

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 410**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 15/00</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/70</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4406</b>	(2006.01) <b>A61P 21/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/34</b>	(2007.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/36</b>	(2006.01) <b>A61P 37/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/42</b>	(2007.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61L 17/00</b>	(2006.01) <b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/04</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/08</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013 PCT/JP2013/074948**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14046065**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013 E 13838722 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2898902**

54 Título: **Material para el tratamiento de insuficiencia cardíaca avanzada como dispositivo de regeneración miocárdica/cardiovascular**

30 Prioridad:

**21.09.2012 JP 2012208799**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.11.2019**

73 Titular/es:

**OSAKA UNIVERSITY (33.3%)  
1-1 Yamadaoka  
Suita-shi, Osaka 565-0871, JP;  
NIPRO CORPORATION (33.3%) y  
ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**SAWA, YOSHIKI;  
MIYAGAWA, SHIGERU;  
FUKUSHIMA, SATSUKI;  
SAITO, ATSUHIRO;  
SAKAI, YOSHIKI;  
MATSUDA, KAZUHISA y  
MARUYAMA, TAKAYUKI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 730 410 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 para el tratamiento de insuficiencia cardíaca avanzada como dispositivo de regeneración miocárdica/cardiovascular

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada como un dispositivo de regeneración miocárdica/cardiovascular y más específicamente se refiere a un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada como un dispositivo de regeneración miocárdica/cardiovascular que puede realizar regeneración miocárdica/cardiovascular mediante autoensamblaje y ser una alternativa a los corazones artificiales, un trasplante de corazón y una terapia de trasplante de células en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada.

**Técnica antecedente**

- 15 En el área cardiovascular, la enfermedad cardiovascular intratable, como la insuficiencia cardíaca avanzada, es una de las tres principales enfermedades nacionales de Japón. Japón se enfrenta a una sociedad que envejece sin paralelo en el mundo, por lo tanto la cantidad de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada o un aneurisma grave y el coste médico aumentarán en el futuro.

No se ha establecido una terapia radical para estas enfermedades cardiovasculares intratables y por lo tanto, se supone que el alto coste médico aumentará aún más a menos que se resuelva esta situación.

- 20 La insuficiencia cardíaca avanzada es el último bastión en el área de las enfermedades del corazón. En la actualidad, aproximadamente veintidós millones de personas sufren de insuficiencia cardíaca en todo el mundo, y en los Estados Unidos de América, donde las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte en todo el país, hay aproximadamente 5,7 millones de pacientes con 670.000 personas que desarrollan insuficiencia cardíaca cada año. Se dice que el coste requerido para el tratamiento alcanza los 37,2 mil millones de dólares por año, lo que lleva al aumento en el coste médico. Además, entre estos pacientes, se supone que la cantidad de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, que no se espera que mejoren debido al tratamiento con un agente farmacéutico es de aproximadamente 100.000 personas (el número supuesto en todo el mundo es de aproximadamente 200.000). En los Estados Unidos de América, se realizan aproximadamente 2.200 trasplantes de corazón por año.

- 30 Por otro lado, en Japón, el número de operaciones para cardiopatías isquémicas entre las operaciones cardiovasculares realizadas en todo el país en 2008 fue de 19.237. Con la operación más estándar de injerto de desviación de arteria coronaria aislada (CABG) en la cirugía de cardiopatía isquémica, se realizó CABG primaria/electiva en 14.943 pacientes y CABG primaria/emergente en 2.508 pacientes (Documento 1 no de patente).

- 35 El desarrollo/comercialización e industrialización del tratamiento médico para la insuficiencia cardíaca avanzada se han extendido en todo el mundo. Con el fin de tratar con el número creciente de pacientes cada año, se necesita con urgencia el establecimiento de un tratamiento fundamental para la insuficiencia cardíaca avanzada en Japón, donde se siente desesperación en una terapia de trasplante debido al número significativamente insuficiente de donantes. Además, se predice que una solución cardiovascular/regenerativa del miocardio que es una alternativa al trasplante de corazón o corazones artificiales y que aspira a no depender de corazones artificiales tiene una gran escala de mercado.

- 40 En tales circunstancias, es concebible que una terapia regenerativa sea una herramienta de tratamiento que tenga un alto potencial para avanzar el tratamiento de enfermedades cardiovasculares intratables y que sea una industria que conduzca a enormes resultados económicos. La investigación sobre el trasplante de tejido en el que las células se ensamblan en un tejido para el trasplante se ha realizado en países occidentales y Japón y se están realizando esfuerzos no solo para la regeneración de tejidos sino también para la regeneración de órganos. se ha realizado principalmente en todo el mundo la investigación para intentar la regeneración de tejido miocárdico utilizando un procedimiento de ingeniería de tejidos mediante el cual las células se siembran en un soporte bioabsorbible, de manera similar a los huesos/cartílagos, pero aún no se ha regenerado un tejido miocárdico con una densidad celular alta.

- 50 Por otro lado, la regeneración de tejidos miocárdicos que tienen una alta densidad celular se ha realizado utilizando una técnica de regeneración tisular en la que se utiliza una lámina única de automioblastos y los efectos en la mejora de la función cardíaca se han confirmado mediante su trasplante en la prueba preclínica, lo que lleva al ensayo clínico (documento 2 no de patente).

- 55 Sin embargo, incluso con una técnica de regeneración tisular actual, no se ha logrado la regeneración de tejido miocárdico que puede ser una alternativa al trasplante de corazón y revertir completamente la disfunción cardíaca, además de lograr el uso de emergencia y el uso universal.

Además, con respecto a los órganos artificiales/dispositivos que tratan enfermedades cardiovasculares intratables, aunque la funcionalidad ha mejorado, la biocompatibilidad aún no es suficiente y por lo tanto, no se han logrado avances técnicos en el uso eterno. Para desarrollar de aquí en adelante un dispositivo de tratamiento cardiovascular que tenga más universalidad, es posible que se establezca una base de campos médicos y de ingeniería que colaboren en una industria de tipo híbrido al integrar la tecnología de terapia bio/regenerativa en la tecnología de materiales/dispositivos convencionales, ya que la tecnología básica es esencial en términos de desarrollo de la industria médica e importancia social. El documento WO 2006/055981 describe composiciones y procedimientos para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, donde el procedimiento comprende poner en contacto una región del corazón de un paciente con una cantidad de tejido tridimensional cultivado que comprende células vivas eficaces para tratar al menos un síntoma clínico asociado con insuficiencia cardíaca.

El documento US 2005/267556 describe dispositivos implantables que están configurados para colocarse en o cerca del corazón y para transportar y administrar un fármaco antiapoptótico a un sitio de tratamiento en o cerca del corazón. Los dispositivos implantables incluyen, pero no se limitan a, derivaciones, cánulas intraluminales, válvulas cardíacas, dispositivos de defecto del septo auricular, parches cardíacos y dispositivos de restricción ventricular. Dependiendo de la composición del dispositivo, el fármaco puede ser transportado por el dispositivo a través de un recubrimiento aplicado al dispositivo o puede incluirse en el dispositivo durante el proceso de fabricación del dispositivo. El fármaco también puede incluirse en micropartículas, tales como microesferas, que se administran localmente a través de un conducto, tal como un catéter.

El documento US 6 902 522 describe un dispositivo para tratar la enfermedad cardíaca de un corazón que tiene una parte superior y una parte inferior dividida por un surco AV, el dispositivo incluye una envoltura adaptada para ser asegurada al corazón y una fuente de suministro para la administración de uno o más agentes terapéuticos a la superficie del corazón. La envoltura se fabrica a partir de un material flexible que define un volumen entre los extremos superior e inferior y la envoltura se adapta para ajustarse sobre el corazón para moldearse perfectamente a una geometría externa del corazón y asumir un volumen máximo ajustado para que la envoltura limite la expansión del corazón más allá del volumen máximo ajustado durante la diástole y permite una contracción del corazón sustancialmente sin impedimentos durante la sístole. Como resultado del material flexible, la envoltura supuestamente permite el llenado diastólico del corazón sin impedimentos. También se describe un procedimiento para tratar cardiopatías que incluye acceder quirúrgicamente al corazón, aplicar el dispositivo de tratamiento de la invención, asegurar el dispositivo de tratamiento al corazón y cerrar quirúrgicamente el acceso al corazón mientras se deja el dispositivo de tratamiento sobre el corazón. El documento EP 2 087 890 describe una microesfera que contiene un fármaco y PLGA, en el que: (1) la cantidad de copolímero de ácido láctico/ácido glicólico por parte en peso del fármaco, se ajusta de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 partes en peso; (2) la microesfera se ajusta a un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ ; y (3) el copolímero de ácido láctico/ácido glicólico se ajusta a un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 50.000 y a una proporción composicional de ácido láctico/ácido glicólico de aproximadamente 75/25 a aproximadamente 50/50. Se afirma que la microesfera es útil contra diversos trastornos tisulares al promover la producción de diversos factores de reparación endógenos.

Documentos de la técnica anterior

Documento no de patente

Documento 1 no de patente: The Japanese Association for Thoracic Surgery (Report of Cardiac Surgery Academic Study Results, 2008)

Documento 2 no de patente: Surg. Today, 2012, 42, pp.181-184.

#### Sumario de la invención

Problema para ser resuelto por la invención

La presente invención resuelve los problemas descritos anteriormente y su objetivo es proporcionar un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada, como un dispositivo de regeneración miocárdica/cardiovascular, que se autoensambla, que puede mejorar la universalidad y ser utilizado en una emergencia por comercialización sin necesidad de cultivo celular (libre de células), y tiene un alto efecto terapéutico en el tratamiento fundamental de enfermedades cardiovasculares intratables, en particular, insuficiencia cardíaca avanzada, en la que son asuntos urgentes no solo salvar vidas, sino que también mejorar la calidad de vida del paciente (QOL), siendo una alternativa a los corazones artificiales convencionales, la terapia de trasplante de corazón y una terapia de autotrasplante de células que incluye el cultivo a largo plazo.

Medios para resolver los problemas

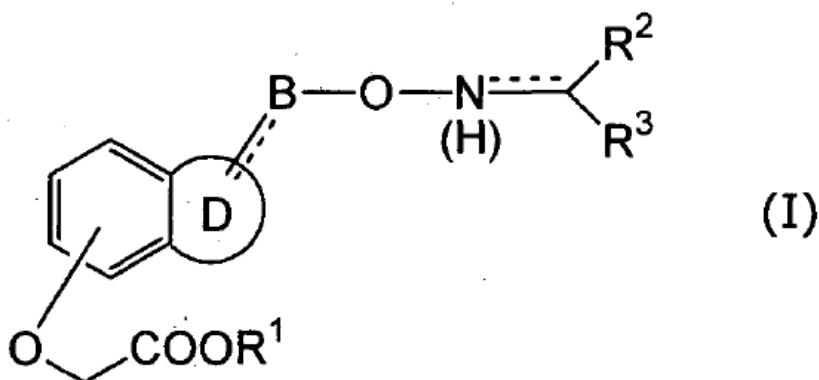
Para resolver los problemas descritos anteriormente, los presentes inventores han estudiado, mientras estudiaban las acciones farmacológicas de las prostaglandinas (PGs), centrándose en la posibilidad de que las

PGs induzcan la producción de diversos factores de regeneración interna con base en la similitud de la acción con los factores de regeneración interna. Como resultado de los estudios, los inventores han encontrado que, entre las PGs, los agonistas para un receptor de IP, un receptor de EP<sub>2</sub> y un receptor de EP<sub>4</sub> que facilitan la producción de AMP cíclico (cAMP) tienen una función para facilitar la formación de lúmenes bajo el cocultivo de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVECs) y fibroblastos dérmicos humanos (NHDFs). Como resultado de estudios adicionales, encontraron que estos agonistas inducen diversos factores de regeneración interna a partir de fibroblastos, células de músculo liso, células endoteliales vasculares, macrófagos y similares. Como resultado de los estudios, se ha desarrollado un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada, por ejemplo, seleccionando un sistema PGI, como un agente inductor de la producción del factor de regeneración interna, que se biosintetiza principalmente en células endoteliales vasculares, seleccionando un compuesto (por ejemplo, descrito en el documento WO 2004/032965) que es un agonista selectivo del receptor de IP que no es un derivado de la oxima esquelética no PG (OX) y tiene adicionalmente una actividad inhibitora de la sintetasa A<sub>2</sub> tromboxano (TX) y combina el compuesto con un dispositivo de soporte miocárdico predeterminado.

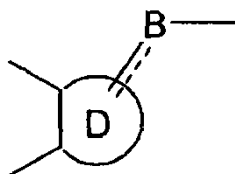
El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los productos de la presente invención para uso en un procedimiento para tratamiento.

Específicamente, la presente invención es un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada que comprende un agente farmacéutico, un agente que contiene el agente farmacéutico y un dispositivo de soporte del miocardio, en el que el agente farmacéutico es un agente inductor de la producción del factor de regeneración interna que comprende un agonista de la prostaglandina I<sub>2</sub> indicado por la siguiente fórmula general (I) o una sal este.

[Fórmula 1]

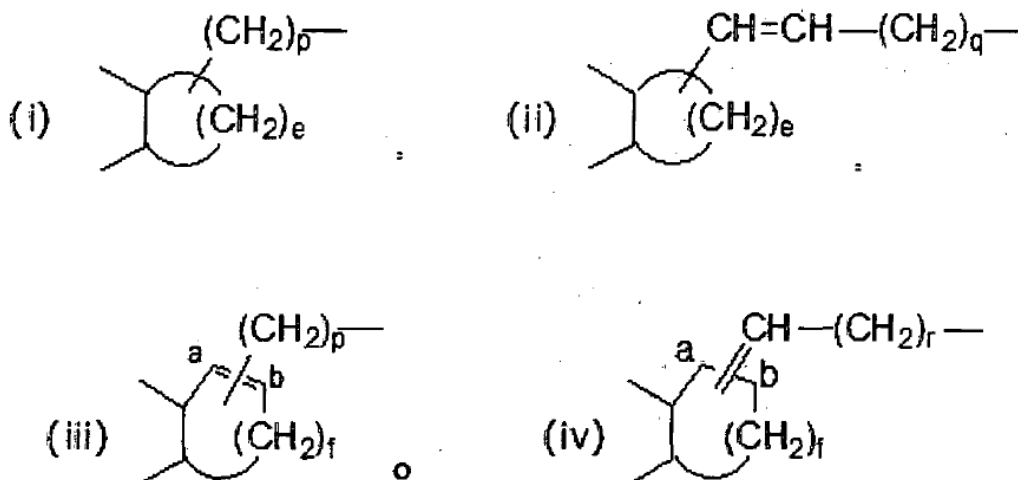


(en la fórmula,



25

es



(en la que,

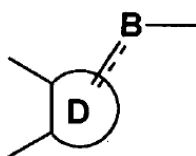
R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

5 R<sup>2</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C1-8 que puede estar ramificado o formar un anillo, (iii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iv) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo de benceno o un grupo cicloalquilo C4-7, o (vi) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno,

10 R<sup>3</sup> es (i) un grupo alquilo C1-8 que puede estar ramificado o formar un anillo, (ii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iii) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (iv) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo benceno o un grupo cicloalquilo C4-7, o (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, y

e es un número entero de 3-5, f es un número entero de 1-3, p es un número entero de 1-4, q es 1 o 2, y r es un número entero de 1-3, siempre que en un caso donde

[Fórmula 2]



15 es un grupo indicado por (iii) o (iv),  $-(CH_2)_p-$  y  $=CH-(CH_2)_r-$  están enlazados a a o b en un anillo y un anillo en R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede estar sustituido por uno a tres grupos alquilo C1-4, grupos alcoxi C1-4, átomos de halógeno, grupos nitro o grupos trihalometilo) y

20 en la que el agente que retiene el agente farmacéutico es un agente de retención de preparación de liberación prolongada, que comprende al menos un compuesto de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en fibrina, gelatina, colágeno y ácido hialurónico.

En una realización, el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna es una preparación de liberación prolongada.

25 En una realización, la preparación de liberación prolongada del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna constituye una lámina o aspersor junto con el agente de retención de la preparación de liberación prolongada.

- En una realización, la preparación de liberación prolongada del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna cubre al dispositivo de soporte del miocardio a través del agente de retención de la preparación de liberación prolongada.
- 5 En una realización, el agente que contiene el agente farmacéutico es al menos un compuesto natural de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en fibrina, atelocolágeno y gelatina.
- En una realización, la preparación de liberación prolongada del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna se produce usando un compuesto biodegradable de alto peso molecular.
- En una realización, el agonista de la prostaglandina I<sub>2</sub> es el ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftaleno-1-iloxi]acético o sal de este.
- 10 En una realización, el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna es una preparación de liberación prolongada de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftaleno-1-iloxi]acético.
- En una realización, el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna es una preparación de microesferas (MS) de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftaleno-1-iloxi]acético.
- 15 En una realización, la preparación de microesferas está constituida por ácido poliláctico, ácido poliglicólico o poli(ácido láctico-co-glicólico) o una mezcla de estos o un hidrogel.
- En una realización, el ácido poliláctico, ácido poliglicólico o poli(ácido láctico-co-glicólico) tienen un peso molecular promedio en peso de 5.000 a 50.000.
- 20 En una realización, la preparación de microesferas tiene un contenido de fármaco de 15 a 20 % y un tamaño de partícula medio de 25 a 36 µm.
- En una realización, el dispositivo de soporte de miocardio está constituido por al menos un compuesto de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en poliéster, fibra de poliamida aromática, ácido poliglicólico, ácido poliláctico y polidioxanona.
- 25 En una realización, el dispositivo de soporte de miocardio está constituido por al menos un compuesto de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en poliéster o ácido poliglicólico.
- En una realización, el material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención comprende un agente inductor de la producción del factor de regeneración interno constituido por una preparación de microesferas de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftaleno-1-iloxi]acético, un agente de retención de preparación de liberación prolongada constituido por fibrina, atelocolágeno o gelatina y un dispositivo de soporte de miocardio constituido por una sutura quirúrgica de poliéster o una sutura quirúrgica de ácido poliglicólico.
- 30 En una realización, el material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención comprende una lámina de atelocolágeno que está impregnada con una preparación de microesferas de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftaleno-1-iloxi]acético o una lámina de gelatina que está impregnada con la preparación de microesferas y un dispositivo de soporte miocárdico constituido por una sutura quirúrgica de poliéster o una sutura quirúrgica de ácido poliglicólico.
- 35 En una realización, el material de tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención está constituido por aspersión de una solución acuosa de atelocolágeno que contiene una preparación de microesferas de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftaleno-1-iloxi]acético, una solución acuosa de gelatina que contiene la preparación de microesferas o una solución acuosa de fibrina que contiene la preparación de microesferas sobre el dispositivo de soporte de miocardio constituido por una sutura quirúrgica de poliéster o una sutura quirúrgica de ácido poliglicólico.
- 40 En una realización, el material de tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención se usa para el tratamiento de la cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía isquémica grave, cardiomiopatía inflamatoria, el rechazo crónico asociado con un trasplante cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca derecha que resulta de la hipertensión pulmonar y similares o insuficiencia cardíaca diastólica.
- 45 En una realización, el material de tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención se usa para ajustarse externamente sobre un corazón de un mamífero.
- 50 En la presente invención, como agente acelerador de la producción de factor de regeneración interna que contiene un agonista de prostaglandina (PG) I<sub>2</sub> y opcionalmente uno o más seleccionados del grupo que consiste en otros compuestos que aumentan el cAMP; por ejemplo, un agonista de EP<sub>2</sub> y un agonista de EP<sub>4</sub> o diversos inhibidores de PDE y similares, un hidrogel que tiene una forma de lámina, una forma de película, una forma de

polvo, una forma de ungüento, una forma de pasta o una forma de esponja que contiene una preparación de MS de liberación prolongada de un derivado de OX (por ejemplo, un compuesto indicado por un compuesto 1 que se describirá más adelante) que es un agonista de PGI<sub>2</sub>, que además produjo una actividad inhibitoria de la TXA<sub>2</sub> sintetasa y luego se produjo un dispositivo integrado de regeneración del miocardio conjugando estos materiales de hidrogel. El hidrogel bioabsorbible se produce al utilizar compuestos bioabsorbibles de alto peso molecular como fibrina, gelatina, colágeno y ácido hialurónico que se pueden usar en la aplicación clínica. Estos materiales tienen altas propiedades de procesamiento de moldeo, pueden formar entrecruzamientos fácilmente por modificación química y ya se han utilizado en aplicaciones clínicas como agentes hemostáticos y similares. Además, como resultado del cambio de las propiedades de estos materiales de hidrogel, se puede cambiar un período de absorción in vivo, se hace posible la liberación prolongada de agentes farmacéuticos y se puede ajustar un período durante el cual un material de hidrogel se une al corazón. Por ejemplo, con respecto a la gelatina, el entrecruzamiento se puede realizar por calentamiento (por ejemplo, 120-150 °C), irradiación ultravioleta, irradiación con rayos γ, tratamiento con formaldehído o similares y se incorpora un grupo básico o un grupo ácido en una molécula de manera que la molécula incorporada pueda servir como una preparación de liberación prolongada de proteínas, péptidos, compuestos de bajo peso molecular o similares (documentos WO 2004/082657, WO 2006/085653 y publicación de patente japonesa abierta al público No. 2008- 137975). Además, se pueden usar atelocolágeno y similares generados al reducir la antigenicidad del colágeno.

Debido a que los materiales de hidrogel tienen biocompatibilidad, la biocompatibilidad para un material del dispositivo no se ve comprometida y por lo tanto los materiales de hidrogel se pueden usar como láminas, películas, esponjas, polvos, geles y agentes de retención de recubrimiento para diversos tipos de redes de corrección de la forma del corazón (dispositivos de regeneración miocárdica), en los que se incorpora la preparación de MS de liberación prolongada de un derivado de OX.

Por ejemplo, como un procedimiento para producir una lámina de gelatina que contiene un compuesto 1 MS que se describirá más adelante, que es un ejemplo de agentes inductores de la producción del factor de regeneración interna, la lámina de gelatina en forma de película que contiene el compuesto 1 MS se puede producir a partir de una solución acuosa de gelatina que contiene el compuesto 1 MS, por un procedimiento de moldeo. Cabe señalar que no hay limitación en el tipo de materiales laminares siempre que sean materiales de alto peso molecular absorbibles, degradables, similares a la gelatina y puedan mezclarse con el compuesto 1 MS.

Como un procedimiento para producir una lámina de dos capas constituida por una lámina de gelatina que contiene el compuesto 1 MS y una lámina de gelatina entrecruzada, por ejemplo, la lámina de dos capas se puede producir agregando una pequeña cantidad de agua para disolver una parte de la lámina de gelatina que contiene el compuesto 1 MS y adherir la lámina de gelatina parcialmente disuelta a la lámina de gelatina entrecruzada. Debe observarse que no hay limitación en el procedimiento de adhesión siempre que las porciones de adhesión no puedan separarse fácilmente de este en el cuerpo y un ejemplo de este es la fijación con sutura.

Como procedimiento para fijar la lámina de dos capas constituida por la lámina de gelatina que contiene el compuesto 1 MS y la lámina de gelatina entrecruzada a una envoltura de miocardio, por ejemplo, se puede usar una sutura quirúrgica para realizar la fijación de la sutura. Se debe tener en cuenta que no hay limitación en cuanto al tipo de suturas quirúrgicas que se van a usar, de forma similar a la sutura quirúrgica que se usó en el momento de producir la envoltura de miocardio.

También, como procedimiento de fijación, el compuesto 1 MS puede suspenderse en una solución acuosa de fibrinógeno y luego mezclarse con iones de Ca y trombina líquida y la mezcla obtenida también puede administrarse al sitio afectado mediante aspersión (Beriplast P Combi-Set; CSL Behring, Bolheal; Astellas Pharma Inc., y similares). También, la suspensión acuosa del compuesto 1 MS puede ser absorbida por una preparación de lámina (Spongel; Astellas Pharma Inc., Gelfoam, Gelfilm; Pfizer Inc., Surgicel; Johnson & Johnson, y similares), la preparación de lámina obtenida puede estar recubierta por pegamento de fibrina (Beriplast P Combi-Set, Bolheal y similares) o un sello de atelocolágeno (Integran; Koken Co., Ltd, TachoSil, TachoComb; CSL Behring, y similares).

Como un procedimiento para producir una lámina de gelatina entrecruzada poco soluble en agua, por ejemplo, se puede producir una lámina de gelatina tipo película a partir de una solución acuosa de gelatina mediante un procedimiento de moldeo y la lámina de gelatina obtenida puede someterse a un tratamiento de entrecruzamiento deshidrotérmico en vacío a aproximadamente 110 °C a 150 °C durante aproximadamente 6 a 24 horas para producir la lámina de gelatina entrecruzada poco soluble en agua. Debe observarse que las condiciones para el tratamiento de entrecruzamiento deshidrotérmico se pueden cambiar dependiendo del grosor o la forma de la lámina de gelatina que se pretende y por lo tanto no existe una limitación particular sobre las condiciones de tratamiento descritas anteriormente siempre que las propiedades de pobre solubilidad en agua se puedan obtener durante un período de tiempo dado deseado.

Como material laminar, se puede usar cualquier material siempre que se pueda realizar un tratamiento de entrecruzamiento deshidrotérmico y por ejemplo, son particularmente preferibles materiales de alto peso molecular y similares tales como gelatina, colágeno y ácido hialurónico. También, un procedimiento de entrecruzamiento no se limita al entrecruzamiento deshidrotérmico y el entrecruzamiento químico utilizando

agentes de entrecruzamiento, se puede usar un procedimiento de entrecruzamiento físico por radiación o similares y no hay una limitación particular en el procedimiento de entrecruzamiento. También, se puede usar un material de alto peso molecular absorbible degradable normal no entrecruzado (por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, poli-ε-caprolactona o similares) siempre que no se degrade o absorba y se pueda mantener la forma en cierta medida en el cuerpo durante un período de tiempo predeterminado y no hay una limitación particular en el tipo de material.

A través de los estudios de formulación del compuesto 1 en preparaciones de liberación prolongada (MS), ya hemos encontrado una preparación de microesferas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PGLA) del compuesto 1 (el compuesto 1 MS), que se incluye en un compuesto mostrado en una fórmula general (I) que se describirá más adelante, que es un tipo de agentes inductores de la producción del factor de regeneración interna, como una preparación que puede mantener una alta concentración local del compuesto 1 en los tejidos del corazón (DDS) mediante la unión del mismo al corazón, aproximadamente una vez a la semana o una vez cada cuatro semanas y eso muestra la cinética en la sangre como la infusión intravenosa durante un largo período de tiempo, aunque se administre por vía subcutánea o intramuscular (documento WO 2008/047863). Por ejemplo, la preparación de MS del compuesto 1 producido usando PLGA5020 o PLGA5050 (o 5-50) o una preparación mixta de estos, se usa para producir la preparación de MS que tiene propiedades de liberación prolongada durante aproximadamente 1 a 4 semanas. Cabe señalar que PLGA5020 es un copolímero de 50 % en moles de ácido láctico y 50 % en moles de ácido glicólico y representa un peso molecular promedio en peso de 20.000 y PLGA5050 es un copolímero de 50 % en moles de ácido láctico y 50 % en moles de ácido glicólico y representa un peso molecular promedio en peso de 50.000.

Como resultado de estudios adicionales, hemos tenido éxito en la producción de una preparación de MS de liberación prolongada a largo plazo del compuesto 1 que tiene un período de liberación prolongada de aproximadamente 4 semanas a 24 semanas mediante el uso de diversos tipos de ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). Los ejemplos de PLGA a usar incluyen PLA0005, PLA0010, PLA0020, PLA0050, PGA0005, PGA0010, PGA0020, PGA0050, PLGA7520 y PLGA7550 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd./Mitsui Chemicals, Inc. y similares). Cabe señalar que PLA0005 representa ácido poliláctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000; PLA0010 representa ácido poliláctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 10.000; y PLA0050 representa ácido poliláctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 50.000. De manera similar, PGA0005 representa ácido poliglicólico que tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000; y PGA0050 representa ácido poliglicólico que tiene un peso molecular promedio en peso de 50.000. También, PLGA7520 es un copolímero de 75 % en moles de ácido láctico y 25 % en moles de ácido glicólico y representa un peso molecular promedio en peso de 20.000; y PLGA7550 es un copolímero de 75 % en moles de ácido láctico y 25 % en moles de ácido glicólico y representa un peso molecular promedio en peso de 50.000. Se pueden mezclar de uno a tres tipos del compuesto 1 MS producido por estos polímeros. Por ejemplo, en el caso donde la preparación del compuesto 1 MS se ha producido utilizando PLA0020, se produce la preparación de MS que tiene un período de liberación prolongada de aproximadamente 16 semanas.

#### Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede realizar un remedio regenerativo cardiovascular/miocárdico libre de células, que es una alternativa al trasplante de corazón, corazones artificiales y se puede realizar un remedio de trasplante de células para la prevención y/o tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada asociada con cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía isquémica grave o similares. Además, también es útil para la prevención y/o el tratamiento del rechazo crónico asociado con un trasplante de corazón, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca derecha debida a hipertensión pulmonar y similares, insuficiencia cardíaca diastólica y similares. Adicionalmente, de acuerdo con el material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención, la toxicidad de la preparación del parche cardíaco y el dispositivo de soporte del miocardio que constituyen el material del tratamiento es significativamente baja y es lo suficientemente segura para su uso en un dispositivo médico.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista esquemática de un dispositivo de soporte miocárdico de ejemplo que constituye un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención y es una vista para ilustrar el estado en el que el dispositivo está ajustado sobre el corazón.

La Figura 2 es una vista esquemática para ilustrar un ejemplo, en el caso donde el material de tratamiento de insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención se aplique al corazón humano, de un procedimiento para ajustar el material de tratamiento en él, la Figura 2(a) es una vista que muestra el estado en el que una lámina que contiene un agente inductor de la producción del factor de regeneración interno se une al corazón, la Figura 2(b) es una vista que muestra el estado en el que se cubre la lámina descrita en la Figura 2(a) por una lámina protectora y la Figura 2(c) es una vista que muestra el estado en el que toda la porción inferior (una porción ventricular) del corazón está rodeada por el dispositivo de soporte miocárdico para cubrir adicionalmente la lámina protectora descrita en la Figura 2(b).



La Figura 3 es un gráfico que muestra el resultado de la liberación de preparaciones de microesferas producidas en la preparación de los ejemplos 1, 2 y 4 y es un gráfico que representa la proporción residual del fármaco con respecto a los días que han transcurrido.

5 La Figura 4 es un gráfico que muestra el resultado de liberar preparaciones de microesferas producidas en el ejemplo de preparación 3 y es un gráfico que representa la proporción residual del fármaco con respecto a los días que han transcurrido.

10 La Figura 5 es un gráfico que muestra un resultado de medir la concentración del fármaco en sangre en ratas a las que se han administrado por vía subcutánea las preparaciones de microesferas producidas en las preparaciones de los ejemplos 1, 2 y 4 y es un gráfico que muestra un cambio en la concentración del fármaco en la sangre con respecto al tiempo transcurrido después de la administración.

La Figura 6 es un gráfico que muestra un resultado de medir la concentración del fármaco en sangre en ratas a las que se han administrado subcutáneamente las preparaciones de microesferas producidas en el ejemplo de preparación 3 y es un gráfico que muestra un cambio en la concentración del fármaco en sangre con respecto al tiempo que ha transcurrido después de la administración.

15 La Figura 7 es un diagrama para ilustrar el proceso secuencial de producir el dispositivo de soporte miocárdico utilizando PGA producido en el ejemplo de preparación 6 y la Figura 7(a) es un diagrama de un modelo de corazón único para los corazones canino y humano que han sido producidos por la tecnología de estereolitografía, la Figura 7(b) es un diagrama de un modelo de película que está constituido por una película delgada que se ha producido para que se ajuste sobre el modelo del corazón, la Figura 7(c) es un diagrama que muestra una envoltura de una envoltura de miocardio que se ajusta sobre una forma única para el corazón canino que se ha producido a partir del modelo de película y la Figura 7(d) es un diagrama que muestra un ejemplo de una envoltura de miocardio que se ajusta sobre la forma única del corazón humano que ha sido producido a partir del modelo de película.

25 La Figura 8(a) es una fotografía que muestra el estado de la superficie de un dispositivo y que muestra que una preparación de el ejemplo de preparación 1 se fijó sobre la superficie del dispositivo con una alta capacidad de dispersión por aplicación por aspersión, por lo que un una ejemplo de preparación 1 que contiene la solución acuosa de gelatina que se obtuvo en el el ejemplo de preparación 5 se aplicó por aspersión sobre el dispositivo obtenido en el ejemplo de preparación 6 y la Figura 8(b) es una fotografía que muestra el estado de la superficie del dispositivo en el caso donde la gelatina se aplicó por aspersión sobre la misma a una concentración más baja que la Figura 8(a) y la Figura 8(c) es una fotografía que muestra el estado de la superficie del dispositivo en el caso donde la gelatina se aplicó por aspersión sobre la misma a una concentración más alta que la Figura 8(a).

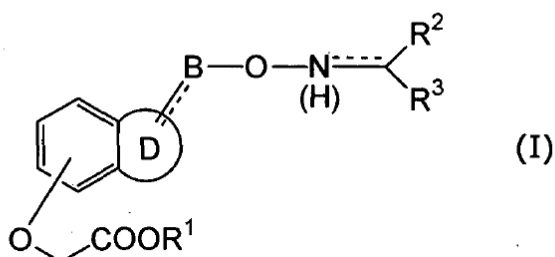
### Modo de realización de la invención

#### 1. Material para el tratamiento de insuficiencia cardíaca avanzada

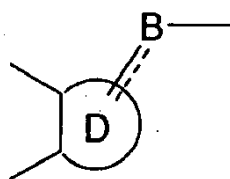
35 En primer lugar, se describirá en detalle un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención.

40 El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención incluye un agente farmacéutico, un agente de retención que contiene el agente farmacéutico y un dispositivo de soporte del miocardio, en el que el agente farmacéutico es un agente inductor de la producción del factor de regeneración interna que comprende un agonista de la prostaglandina I<sub>2</sub> indicado por la siguiente fórmula (I) general o una de sus sales:

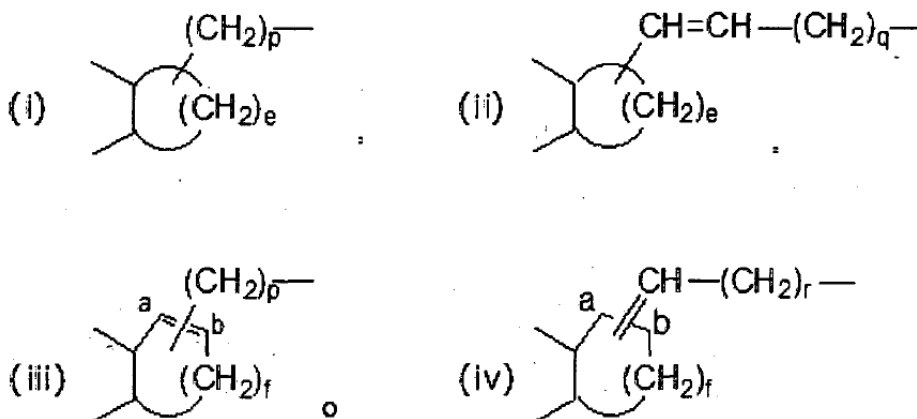
[Fórmula 1]



(en la fórmula,



es



(en la que,

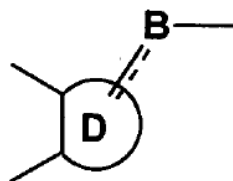
5  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

10  $R^2$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C1-8 que puede estar ramificado o formar un anillo, (iii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iv) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo de benceno o un grupo cicloalquilo C4-7 o (vi) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno,

$R^3$  es (i) un grupo alquilo C1-8 que puede estar ramificado o formar un anillo, (ii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iii) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (iv) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo benceno o un grupo cicloalquilo C4-7 o (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y

15 e es un número entero de 3-5, f es un número entero de 1-3, p es un número entero de 1-4, q es 1 o 2, y r es un número entero de 1-3, siempre que en el caso donde

[Fórmula 2]



20 es un grupo indicado por (iii) o (iv),  $-(CH_2)_p-$  y  $=CH-(CH_2)_r-$  están enlazados a a o b en un anillo y un anillo en  $R^2$  y  $R^3$  puede estar sustituido por uno a tres grupos alquilo C1-4, grupos alcoxi C1-4, átomos de halógeno, grupos nitro o grupos trihalometilo) y

en la que el agente que retiene el agente farmacéutico es un agente de retención de preparación de liberación prolongada, que comprende al menos un compuesto de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en fibrina, gelatina, colágeno y ácido hialurónico.

En una realización, el material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención incluye un agente inductor de la producción del factor de regeneración interno, que es una preparación de liberación prolongada, un compuesto bioabsorbible de alto peso molecular, que es un agente de retención de la preparación de liberación prolongada, y un dispositivo de soporte miocárdico.

- 5 En otra realización, el material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención se configura combinando una preparación de liberación prolongada de diversos tipos de agentes inductores de la producción del factor de regeneración interna, una lámina o aspersion en el que se usa el compuesto bioabsorbible de alto peso molecular que es un agente de retención de la preparación de liberación prolongada y un dispositivo de soporte del miocardio.
- 10 En otra realización más, el material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención es un dispositivo de soporte de miocardio integrado producido mediante el recubrimiento de un dispositivo de soporte de miocardio con una preparación de liberación prolongada de diversos tipos de agentes inductores de la producción del factor de regeneración interna utilizando un compuesto bioabsorbible de alto peso molecular, que es un agente de retención de la preparación de liberación prolongada.
- 15 En la presente invención, un término "agente farmacéutico" incluye un material farmacéutico que se administra de forma sistémica o tópica en forma oral o parenteral, pero no está particularmente limitado al mismo, siempre que se use para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada comprende un "agente farmacéutico" que es un agente inductor de la producción del factor de regeneración interna. Además, es preferible que el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna sea una preparación de liberación prolongada.
- 20

#### 1.1 Agente inductor de la producción del factor de regeneración interna (preparación de liberación prolongada)

En la presente especificación, los ejemplos de factores de regeneración interna incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), diversos tipos de factor de crecimiento de fibroblastos (a/b-FGF), el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), angiopoyetina, factor inducible por hipoxia (HIF), factor de crecimiento tipo insulina (IGF), proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF), factor de células madre (SCF), factor derivado de las células estromales (SDF-1), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento de condrocitos (GDF), factor inhibidor de la proliferación de leucocitos (LIF) y factor de transcripción tipo Kruppel (KLF) o factores de crecimiento de las familias. También, los ejemplos de factores de regeneración interna incluyen matrices extracelulares (por ejemplo, fibronectinas, lamininas y proteoglicanos) y factores de adhesión celular (por ejemplo, cadherinas e integrinas).

25

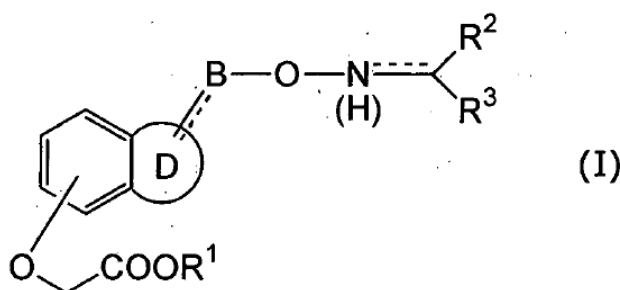
30

El agente inductor de la producción del factor de regeneración interna es un agente farmacéutico que contiene un agonista de PGI<sub>2</sub>.

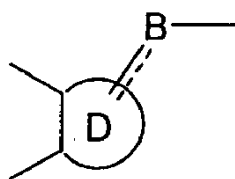
35

Un agonista de prostaglandina (PG) I<sub>2</sub> que está comprendido en el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna está representado por una fórmula general (I) y una sal de este:

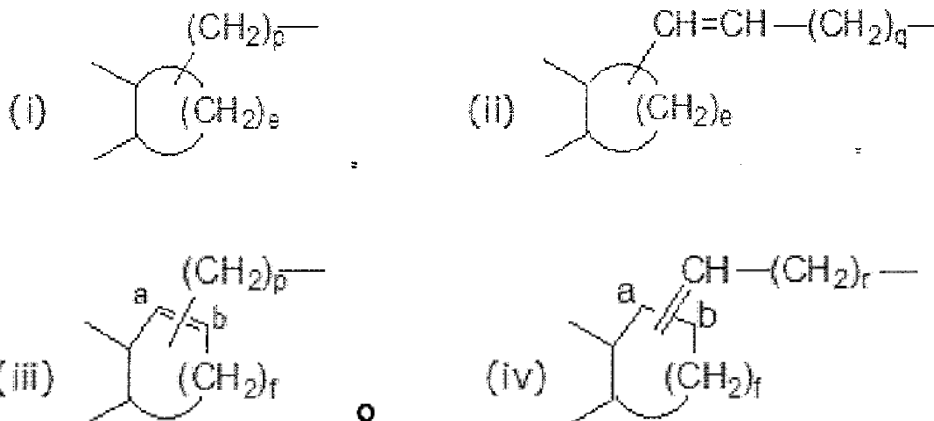
[Fórmula 3]



(en la fórmula,



es



5 (en la que,

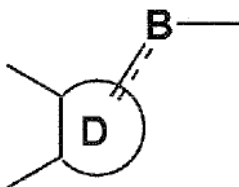
$R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

10  $R^2$  representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C1-8, (iii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iv) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo benceno o un grupo cicloalquilo C4-7 o (vi) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno,

$R^3$  representa (i) un grupo alquilo C1-8, (ii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iii) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (iv) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo de benceno o un grupo cicloalquilo C4-7, o (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno,

15 e representa un número entero de 3 a 5, f representa un número entero de 1 a 3, p representa un número entero de 1 a 4, q representa 1 o 2 y r representa un número entero de 1 a 3, siempre que en el caso donde

### [Fórmula 4]



20 es el grupo indicado por (iii) o (iv) anterior,  $-(CH_2)_p-$  y  $=CH-(CH_2)_r-$  están enlazados a a o b en el anillo y un anillo en  $R^2$  y  $R^3$  puede estar sustituido por uno a tres grupos alquilo C1-4, grupos alcoxi C1-4, átomos de halógeno, grupos nitro o grupos trihalometilo).

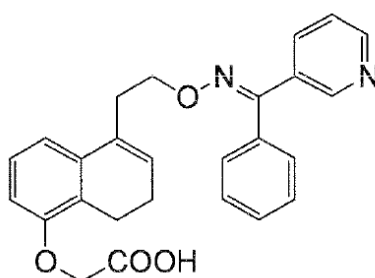
25 En el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal de este, es preferible que  $R^2$  sea (iii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iv) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo de benceno o un grupo cicloalquilo C4-7 o (vi) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un único anillo de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y es particularmente

preferible que R<sup>2</sup> sea (iii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7 o (iv) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno.

5 En el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal de este, es preferible que R<sup>3</sup> sea (ii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iii) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (iv) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo de benceno o un grupo cicloalquilo C4-7 o (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y es particularmente preferible que R<sup>3</sup> sea (ii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7 o (iii) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno.

10 Además, entre los compuestos representados por la fórmula general (I) o una sal de este, derivados de oxima, específicamente, ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftaleno-1-iloxi]acético (el compuesto 1):

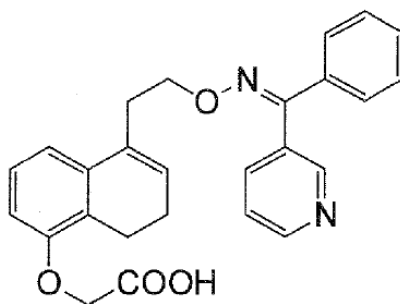
[Fórmula 5]



y

ácido (Z)-[5-[2-[1-fenil-1(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftaleno-1-iloxi]acético (compuesto 2):

[Fórmula 6]



15

son más preferibles.

También, los ejemplos de otros agonistas de PGI<sub>2</sub> incluyen beraprost sodio: ((±)-(1R,2R,3aS,8bS)-2,3,3a,8b-tetrahidro-2-hidroxi-1[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octeno-6-inil]-1H-ciclopenta[b]benzofuran-5-sal de sodio de ácido butanoico) (compuesto 3); OP-2507: (5-((3aR,4R,6aS)-5-hidroxi-4-[(1E,3S)-3-hidroxi-3-(cis-4-propil ciclohexil)prop-1-enil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)éster metílico de ácido pentanoico (compuesto 4); NS-304 (agonista de PGI<sub>2</sub> fabricado por Nippon Shinyaku Co., Ltd.); MRE-269 (agonista de PGI<sub>2</sub> fabricado por Nippon Shinyaku Co., Ltd.) y diversos tipos de derivados de carbaciclina, pero son preferibles el compuesto 1 o el compuesto 3 descritos anteriormente, que son químicamente estables.

25 La Patente de Estados Unidos No. 5,480,998 divulga que debido a que el compuesto 1 descrito anteriormente o una sal no tóxica de este, un derivado de oxima (OX) de fórmula general (I) y usado en la presente invención como un agonista PGI<sub>2</sub> tiene acción inhibitoria de la agregación plaquetaria, acción inhibitoria de la adhesión plaquetaria, acción vasodilatadora y acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, tal oxima es útil para la prevención y/o tratamiento de trombosis, arteriosclerosis, cardiopatías isquémicas, úlcera gástrica, hipertensión y similares. También, los documentos WO 2004/032965 y WO 2008/047863 divulgan que dicha oxima es útil para  
30 diversos tipos de disfunción celular/órgano debida a actividades angiogénicas, acción inductora de diferenciación

de diversos tipos de células madre, acción antiapoptótica, acción antifibrosis y similares con base en la producción de factor de regeneración interna promoviendo la acción.

Las prostaglandinas (PGs), que se clasifican en autacoides, pueden biosintetizarse en una cantidad requerida cuando sea necesario en un sitio donde se requiere y se pueden metabolizar e inactivar de manera rápida localmente después del inicio de la acción. Por lo tanto, a diferencia de las hormonas, las PGs no circulan sistémicamente. Ha habido un problema en cuanto a que las PGs tienen una vida media corta en la sangre debido a la inestabilidad química en la aplicación clínica y exhiben acción hipotensiva, cefalea, enrojecimiento y similares asociados con la acción vasodilatadora cuando se usan como inyección en administración sistémica y acción de inducción de diarrea, intususcepción y similares además de acción hipotensiva cuando se usan como una preparación oral. Hemos estudiado la posibilidad de administración directa de una preparación prolongada a un sitio local afectado con el propósito de evitar estos problemas.

Consideramos que si el compuesto tal como lo indica la fórmula general (I) descrita anteriormente o el compuesto 1 descrito anteriormente se podría liberar de manera prolongada a un sitio de isquemia donde se requería angiogénesis o un sitio local lesionado donde se requería la reparación del tejido, sería posible inducir de manera prolongada la producción de diversos tipos de factores de regeneración interna alrededor del sitio local lesionado, además de la acción vasodilatadora de los vasos sanguíneos residuales en la región de la isquemia y acción de aumento del caudal sanguíneo en la acción inhibitoria de la agregación plaquetaria, de modo que crea una preparación de DDS (sistema de administración de fármacos) que tiene efectos secundarios reducidos en comparación con la administración sistémica. Además, consideramos que si dichos compuestos pudieran formularse en preparaciones capaces de liberarse de manera prolongada durante un período durante el cual se produce la angiogénesis (regeneración) y la reparación del tejido en el sitio de isquemia o alrededor del sitio local de los tejidos lesionados, esto permitiría la creación de agentes farmacéuticos de manera que los efectos secundarios podrían reducirse en la administración sistémica y la frecuencia de dosificación se podría reducir para mejorar el cumplimiento de la administración.

Son bien conocidas preparaciones de liberación prolongada de diversos tipos de agentes inductores de la producción de factor de regeneración interna y procedimientos para producirlos y sus detalles se divulgan, por ejemplo, en los documentos WO 2004/032965 y WO 2008/047863.

Es decir, es suficiente que las preparaciones prolongadas puedan suministrar sustancias activas de manera prolongada a una región de una enfermedad, y no existe ninguna limitación al respecto. Sus ejemplos incluyen inyecciones de liberación prolongada (por ejemplo, una preparación de microcápsulas, una preparación de microesferas, una preparación de nanoesferas y similares), una preparación integrada (por ejemplo, una preparación de película y similares), ungüento, una preparación de recubrimiento cuyas sustancias efectivas están contenidas en o que cubren un dispositivo médico (una cánula intraluminal, un perno de fijación, una sutura quirúrgica o similar) y similares.

La preparación de microcápsulas, preparación de microesferas y preparación de nanoesferas en la presente invención son composiciones farmacéuticas que contienen una sustancia eficaz como un ingrediente activo y tienen una forma similar a partículas finas con polímero biodegradable.

Un sistema de liberación prolongada de fármacos en la presente invención implica compuestos bioabsorbibles de alto peso molecular y se logra mediante compuestos naturales de alto peso molecular o compuestos sintéticos de alto peso molecular. Un mecanismo para controlar una tasa de liberación prolongada de ahí incluye un modelo de degradación controlada, un modelo de difusión controlada, un modelo de permeación de membrana controlada y similares.

Los ejemplos de un compuesto de alto peso molecular natural que es un compuesto de alto peso molecular bioabsorbible en la presente invención incluyen polisacáridos producidos por plantas (por ejemplo, celulosa, almidón, ácido alginico y similares), polisacáridos y proteínas producidos por animales (por ejemplo, quitina, quitosano, colágeno, gelatina, albúmina, glicosaminoglicanos y similares), poliésteres y polisacáridos producidos por microorganismos (por ejemplo, poli-3-hidroxicanoato ácido hialurónico y similares).

También, ejemplos de un polímero biodegradable incluyen poliéster de ácido graso o un copolímero de este, ésteres de ácido poliacrílico, ácidos polihidroxi butíricos, oxalatos de polialquileno, poliortoéster, policarbonato y poliaminoácidos y estos pueden usarse solos o en combinación. Los ejemplos de poliéster de ácido graso o un copolímero de este incluyen ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido policítrico, ácido polimálico, succinato de polietileno, succinato de polibutileno, poli-e-caprolactona, tereftalato de polibutileno-adipato o poli(ácido láctico-co-glicólico) y estos se pueden utilizar solos o en combinación. Además, éster de ácido poli- $\alpha$ -cianoacrílico, ácido poli- $\beta$ -hidroxibutírico, politrimetilenoxato, poliortoéster, poliortocarbonato, carbonato de polietileno, ácido poli- $\gamma$ -bencil-L-glutámico, alcohol polivinílico, poliéster carbonato, polianhidruro, policianoacrilato, polifosfaceno o poli-L-alanina se puede usar sola o en combinación. Ácido poliláctico, ácido poliglicólico o poli(ácido láctico-co-glicólico) es preferible y poli(ácido láctico-co-glicólico) es más preferible.

El peso molecular promedio de estos polímeros biodegradables que se usan en la presente invención es preferiblemente de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 800.000 y más preferiblemente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 200.000. Por ejemplo, el ácido poliláctico tiene preferiblemente un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5.000 a 100.000 y más preferiblemente de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 50.000. El ácido poliláctico se puede sintetizar de acuerdo con un procedimiento de producción conocido. El poli(ácido láctico-co-glicólico) tiene preferiblemente una proporción de composición de ácido láctico y ácido glicólico de aproximadamente 100/0 a aproximadamente 50/50 (P/P) y en particular preferiblemente aproximadamente 90/10 a 50/50 (P/P). El poli(ácido láctico-co-glicólico) tiene preferiblemente un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 100.000 y más preferiblemente de aproximadamente 10.000 a 80.000. El poli(ácido láctico-co-glicólico) se puede sintetizar de acuerdo con un procedimiento de producción conocido. Además, los aminoácidos básicos (por ejemplo, ácido alginico) y similares pueden añadirse a los mismos para suprimir la explosión inicial.

En la presente especificación, el peso molecular promedio en peso se refiere al peso molecular en términos de poliestireno medido por cromatografía de permeación en gel (GPC).

El polímero biodegradable descrito anteriormente puede modificarse dependiendo de la fuerza de la actividad farmacológica de las sustancias efectivas y la liberación del fármaco de interés siempre que se logre el objetivo de la presente invención y por ejemplo, el polímero biodegradable se use en una cantidad de aproximadamente 0,2 a 10.000 veces (proporción de masa) con respecto a la sustancia biológicamente activa, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a 1.000 veces (proporción de masa) y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 veces (proporción de masa).

Las microesferas, microcápsulas y nanocápsulas en la presente invención se producen, por ejemplo, mediante secado bajo agua (por ejemplo, un procedimiento o/w, un procedimiento w/o, un procedimiento w/o/w y similares), un procedimiento de separación de fases, secado por aspersion, un procedimiento de granulación que usa un fluido supercrítico, un procedimiento equivalente al mismo o similar.

Específicamente, como un resultado de diversos estudios, recientemente hemos encontrado producir una preparación de microesferas (MS) con poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (el compuesto 1 MS) con base en características estructurales del compuesto 1 descrito anteriormente. La preparación se diseña de tal manera que el compuesto 1 MS se puede hidrolizar a ácido láctico y ácido glicólico en un sitio administrado y el compuesto 1 contenido puede liberarse de ahí de forma aproximadamente lineal al cuerpo vivo. Actualmente, se han encontrado preparaciones que tienen un período de liberación prolongada de 1 semana a 4 semanas cambiando el peso molecular de PLGA, la proporción ácido láctico/ácido glicólico, un tamaño de partícula y similares (documento WO 2008/047863).

También, de manera similar, el compuesto 1 MS se puede usar como la preparación como infusión intravenosa durante un largo período por administración subcutánea o inyección intramuscular.

Aunque se han encontrado células madre miocárdicas que pueden dividirse y diferenciarse en células miocárdicas en el corazón debido a los avances recientes en la investigación de células madre tisulares (Beltrami AP, et al., Cell 19:763-776, 2003, Oh H, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100:12313-12318, 2003, Laugwitz KL, et al., Nature, 433(7026):647-653, 2005, Smart N, et al., Nature, 2011, Jun 8; 474(7353)), actualmente no ha habido material de tratamiento que pueda guiar a las células madre del miocardio a una lesión y controla la proliferación y diferenciación para regenerar el miocardio por la función del material en sí.

El compuesto 1 es un derivado de OX de bajo peso molecular que tiene el esqueleto no PG, y la acción inhibidora de la TXA<sub>2</sub> sintasa se integra en la molécula, así como la acción selectiva del agonista de IP. Como resultado de los estudios de acciones farmacológicas que incluyen estas características del compuesto 1, el compuesto 1 indica diversos tipos de factores de regeneración interna como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1), factor derivado de células estromales (SDF-1) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) bajo cocultivo de NHDF y HUVEC.

Debido a que se induce la producción de diversos tipos de estos factores de regeneración interna, puede esperarse la acción antiapoptótica, acción promotora de angiogénesis, acción inductora de la diferenciación de células madre, acción antifibrosis y similares.

También, hemos encontrado que el compuesto 1 suprime la fosforilación de ERK1/2 que ha progresado debido a la patología por activación de cAMP/PKA y también suprime la migración, proliferación y producción de colágeno de los fibroblastos (Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 177,195-201(2008)).

Mientras tanto, se demostró que el compuesto 1 suprime los aumentos de ALT y AST en la sangre y muestra efectos de protección de hepatocitos debido a la acción antiapoptótica y la acción de antinecrosis en la hepatopatía aguda inducida por tetracloruro de carbono. También, estos efectos de protección se reducen mediante la administración de anticuerpos neutralizantes anti-HGF (Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.,

302:G420-G429, 2012). Diversos tipos de acciones farmacológicas y similares del compuesto 1 se describen en la literatura (por ejemplo, *The Cell*, 43(10); 26-35(2011), y *The Cell*, 44(2)34-40(2012)).

Se ha confirmado la efectividad con respecto a los efectos del compuesto 1 en la insuficiencia cardíaca avanzada mediante la administración del compuesto 1 MS al miocardio en modelos de insuficiencia cardíaca isquémica de ratones (Clin. Sci., 112, 607-616(2007)) y cerdos (Life Science, 85:255-261(2009)). También, hemos confirmado la efectividad mediante la administración del compuesto 1 MS al miocardio, de manera similar, utilizando el modelo de seguimiento canino de alta velocidad (cardiomiopatía dilatada) (ATS2011; conferencia internacional/Sociedad Torácica Americana/Colorado Denver(2011), AHA2011; American Heart Association Orlando Florida USA (2011)). Sin embargo, estas administraciones directas del agente farmacéutico al miocardio no pudieron exhibir un efecto farmacológico estable en un amplio rango y arritmia ocurrió con frecuencia y por lo tanto, pareció que el éxito de la aplicación clínica fue difícil.

Por otro lado, los inventores han confirmado la efectividad mediante la administración subcutánea intermitente del compuesto 1 MS en el modelo de rata de insuficiencia cardíaca isquémica (Biomedicine & Aging Pathology, 1;90-96(2011), *European Journal of Pharmacology*, 2012, 674 352-358), modelo de cardiomiopatía dilatada de hámster (Biomedicine & Pharmacotherapy, 2009, 63:781-786), modelo de hipertensión pulmonar (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 177,195-201(2008)) y modelo de rechazo crónico de trasplante cardíaco de ratón (*International Heart Journal*, 53:64-67(2012)), pero parece que, debido a la administración sistémica, la desviación de los efectos secundarios sistémicos (acción hipotensora, acción inhibitoria de la agregación plaquetaria y similares) y la eficacia es pequeña. Mientras tanto, también se estudian parches que tienen un objetivo de persistencia en un sitio local de la enfermedad. Por ejemplo, los inventores han estudiado la efectividad de unir una lámina de automioblasto al corazón, en un caso de insuficiencia cardíaca avanzada. Se ha sugerido que estas terapias de lámina celular (SMBCT) mejoran las funciones cardíacas por factores de regeneración interna, como el HGF, que se producen de forma prolongada a partir de células (*J. Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2006; 132,918-924).

También, los inventores han confirmado la efectividad mediante la administración a través de la unión directa de una lámina que tiene el compuesto 1 MS impregnado con una membrana de atelocolágeno al corazón de un modelo de cardiomiopatía dilatada espontánea de hámster.

Además, los inventores han confirmado que, como resultado de unir el compuesto 1 MS al corazón en el mismo modelo, la concentración del compuesto 1 en los tejidos del corazón fue más alta que la concentración de este en la sangre en aproximadamente 10 a 300 veces y la efectividad prolongada durante un largo período de tiempo (AHA2011; American Heart Association Orlando Florida USA (2011)).

En base a estos resultados, los inventores encontraron que las láminas que contienen el compuesto 1 MS podrían mantener de manera prolongada una concentración local del fármaco a una concentración alta en una parte del órgano adjunto (DDS) y podrían mantener acciones farmacológicas estables con un inicio reducido de los efectos secundarios, pero los efectos no fueron suficientes para ser una alternativa a los corazones artificiales o una terapia de trasplante de corazón.

Mientras tanto, la terapia actual con parche de órgano/tejido puede aplicarse no solo a enfermedades cardíacas sino también a enfermedades renales, enfermedades pulmonares, enfermedades hepáticas, enfermedades óseas, enfermedades de la piel y similares de otros órganos, utilizando un parche DDS.

En una realización de la presente invención, la preparación de liberación prolongada del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna descrito anteriormente está contenido en forma de una lámina o aspersor junto con los otros componentes (por ejemplo, gelatina, fibrina, colágeno y ácidos hialurónicos). No existe una limitación particular sobre el contenido del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna y los otros componentes en la lámina o aspersor y el contenido de este es arbitrariamente establecido por una persona experimentada en la técnica.

Cabe señalar que, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5,480,998 divulga un procedimiento para producir, por ejemplo, compuestos indicados por la fórmula general (por ejemplo, incluyendo ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1]-(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftalen-1-iloxil]acético (el compuesto 1), entre los agonistas de PGI<sub>2</sub> descritos anteriormente que se pueden usar en la presente invención. También, por ejemplo, el documento WO 1996/026721 divulga un procedimiento para producir beraprost sodio: ((±)-(1R,2R,3aS,8bS)-2,3,3a,8b-tetrahidro-2-hidroxi-1-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octeno-6-inil]-1H-ciclopenta[b]benzofuran-5- sal de sodio de ácido butanoico). También, los procedimientos para producir preparaciones de liberación prolongada que contienen estos compuestos son divulgados en, por ejemplo, los documentos WO 2004/032965 y WO 2008/047863.

1.2 Agente que retiene para el agente farmacéutico (agente de retención de preparación de liberación prolongada)

En el material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención, un agente que retiene el agente farmacéutico desempeña un papel importante para fijar un agente farmacéutico al miocardio o



un dispositivo de soporte para el miocardio y causar de manera prolongada que se ejerza la eficacia del fármaco, así como también ejercer efectos sinérgicos en insuficiencia cardíaca avanzada junto con los efectos del dispositivo de soporte miocárdico.

5 El agente que retiene el agente farmacéutico usado en la presente invención comprende al menos un compuesto de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en fibrina, gelatina, colágeno y ácido hialurónico. La fibrina, atelocolágeno y la gelatina son más preferibles.

Es posible agregar un agente aditivo que se describirá más adelante al agente que retiene el agente farmacéutico utilizado en la presente invención.

10 El agente que retiene el agente farmacéutico usado en la presente invención se puede usar en forma de una lámina que está impregnada con un agente farmacéutico o un aspersor que contiene un agente farmacéutico. La lámina y la aspersión pueden producirse mediante un procedimiento conocido que se describirá más adelante.

### 1.3 Dispositivo de soporte del miocardio.

15 En el material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención, un dispositivo de soporte de miocardio puede ser un dispositivo convencionalmente conocido. Un procedimiento para producir un dispositivo de soporte de miocardio se divulga en, por ejemplo, los documentos WO 2000/002500, WO 2001/095832 y en la Patente japonesa No. 4582549.

20 Convencionalmente, se ha propuesto una red de corrección de la forma del corazón (una envoltura) que se ajustará sobre el lado externo del corazón como uno de los aparatos médicos para el tratamiento de enfermedades cardíacas (por ejemplo, el documento WO 2001/085061 y la patente de Estados Unidos No. 5,702,343.) El aparato médico descrito anteriormente se fabrica formando una tela que tiene una estructura de malla en forma de copa y es para evitar que el corazón se dilate y evitar el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca al ajustarlo sobre el lado externo del corazón dilatado de un paciente con insuficiencia cardíaca.

25 Se ha sugerido que dicha red convencional sirve como una red de corrección de la forma del corazón que es útil para restringir la dilatación excesiva del corazón al acomodar una porción del corazón y rodear la porción acomodada desde el exterior (por ejemplo, el documento WO 2000/002500 y Patente Japonesa No. 4582549).

30 Aquí, es concebible que la remodelación del ventrículo promueva la insuficiencia cardíaca como resultado de la dilatación del corazón, no solo aumentando la tensión del miocardio y el consumo de oxígeno, sino también induciendo diversos tipos de reacción al estrés. La red de corrección de la forma del corazón suprime la remodelación del ventrículo y es un procedimiento para suprimir mecánicamente (por la fuerza) la dilatación del corazón.

35 De esta manera, un dispositivo de soporte miocárdico en forma de malla al que se aplica el principio de Laplace suprime la remodelación miocárdica y la cardiomegalia y mejora la forma y función del corazón dilatado para suprimir o mantener el progreso de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, aunque este dispositivo miocárdico ya ha sido desarrollado por ACORN CARDIOVASCULAR Inc. en los Estados Unidos como CorCap™, los resultados de los ensayos clínicos han sido insuficientes y, por lo tanto, el desarrollo se ha detenido.

Actualmente, se ha desarrollado una red mejorada de corrección de la forma del corazón que debe estar en contacto más cercano con el corazón y no solo puede prevenir la dilatación del corazón, sino también tratar la insuficiencia mitral asociada debido a una complicación (Patente japonesa No. 4582549).

40 Con respecto a tal red convencional de corrección de la forma del corazón, un dispositivo de soporte de miocardio en el material de tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención está constituido por un material y en una forma que se describirá a continuación, por ejemplo.

45 El dispositivo de soporte del miocardio está constituido por un material elástico como una red, un artículo de tejido de punto y un textil. Por ejemplo, en el caso donde el dispositivo de soporte del miocardio sea una red, el hilo utilizado para una red está hecho de un material biocompatible y no existe una limitación particular en cuanto a la calidad y el ancho del material, siempre que tenga la capacidad adecuada para ser utilizado como la red convencional de corrección de la forma del corazón. Los ejemplos de hilo incluyen monofilamentos trenzados tales como poliéster, politetrafluoroetileno, politetrafluoroetileno espumado (PTFE espumado, ePTFE), polipropileno y etileno poli-2-fluorado (fluoruro de hexafluoropropileno-vinilideno).

50 El hilo hecho de estos materiales puede formarse utilizando cualquier tipo de los materiales biocompatibles descritos anteriormente o dos o más tipos de estos. Alternativamente, el hilo puede ser un material de fibra conjugada en el que la fibra que tiene más resistencia (por ejemplo, fibra de poliamida aromática) se utiliza como material central para aumentar la resistencia a la fatiga y la resistencia a la desconexión.

Alternativamente, se puede producir una red utilizando el hilo hecho de estos materiales que es fibra de un material biodegradable (PGA, PLA, PLGA, polidioxanona (PDS), caprolactona, fibroína de seda, celulosa, quitina,

quitosano, queratina, alcohol polivinílico y similares). Es preferible que un material de fibra tenga una densidad de 70 dtex o mayor.

No hay una limitación particular sobre la forma de tejido de punto en el dispositivo de soporte para el miocardio y por ejemplo, se puede adoptar una puntada de Jersey y una puntada de malla.

5 En la presente invención, por ejemplo, como se muestra en la Figura 1, un dispositivo 100 de soporte de miocardio tiene una forma tipo bolsa que puede rodear, en particular, una porción inferior, en otras palabras, una porción de ventrículo, de un corazón 10. Alternativamente, el dispositivo 100 de soporte de miocardio puede tener una forma cilíndrica que tiene una parte superior e inferior abiertas. No hay una limitación particular en el tamaño del dispositivo de soporte para el miocardio y por ejemplo, el dispositivo está diseñado para rodear el corazón humano exagerado (por ejemplo, tomando en cuenta las diferencias individuales, como adulto, hombre, mujer y niño) y tener un tamaño de acuerdo con el cual el dispositivo pueda estirarse de acuerdo con los latidos del corazón.

15 El documento WO 2000/002500 y la patente japonesa No. 4582549 divulgan que, en la presente invención, un dispositivo de soporte de miocardio tipo malla al que se aplica el principio de Laplace suprime la remodelación miocárdica y la cardiomegalia y mejora la forma y la función del corazón dilatado de manera que suprime o mantiene el progreso de la insuficiencia cardíaca.

20 Para producir un dispositivo de soporte miocárdico (una envoltura de miocardio) que se ajusta a la forma específica de un corazón humano o canino que tiene una forma tridimensional compleja, es necesario producir un patrón que tenga la forma específica de un corazón humano o canino. Como procedimiento para producir un patrón que tiene la forma específica de un corazón canino o humano, por ejemplo, un modelo de corazón que tiene una tal forma específica se produce mediante estéreo litografía utilizando datos tridimensionales sobre un corazón canino o humano obtenido mediante tecnología de diagnóstico por imagen (MRI, tomografía computarizada (CT) o similar) y una capa de película delgada se producen de modo que tengan una forma que se ajuste exactamente al modelo del corazón. Posteriormente, la película obtenida se corta y se despliega para obtener un patrón que se ajuste al corazón humano o canino único.

25 Alternativamente, en base a los datos tridimensionales obtenidos por la tecnología de diagnóstico por imagen, por ejemplo, los datos tridimensionales se pueden dividir y expandir directamente a datos bidimensionales utilizando software comercial como DressingSimEX o LookStailor. También, es posible crear datos de patrones con base en datos expandidos bidimensionales. En otras palabras, es posible obtener datos de patrones sobre la forma específica de un corazón humano o canino directamente a partir de datos digitales sin producir realmente un modelo o una estructura. Cabe señalar que no hay una limitación particular en el software utilizado en el procesamiento de datos, siempre que tenga una función para expandir datos tridimensionales a datos bidimensionales.

30 Como procedimiento para producir la envoltura de miocardio a partir de datos de patrones sobre la forma específica de un corazón canino o humano, por ejemplo, una envoltura de miocardio que se ajusta a la forma específica de un corazón canino o humano puede producirse usando una sutura quirúrgica por una máquina de tejido de punto tridimensional sin costuras de prenda completa (modelo SWG041) hecha por SHIMA SEIKI MFG., LTD. Debe observarse que no existe una limitación particular en cuanto a la calidad (poliéster, seda, filamento de polipropileno y similares), la propiedad (monofilamento, multifilamento, trenza y similares), degradabilidad y similares del material de sutura quirúrgica a utilizar, siempre que sea capaz de construir la forma de la envoltura de miocardio.

35 Por ejemplo, como un procedimiento para liberar de manera prolongada un derivado del factor de regeneración interna como el compuesto 1 descrito anteriormente a largo plazo desde la envoltura de miocardio, una lámina de dos capas constituida por una lámina de gelatina que contiene el compuesto 1 MS descrito anteriormente y una lámina de gelatina entrecruzada poco soluble en agua se fija a la cara interna de la envoltura de miocardio de modo que la lámina de gelatina entrecruzada entra en contacto con la envoltura de miocardio y de este modo la lámina de gelatina que contiene el compuesto 1 MS sobre el lado del miocardio no se degrada ni se absorbe de inmediato en el cuerpo debido a una barrera de la lámina de gelatina entrecruzada y puede liberar de manera prolongada el compuesto 1 al miocardio durante un período prolongado.

40 En vista de esto, como resultado de una investigación exhaustiva, los presentes inventores han descubierto recientemente que, como se describirá más adelante, un dispositivo de soporte miocárdico al cual se aplica el principio de Laplace se combina con una lámina o aspersor de un agente MS del compuesto 1 derivado de OX y similares, que induce diversos tipos de factores de regeneración interna, sobre el corazón y por lo tanto, en comparación con cada fármaco solo, se puede lograr una eficacia altamente significativa debido a los efectos sinérgicos de las acciones, con respecto a la insuficiencia cardíaca avanzada.

45 También, al recubrir la preparación MS de liberación prolongada del derivado OX (el compuesto 1) al dispositivo de soporte del miocardio utilizando un compuesto bioabsorbible de alto peso molecular, se ha producido con

éxito un dispositivo integrado de regeneración cardiovascular/miocárdica que puede ser utilizado clínicamente para uso general.

Además, como resultado de una investigación exhaustiva, hemos descubierto recientemente que como resultado de un nuevo uso de un dispositivo de soporte de miocardio tipo malla al que se aplica el principio de Laplace con el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna, como el compuesto 1, de un derivado de OX, por ejemplo, combinando con una terapia de regeneración usando una lámina de la preparación MS de liberación prolongada del compuesto 1, un derivado de este, se promueve la regeneración de los vasos sanguíneos cardíacos y el miocardio, se cura la insuficiencia cardíaca y se suprime la recurrencia debido al derivado de OX, además de mejorar la forma y la función del corazón dilatado y la remodelación del miocardio y la cardiomegalia y se suprime el progreso de la insuficiencia cardíaca.

Cabe señalar que, por ejemplo, se describe un aparato y un procedimiento para localizar un agente terapéutico en una red de corrección de la forma del corazón (una envoltura) para administrar el fármaco a una región objetivo del corazón y/o tejidos periféricos, en el documento WO 2001/095832.

Sin embargo, el compuesto indicado por la fórmula general o el compuesto 1 MS no se divulga específicamente como el agente terapéutico. Mientras tanto, como se describió anteriormente, se ha sabido que las acciones farmacológicas estables con un inicio reducido de los efectos secundarios se pueden mantener al adherir directamente una lámina que contiene el compuesto 1 MS al corazón. Sin embargo, los efectos de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente no fueron suficientes para ser una alternativa a los corazones artificiales o una terapia de trasplante de corazón.

En otras palabras, en un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención, un dispositivo de soporte para el miocardio que se va a usar, no solo se usa para ejercer solo una función como red de corrección de la forma del corazón como se describe en el documento WO 2001/095832, sino que también se logra la disposición de un agente farmacéutico y un agente que retiene el agente farmacéutico en una posición deseada del corazón utilizando la elasticidad y flexibilidad apropiadas del dispositivo. Esta disposición no requiere particularmente la unión de un adhesivo biocompatible o componente de unión y por lo tanto, el dispositivo es particularmente útil en cuanto a que el dispositivo se puede ajustar rápidamente en un área de riesgo durante un tiempo limitado durante una cirugía cardíaca peligrosa.

Hemos encontrado que la presente invención implica dos terapias que tienen mecanismos de acción antiinsuficiencia cardíaca completamente diferentes, es decir, combina un dispositivo de soporte para el miocardio al que se aplica el principio de Laplace y un compuesto 1 MS derivado de OX y similares, que induce diversos tipos de factores de regeneración interna para lograr una eficacia alta extremadamente significativa debido a los efectos sinérgicos de las acciones, en comparación con cada fármaco único y que la presente invención es un procedimiento de tratamiento que puede ser una alternativa a corazones artificiales y a la terapia de trasplantes de corazón convencionales.

También, el dispositivo de soporte del miocardio se recubrió con un derivado del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna, como la preparación de MS de liberación prolongada de un derivado de OX (por ejemplo, el compuesto 1) utilizando un material bioabsorbible de alto peso molecular (gelatina, fibrina, colágeno y ácido hialurónico) y por lo tanto, se ha producido con éxito un material de tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada para un dispositivo integrado de regeneración cardiovascular/miocárdica que se puede usar clínicamente para uso general.

## 2. Aplicación como un dispositivo médico

La combinación del dispositivo de soporte de miocardio y la preparación de liberación prolongada o el dispositivo de soporte de miocardio integrado de la presente invención se adapta a la insuficiencia cardíaca avanzada como resultado de una enfermedad cardíaca (por ejemplo, infarto de miocardio, angina pectoris, taquiarritmia supraventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, cardiomiopatía idiopática, miocardiopatía dilatada, fibrilación auricular, miocarditis, rechazo crónico de trasplantes de corazón y similares).

Mientras tanto, la preparación de liberación prolongada en la que se usa un agente acelerador de la producción del factor de regeneración interna que tiene una acción aceleradora de la producción de cAMP se une directamente a diversos órganos (partes) de la enfermedad en la forma de lámina, aspersión, ungüento o similar, utilizando un compuesto bioabsorbible de alto peso molecular, como resultado de lo cual se logra una utilidad estable durante un largo período de tiempo. Debido a que el agonista de PGI<sub>2</sub> tiene una acción aceleradora de la producción del factor de regeneración interna, debido a la acción aceleradora de la angiogénesis y la acción inductora de la diferenciación de diversas células madre para la reparación de tejidos, el agonista de PGI<sub>2</sub> es útil como agente preventivo y/o terapéutico para diversos tipos de disfunción de órganos, por ejemplo, enfermedades del hígado (por ejemplo, hepatitis fulminante, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis, hígado graso, trasplante de hígado y similares), enfermedades del riñón (por ejemplo, lesión renal aguda (AKI), enfermedad renal crónica (CKD), glomerulonefritis, nefroesclerosis, disfunción renal de pacientes en diálisis, disfunción renal isquémica, trastornos del transporte tubular renal, síndrome de Cushing, enfermedad tubulointersticial y similares),

5 enfermedades pulmonares (por ejemplo, neumonía aguda, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, asma intratable, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), sarcoidosis, neumonía intersticial, neumonitis por hipersensibilidad y similares), enfermedades pancreáticas (por ejemplo, diabetes, pancreatitis crónica y similares), enfermedades óseas (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, fracturas óseas, necrosis ósea, daño del periostio y similares), complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, úlceras en la piel, nefropatía y similares), enfermedades dentales (por ejemplo, enfermedades periodontales, heridas por extracción de dientes, heridas orales, daño del tejido periodontal y similares), trastornos neurológicos (por ejemplo, neuropatía diabética, estenosis del canal espinal, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y similares), úlceras en la piel, úlceras por presión, pérdida de cabello y el trasplante de órganos y tejidos (por ejemplo, trasplante de hígado, trasplante de riñón, trasplante de pulmón, trasplante de islotes pancreáticos, trasplante de páncreas y similares).

15 Como sustancias efectivas del agente inductor de la producción del factor de regeneración interno utilizado en la presente invención, uno o más seleccionados arbitrariamente del mismo grupo de agonistas de PGI<sub>2</sub> se pueden combinar en una proporción apropiada.

Los ejemplos del agonista de PGI<sub>2</sub>, que se van a usar como el agente inductor de la producción del factor de regeneración interno en la presente invención incluyen agonistas de PGI<sub>2</sub>, de fórmula general (I) o una sal de este.

20 La combinación descrita anteriormente del dispositivo de soporte del miocardio y el agente inductor de la producción del factor de regeneración interno utilizado en la presente invención puede administrarse como un fármaco concomitante mediante la combinación con otro agente farmacéutico para (1) la complementación y/o la mejora de los efectos preventivos y/o terapéuticos del agente farmacéutico utilizado en la presente invención, (2) mejorando la cinética y la absorción del agente farmacéutico utilizado en la presente invención y reduciendo la dosificación de este y/o (3) reduciendo los efectos secundarios del agente farmacéutico utilizado en la presente invención.

25 Un fármaco concomitante de otro agente farmacéutico en la combinación del dispositivo de soporte del miocardio y el agente inductor de la producción del factor de regeneración interno o el dispositivo de soporte del miocardio integrado utilizado en la presente invención, puede administrarse en forma de un agente mixto en el que ambos componentes o las preparaciones de liberación prolongada se mezclan en una preparación de estas y pueden administrarse en forma de preparaciones separadas. En el caso de la administración en una forma de preparaciones separadas, se realiza la administración simultánea o la administración no simultánea. También, la administración no simultánea se puede realizar aplicando primero el dispositivo de la presente invención y luego administrando otro agente farmacéutico o administrando primero otro agente farmacéutico y luego aplicando el dispositivo de la presente invención y los procedimientos de administración pueden ser los mismos o diferentes uno del otro.

30 Los ejemplos de otro agente farmacéutico pueden incluir compuestos de bajo peso molecular y proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, polinucleótidos (ADN, ARN y genes), antisentidos, señuelos, anticuerpos, una matriz extracelular y factores de adhesión celular o células madre, células iPS, células somáticas y similares separadas de vacuna o tejidos. También, se puede usar otro agente farmacéutico en la administración subcutánea intermitente o la administración intramuscular con preparaciones orales repetidas del compuesto 1 o el compuesto 3, o preparaciones de liberación prolongada de estos compuestos (MS). Es posible seleccionar apropiadamente una dosificación de otro agente farmacéutico, utilizando una dosis que se usa clínicamente como estándar. También, la proporción de la mezcla del dispositivo de la presente invención y otro agente farmacéutico se puede seleccionar de manera apropiada dependiendo de la edad y el peso de un objetivo de administración, un procedimiento de administración, tiempo de administración, una enfermedad objetivo, un síntoma, combinación y similares. Por ejemplo, se pueden usar de 0,01 a 100 partes en masa de otro agente farmacéutico en relación con 1 parte en masa del agente farmacéutico que se combina con el dispositivo de la presente invención. Otro agente farmacéutico puede administrarse solo o en combinación en una proporción apropiada de dos o más seleccionados arbitrariamente del grupo de los mismos tipos y el grupo de los diferentes tipos indicados a continuación.

35 No hay una limitación particular en las enfermedades para las cuales se obtienen efectos preventivos y/o terapéuticos con el fármaco concomitante descrito anteriormente, siempre que las enfermedades complementen y/o mejoren los efectos preventivos y/o terapéuticos de una combinación del dispositivo de soporte de miocardio y el agente inductor de la producción del factor de regeneración interno o del dispositivo de soporte de miocardio integrado de la presente invención.

40 Los ejemplos de otro agente farmacéutico incluyen agentes antitrombóticos, agentes para mejorar la circulación, dilatadores del músculo liso, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos locales, agentes analgésicos, agentes para mejorar el metabolismo, prostaglandinas, proteínas del factor de regeneración corporal, genes de producción del factor de regeneración corporal, diversos órganos, células madre, células iPS, células somáticas y similares.

Por ejemplo, los ejemplos de células incluyen mioblastos, adipocitos, células de la médula ósea, células miocárdicas, células sanguíneas, células madre mesenquimales, células madre neurales, células madre hematopoyéticas, diversos tipos de células iPS y similares, que se administran mediante inyecciones tales como administración intramuscular, administración intravenosa y similares o mediante la unión de una lámina celular o similar.

Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen preparaciones de heparina (heparina de sodio, heparina de calcio, daltepan sodio y similares), anticoagulantes orales (warfarina de potasio y similares), fármacos antitrombina (mesilato de gabexato, mesilato de nafamostato, argatroban y similares), inhibidores de la agregación antiplaquetaria (aspirina, dipiridamol, clorhidrato de ticlopidina, beraprost sodio, cilostazol, ozagrel de sodio, hidrocloreuro de sarpogrelato, etilicosapentato y similares), agentes trombolíticos, (uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa y similares), un inhibidor del factor Xa, un inhibidor del factor VIIa y similares.

Los ejemplos de agentes que mejoran la circulación incluyen tartrato de ifenprodil, aniracetam, clorhidrato de donepezilo, clorhidrato de amantadina, nicergodina, ibudilast, papaverinas, nicotinas, antagonistas de calcio (nifedipina, amlodipina, diltiazepam, azelnidipina y similares), agonistas de los receptores  $\beta$  (efedrina, salbutamol, procaterol, salmeterol, mabuterol y similares), inhibidores de los receptores  $\alpha$  (uradipil, terazosina, doxazosina, bunazosina, prazosina y similares), ARB (losartán, candesartán, valsartán, telmisartán y similares), inhibidores de la PDE (teofilina, milrinona, tadalafil, dipiridamol, sildenafil y similares) y similares.

Los ejemplos de agentes anestésicos locales incluyen esteroides, procaína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de ropivacaína y similares.

Los ejemplos de agentes mejoradores del metabolismo incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, simvastatina y pravastatina) y similares como agentes de hiperlipidemia y como fármacos para la diabetes, agonistas de PPAR $\gamma$  (por ejemplo, derivados de tiazolidina como pioglitazona y rosiglitazona, adiponectina, leptina y similares), inhibidores de la DPP-IV (sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y similares), agonistas de GLP-1 y similares.

Los ejemplos de agentes analgésicos incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), como aspirina, indometacina, diclofenaco, meloxicam y celecoxib; analgésicos opioides tales como codeína, morfina y similares; pentazocina; clorhidrato de buprenorfina; bromhidrato de eptazocina; y similares.

Los ejemplos de prostaglandinas incluyen PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> y profármacos de estos, lipoPGE<sub>1</sub>, 6-oxi-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ , derivado de 6-oxi-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ , ornoprostil, limaprostil, enprostil, misoprostol y similares.

También, los ejemplos de los otros fármacos concomitantes que complementan y/o mejoran los efectos preventivos y/o terapéuticos de una combinación del dispositivo de soporte del miocardio y el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna o el dispositivo de soporte del miocardio integrado de la presente invención incluyen no solo fármacos concomitantes que se han encontrado hasta la fecha, pero también fármacos concomitantes que se encontrarán más adelante, según los mecanismos descritos anteriormente, que generalmente se administran por vía sistémica o tópica en forma oral o parenteral.

Aunque la dosificación del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna que se debe administrar utilizando una combinación del dispositivo de soporte del miocardio y el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna que se debe administrar utilizando una combinación del dispositivo de soporte del miocardio y el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna o el dispositivo de soporte del miocardio integrado de la presente invención cambia según la edad, peso, síntoma, efectos terapéuticos, procedimiento de administración, tiempo de procesamiento y similares, la dosificación suele estar en un intervalo de 1 ng a 1.000 mg como una sustancia activa para un adulto a la vez y la administración se realiza uniendo la preparación prolongada al corazón una vez cada dos semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada tres meses o una o varias veces cada seis meses.

Seguramente, como se describió anteriormente, debido a que la dosificación cambia dependiendo de diversas condiciones, hay un caso en el que es suficiente una cantidad menor que la dosificación descrita anteriormente y también hay un caso en el que es necesario realizar la administración usando la dosificación que excede el intervalo.

En el momento de la administración, un fármaco concomitante de otro agente farmacéutico con la combinación del dispositivo de soporte del miocardio y el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna utilizado en la presente invención o el dispositivo de soporte del miocardio integrado de la presente invención se utiliza como una preparación sólida oral y una preparación líquida oral para administración oral o una inyección, una inyección subcutánea/intramuscular, una preparación externa, un supositorio, un inhalante o una preparación que contenga dispositivos médicos para administración parenteral.

Por ejemplo, después de que la combinación del dispositivo de soporte de miocardio y la lámina del compuesto 1 MS o el dispositivo de soporte de miocardio integrado se ajusta sobre el corazón, se puede realizar una

administración sistémica con la administración oral repetida del compuesto 1 o inyecciones subcutáneas/intramusculares de compuesto 1 MS después de la pérdida de la liberación prolongada del compuesto 1 MS.

5 Una lámina de unión cardíaca o aspensor cardíaco del agente farmacéutico de liberación prolongada se produce mediante una formulación que se conoce o se usa comúnmente. Por ejemplo, la lámina o aspensor se prepara agregando y suspendiendo el agente farmacéutico de liberación prolongada que contiene una o más sustancias activas a/en una base bioabsorbible. La base bioabsorbible para la lámina o aspensor se selecciona de las bases conocidas o comúnmente utilizadas. Por ejemplo, el agente farmacéutico de liberación prolongada puede suspenderse en una solución acuosa de gelatina para producir la lámina y luego la lámina puede secarse para  
10 preparar una preparación de lámina o la preparación de liberación prolongada puede suspenderse en una solución acuosa de fibrinógeno y luego se mezcla con iones de Ca y trombina líquida y la mezcla obtenida también se puede administrar al sitio afectado mediante aspersion (Beriplast P Combi-Set; CSL Behring, Bolheal; Astellas Pharma Inc. y similares). También, la suspensión acuosa de preparación de liberación prolongada puede ser absorbida por una preparación de lámina (Spongel; Astellas Pharma Inc., Gelfoam, Gelfilm; Pfizer Inc., Surgicel; Johnson & Johnson, y similares), la preparación de lámina obtenida puede encapsularse con pegamento de fibrina (Beriplast P Combi-Set, Bolheal y similares) o un sello de atelocolágeno (Integran; Koken Co., Ltd, TachoSil, TachoComb: CSL Behring, y similares).

Además, la base bioabsorbible se selecciona entre ácidos grasos superiores o ésteres de ácidos grasos superiores (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, adipato, miristato, palmitato, estearato, oleato y similares), cera (cera de abejas, cera de espermaceti, ceresina y similares), tensioactivos (éster de fosfato de alquiléter de polioxietileno y similares), alcoholes superiores (cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico y similares), aceites de silicona (dimetilpolisiloxano y similares), hidrocarburos (petrolato hidrófilo, petrolato blanco, lanolina purificada, parafina líquida y similares), glicoles (etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol y similares), aceites vegetales (aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de turpentina), aceites animales (aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano, escualeno y similares), agentes gelificantes (carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y similares), tensioactivos (monoestearato de polietilenglicol y similares) y agentes de aceleración de la absorción, que se usan solos o en combinación. Además, la base bioabsorbible puede contener un agente de suspensión (manitol y similares), un agente estabilizante, un antioxidante (BHT, tocofenol o similares) y similares.

También, el parche cardíaco se produce mediante una formulación conocida o comúnmente utilizada. Por ejemplo, el parche cardíaco se produce suspendiendo las preparaciones de liberación prolongada que contienen uno o más sustancias activas en la base y extender y aplicar la base sobre un soporte. La base del parche se selecciona entre las bases conocidas o de uso común. Por ejemplo, la base del parche se selecciona entre  
35 bases de alto peso molecular, grasas, ácidos grasos superiores, agentes de pegajosidad y similares y estos se usan solos o en combinación. Además, la base del parche puede contener un adhesivo, agente de ayuda para la disolución anfifílica, agente acelerador de la permeación, agente de suspensión, conservante, antioxidante y similares.

### 3. Aplicación al sitio local.

40 Como administración de parche de órgano de la preparación prolongada en la presente invención, no hay ninguna limitación particular sobre el procedimiento de administración siempre que la preparación prolongada del agente farmacéutico usado en la presente invención o el fármaco concomitante de la preparación prolongada del agente farmacéutico usado en la presente invención y otro agente farmacéutico se suministre tópicamente a un sitio afectado. Por ejemplo, se utiliza un parche, aspensor, película, ungüento, una lámina y una preparación que  
45 contiene un dispositivo médico en la cual el dispositivo médico (una red, una cánula intraluminal, una sutura, una tela y similares) contiene la preparación prolongada del agente farmacéutico utilizado en la presente invención o el fármaco concomitante de la preparación prolongada del agente farmacéutico utilizado en la presente invención y otro agente farmacéutico, una preparación de recubrimiento que recubre un dispositivo médico o una preparación sólida tal como gránulos o polvos, un parche, un gel, ungüento, una película, una preparación encapsulada en un polímero biodegradable o un dispositivo médico encapsulado.

Es suficiente que la preparación prolongada en la presente invención sea capaz de suministrar sustancias activas de manera prolongada a un sitio afectado y no hay ninguna limitación al respecto. Sus ejemplos incluyen inyecciones de liberación prolongada (por ejemplo, una preparación de microcápsulas, una preparación de microesferas, una preparación de nanoesferas y similares), una preparación incrustada (por ejemplo, una  
55 preparación de película, una preparación de láminas y similares), ungüento, un material de recubrimiento cuyas sustancias efectivas están contenidas en o que recubren un aparato médico (una cánula intraluminal, un perno de fijación, una sutura quirúrgica o similar) y similares.

La preparación de microcápsulas, preparación de microesferas y preparación de nanoesferas en la presente invención son preparaciones tipo partículas diminutas que contienen componentes activos en un polímero

biodegradable y los componentes activos se liberan gradualmente de allí como resultado de la hidrólisis gradual del polímero en el cuerpo.

5 Con respecto al material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención, con respecto a la insuficiencia cardíaca avanzada tal como el infarto de miocardio, angina pectoris, cardiomiopatía dilatada y similares, por ejemplo, usando una lámina o aspersor en el que los compuestos bioabsorbibles de alto peso molecular son utilizados, la preparación de liberación prolongada del agente farmacéutico utilizado en la presente invención se aplica directamente a o se aplica por aspersión sobre una parte de isquemia miocárdica o sus alrededores. La administración se realiza mediante una dosis única o múltiples dosis de aspersión o aplicación al corazón y la preparación de liberación prolongada se aplica durante dos semanas a seis meses. 10 Más preferiblemente, la preparación de liberación prolongada se puede usar durante dos semanas a tres meses.

Un ejemplo de un procedimiento para aplicar el material de tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención se describirá usando dibujos.

15 La Figura 2 es una vista esquemática para ilustrar un ejemplo, en el caso donde el material de tratamiento de insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención se aplica al corazón humano, de un procedimiento para ajustar el material de tratamiento sobre el mismo. Como se muestra en la Figura 2(a), una lámina 102 (por ejemplo, una lámina de gelatina) que se corta con antelación en una forma predeterminada para ajustarse a un intervalo de aplicación de un corazón 10 y contiene un agente inductor de la producción del factor de regeneración interno predeterminado se aplica con antelación a una porción inferior (la ubicación no está necesariamente limitada) del corazón 10, por ejemplo. Después de eso, una lámina 104 protectora puede unirse a la misma para proteger la lámina 102 según sea necesario. Es deseable que la lámina 104 protectora esté diseñada para ser ligeramente más grande que la lámina 102 para cubrir toda la superficie exterior de la lámina 102. La lámina 104 protectora también está constituida por un material tal como una lámina de gelatina, por ejemplo. Posteriormente, como se muestra en la Figura 2(c), se monta un dispositivo 106 de soporte de miocardio para cubrir adicionalmente la lámina 104 protectora y rodear toda la porción inferior (una porción de 25 ventrículo) del corazón 10.

Cabe señalar que aunque en lo anterior, la descripción se dio principalmente a un caso donde el material de tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada de la presente invención está constituido por una combinación de una preparación de liberación prolongada de un agente inductor de la producción del factor de regeneración interna, una lámina o aspersor en el que se utilizan compuestos bioabsorbibles de alto peso molecular que sirven como agentes de retención de la preparación de liberación prolongada y el dispositivo de soporte del miocardio, la presente invención no se limita necesariamente a esta realización. En otras palabras, además de la combinación de la unión de una lámina o aspersor en el que se usan compuestos bioabsorbibles de alto peso molecular, al corazón y el dispositivo de soporte del miocardio como se describió anteriormente, la preparación de liberación prolongada del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna, como el agonista de prostaglandina (PG) I<sub>2</sub> y similares, se puede usar como material de prevención y/o tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada al ajustar, en el corazón un dispositivo de soporte de miocardio integrado obtenido al recubrir el dispositivo de soporte de miocardio con la preparación de liberación prolongada de la preparación prolongada del agonista de PG<sub>I2</sub> utilizando un compuesto bioabsorbible de alto peso molecular. 30

#### 40 Ejemplos

Aunque un procedimiento para producir preparaciones y pruebas farmacológicas se muestran a continuación como ejemplos de la presente invención, esto es para entender bien la presente invención. Debe observarse que la precisión de la medición y la sensibilidad de medición de un procedimiento de medición para evaluar un compuesto de la presente invención se mejoran de la siguiente manera.

#### 45 Ejemplo 1: Producción de preparación prolongada.

##### Ejemplo de preparación 1: preparación de liberación prolongada de 4 semanas

Se preparó una solución de diclorometano/metanol (1 ml) de 100 mg de poli(ácido láctico-co-glicólico) (en lo sucesivo, abreviada a "PLGA") (ácido poliláctico:ácido glicólico=1:1 (% en moles), peso molecular promedio en peso 50.000, PLGA5-50, fabricado por Mitsui Chemicals, Inc.) y un compuesto 1 (25 mg) obtenido mediante el uso de un procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos No. 5,480,998. La solución preparada descrita anteriormente se añadió a 300 ml de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % (Nacalai Tesque Co., Ltd.) (pH 3,0, ajustado por ácido clorhídrico 1N) que se agitó a 5.000 rpm, utilizando TK Robomix (Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd., modelo MARK II 2.5), la solución se agitó a temperatura ambiente durante tres minutos, para preparar una emulsión O/W. Esta emulsión O/W se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, el diclorometano se vaporizó y la fase oleosa se solidificó, y luego el residuo se centrifugó a 3.000 rpm durante diez minutos utilizando un separador centrífugo (Hitachi, 05PR-22). Después de eliminar el sobrenadante y dispersar la mezcla usando agua destilada para inyección (35 ml), la mezcla se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 minutos utilizando el separador centrífugo. Después de eliminar el sobrenadante y dispersar la mezcla residual utilizando 55

una solución de Tween 80 al 0,2 % (35 ml), la mezcla se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 minutos utilizando el separador centrífugo. Después de eliminar el sobrenadante y dispersar la mezcla residual con agua destilada para inyección (35 ml), la mezcla se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 minutos usando el separador centrífugo. Finalmente, se eliminó el sobrenadante, se sumergió el precipitado en hielo seco-metanol y se congeló y luego se secó a presión reducida, como resultado de lo cual se produjo una preparación de microesferas (MS) del compuesto 1.

Como ejemplo de preparación 1, se obtuvo la preparación de MS con un contenido de compuesto 1 de 17,1 % y un tamaño de partícula medio de 35,4  $\mu\text{m}$ . Cabe señalar que el contenido y el tamaño de partícula promedio del compuesto 1 se midieron mediante el procedimiento que se describirá más adelante. Lo mismo se aplicará a continuación.

#### **Ejemplo de preparación 2: preparación de liberación prolongada de 2 semanas**

Se preparó una solución de diclorometano/metanol (1 ml) de 100 mg de poli(ácido láctico-co-glicólico) (en lo sucesivo, abreviada a "PLGA") (ácido poliláctico:ácido glicólico= 1:1 (% en moles), el peso molecular promedio en peso 20.000, PLGA5020, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el compuesto 1 (25 mg) obtenido usando el procedimiento descrito en la Patente de Estados Unidos No. 5,480,998. Los procedimientos posteriores se realizaron de manera similar al ejemplo de preparación 1 para producir una preparación de microesferas (MS) del compuesto 1.

Como ejemplo de preparación 2, se obtuvo la preparación de MS con un contenido de compuesto 1 de 18,1 % y un tamaño medio de partícula de 32,6  $\mu\text{m}$ .

#### **Ejemplo de preparación 3: preparación de liberación prolongada de 16 semanas**

Se suspendieron 1 g de PLA0020 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 250 mg del compuesto 1 obtenido usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos No. 5,480,998 en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se agregaron 2 ml de metanol para disolver la mezcla. Esta solución se agregó a 1,5 l de solución de PVA al 0,1 % (p/v) (ajustada a pH 7 usando ácido fosfórico) que se agitó a 5.000 rpm usando Physcotron (equipo de ciencia médica de Nichion Seisakusho Co., Ltd., un homogeneizador NS-60, un eje generador NS-20), utilizando una pipeta cerca de un ala lateral del eje para emulsionar la solución, como resultado de lo cual se obtuvo una emulsión de o/w. Esta emulsión o/w se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente cuatro horas para vaporizar  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y metanol y se solidificó una fase oleosa. Después de centrifugar la mezcla (3.000 rpm, 10 minutos) utilizando el separador centrífugo (Hitachi, himac CR5B2) y eliminar el sobrenadante, se dispersó la mezcla con agua purificada (50 ml) y se centrifugó (3.000 rpm, 10 minutos). El sobrenadante se eliminó y el residuo se dispersó utilizando una solución de Tween 80 al 0,2 % (p/v) (30 ml) y se centrifugó (3.000 rpm, 10 minutos). Además, el sobrenadante se eliminó aún más, el residuo se dispersó nuevamente usando agua purificada (30 ml) y se centrifugó (3.000 rpm, 10 minutos) y el sobrenadante se eliminó y la mezcla residual se congeló usando hielo seco-metanol y se secó a presión reducida (aproximadamente 12 horas).

Como preparación de ejemplo 3, se obtuvo la preparación de MS con un contenido de compuesto 1 de 17,9 % y un tamaño de partícula medio de 25,8  $\mu\text{m}$ .

#### **Ejemplo de preparación 4: preparación de liberación prolongada de 4 semanas**

La preparación de MS producida usando el ejemplo de preparación 1 descrito anteriormente se mezcló con la preparación de MS producida usando el ejemplo de preparación 2 en 1:1 (W/W), y se produjo una preparación de MS del compuesto 1.

Como ejemplo de preparación 4, se obtuvo la preparación de MS con un contenido de compuesto 1 de 17,8 % y un tamaño de partícula medio de 31,4  $\mu\text{m}$ .

#### **Ejemplo de prueba de preparación 1: medición de la eficiencia de encapsulación**

Se añadió una solución de acetonitrilo que contenía el estándar interno apropiado a las microesferas producidas en las preparaciones de los ejemplos 1, 2, 3 y 4, respectivamente (aproximadamente 10 mg para cada muestra) y la mezcla se sometió a sonicación para disolver las microesferas. El contenido del compuesto 1 en cada solución se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la eficiencia de encapsulación del compuesto 1 en las microesferas se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Eficiencia de encapsulación (\%)} = (\text{contenido medido/contenido teórico}) \times 100$$



Como resultado, la eficiencia de encapsulación de las preparaciones de microesferas de las preparaciones de los ejemplos 1, 2, 3 y 4 fue mayor o igual al 70 % y cada preparación de microesferas tenía un contenido de 15 % a 20 % y el tamaño de partícula medio de 25 a 36 µm.

**Ejemplo de prueba de preparación 2; prueba de liberación in vitro y medición del tamaño de partícula**

5 Las preparaciones de microesferas (MS) producidas en las preparaciones de los ejemplos 1, 2, 3 y 4 se pesaron a 3 mg (n= 3) en cada punto de muestreo y 10 ml de solución reguladora de fosfato 1/15 M pH 7 que contiene 0,2 % (p/v), se agregó a esto Tween 80, la mezcla se dispersó uniformemente con un agitador de vórtex (10 segundos) y sonicación (20 segundos) y luego se dejó reposar en una capa isotérmica de 37 °C. El muestreo se realizó para cada recipiente a lo largo del tiempo, cada muestra se centrifugó (2.000 rpm, 5 minutos) y luego se crioconservaron 4 ml del sobrenadante y las pellas obtenidas mediante la eliminación del sobrenadante residual.

10 Se agregaron diez ml de DMSO a las pellas y las MSs se disolvieron suficientemente usando un agitador de vórtex (10 segundos). Se añadieron doscientos µl de líquido B IS y 500 µl de una fase móvil (pH 3) a 300 µl de esta solución y la solución se mezcló lo suficiente. También, de manera similar, se agregaron 200 µl de líquido B IS y 500 µl de una fase móvil (pH 3) a 300 µl del sobrenadante y la solución se mezcló lo suficiente. Después de la centrifugación (12.000 rpm, 3 minutos), se inyectaron 10 µl del sobrenadante en HPLC.

[Tabla 1]

<Condiciones de HPLC>	
Aparato	: Cromatógrafo (Shimazu LC-10AT), detector UV (Shimazu SPD-10A), analizador de datos (Shimazu C-R7A)
Detección	: UV-265 nm
Columna	: SHISEIDO CAPCELLPACK C18 UG120(4,6 mm i.d×150 mm)
Temperatura de la columna	: Temperatura constante cerca de 25 °C
Fase móvil	: acetoniitrilo:agua:trietilamina= 1.000:900:3 (solución de agua:trietilamina = 900:3 se ajusta a pH 3 usando ácido fosfórico)
Caudal	: 1,0 ml/min
Sustancia estándar interna (IS)	: n-propilparabeno

Cabe señalar que el tamaño de partícula se midió mediante el contador Coulter (MultisizerIII, Beckman Coulter, Inc., Estados Unidos).

20 El resultado de liberación de las preparaciones de microesferas producidas en las preparaciones de los ejemplos 1, 2 y 4 se muestra en la Figura 3 y el resultado de la preparación de microesferas producida en el ejemplo de preparación 3 se muestra en la Figura 4.

25 Como se muestra en la Figura 4, la preparación de microesferas de el ejemplo de preparación 3 liberó 90 % o más del compuesto 1 durante aproximadamente 4 meses. Además, como se muestra en la Figura 3, la preparación de microesferas de las preparaciones de los ejemplos 1 y 4 liberó 90 % o más del compuesto 1 durante aproximadamente 4 semanas.

**Ejemplo de prueba de preparación 3; prueba de liberación in vivo**

30 La cinética de la sangre se midió utilizando ratas macho SD (SPF, Japan SLC Inc. (Hamamatsu)). Se administró una suspensión de la cantidad de compuesto 1 descrita anteriormente correspondiente a 10 mg (preparaciones de los ejemplos 1, 2 y 4; preparaciones de liberación de 2 semanas y 4 semanas)/kg y 50 mg (ejemplo de preparación 3; preparación de liberación de 4 meses)/kg a cada uno, una vez al tejido subcutáneo dorsal utilizando una aguja de inyección desechable de 23G (Terumo) y una jeringa de eliminación de 2,5 ml (Terumo). Se administró la dosificación de 5 ml/kg. El número de animales en cada grupo fue de 5.

35 En cada punto de recolección de sangre, la jeringa desechable en la que se introdujo la heparina que estaba equipada con la aguja de 23G de inyección, se usó para recolectar 0,5 ml de sangre de una vena yugular, la sangre se centrifugó (12.000 rpm, 10 minutos, 4 °C) y luego el plasma sanguíneo fue crioconservado (-30 °C). Una vez finalizadas las pruebas, se midió la concentración del compuesto 1 en sangre por LC/MS/MS.

[Tabla 2]

Procedimiento de medición LC/MS/MS
------------------------------------

Procedimiento de medición LC/MS/MS	
Condiciones de MS/MS:	
MS/MS:	API 4.000
Modo de ionización:	ESI
Modo de polaridad iónica:	Positivo

[Tabla 3]

Iones monitorizados:		
Compuesto	Ión precursor* (m/z)	Producto iónico* (m/z)
Compuesto 1	429,2	79,2
Sustancia interna (IS)	445,4	168,1

\*: Seleccionar adecuadamente el valor que tenga la fuerza iónica más fuerte de m/z  $\pm 0,5$  o menos con respecto al valor objetivo.

5 Resultado; la cinética sanguínea de las preparaciones de los ejemplos 1, 2 y 4 se muestran en la Figura 5. También, la cinética sanguínea de las preparaciones de los ejemplos 3 se muestran en la Figura 6.

El ejemplo de preparación 2 mostró una cinética sanguínea durante aproximadamente 2 semanas y las preparaciones de los ejemplos 1 y 4 mostraron una cinética sanguínea durante aproximadamente 4 semanas (Figura 5). También, el ejemplo de preparación 3 mostró una cinética sanguínea durante aproximadamente 4 meses (Figura 6).

#### 10 **Ejemplo de preparación 5; ejemplo para producir una preparación de lámina de gelatina de el ejemplo de preparación 1**

Después de agregar agua destilada a la Gelatina LS-W fabricada por Nitta Gelatin Inc., la mezcla se agitó apropiadamente usando un agitador magnético para preparar una solución acuosa de gelatina al 2 % en peso. La solución acuosa obtenida de gelatina al 2 % en peso se vertió en y se extendió en una placa de Petri y luego se dejó reposar en un banco limpio y se secó dirigiendo aire (abreviado como "secado al aire" de aquí en adelante) a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas para obtener una lámina de gelatina tipo película. La lámina de gelatina obtenida se sometió a un tratamiento de entrecruzamiento deshidrotérmico bajo vacío a 110 a 150 °C durante 6 a 24 horas para obtener una lámina de gelatina entrecruzada poco soluble en agua que tiene una forma cuadrada de 6 cm.

20 Después de introducir 286 mg de el ejemplo de preparación 1 en la solución acuosa de gelatina al 2 % en peso obtenida descrita anteriormente, la mezcla se agitó adecuadamente con un agitador magnético para obtener una solución acuosa de gelatina que contiene el ejemplo de preparación 1 que se dispersó uniformemente. La cantidad total de la solución acuosa de gelatina obtenida que contiene el ejemplo de preparación 1 se vertió en y se extendió sobre una placa de Petri y luego se dejó reposar en un banco limpio y se secó al aire a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas para obtener una preparación de lámina de gelatina delgada tipo película que contiene el ejemplo de preparación 1 que tiene una forma cuadrada de 5 cm.

La lámina de gelatina entrecruzada se unió a la preparación de lámina de gelatina que contenía el ejemplo de preparación 1 usando una pequeña cantidad de agua y luego se secó al aire durante un tiempo dado para obtener una lámina de dos capas.

#### 30 **Ejemplo de preparación 6; ejemplo para producir un dispositivo de soporte miocárdico (PGA)**

Los datos tridimensionales de un corazón canino y humano se obtuvieron mediante una tomografía computarizada. Luego, se crearon modelos de corazón que son específicos para los corazones caninos y humanos que tienen una estructura tridimensional mediante una litografía estereó con base en los datos tridimensionales obtenidos (Figura 7(a)). Posteriormente, se describió una capa de película delgada que tiene una forma que se ajusta exactamente a los modelos de corazón de forma óptica que son específicos para los corazones caninos y humanos (Figura 7(b)). Finalmente, la película obtenida se cortó y desplegó para obtener un patrón que se adapta a los corazones humanos y caninos específicos que tienen una forma tridimensional complicada.

También, los datos tridimensionales obtenidos mediante una tomografía computarizada se dividieron directamente en y se expandieron a datos bidimensionales y los datos de patrones que se ajustan a los corazones humanos y caninos específicos se obtuvieron sin producir un modelo cardíaco.

5 Se utilizó un tipo de sutura quirúrgica de ácido poliglicólico 3-0 fabricado por Gunze Limited (en adelante, abreviado como "sutura de 3-OPGA") para obtener una envoltura de miocardio (una envoltura A) que se ajusta a la forma específica de los corazones caninos y humanos (Figura 7(c) (para un canino), Figura 7(d) (para humano)) por la máquina de tejido de punto tridimensional sin costuras de prenda completa (modelo SWG041) fabricada por SHIMA SEIKI MFG., LTD., utilizando los datos del patrón descritos anteriormente que se muestran en la Figura 7(b).

#### 10 **Ejemplo de preparación 7; producción de dispositivo de soporte miocárdico (poliéster)**

De acuerdo con el ejemplo de preparación 6 descrito anteriormente, el procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa número 2008-161346 se llevó a cabo utilizando poliéster (una sutura quirúrgica médica 6-0 (hilo) de recubrimiento de teflón (marca registrada) sutura de poliéster/Shirakawa Co., Ltd.), en lugar del tipo de sutura quirúrgica de ácido poliglicólico 3-0 fabricada por Gunze Limited (más adelante en el presente documento, abreviado como "sutura de 3-OPGA") y una porción de la base se cerró mediante una máquina sin costura de tejido de punto plana computarizada (MACH2-153X15L hecha por SHIMA SEIKI MFG., LTD.) que realiza una puntada de malla para obtener una envoltura de miocardio.

#### **Ejemplo de preparación 8; producción de dispositivo integrado de soporte de miocardio**

20 Procedimiento; como resultado de los fervientes estudios de un procedimiento para inmovilizar directamente el ejemplo de preparación 1 sobre la superficie del dispositivo obtenido en el ejemplo de preparación 6, el ejemplo de preparación 1 podría inmovilizarse sobre la superficie de el ejemplo de preparación 6 para tener una alta capacidad de dispersión aplicando por aspersión la solución acuosa de gelatina obtenida en el ejemplo de preparación 5, que contiene el ejemplo de preparación 1 varias veces sobre el dispositivo de el ejemplo de preparación 6 (Figura 8(a)). Posteriormente, de manera similar a el ejemplo de preparación 5, se realizó el tratamiento de entrecruzamiento deshidrotérmico para producir una envoltura de miocardio inmovilizada con el ejemplo de preparación 1 que se recubrió con una capa de gelatina poco soluble en agua.

Además, la cantidad inmovilizada de el ejemplo de preparación 1 sobre la superficie del ejemplo de preparación 6 podría controlarse controlando la concentración de el ejemplo de preparación 1 en líquido por aspersión (Figura 8(b) (baja concentración), Figura 8(c) (alta concentración)).

30 Efecto farmacológico 1; prueba farmacológica de efectividad utilizando el modelo de isquemia miocárdica coronaria canina

Animal experimental: se utilizaron beagles TOYO, hembra, el peso corporal de aproximadamente 10 kg, la edad de aproximadamente 6 meses (Oriental Yeast Co., Ltd.).

Estructura de grupo;

35 Grupo 1: grupo no tratado; se reabrió el pecho y se ajustó el tiempo de observación del corazón a 20 minutos.

Grupo 2: grupo solo de dispositivo de soporte de miocardio (ejemplo de preparación 6); el dispositivo de soporte del miocardio solo se ajustó sobre el corazón.

40 Grupo 3: grupo solo de preparación de liberación prolongada del compuesto 1 (ejemplo de preparación 1); una lámina de atelocolágeno en la que se impregnó el compuesto 1 MS (la cantidad del compuesto 1 corresponde a 10 mg/kg) se unió a toda la superficie del ventrículo y se fijó con prolina 5-0.

45 Grupo 4: grupo de combinación: grupo de dispositivo de soporte miocárdico (ejemplo de preparación 6) y grupo de preparación de liberación prolongada del compuesto 1 (ejemplo de preparación 1); la preparación de liberación prolongada del compuesto 1 (ejemplo de preparación 1) se suspendió en solución salina fisiológica (la cantidad del compuesto 1 corresponde a 10 mg/kg), una lámina de atelocolágeno (Integran; Koken Co., Ltd., dos láminas de 50 mm×50 mm) se sumergió en la suspensión y las láminas sumergidas se unieron al corazón dentro del dispositivo de soporte del miocardio (el ejemplo de preparación 6).

50 Grupo 5: grupo de combinación: grupo de dispositivo de soporte de miocardio (ejemplo de preparación 6) y compuesto 1 MS de el ejemplo de preparación 5 (lámina de gelatina); después de que la lámina de el ejemplo de preparación 5 (la cantidad del compuesto 1 corresponde a 10 mg/kg) se uniera al corazón, el dispositivo de soporte de miocardio se ajustó a este sobre la lámina.

Grupo 6: grupo de combinación: grupo de dispositivo de soporte de miocardio (ejemplo de preparación 6) y compuesto 1 MS de el ejemplo de preparación 3 (preparación de liberación prolongada de 16 semanas);

la preparación de liberación prolongada del compuesto 1 (el ejemplo de preparación 3) se suspendió en solución salina fisiológica (la cantidad del compuesto 1 corresponde a 30 mg/kg), una lámina de atelocolágeno (Integran; Koken Co., Ltd., dos láminas de 50 mm×50 mm) se sumergió en la suspensión y las láminas sumergidas se unieron al corazón dentro del dispositivo de soporte del miocardio (PGA; el ejemplo de preparación 6).

Procedimiento experimental: se recolectó sangre el primer día y se realizó una tomografía computarizada cardíaca y una ecocardiografía. A partir de entonces, con el pecho abierto del cuarto al sexto espacio intercostal izquierdo se expuso el corazón, una arteria coronaria descendente anterior que corría sobre la superficie del corazón, así como las ramas se ligaron utilizando prolina 5-0 para crear un infarto de miocardio. A partir de entonces, los musculus intercostalis se cerraron de inmediato con Vicryl # 1 y una incisión quirúrgica de subcutis y piel se cerró con nailon 2-0. Se debe tener en cuenta que la tomografía computarizada cardíaca se realizó mediante el uso de cortes del CT Somatom Emotion 16 (Siemens AG) para medir la función cardíaca.

Después de 1 semana, se recolectó sangre y se realizó la tomografía computarizada cardíaca y luego se reabrió la incisión donde se abrió el pecho el primer día para realizar el tratamiento con la administración de cada sustancia de prueba. Además, después de 3 semanas y 5 semanas, se recolectó sangre y se realizó una tomografía computarizada cardíaca. Después de 8 semanas, también se recolectó sangre y se realizó una tomografía computarizada cardíaca y luego se abrió la intercostalis de cuarta a sexta y de derecha a izquierda para realizar estudios de cateterización para un ventrículo izquierdo y un ventrículo derecho. Una vez que terminaron los estudios, se administró KCl directamente usando una aguja de inyección en la cavidad interna del ventrículo derecho y se extrajo el corazón después de que el corazón se detuvo.

Resultado: los cambios en el péptido natriurético cerebral (BNP) en la sangre a lo largo del tiempo se mostraron en la Tabla 4 y los cambios en la función cardíaca; la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF %) se muestra en la Tabla 5, como valores de medición de ejemplo. Los otros artículos de medición mostraron tendencias similares.

De acuerdo con estos resultados, en el modelo de cardiomiopatía isquémica, en comparación con el grupo no tratado (Grupo 1), el dispositivo de soporte miocárdico (el ejemplo de preparación 6) grupo solo (Grupo 2) y la preparación de liberación prolongada del compuesto 1 (el ejemplo de preparación 1) grupo solo (Grupo 3) mostró efecto significativo. Los grupos de combinación (Grupos 4, 5 y 6) del grupo de preparación de liberación prolongada del compuesto 1 (la preparación de ejemplos 1 y 3) y el grupo del dispositivo de soporte miocárdico (el ejemplo de preparación 6) mostraron un aumento extremadamente significativo en la efectividad debido a los efectos sinérgicos de cada acción, en comparación con cada uno solo (Grupos 2 y 3).

Cabe señalar que la concentración de BNP en la sangre aumenta a medida que aumenta la gravedad de la condición de insuficiencia cardíaca. En este modelo, la concentración aumentó a aproximadamente 10,7 veces en 8 semanas en el grupo no tratado (Grupo 1), pero la concentración aumentó a aproximadamente 4,5 veces en los grupos solos (Grupos 2 y 3). Por otro lado, en los grupos de combinación (Grupos 4, 5 y 6), el aumento se redujo significativamente, es decir, el aumento en la concentración fue 2,8 veces. También, LVEF % es un valor que indica que % de sangre se bombea desde el ventrículo izquierdo mediante una expulsión y disminuye a medida que aumenta la gravedad. En 8 semanas, un valor normal (Pre); el valor normal del 62 % se redujo al 43 % en el grupo no tratado (Grupo 1) y el valor indicó la condición de insuficiencia cardíaca avanzada, pero la LVEF % fue de alrededor del 50 % y mejoró en los grupos solos (Grupos 2 y 3). Por otro lado, LVEF % se mejoró aún más al 54 % en los grupos de combinación (Grupos 4, 5 y 6) y el efecto fue significativo.

[Tabla 4]

BNP (pmol/L)						
	Grupo 1; sin tratar	Grupo 2; sólo red	Grupo 3; compuesto 1 MS ejemplo de preparación 1 (atelocolágeno)	Grupo 4; red + compuesto 1 MS ejemplo de preparación 1 (atelocolágeno) grupo de combinación	Grupo 5; red + compuesto 1 MS ejemplo de preparación 5 (gelatina) grupo de combinación	Grupo 6; red + compuesto 1 MS ejemplo de preparación 3 (atelocolágeno) grupo de combinación
Normal (PreMI)	159,0 ±65,3	178,0 ±67,2	260,0 ±83,2	202,0 ±83,2	188,1 ±70,2	200,1 ±55,5
Antes del tratamiento	867,6 ±197,0	964 ±112,9	969,8 ±105,2	928,6 ±183,6	933,1 ±201,2	899,9 ±109,3
3W	1.202,8 ±399,0	719,8 ±169,0	1.030,8 ±165,2	772,2 ±174,2	788,1 ±80,2	918,4 ±101,3

## ES 2 730 410 T3

5W	1.090,4 ±259,6	850 ±152,5	694,6 ±102,5	905,8 ±91,0	782,4 ±77,5	823,9 ±100,2
8W	1.708,8 ±180,7	889,2 ±80,2	1.012,8 ±144,3	559,8 ±91,2	588,1 ±123,2	488,1 ±80,4

"Antes del tratamiento" se refiere al valor justo antes del tratamiento una semana después del infarto de miocardio.

[Tabla 5]

LVEF %						
	Grupo 1; sin tratar	Grupo 2; sólo red	Grupo 3; compuesto 1 MS ejemplo de preparación 1 (atelocolágeno n)	Grupo 4; red + compuesto 1 MS ejemplo de preparación 1 (atelocolágeno) grupo de combinación	Grupo 5; red + compuesto 1 MS ejemplo de preparación 5 (gelatina) grupo de combinación	Grupo 6; red + compuesto 1 MS ejemplo de preparación 3 (atelocolágeno) grupo de combinación
Normal (PreMI)	62,0±2,1	59,0±1,2	61,5±2,5	61,0±3,4	62,1±1,8	60,5±2,2
Antes del tratamiento	46,4±2,1	45,1±1,3	44,7±2,7	45,1±2,0	45,3±2,0	44,8±1,6
3W	46,6±3,1	47,2±1,0	49,1±2,0	50,0±1,5	49,3±1,6	50,4±2,0
5W	42,3±1,6	52,6±1,6	48,6±1,7	53,7±2,4	54,1±1,2	53,7±2,4
8W	43,2±2,4	50,16±0,3	50,5±0,7	54,3±1,5	53,9±2,2	54,2±1,9

"Antes del tratamiento" se refiere al valor justo antes del tratamiento una semana después del infarto de miocardio.

5 Efecto farmacológico 2; farmacología de efectividad utilizando el modelo de estimulación canina a alta velocidad (cardiomiopatía dilatada)

Animal experimental: se utilizaron beagles TOYO, hembra, el peso corporal de aproximadamente 10 kg, la edad de aproximadamente 6 meses (Oriental Yeast Co., Ltd.).

Estructura de grupo;

Grupo 1; grupo no tratado,

10 Grupo 2; lámina de atelocolágeno del compuesto 1 obtenida en el ejemplo de preparación 3, grupo solo,

Grupo 3; dispositivo de soporte de miocardio (poliéster) de el ejemplo de preparación 7, grupo solo, y

Grupo 4; grupo de administración combinada de estos (Grupos 2 y 3).

15 Procedimiento de prueba y evaluación: el primer día se realizó una tomografía computarizada cardíaca y una ecocardiografía. Después de eso, con el pecho abierto del cuarto al sexto espacio intercostal izquierdo se expuso el corazón, se colocó una derivación de marcapasos en la pared libre del ventrículo derecho y se conectó a un marcapasos (Taisho Biomed Instruments Co., Ltd., serie experimental de marcapasos implantable TNT) colocado debajo del subcutis cerca de la incisión en la piel y luego, al mismo tiempo, se realizó el tratamiento por parte de una cualquiera de los Grupos 1, 2, 3 y 4 descritos anteriormente. Posteriormente, de manera inmediata se inició la estimulación eléctrica a aproximadamente 200/minuto, los musculus intercostalis se cerraron de inmediato con Vicryl # 1 y una incisión quirúrgica de subcutis y piel se cerró con nailon 2-0.

20 Después de 4 semanas, se realizó una tomografía computarizada cardíaca y un cateterismo cardíaco para medir la función cardíaca. Se usaron cortes del CT Somatom Emotion 16 (Siemens AG) para la medición mediante la tomografía computarizada cardíaca.

25 Resultado; como se muestra en las Tablas 6 y 7, también en el modelo de cardiomiopatía dilatada, en comparación con el grupo no tratado (Grupo 1), los grupos solos de el ejemplo de preparación 3 (Grupo 2) y el

ejemplo de preparación 7 (Grupo 3) mostraron cada uno un efecto en ambas funciones cardiacas; LVEF (fracción de eyección del ventrículo izquierdo; %) y Ees (contractilidad cardíaca). El grupo que los combinó (Grupo 4) mostró un aumento significativo en la utilidad debido a los efectos sinérgicos de cada acción, en comparación con cada grupo de un único elemento.

5

[Tabla 6]

	LVEF (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) (%)		Diferencia en LVEF
	Semana cero	Semana cuarta	
Grupo no tratado (Grupo 1)	61,1	33,8	Δ27,3
Ejemplo de preparación 3 (Grupo 2)	56,3	40,4	Δ15,9
Ejemplo de preparación 7 (Grupo 3)	58,9	42,8	Δ16,1
Grupo de combinación (Grupo 4)	61,3	47,9	Δ13,4

[Tabla 7]

	Ees (contractilidad cardíaca)
Grupo no tratado (Grupo 1)	2,7
Ejemplo de preparación 3 (Grupo 2)	5,3
Ejemplo de preparación 7 (Grupo 3)	5,8
Grupo de combinación (Grupo 4)	6,7

**Aplicabilidad industrial**

- 10 La presente invención es útil para la prevención y/o el tratamiento de fallas cardíacas avanzadas, por ejemplo, asociadas con cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía isquémica severa o similares como una terapia de regeneración cardiovascular/miocárdica libre de células que es una alternativa al trasplante de corazón, corazones artificiales y una terapia de trasplante celular. También, la presente invención es útil para la prevención y/o el tratamiento del rechazo crónico asociado con un trasplante de corazón, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca derecha debida a hipertensión pulmonar y similares, insuficiencia cardíaca diastólica y similares.
- 15

Lista de signos de referencia

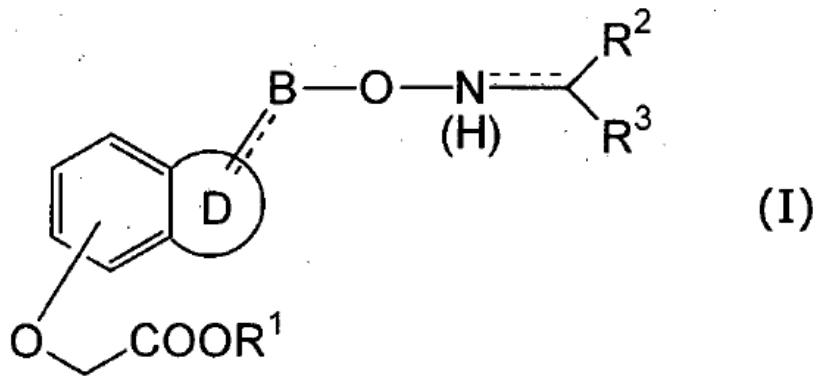
Corazón	10
Dispositivo de soporte del miocardio	100, 106
Lámina	102
Lámina protectora	104

REIVINDICACIONES

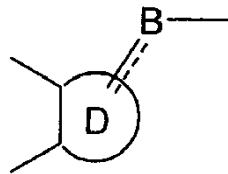
1. Un material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada que comprende un agente farmacéutico, un agente que retiene el agente farmacéutico y un dispositivo de soporte para el miocardio.

5 en el que el agente farmacéutico es un agente inductor de la producción del factor de regeneración interna que comprende un agonista de la prostaglandina I<sub>2</sub> indicado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo:

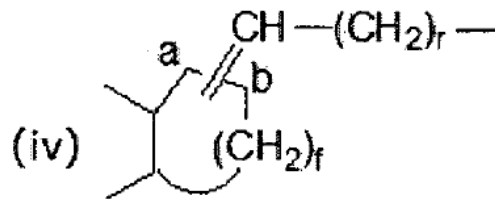
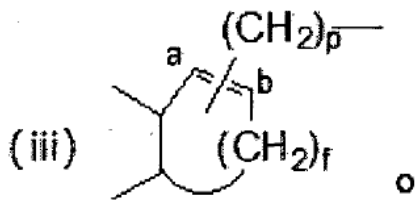
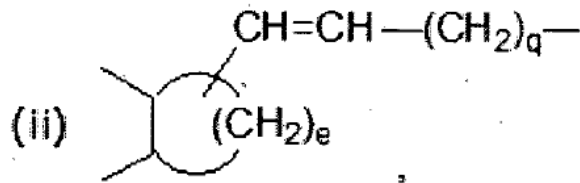
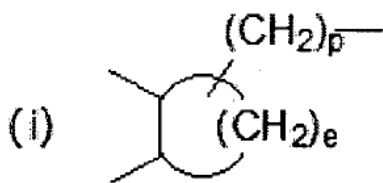
[Fórmula 1]



(en la fórmula,



es



10

(en la que,

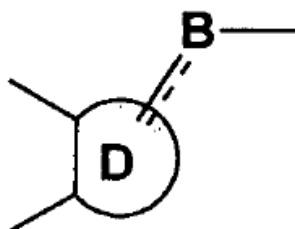
R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

R<sup>2</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C1-8 que puede estar ramificado o formar un anillo, (iii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iv) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo de benceno o un grupo cicloalquilo C4-7 o (vi) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno,

R<sup>3</sup> es (i) un grupo alquilo C1-8 que puede estar ramificado o formar un anillo, (ii) un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C4-7, (iii) un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, (iv) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo de benceno o un grupo cicloalquilo C4-7 o (v) un grupo alquilo C1-4 sustituido por un anillo único de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y

e es un número entero de 3-5, f es un número entero de 1-3, p es un número entero de 1-4, q es 1 o 2 y r es un número entero de 1-3, siempre que en el caso donde

### [Fórmula 2]



es un grupo indicado por (iii) o (iv),  $-(CH_2)_p-$  y  $=CH-(CH_2)_r-$  se enlazan a a o b sobre un anillo, y un anillo en R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede estar sustituido por uno a tres grupos alquilo C1-4, grupos alcoxi C1-4, átomos de halógeno, grupos nitro o grupos trihalometilo) y

en el que el agente que retiene el agente farmacéutico es un agente de retención de preparación de liberación prolongada, que comprende al menos un compuesto de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en fibrina, gelatina, colágeno y ácido hialurónico.

2. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna es una preparación de liberación prolongada.

3. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la preparación de liberación prolongada del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna constituye una lámina o aspersor junto con el agente de retención de la preparación de liberación prolongada.

4. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la preparación de liberación prolongada del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna cubre al dispositivo de soporte del miocardio a través del agente de retención de la preparación de liberación prolongada.

5. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente que retiene el agente farmacéutico es al menos un compuesto natural de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en fibrina, atelocolágeno y gelatina.

6. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que la preparación de liberación prolongada del agente inductor de la producción del factor de regeneración interna se produce utilizando un compuesto de alto peso molecular biodegradable.

7. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de la prostaglandina I<sub>2</sub> es ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxil]etil]-7,8-dihidronaftalen-1-iloxil]acético o una sal del mismo.

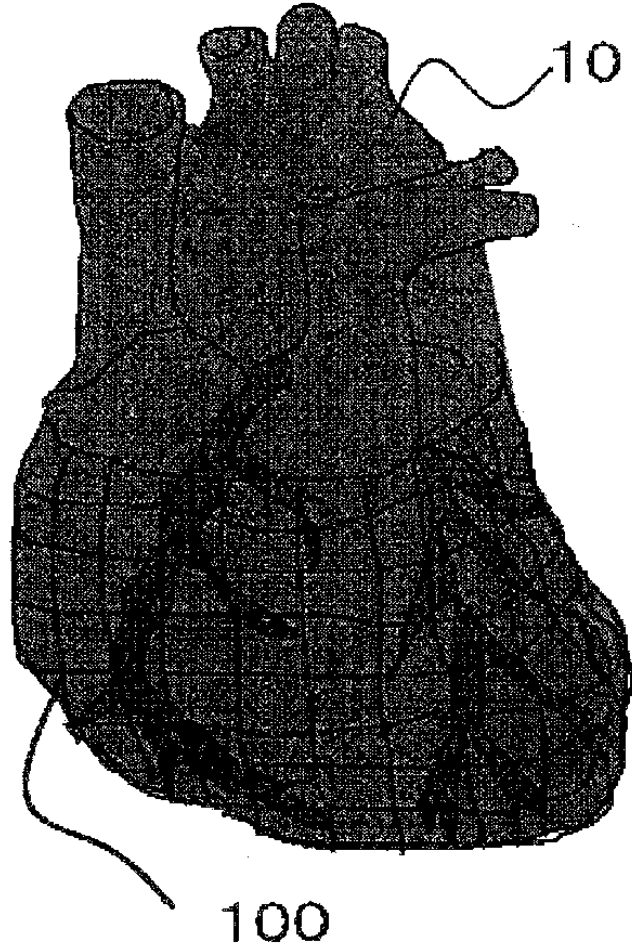
8. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna es una



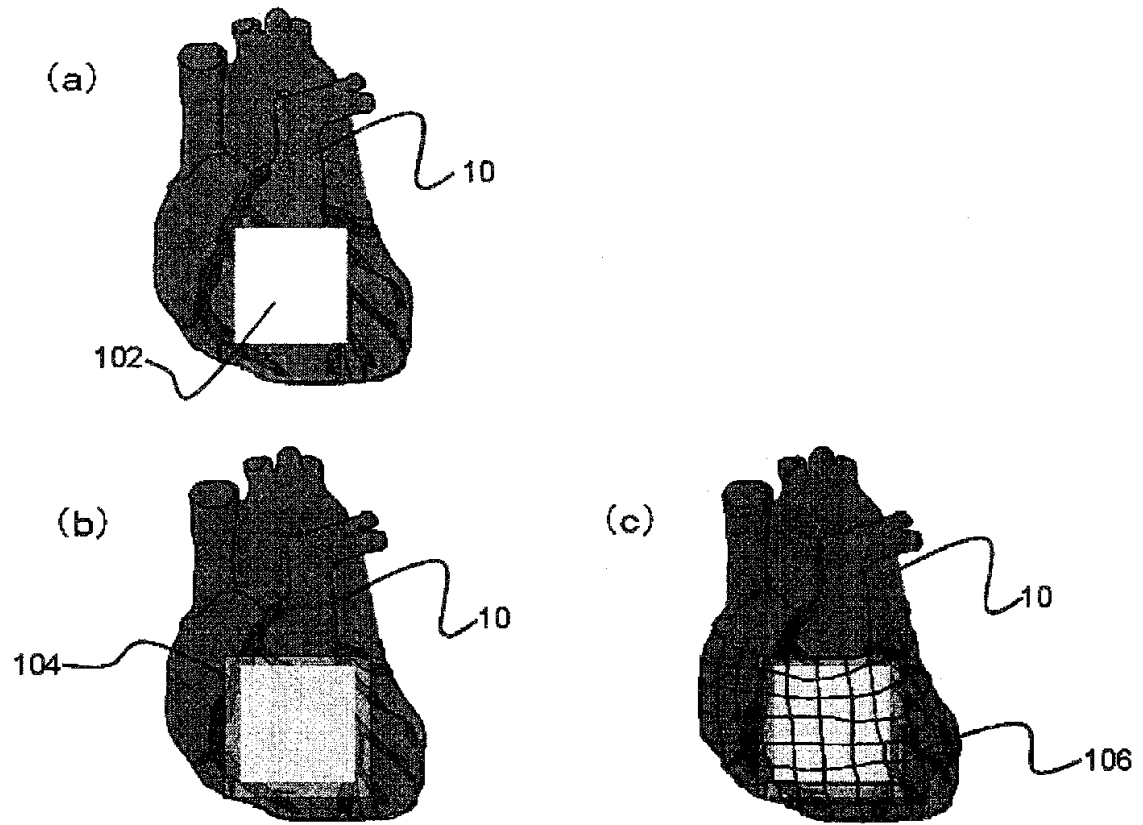
preparación de liberación prolongada de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxietil]-7,8-dihidronaftalen-1-iloxi]acético.

- 5 9. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna es una preparación de microesferas (MS) de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxietil]-7,8-dihidronaftalen-1-iloxi]acético.
10. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la preparación de microesferas está constituida por ácido poliláctico, ácido poliglicólico o poli(ácido láctico-co-glicólico) o una mezcla de estos o un hidrogel.
- 10 11. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido poliláctico o ácido poliglicólico, poli(ácido láctico-co-glicólico) tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000 a 50.000.
- 15 12. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que la preparación de microesferas tiene un contenido de fármaco del 15 al 20 % y un tamaño medio de partícula de 25 a 36 µm.
- 15 13. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el dispositivo de soporte del miocardio está constituido por al menos un compuesto de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en poliéster, fibra de poliamida aromática, ácido poliglicólico, ácido poliláctico y polidioxanona.
- 20 14. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el dispositivo de soporte del miocardio está constituido por al menos un compuesto de alto peso molecular seleccionado del grupo que consiste en poliéster o ácido poliglicólico.
- 25 15. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el agente inductor de la producción del factor de regeneración interna constituido por una preparación de microesferas de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxietil]-7,8-dihidronaftalen-1-iloxi]acético, el agente de retención de la preparación de liberación prolongada constituido por fibrina, atelocolágeno o gelatina y el dispositivo de soporte de miocardio constituido por una sutura quirúrgica de poliéster o una sutura quirúrgica de ácido poliglicólico.
- 30 16. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende una lámina de atelocolágeno que está impregnada con una preparación de microesferas de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxietil]-7,8-dihidronaftalen-1-iloxi]acético o una lámina de gelatina que está impregnada con la preparación de microesferas y un dispositivo de soporte del miocardio constituido por una sutura quirúrgica de poliéster o una sutura quirúrgica de ácido poliglicólico.
- 35 17. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con la reivindicación 15, que se constituye aplicando por aspersion una solución acuosa de atelocolágeno que contiene una preparación de microesferas de ácido (E)-[5-[2-[1-fenil-1-(3-piridil)metilidenoaminoxietil]-7,8-dihidronaftalen-1-iloxi]acético, una solución acuosa de gelatina que contiene la preparación de microesferas o una solución acuosa de fibrina que contiene la preparación de microesferas sobre el dispositivo de soporte de miocardio constituido por una sutura quirúrgica de poliéster o una sutura quirúrgica de ácido poliglicólico.
- 40 18. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que se utiliza para el tratamiento de la cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía isquémica avanzada, miocardiopatía inflamatoria, rechazo crónico asociado con un trasplante cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca derecha resultante de hipertensión pulmonar y similares o insuficiencia cardíaca diastólica.
- 45 19. El material para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que se utiliza para ser ajustado externamente sobre el corazón de un mamífero.

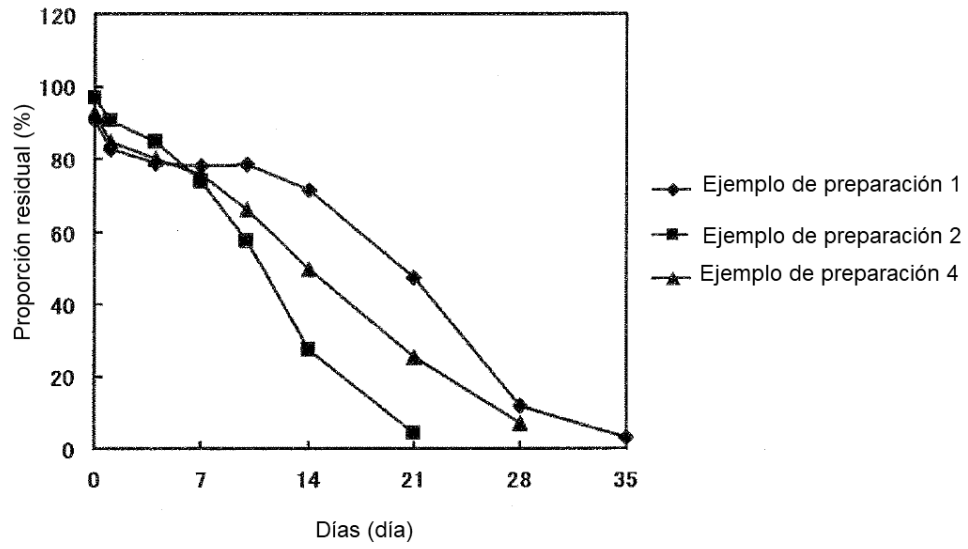
[Fig.1]



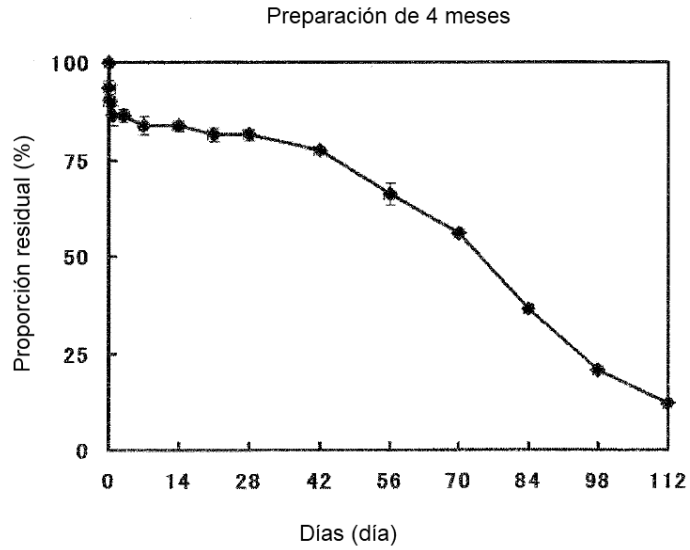
[Fig.2]



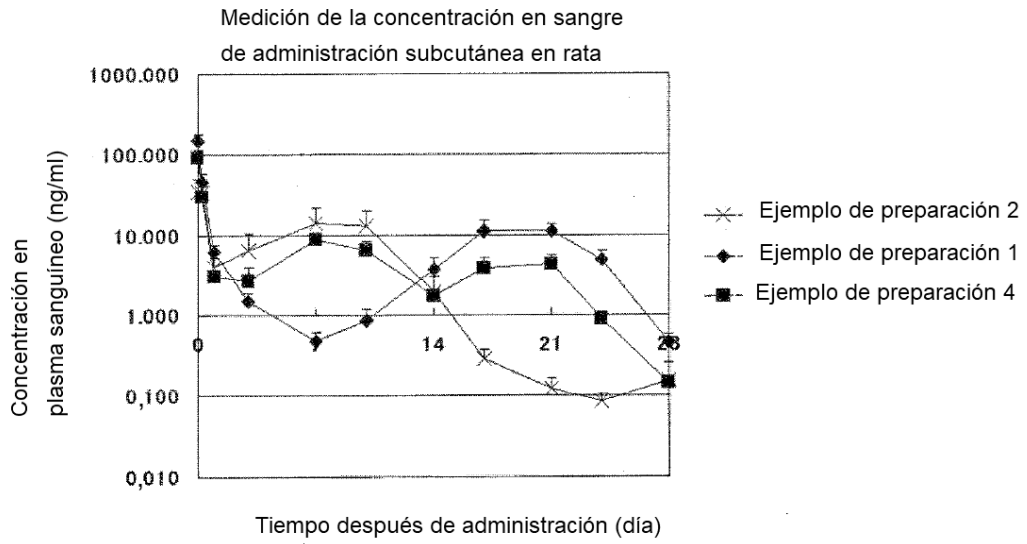
[Fig.3]



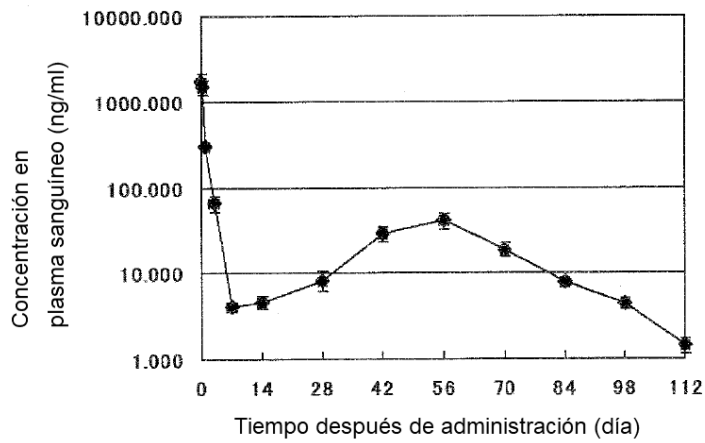
[Fig.4]



[Fig.5]

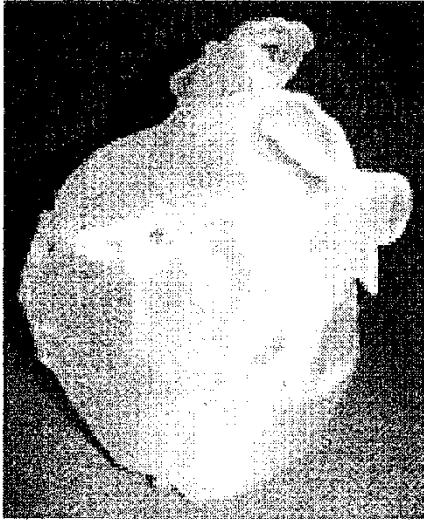


[Fig.6]

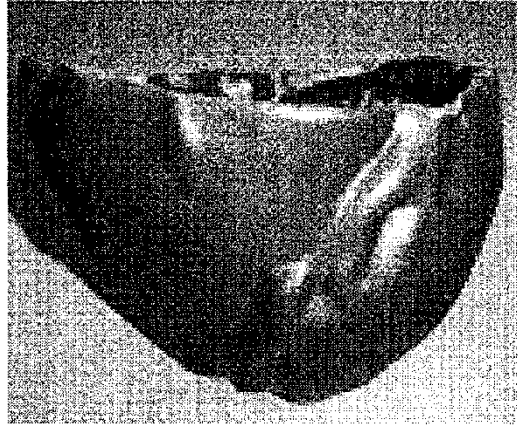


[Fig.7]

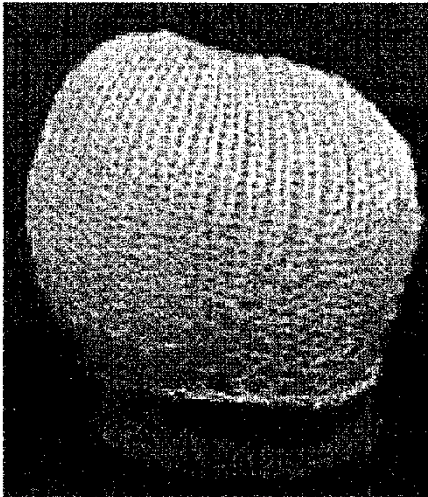
(a)



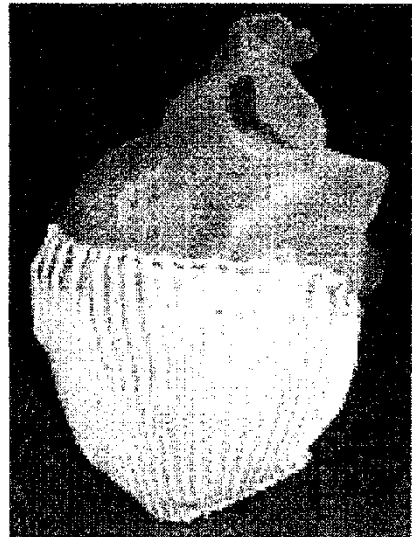
(b)



(c)

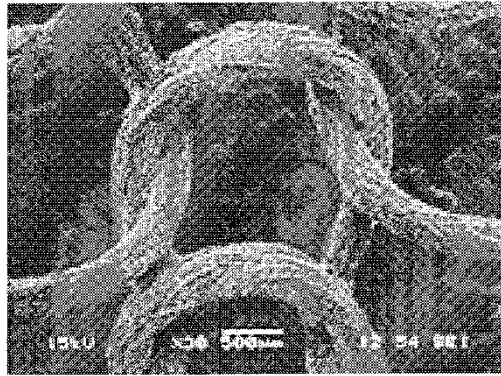


(d)

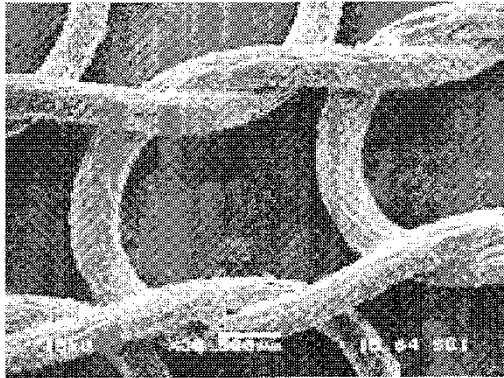


[Fig.8]

(a)



(b)



(c)

