

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 711**

51 Int. Cl.:

A61L 27/26 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2011 E 17172290 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3228333**

54 Título: **Ajuste de la carga de fármaco en materiales poliméricos**

30 Prioridad:

25.03.2010 US 731547

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

01.04.2020

73 Titular/es:

**MEDTRONIC XOMED, INC. (100.0%)
6743 Southpoint Drive North
Jacksonville, FL 32216-0980, US**

72 Inventor/es:

**AMERY, DREW;
BERTRAND, WILLIAM J. y
MAREK, PATRICK M.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 751 711 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

Ajuste de la carga de fármaco en materiales poliméricos

Campo

5 Esta descripción se refiere a métodos para incorporar agentes terapéuticos en materiales poliméricos que forman parte o pueden estar dispuestos cerca de dispositivos médicos implantables.

Antecedentes

10 Los medicamentos (p. ej., que incluyen uno o más agentes terapéuticos) se cargan en una variedad de materiales poliméricos, que pueden servir como vehículo para suministrar el medicamento a un paciente. A menudo, los materiales poliméricos en los que se cargan los medicamentos son una parte de dispositivos médicos implantables o están asociados a los mismos de otra forma. Por ejemplo, están disponibles comercialmente catéteres vasculares poliméricos con agentes antiinfecciosos cargados en el material polimérico que forma el cuerpo del catéter. Los agentes antiinfecciosos previenen la infección asociada con la implantación de los catéteres. Además, se ha propuesto que las envolturas poliméricas cargadas con fármacos para disponer sobre dispositivos médicos implantables, tales como desfibriladores cardíacos, dispositivos de infusión y neuroestimuladores implantables, pueden ser igualmente efectivas para prevenir la infección. Sin embargo, la cantidad de fármaco que puede cargarse en materiales poliméricos actualmente es limitada.

Los sistemas de suministro de fármacos son conocidos por los documentos WO97/45066 y US 2004/033251.

Resumen

20 Se ha encontrado que la capacidad de carga de fármaco se puede ajustar en función de la dureza de un material polimérico. Además, se ha encontrado que la capacidad de carga de fármaco se puede ajustar impregnando el fármaco en el material polimérico antes de una etapa de procesamiento de post-curado.

25 El ajuste de la capacidad de carga de los materiales poliméricos aumentará la flexibilidad de diseño de las envolturas, vainas, discos, catéteres y similares poliméricos cargados con fármacos. En particular, una cantidad de fármaco cargada en materiales poliméricos se puede controlar fácilmente. Estas y otras ventajas se comprenderán fácilmente a partir de las siguientes descripciones detalladas cuando se lean junto con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama de flujo de un método para seleccionar una capacidad de carga de fármaco de un dispositivo médico implantable.

La FIG. 2 es un diagrama de flujo de un método para formar un dispositivo médico implantable cargado de fármaco.

30 La FIG. 3 es un diagrama de flujo de un segundo método para formar un dispositivo médico implantable cargado de fármaco.

Descripción detallada

35 En la siguiente descripción detallada, se hace referencia a los dibujos adjuntos que forman parte de la misma, y en los que se muestran a modo de ilustración varios dispositivos, sistemas y métodos. Debe entenderse que se contemplan otras realizaciones y se pueden realizar sin apartarse del alcance de la presente invención. La siguiente descripción detallada, por lo tanto, no debe tomarse en un sentido limitante.

40 Todos los términos científicos y técnicos utilizados en este documento tienen significados comúnmente utilizados en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Las definiciones proporcionadas en el presente documento son para facilitar la comprensión de ciertos términos usados frecuentemente en el presente documento y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción.

Como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" abarcan realizaciones que tienen referentes plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, el término "o" se emplea generalmente en su sentido que incluye "y/o" a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

45 Como se usa en el presente documento, "agente terapéutico" significa una molécula, tal como una molécula grande (p. ej., un péptido o ácido nucleico o derivados del mismo) o una molécula pequeña, que puede tener un efecto beneficioso cuando se administra a un sujeto, tal como un ser humano.

La referencia en el presente documento a cualquier compuesto químico debe interpretarse como referencia al compuesto y a cualquier sal, solvato, hidrato, isómero y polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan tamaños, cantidades y propiedades físicas

característicos utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como si estuvieran modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva anterior y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que los expertos en la técnica desean obtener utilizando las enseñanzas descritas en el presente documento.

La mención de intervalos numéricos mediante puntos finales incluye todos los números incluidos dentro de ese intervalo (p. ej., 1 a 5 incluye 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4 y 5) y cualquier intervalo dentro de ese intervalo.

La presente descripción se refiere, entre otras cosas, a dispositivos médicos implantables, materiales poliméricos y a la incorporación de agentes en materiales poliméricos. Se ha encontrado que existe un equilibrio entre la dureza de un material polimérico y la capacidad de carga de fármaco asociada. Además, se ha encontrado que para los agentes terapéuticos capaces de resistir las temperaturas del procedimiento de post-curado, los agentes se pueden incorporar en el material polimérico antes de una etapa de procesamiento de post-curado para así aumentar la capacidad de carga de fármaco en comparación con la incorporación de agentes después de la etapa de post-curado.

Además, el material polimérico, antes de una etapa de procesamiento de post-curado, se puede "sobrecargar" (es decir, con más de la cantidad deseada) con el agente deseado para obtener la concentración adecuada después de que el post-curado haya causado cierta degradación en el agente.

Polímeros

Se puede usar cualquier material polimérico adecuado de acuerdo con las enseñanzas presentadas en este documento. El material polimérico puede tener cualquier forma adecuada y puede tomar cualquier configuración adecuada. Por ejemplo, el material polimérico puede tener la forma de un tubo, vaina, manga, envoltura, disco o similar. El material polimérico se puede extruir, moldear o formar de otro modo. Los ejemplos de materiales poliméricos adecuados usados comúnmente incluyen polímeros orgánicos tales como siliconas, poliaminas, poliestireno, poliuretano, acrilatos, polisilanos, polisulfona, metoxisilanos y similares. Otros polímeros que pueden utilizarse incluyen poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, etileno-co-acetato de vinilo, poli(metacrilato de butilo); polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como poli(cloruro de vinilo); poli(éteres de vinilo), tales como poli(éter de vinilo y metilo); poli(haluros de vinilideno), tales como poli(fluoruro de vinilideno) y poli(cloruro de vinilideno); poli(acrilonitrilo, polivinilcetonas); poli(compuestos aromáticos de vinilo), tales como poliestireno, poli(ésteres de vinilo), tales como poli(acetato de vinilo); copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y con olefinas, tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactama; policarbonatos; polioximetilenos; poliimidazoles; poliéteres; resina epoxídica; poliuretanos; rayón; triacetato de rayón; celulosa; acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; carboximetilcelulosa; poli(óxido de fenileno); y politetrafluoroetileno (PTFE).

El material polimérico puede ser biodegradable, tal como polímeros bioabsorbibles sintéticos o naturales. Los materiales poliméricos bioabsorbibles sintéticos que pueden usarse para formar las capas de recubrimiento incluyen poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poli(lactida-co-glicólido), poli(etileno-acetato de vinilo), poli(hidroxibutirato-covalerato), polidioxanona, poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(D, ácido L-láctico), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), polifosfoéster, polifosfoéster-uretano, poliaminoácidos, cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poliiminocarbonato, copoli(éter-ésteres) tales como PEOI PLA, poli(oxalatos de alquileño), polifosfazenos y poliarilatos, incluidos los poliarilatos derivados de tirosina. Según otra realización de ejemplo, los materiales poliméricos pueden ser polímeros bioabsorbibles naturales tales como, pero no limitados a fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico. "Biodegradable", "bioerosionable", "bioabsorbible", y similares se usan aquí de manera intercambiable.

En diversas realizaciones, el material polimérico es un material polimérico elastómero. Los ejemplos de materiales poliméricos elastómeros incluyen poliisopreno, poliisobutileno, poliestireno, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, silicona, elastómeros de etileno-propileno, estireno-1,3-butadieno, acrilonitrilo-1,3-butadieno, isobutileno-isopreno y similares.

El material polimérico puede tener la forma de una funda diseñada para colocarse alrededor de un dispositivo médico implantable o un disco. El material polimérico con el que se han asociado uno o más agentes terapéuticos puede colocarse en una bolsa subcutánea o puede colocarse sobre o alrededor de un dispositivo médico implantable. En diversas realizaciones, el material polimérico está unido, adherido, como recubrimiento o unido de otro modo al dispositivo médico implantable. En otras realizaciones, el material polimérico se conforma en un catéter de derivación polimérico, catéter vascular e incluye varias características tales como aberturas, fenestraciones, formas, marcas, conexiones y similares.

Agente terapéutico

Cualquier agente terapéutico se puede asociar con un material polimérico de acuerdo con las enseñanzas presentadas en este documento. Si un material polimérico cargado con agente terapéutico se asocia con un dispositivo médico implantable, puede ser deseable tratar o prevenir infecciones, inflamación o proliferación asociadas con la implantación de un dispositivo médico.

Por consiguiente, puede ser deseable asociar uno o más agentes antiinfecciosos, uno o más agentes antiinflamatorios, uno o más agentes antiproliferativos, o una combinación de los mismos con el material polimérico. En algunas circunstancias, puede ser conveniente administrar un anestésico local. Los agentes terapéuticos adicionales que se pueden asociar con un material polimérico, independientemente de si el material polimérico está asociado o se va a asociar con un dispositivo médico implantable, serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica. A continuación se presenta un breve resumen de algunas clases no limitantes de agentes terapéuticos que pueden usarse.

1. Agentes antiinfecciosos

Se puede usar cualquier agente antiinfeccioso de acuerdo con diversas realizaciones. Como se usa en este documento, "agente antiinfeccioso" significa un agente que mata o inhibe el crecimiento de un organismo infeccioso, tal como un microbio o una población de microbios. Los agentes antiinfecciosos incluyen antibióticos y antisépticos.

A. Antibiótico

Cualquier antibiótico adecuado para usar en un ser humano se puede usar de acuerdo con diversas realizaciones de la invención. Como se usa en el presente documento, "antibiótico" significa un agente antibacteriano. Muchos antibióticos tienen un efecto limitado contra los microbios distintos de las bacterias. El agente antibacteriano puede tener actividades bacteriostáticas y/o bactericidas.

Los ejemplos no limitantes de clases de antibióticos que se pueden usar incluyen tetraciclinas (p. ej., minociclina), rifamicinas (p. ej., rifampicina), macrólidos (p. ej., eritromicina), penicilinas (p. ej., nafcilina), cefalosporinas (p. ej., cefazolina), otros antibióticos betalactámicos (p. ej., imipenem, aztreonam), aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), cloranfenicol, sulfonamidas (p. ej., sulfametoxazol), glucopéptidos (p. ej., vancomicina), quinolonas (p. ej., ciprofloxacina), ácido fusídico, trimetoprima, metronidazol, clindamicina, mupirocina, polienos (p. ej. anfotericina B), azoles (p. ej., fluconazol) e inhibidores de betalactama (p. ej. sulbactam). Ejemplos no limitantes de antibióticos específicos que se pueden usar incluyen minociclina, rifampina, eritromicina, nafcilina, cefazolina, imipenem, aztreonam, gentamicina, sulfametoxazol, vancomicina, ciprofloxacina, trimetoprim, metronidazol, clindamicina, teicoplanina, mupirocina, azitromicina, claritromicina, ofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ácido nalidíxico, esparfloxacina, pefloxacina, amifloxacina, enoxacina, feroxacina, temafloxacina, tosufloxacina, clinafloxacina, sulbactam, ácido clavulánico, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y nistatina. También se pueden usar otros ejemplos de antibióticos, tales como los enumerados en Sakamoto et al., Patente de EE.UU. 4,642,104. Un experto en la técnica reconocerá otros antibióticos que pueden usarse.

Si el material polimérico está asociado o se va a asociar con un dispositivo médico implantable, es deseable que el o los antibióticos seleccionados maten o inhiban el crecimiento de una o más bacterias que están asociadas con la infección después de la implantación quirúrgica de un dispositivo médico. Dichas bacterias son reconocidas por los expertos en la técnica e incluyen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis* y *Escherichia coli*.

Preferiblemente, el o los antibióticos seleccionados son efectivos contra cepas de bacterias que son resistentes a uno o más antibióticos.

Para aumentar la probabilidad de que las bacterias sean destruidas o inhibidas, puede ser conveniente combinar dos o más antibióticos. También puede ser deseable combinar uno o más antibióticos con uno o más antisépticos. Un experto en la técnica reconocerá que los agentes antimicrobianos que tienen diferentes mecanismos de acción y/o diferentes espectros de acción pueden ser más efectivos para lograr dicho efecto. En una realización, se usa una combinación de rifampicina y micociclina. En una realización, se usa una combinación de rifampicina y clindamicina.

B. Antiséptico

Cualquier antiséptico adecuado para su uso en un ser humano se puede usar de acuerdo con diversas realizaciones. Como se usa en el presente documento, "antiséptico" significa un agente capaz de matar o inhibir el crecimiento de una o más bacterias, hongos o virus. Muchos antisépticos, tales como los desinfectantes, son efectivos contra dos o más, o todas las bacterias, hongos y virus. Ejemplos no limitantes de antisépticos incluyen hexaclorofeno, bisguanidas catiónicas (es decir, clorhexidina, ciclohexidina) yodo y yodóforos (es decir, povidona yodada), paracloro-meta-xilenol, triclosán, preparaciones médicas de furano (es decir, nitrofurantoina, nitrofurazona), metenamina, aldehídos (glutaraldehído, formaldehído), compuestos que contienen plata (sulfadiazeno de plata, metal plata, iones de plata, nitrato de plata, acetato de plata, proteína de plata, lactato de plata, picrato de plata, sulfato de plata) y alcoholes. Un experto en la materia reconocerá otros antisépticos que pueden emplearse de acuerdo con esta descripción.

Si el material polimérico está asociado o se va a asociar con un dispositivo médico implantable (p. ej., el material polimérico forma parte del dispositivo, tal como un catéter o cable, se va a disponer sobre, aplicar como recubrimiento o adherir de otro modo al dispositivo o se coloca cerca del dispositivo después de la implantación), es deseable que el o los antisépticos seleccionados maten o inhiban el crecimiento de uno o más microbios que están asociados con la infección después de la implantación quirúrgica de un dispositivo médico. Dichos microbios son reconocidos por los expertos en la técnica e incluyen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candidia*.

Para aumentar la probabilidad de que los microbios sean eliminados o inhibidos, puede ser deseable combinar dos o más antisépticos. También puede ser deseable combinar uno o más antisépticos con uno o más antibióticos. Un experto en la técnica reconocerá que los agentes antimicrobianos que tienen diferentes mecanismos de acción y/o diferentes espectros de acción pueden ser más efectivos para lograr dicho efecto. En una realización particular, se usa una combinación de clorhexidina y sulfadiazina de plata.

C. Antiviral

Cualquier agente antiviral adecuado para su uso en un ser humano se puede usar de acuerdo con diversas realizaciones de la invención. Ejemplos no limitantes de agentes antivirales incluyen aciclovir y profármacos de aciclovir, famciclovir, zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, saquinavir, indinavir, ritonavir, n-docosanol, tromantadina e idoxuridina. Un experto habitual en la técnica reconocerá otro agente antiviral que puede emplearse de acuerdo con esta descripción.

Para aumentar la probabilidad de que los virus sean eliminados o inhibidos, puede ser deseable combinar dos o más agentes antivirales. También puede ser deseable combinar uno o más antisépticos con uno o más agentes antivirales.

D. Antifúngico

Cualquier agente antifúngico adecuado para su uso en un ser humano puede usarse de acuerdo con diversas realizaciones de la invención. Ejemplos no limitantes de agentes antifúngicos incluyen amorolfina, isoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, nistatina, terbinafina, bifonazol, anfotericina, griseofulvina, ketoconazol, fluconazol y flucitosina, ácido salicílico, fezationa, ticlatona, tolnaftato, turatina, tolnaftato, triacetina, zinc, piritiona y piritiona de sodio. Un experto en la técnica reconocerá otros agentes antifúngicos que pueden emplearse de acuerdo con esta descripción.

Para aumentar la probabilidad de que los virus sean eliminados o inhibidos, puede ser deseable combinar dos o más agentes antifúngicos. También puede ser deseable combinar uno o más antisépticos con uno o más agentes antifúngicos.

2. Agentes antiinflamatorios

Cualquier agente antiinflamatorio adecuado para usar en un ser humano puede usarse de acuerdo con diversas realizaciones. Ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen esteroides, tales como cortisona, hidrocortisona, prednisona, dexametasona, metil-prednisilona y derivados de los mismos, y agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los ejemplos no limitantes de AINE incluyen ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, aclofenaco, diclofenaco, aloxiprina, aproxeno, aspirina, diflunisal, fenoprofeno, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, salicilamida, ácido salicílico, sulindac, desoxisulindac, tenoxicam, tramadol, ketoralac, flufenisal, salsalato, salicilato de trietanolamina, aminopirina, antipirina, oxifenbutazona, apazona, cintazona, ácido flufenámico, clonixerl, clonixina, ácido meclofenámico, flunixina, colchicina, demecolcina, alopurinol, oxipurinol, hidrocloruro de bencidamina, dimefadano, indoxol, intrazol, hidrocloruro de mimbano, hidrocloruro de paranileno, tetridamina, hidrocloruro de bencindopirina, fluprofeno, ibufenaco, naproxol, fenbufeno, cincofeno, diflumidona sódica, fenamol, flutiazina, metazamida, hidrocloruro de letimida, hidrocloruro de nexeridina, octazamida, molinazol, neocincofeno, nimazol, citrato de proxazol, tesicam, tesimida, tolmetina y triflumidato.

3. Anestésicos locales

Cualquier agente anestésico local adecuado para su uso en un ser humano puede usarse de acuerdo con diversas realizaciones. Los ejemplos no limitantes de agentes anestésicos locales incluyen lidocaína, prilocaína, mepivicaína, benzocaína, bupivicaína, ametocaína, lignocaína, cocaína, cincocaína, dibucaína, etidocaína, procaína, veratridina (bloqueador selectivo de fibras C) y articaína.

4. Otros agentes farmacológicos

Los ejemplos no limitantes de otros agentes farmacológicos que pueden usarse incluyen: isótopos emisores de radiación beta, beclometasona, fluorometolona, tranilast, ketoprofeno, curcumina, ciclosporina A, desoxiespergualina, FK506, sulindac, miriocina, 2-aminocromona (U-869831, colchicinas, pentosano, oligonucleótidos antiparalelos, ácido micofenólico, etopósido, actinomicina D, camptotecina, carmustina, metotrexato, adriamicina, mitomicina, cis-platino, inhibidores de mitosis, alcaloides de la vinca, inhibidores del factor de crecimiento tisular, compuestos de platino, inhibidores citotóxicos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, tacrolimus, azatioprina, anticuerpos recombinantes o monoclonales contra interleucinas, células T, células B y receptores, bisantreno, ácido retinoico, tamoxifeno, compuestos que contienen plata, doxorubicina, azacitidina, homoharringtonina, compuestos de selenio, superóxido-dismutasa, interferones, heparina; agentes antineoplásicos/antiangiogénicos, tales como agentes antimetabolitos, agentes alquilantes, antibióticos citotóxicos, alcaloides de la vinca, inhibidores de la mitosis, compuestos de platino, inhibidores del factor de crecimiento tisular, cisplatino y etopósido; agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, ácido micofenólico, tacrolimus, rapamicina, análogo de rapamicina (ABT-578) producido por Abbott Laboratories, azatioprina, anticuerpos recombinantes o monoclonales contra interleucinas, células T, células B y/o sus receptores; anticoagulantes, tales como heparina y sulfato de condroitina; inhibidores de plaquetas

tales como ticlopidina; vasodilatadores tales como ciclandelato, isoxsuprina, papaverina, dipiridamol, dinitrato de isosorbida, fentolamina, alcohol nicotínico, codergocrina, ácido nicotínico, trinitrato de glicerol, tetranitrato de pentaeritritol y xantanol; agentes trombolíticos, tales como estreptoquinasa, uroquinasa y activadores de plasminógeno tisular; analgésicos y antipiréticos, tales como los analgésicos opioides como buprenorfina, dextromoramide, dextropropoxifeno, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, oxicodona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenopetidina, codeína dihidrocodeína; ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol y fenazona; y agentes antiproliferativos como QP-2 (taxol), paclitaxel, rapamicina, tacrolimus, everolimus, actinomicina, metotrexato, angiopeptina, vincristina, mitocitina, estatinas, C-MYC antisentido, sirolimus, restenasa, 2-cloro-desoxiadenosina, PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular) ribozima, batimastat, inhibidores de la prolil hidroxilasa, halofuginona, inhibidores de la C-proteinasa y probucol; y combinaciones y/o derivados de los mismos.

En diversas realizaciones, un esteroide (p. ej., dexametasona), un agente antiproliferativo celular (p. ej., rapamicina) y una sustancia radiactiva están asociados con un material polimérico.

Un agente terapéutico puede estar presente en el material polimérico a cualquier concentración adecuada. Por ejemplo, un agente terapéutico puede comprender de 0.1% a 50%, de 0.1% a 20%, de 0.1% a 5%, de 1% a 10%, etc. del peso del artículo.

Disolventes

Se puede usar cualquier disolvente adecuado para cargar el agente terapéutico en el material polimérico. Además, se puede usar cualquier procedimiento mediado por disolventes para incorporar el agente terapéutico en el material polimérico. Por ejemplo, un agente terapéutico puede impregnarse en el material polimérico hinchando el polímero en una solución de un disolvente apropiado. En general, es deseable que el agente terapéutico sea soluble en el disolvente y que el disolvente sea capaz de hinchar el polímero. Un experto en la técnica comprenderá fácilmente qué disolventes son capaces de disolver el agente terapéutico e hinchar el material polimérico. Independientemente del procedimiento o disolvente utilizado para incorporar o asociar el agente terapéutico con el material polimérico, se desea que el agente terapéutico se incorpore o asocie en una cantidad eficaz para producir su efecto terapéutico deseado cuando se administra a un sujeto.

La FIG. 1 es un diagrama de flujo de un método para seleccionar un material polimérico para ser utilizado en un dispositivo médico implantable basado en un equilibrio de una mayor capacidad de carga del fármaco frente a una menor dureza del material polimérico. El método 100 comienza en la etapa 102, en la que se determina una capacidad de carga de fármaco deseada para el dispositivo dependiendo de los requisitos de dureza del dispositivo médico implantable. Existe un equilibrio entre la capacidad de carga de fármaco deseada y las características físicas deseadas al conformar un dispositivo médico implantable cargado de fármaco. En particular, se ha encontrado que existe una relación entre la dureza del material polimérico y la capacidad de carga de fármaco. Por ejemplo, la Tabla 1 a continuación ilustra los valores del durómetro y la capacidad de carga de fármaco asociada de la clindamicina.

Tabla 1

| Durómetro (shore A) | Capacidad de clindamicina, % en peso |
|---------------------|--------------------------------------|
| 44 | 0.163 |
| 50.5 | 0.155 |
| 57 | 0.11 |

Basándose en la Tabla 1, se puede llevar a cabo un análisis de regresión lineal para predecir la capacidad de carga de fármaco en función de la dureza de un material polimérico. Dados estos valores pronosticados, los dispositivos pueden diseñarse con una capacidad de carga de fármacos deseada. Puesto que muchos fabricantes de materias primas elastómeras de silicona proporcionan sus materias primas en varias valoraciones de dureza, desde blandas a firmes, las materias primas se pueden mezclar para formar un material de dureza intermedia y, por lo tanto, una capacidad de carga de fármaco seleccionada. Por ejemplo, Dow Corning Corporation de Midland, Michigan, proporciona elastómeros en una dureza blanda (con un durómetro shore A nominal de 35), una dureza media (con un durómetro shore A nominal de 50) y una dureza firme (durómetro nominal shore A de 65). Según se desee, estos materiales se pueden mezclar para lograr una dureza intermedia. Con referencia al método 100, la etapa 106 incluye seleccionar un primer material polimérico que tenga una primera dureza. A continuación, se selecciona un segundo material polimérico que tiene una segunda dureza en la etapa 108. En la etapa 110, el primer y segundo materiales poliméricos se mezclan para lograr una dureza intermedia con una capacidad de carga de fármaco predeterminada seleccionada.

Una vez que se ha seleccionado el material polimérico deseado, se puede conformar un dispositivo médico implantable usando varios métodos. Las figs. 2 y 3 ilustran dos métodos de ejemplo para formar un dispositivo médico implantable con un agente terapéutico impregnado en el mismo. El método 200 en la fig. 2 y método 300 en la FIG. 3 incluyen etapas similares que están numeradas de manera similar, pero se realizan en un orden diferente. Los métodos 200 y 300 son solo ilustrativos, y los expertos en la materia reconocerán que se pueden utilizar otras etapas dentro del marco

general de los métodos 200 y 300.

El método 200 comienza en la etapa 202 en la que se selecciona el material polimérico deseado, por ejemplo, usando el método 100 de la FIG. 1 u otro método según se desee. Si se usa el método 100 de la fig. 1, las etapas descritas a continuación son aplicables al material polimérico mezclado formado en la etapa 108 como se ha descrito anteriormente. A continuación, en la etapa 204, el material polimérico se conforma en una forma deseada. Por ejemplo, la forma puede ser un tubo que se extruye, la forma puede ser una envoltura, etc. A continuación, en la etapa 206, el material polimérico se somete a un procedimiento de post-curado. Por ejemplo, el procedimiento de post-curado puede implicar vulcanizar el material polimérico, exponer el material a altas temperaturas en un horno, etc. o de lo contrario puede ser especificado por un proveedor de materia prima o ajustarse dependiendo de las características deseadas de un dispositivo completado. A continuación, en la etapa 208, las características del dispositivo se fabrican como se desee. Por ejemplo, un catéter puede incluir varios agujeros, estructuras, fenestraciones, formas, marcas y similares. Una vez que se fabrican las características, el método 200 pasa a la etapa 210, en donde se aplica el disolvente al material. En una realización, el material puede sumergirse en el disolvente para impregnar el material con un agente terapéutico. A continuación, en la etapa 212, el material se retira del disolvente y se seca. En este punto, el material forma un dispositivo cargado de fármaco que está listo para envasar y enviar.

Ejemplo A

En un ejemplo (Ejemplo A), se usaron los métodos 100 y 200 para formar un catéter de derivación. Se determinó que un catéter de derivación con una dureza Shore A 57 de durómetro proporcionaría una dureza adecuada para el uso del catéter de derivación. Además, se deseaba tener un 0.015% en peso de clindamicina y un 0.054% en peso de rifampicina cargado en el catéter de derivación. Sin embargo, se descubrió que el catéter de derivación no tenía la capacidad deseada para cargar el % en peso requerido del fármaco clindamicina. A su vez, el uso de un material de shore A 44 de durómetro más blando permitiría una carga adecuada, pero era demasiado blando para la dureza deseada del catéter de derivación. Al utilizar el método 100, se eligió y mezcló una mezcla 50/50 (es decir, cantidades iguales) de material de durómetro 57 y material de durómetro 44 de acuerdo con el método 100. Después de mezclar y después de post-curado completo del material, se realizaron las fabricaciones finales del catéter, tales como agujeros, formación de puntas y marcas. Después de la fabricación del catéter, el material se sometió a remojo en un disolvente de cloroformo que contenía tanto rifampicina como clindamicina durante aproximadamente 45-60 minutos. El disolvente se drenó, el catéter se secó y se envasó y finalmente se esterilizó con vapor. La rifampicina, inicialmente en aproximadamente 0.15 - 0.17% en peso antes de la esterilización con vapor, se degrada aproximadamente 60% a una concentración final objetivo de 0.054% en peso. La clindamicina es más estable y se degrada solo aproximadamente 10%. Después de la esterilización, el catéter de derivación tenía aproximadamente 0.15% de clindamicina y 0.054% de rifampicina con una dureza intermedia adecuada.

En la Fig. 3, la etapa 206 de procesamiento de post-curado se mueve al final del método 300 y la etapa 210 de aplicación de disolvente se realiza después de conformar el material en una forma deseada (etapa 204). En el método 300, siempre que el agente terapéutico utilizado en la etapa 210 de aplicación del disolvente esté equipado para resistir las temperaturas aplicadas durante la etapa 206 de procesamiento de post-curado, o se puedan cargar cantidades suficientes antes del post-curado para compensar la degradación. El disolvente se aplica antes del post-curado y la etapa 206 de post-curado altera el durómetro del material polimérico.

Ejemplo B - no según la invención

En otro ejemplo, se usó el método 300 (Ejemplo B) para formar un catéter general sin agujeros, formación de puntas o marcas. En este ejemplo, el material utilizado era 100% de material Shore A 57 de durómetro. Se podía cargar una cantidad deseada de clindamicina en el material aplicando el disolvente al material antes del post-curado. En este ejemplo particular, no se llevan a cabo las etapas de fabricación del catéter de formación de puntas y marcas, ya que estas etapas de fabricación exponen el catéter al calor t, reduciendo así la capacidad de clindamicina. Sin embargo, se puede lograr una mayor dureza y capacidad de carga de fármaco para el catéter aplicando el disolvente al material antes del post-curado.

Por lo tanto, se describen realizaciones de AJUSTE DE CARGA DE FÁRMACO EN MATERIALES POLIMÉRICOS. Un experto en la técnica apreciará que la presente invención se puede practicar con realizaciones distintas de las descritas. Las realizaciones descritas se presentan con fines ilustrativos y no limitantes, y la presente invención está limitada solo por las siguientes reivindicaciones.

Aunque la presente descripción se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas, los trabajadores expertos en la técnica reconocerán que se pueden hacer cambios en forma y detalle sin apartarse del alcance de las presentes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar un material polimérico mezclado para un dispositivo médico implantable, comprendiendo dicho método:
 - seleccionar un material polimérico disponible en una pluralidad de durezas diferentes;
- 5 determinar una capacidad de carga de fármaco del material polimérico en cada una de las diferentes durezas para un fármaco dado;
 - identificar una capacidad de carga de fármaco deseada para un dispositivo médico implantable;
 - seleccionar el material polimérico que tiene una primera dureza y una primera capacidad de carga de fármaco asociada;
- 10 seleccionar el material polimérico que tiene una segunda dureza diferente de la primera dureza y una segunda capacidad de carga de fármaco asociada diferente de la primera capacidad de carga de fármaco; y
 - mezclar el material polimérico que tiene la primera dureza con el material polimérico que tiene la segunda dureza para obtener así un material polimérico mezclado que tiene una dureza intermedia entre la primera y la segunda dureza y que tiene la capacidad de carga de fármaco predeterminada deseada.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, que comprende además:
 - conformar el material polimérico mezclado en una forma del dispositivo médico implantable.
3. El método de la reivindicación 1, que comprende además:
 - someter el material polimérico mezclado a un procedimiento de post-curado.
4. El método de la reivindicación 1, que comprende además:
- 20 fabricar características del dispositivo médico implantable en el material polimérico mezclado.
5. El método de la reivindicación 1, que comprende además:
 - aplicar un disolvente y un agente terapéutico al material polimérico mezclado para cargar así el material polimérico mezclado con un agente terapéutico.

100

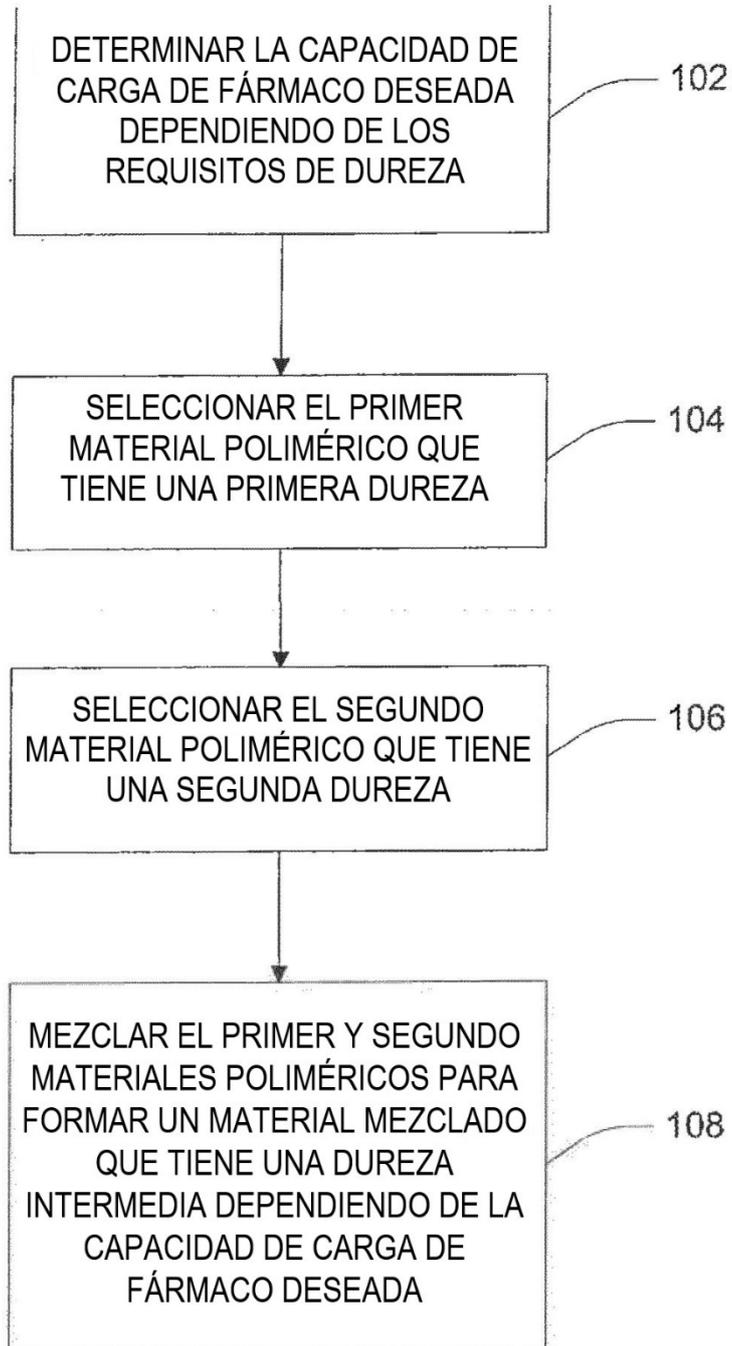


FIG. 1

200

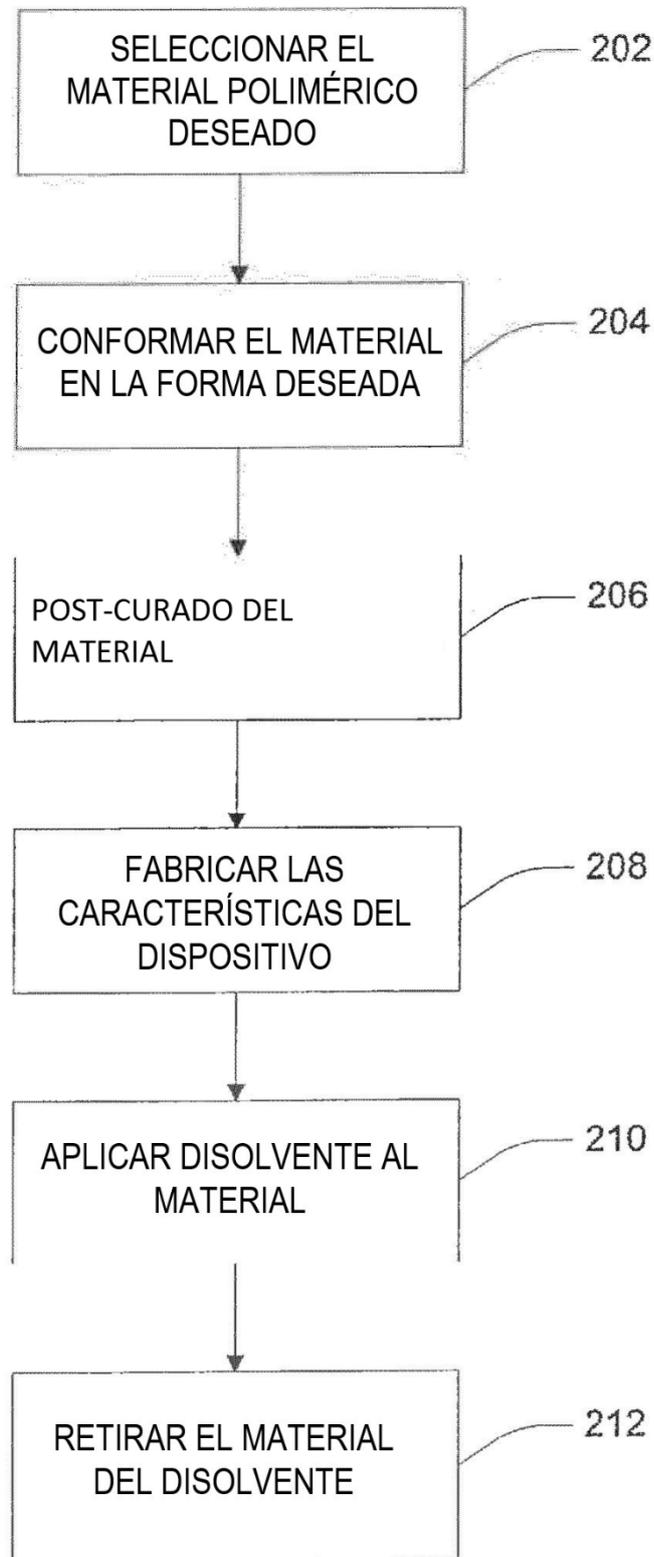


FIG. 2

300

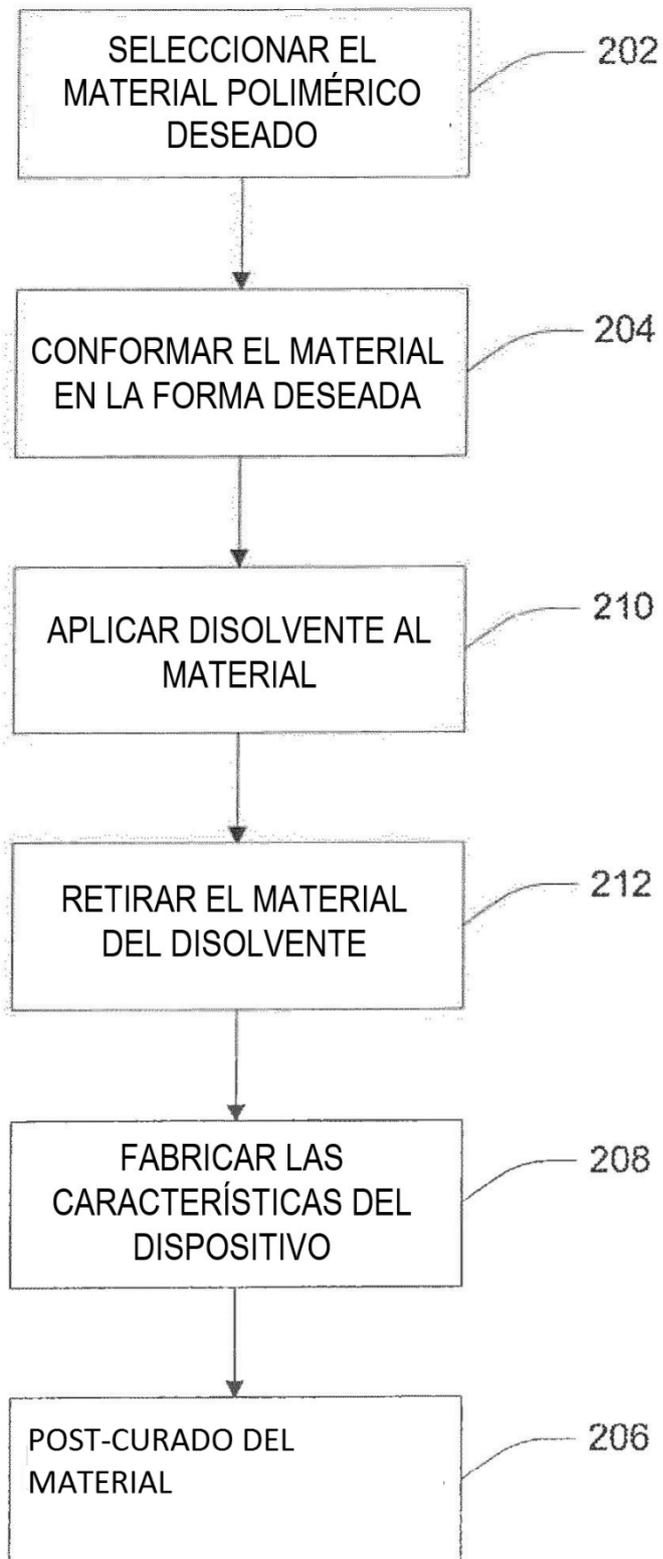


FIG. 3