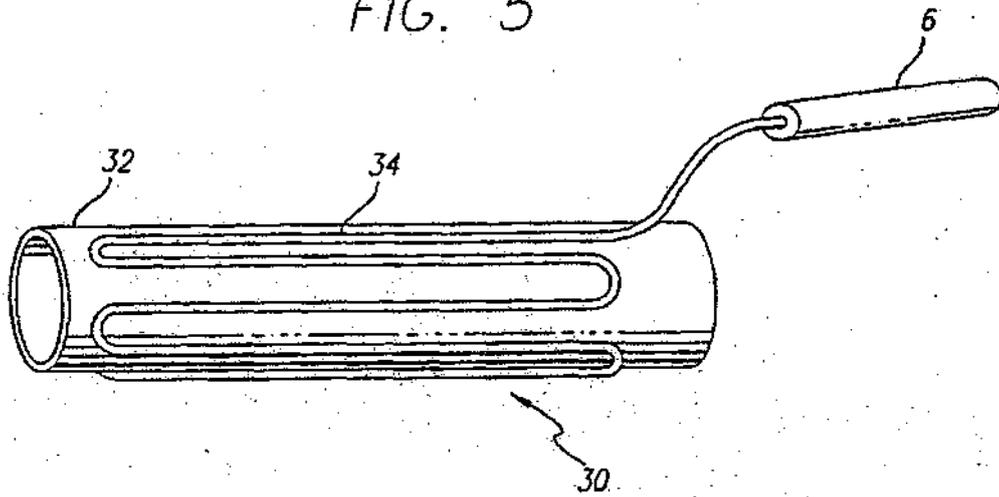


FIG. 6

