

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 015**

51 Int. Cl.:

A61F 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2008 E 08858223 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2229128**

54 Título: **Microesferas poliméricas para el tratamiento de la obesidad**

30 Prioridad:

05.12.2007 US 992483 P
21.10.2008 US 255271

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2015

73 Titular/es:

BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. (100.0%)
ONE SCIMED PLACE
MAPLE GROVE, MN 55311-1566, US

72 Inventor/es:

KAUL, GOLDI y
KRUEGER, KATIE L.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 552 015 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

Microesferas poliméricas para el tratamiento de la obesidad

Antecedentes

5 Los tratamientos quirúrgicos para la obesidad mórbida son necesarios frecuentemente cuando enfoques tales como los cambios de estilo de vida, tales como la reducción de la ingesta de calorías con o sin medicamentos supresores del apetito y/o el aumento de ejercicio, no tienen éxito. Estos procedimientos pueden incluir un bypass gástrico, tal como el procedimiento Roux-en-Y, implantación de banda gástrica, implantación de dispositivos de estimulación o colocación de restricciones mecánicas en el estómago. Muchos de los enfoques reducen el tamaño efectivo del estómago, llenan una parte del estómago con una restricción o causan artificialmente que el paciente se sienta lleno. De manera alternativa, se reduce el flujo de alimentos a los intestinos, de manera que se absorban menos calorías. Los procedimientos quirúrgicos en general, reducen la ingesta calórica impidiendo la absorción de las calorías ingeridas o reduciendo la cantidad de alimento requerido para causar una sensación de saciedad.

15 Los tratamientos quirúrgicos actuales para la obesidad implican frecuentemente cirugía abierta invasiva, que es dolorosa y que puede conllevar efectos secundarios graves y tiempos de recuperación significativos. Incluso en los centros expertos dedicados a la realización de estos procedimientos, la tasa de mortalidad puede ser de aproximadamente el 0,5%. Los inconvenientes adicionales incluyen fugas desde la línea de grapas y/o sutura, formación de úlceras en la anastomosis gastroyeyunal, deficiencias nutricionales a largo plazo, problemas de puertos, deslizamiento de la banda y erosión de la banda.

20 Por el documento US 2004/0037865 A1 se conoce un procedimiento de control de la obesidad mediante el estrechamiento físico del lumen del píloro. El procedimiento conocido incluye la inyección de un material de relleno o de refuerzo biocompatible en la zona del esfínter pilórico del estómago.

Por el documento US 2007/0078435 A1 se conoce un compuesto inyectable que incluye un material de relleno a base de microesferas. El documento menciona también materiales de relleno con propiedades adhesivas, por ejemplo, micropartículas realizadas en materiales biológicos, tales como colágeno o ácido hialurónico.

25 Sumario de la invención

En la presente memoria se describe, según una realización una realización, un sistema para el tratamiento de la obesidad según la reivindicación 8.

Otra realización se refiere a un compuesto inyectable para el tratamiento de la obesidad, según la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 es un diagrama que muestra una vista lateral de un estómago con el esfínter pilórico, donde se lleva a cabo el procedimiento según la presente invención; y

La Figura 2 es una vista en sección transversal a través de la línea II-II que muestra el esfínter pilórico de la Fig. 1 y un dispositivo de inyección según la presente invención.

Descripción detallada

35 La presente invención puede entenderse adicionalmente con referencia a la siguiente descripción y a los dibujos adjuntos, en los que los elementos similares se designan con los mismos números de referencia. La presente invención se refiere a dispositivos para el tratamiento de la obesidad mórbida. En particular, la presente invención se refiere al cambio de las propiedades del esfínter pilórico mediante la introducción de un agente terapéutico en el mismo para retrasar el vaciado gástrico, acelerar la saciedad y disminuir el consumo de alimentos.

40 Las realizaciones de la presente invención proporcionan sistemas para el tratamiento de la obesidad mediante el retraso del vaciado de los contenidos del estómago a los intestinos, conduciendo de esta manera a una saciedad temprana y a una menor ingesta de alimentos. Los procedimientos ejemplares son menos invasivos que los tratamientos de obesidad anteriores ya que pueden limitarse a la inyección de un compuesto terapéutico que contiene microesferas en el músculo pilórico. Más específicamente, en la presente invención, las microesferas son administradas por vía intramuscular al músculo pilórico en las proximidades del esfínter pilórico para afectar al comportamiento del esfínter.

45 Tal como se muestra en las Figs. 1 y 2, el extremo distal del estómago 200 está conectado al duodeno 204 por el píloro 214, que está separado del estómago por el esfínter 210 pilórico. El alimento parcialmente digerido, o quimo, pasa a través del esfínter 210 pilórico para continuar la digestión en los intestinos. Mediante el control de la operación del esfínter 210 pilórico es posible controlar la velocidad a la que el alimento pasa a los intestinos. La retención del alimento en el

estómago 200 durante más tiempo reduce la velocidad a la que puede liberarse el espacio en el estómago 200 para más comida y produce más rápidamente una sensación de saciedad.

Se inyectan múltiples microesferas 104 poliméricas en el esfínter 210 pilórico para alterar el cumplimiento del esfínter 210. Las microesferas 104 se combinan con un fluido de transporte (por ejemplo, ácido hialurónico, solución salina, etc.) para formar un compuesto 106 inyectable. Las microesferas 104 poliméricas se seleccionan preferiblemente de manera que tengan dimensiones y propiedades de compresibilidad y rigidez de manera que el compuesto 106 inyectable genere los cambios deseados en el tejido en el que se inyectan. Por ejemplo, las microesferas 104 tendrán preferiblemente una compresibilidad y una rigidez suficientes para resistir los movimientos peristálticos del tracto gastro-intestinal GI y para reducir el cumplimiento del esfínter 210 pilórico hasta un grado deseado. El volumen total de inyección puede variar entre aproximadamente 0,25 ml y 30 ml. El número de microesferas usadas para el procedimiento dependería de la condición y la naturaleza del estrechamiento que el médico desea conseguir. La densidad de las microesferas dependerá de la manera en que se preparan las microesferas. Pueden prepararse microesferas porosas que tengan densidades más bajas que sus homólogas no porosas. Las densidades de las microesferas estarían comprendidas típicamente en el intervalo 0,2 - 1,5 g/cm³. La densidad esquelética de las microesferas dependería también del tipo de polímero usado para su síntesis. Para esta aplicación particular, las dos propiedades más importantes son la compresibilidad y la rigidez de las microesferas. Una implementación preferida incorpora una microesfera rígida que se comprime suficientemente para ser suministrada a través de una aguja, pero que al mismo tiempo conserva su forma y tamaño inherentes después del suministro al músculo.

Los ejemplos de polímeros no degradables adecuados incluyen metacrilatos de polihidroxilo (poliHEMAs), hidratos de carbono, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, sulfonatos de polivinilo, carboximetil celulosas, hidroxietil celulosas, celulosas sustituidas, poliacrilamidas, poliamidas, poliureas, poliuretanos, poliésteres, poliéteres, polisacáridos, ácidos polilácticos, polimetilmetacrilatos, policaprolactonas, ácidos poliglicólicos, ácidos poliláctico-co-glicólicos (por ejemplo, ácidos polid-láctico-co-glicólicos) y co-polímeros o sus mezclas. Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen PLAs, PGAs, policaprolactonas (por ejemplo, poli-M-caprolactona), ácidos poliglicólicos, ácidos poliláctico-co-glicólicos (por ejemplo, ácidos polid-láctico-co-glicólicos, ácido poli láctico (por ejemplo, ácido poli-L-láctico, ácido poli-D,L-láctico), poli-p-dioxanonas, carbonatos de polítrimetileno, polianhídridos, poliortoésteres, poliuretanos, poliaminoácidos, polihidroxialcanoatos, polifosfacenos, ácidos poli-b-maleínicos, colágeno (proteínas), quitina, quitosano (polisacáridos), fibrina y albúmina. Los ejemplos de técnicas usadas para preparar microesferas adecuadas incluyen los procedimientos que se muestran en las Tablas I y II a continuación.

Tabla-I: Procedimientos químicos para la fabricación de microesferas

Procedimientos químicos		
Nº S.	Tipo de procedimiento (polímero)	Medio de suspensión
1.	Coacervación compleja (polielectrolito soluble en agua)	Agua
2.	Coacervación por incompatibilidad polímero-polímero (polímeros hidrófilos o hidrófobos)	Solvente orgánico
3.	Polimerización interfacial en interfaces líquido-líquido y sólido-líquido (monómeros solubles e insolubles en agua)	Solvente acuoso/orgánico
4.	Polimerización in situ (monómeros solubles e insolubles en agua)	Solvente acuoso/orgánico
5.	Evaporación de solvente o secado en líquido (polímeros hidrófilos o hidrófobos)	Solvente acuoso/orgánico
6.	Gelación térmica o iónica (polímeros hidrófilos o hidrófobos)	Orgánico
7.	Desolvación en medio líquido (polímeros hidrófilos o hidrófobos)	Solvente acuoso/orgánico
8.	Tecnología de fluido súper crítico	Solvente acuoso/orgánico

Tabla-II: Procedimientos mecánicos para fabricación de microesferas

Procedimientos mecánicos	
Nº S.	Tipo de procedimiento (polímero)
1.	Secado por pulverización (polímeros hidrófilos o hidrófobos)
2.	Enfriamiento por pulverización (polímeros hidrófilos o hidrófobos)
3.	Secado en lecho fluido (polímeros hidrófilos o hidrófobos)
4.	Deposición electrostática
5.	Extrusión centrífuga
6.	Polimerización interfacial en interfaces sólido-gas o líquido-gas
7.	Disco giratorio
8.	Extrusión o pulverización en baño de desolvatación

5 Tal como se ha descrito anteriormente, alterando el cumplimiento y el tamaño de la abertura del esfínter 210 pilórico, se restringe el vaciado gástrico del quimo al duodeno 204, reteniendo volúmenes crecientes de alimento en el estómago 200 y acelerando y prolongando la sensación de saciedad. Es decir, las microesferas 104 poliméricas inyectadas no sólo aumentan la resistencia del esfínter 210 a la apertura, también aumentan el volumen del tejido del músculo 214 pilórico reduciendo un área de un lumen 212 a través del esfínter 210.

10 Las microesferas 104 poliméricas pueden administrarse al paciente a través de una inyección intramuscular en el músculo 214 pilórico circular y/o longitudinal, por ejemplo usando un dispositivo 102 de inyección que puede insertarse en el estómago 200 a través del esófago usando un endoscopio (no mostrado) tal como entenderán las personas con conocimientos en la materia. El dispositivo 102 de inyección puede ser, por ejemplo, similar a una aguja de escleroterapia que sería compatible con una jeringa convencional. La punta distal del dispositivo incorporaría una aguja para penetrar en la pared pilórica desde el lumen interno del tracto GI. De manera alternativa, las microesferas pueden inyectarse laparoscópicamente. Un dispositivo de inyección podría ser suministrado a través del puerto laparoscópico y la aguja de penetración del dispositivo entraría en la superficie externa de la pared del píloro para suministrar las microesferas.

20 Las personas con conocimientos en la materia entenderán que la colocación espacial de las microesferas 104 en el píloro 214 puede ser variada para adaptarse a diferentes aplicaciones y para obtener los efectos terapéuticos deseados. Por ejemplo, las microesferas 104 pueden administrarse como múltiples bolos inyectados en una pluralidad de ubicaciones separadas circunferencialmente alrededor del músculo 214 pilórico. De manera alternativa, las microesferas 104 pueden ser inyectadas como un único bolo en una ubicación para localizar el cumplimiento reducido en una ubicación deseada radialmente alrededor del esfínter 210 y/o para generar una parte del esfínter 210 que se proyecta al lumen 212 en la ubicación radial.

25 En otra realización según la invención, las microesferas 104 pueden proporcionar funcionalidades adicionales. Por ejemplo, pueden incluirse elementos radiopacos o una fluorosonda en el compuesto 106 inyectable o como parte de las microesferas 104 para facilitar la visualización de las microesferas 106 desplegadas dentro del píloro 214 usando un fluoroscopio, un endoscopio y/o un escáner CT. Pueden incluirse también marcadores visuales en todas o una parte de las microesferas 104, para permitir la observación visual del patrón de despliegue.

30 Pueden añadirse uno o más agentes terapéuticos a las microesferas 104 o al compuesto 106 inyectable para el tratamiento del tejido en el que se inyectan las microesferas 104. Por ejemplo, las microesferas 104 pueden revestirse con un agente terapéutico que facilita la generación de señales de saciedad o que reduce el número de calorías extraídas de los alimentos ingeridos tal como entenderían las personas con conocimientos en la materia. De manera alternativa o adicional, el agente terapéutico puede ser añadido al fluido de transporte que, junto con las microesferas 104, forma el compuesto 106 inyectable. Tal como entenderán las personas con conocimientos en la materia, pueden añadirse otros agentes terapéuticos al compuesto 106 inyectable según sea necesario para conseguir los objetivos terapéuticos.

35 Además, las microesferas 104 ejemplares pueden formarse de manera que exhiban propiedades bio-adhesivas para mejorar su fijación al tejido del músculo 214 pilórico haciendo que la migración de las microesferas 104 lejos de la ubicación de la inyección sea menos probable. Por ejemplo, puede proporcionarse un revestimiento bio-adhesivo que incluye cualquiera de los polímeros tales como ácido poli acrílico, polietilenglicol, poliN-vinilo, 2-pirollidona, ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, pectina, carboximetilcelulosa, alginatos, quitosano, gelatina, dextranos, etc.

De manera alternativa, las microesferas pueden revestirse con un material que promueve la cicatrización para apretar el esfínter para promover la encapsulación de fibrina o depósitos mucales para apretar adicionalmente el esfínter.

5 El sistema según la presente invención permite que las microesferas 104 sean suministradas directamente al músculo (tal como el músculo 214 pilórico) para mejorar el empaquetado al tiempo que se reducen los planos de deslizamiento que permiten a los usuarios un mayor control del tipo y grado de la alteración en las propiedades del esfínter 210 pilórico. La forma sustancialmente esférica de las microesferas 104 reduce el trauma muscular consiguiendo una reducción correspondiente en el malestar y los efectos secundarios tal como entenderían las personas con conocimientos en la materia. Además, debido a que el esfínter 210 es accedido a través de un endoscopio insertado a través de un orificio corporal natural (es decir, la boca) la única penetración de tejido requerida es la perforación del esfínter 210 por el dispositivo 102 de inyección. De esta manera, se evitan las molestias, complicaciones y los tiempos de recuperación prolongados asociados con la cirugía abierta.

10 La presente invención se ha descrito con referencia a realizaciones ejemplares específicas. Las personas con experiencia en la materia entenderán que pueden realizarse cambios en los detalles, particularmente en cuestiones de forma, tamaño, material y disposición de las partes. Por consiguiente, pueden realizarse diversas modificaciones y cambios a las realizaciones. Por lo tanto, las especificaciones y los dibujos deben considerarse en un sentido ilustrativo en lugar de restrictivo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto (106) inyectable para el tratamiento de la obesidad, que comprende:
 - un vehículo fluido inyectable por vía intramuscular en uno de entre un esfínter (210) pilórico y un tejido contiguo a un esfínter pilórico; y
- 5 una pluralidad de microesferas (104) suspendidas en el vehículo fluido y adaptadas para alterar uno de entre un cumplimiento del esfínter (210) pilórico y un área del lumen del esfínter (210) pilórico, en el que las microesferas (104) comprenden un adhesivo bio, **caracterizado porque** las microesferas (104) incluyen al menos uno de entre un elemento radiopaco, una fluorosonda y un marcador visual.
2. Compuesto (106) inyectable según la reivindicación 1, en el que el bioadhesivo se proporciona como un revestimiento que incluye un polímero seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido poliacrílico, polietilenglicol, poliN-vinilo, 2-pirrolidona, ácido hialurónico, hidroxietil celulosa, metilcelulosa, pectina, carboximetilcelulosa, alginatos, quitosano, gelatina y dextranos.
- 10 3. Compuesto (106) inyectable según la reivindicación 1, en el que las microesferas (104) incluyen un agente para el tratamiento de la obesidad.
- 15 4. Compuesto (106) inyectable según la reivindicación 1, en el que las microesferas (104) son microesferas poliméricas.
5. Compuesto (106) inyectable según la reivindicación 1, en el que el vehículo fluido comprende uno de entre solución salina y ácido hialurónico.
6. Compuesto (106) inyectable según la reivindicación 1, en el que las microesferas (104) tienen una densidad de aproximadamente $0,2 \text{ g/cm}^3$ a $1,5 \text{ g/cm}^3$.
- 20 7. Compuesto 106 inyectable según la reivindicación 1, en el que las microesferas (104) tienen diámetros comprendidos entre aproximadamente 100 micrómetros y 5.000 micrómetros.
8. Un sistema para el tratamiento de la obesidad que incluye el compuesto (106) inyectable según la reivindicación 1, que comprende además:
 - un dispositivo (102) de inyección que incluye una parte distal adaptada para su inserción en un sitio de inyección objetivo contiguo a, o en, el esfínter (210) pilórico.
- 25 9. Sistema según la reivindicación 8, en el que el dispositivo (102) de inyección tiene una flexibilidad suficiente para pasar a través de un lumen corporal natural al estómago (200) al sitio de inyección objetivo.
10. Sistema según la reivindicación 8, en el que el dispositivo (102) de inyección está dimensionado para ser recibido de manera deslizante en un canal de trabajo de uno de entre un endoscopio y un laparoscopio.
- 30 11. Sistema según la reivindicación 8, en el que el dispositivo (102) de inyección incluye una punta perforadora de tejido y un lumen a través del cual puede ser suministrado el compuesto (106) inyectable.
12. Sistema según la reivindicación 8, en el que las microesferas (104) tienen compresibilidad y rigidez suficientes para resistir el movimiento peristáltico del tracto gastro-intestinal GI.
13. Sistema según la reivindicación 8, en el que el dispositivo (102) de inyección comprende una jeringa.
- 35 14. Sistema según la reivindicación 8, en el que el sistema está adaptado para administrar el compuesto (106) inyectable como un único bolo o el sistema está adaptado para administrar el compuesto (106) inyectable como múltiples bolos.

