



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 330 326**

(51) Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03729171 .3**

(96) Fecha de presentación : **27.05.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1509256**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

(54) Título: **Composiciones y métodos para recubrir implantes médicos.**

(30) Prioridad: **24.05.2002 US 383419 P**

(73) Titular/es: **ANGIOTECH INTERNATIONAL AG.**
Bundesplatz 1
6304 Zug, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2009

(72) Inventor/es: **Hunter, William, L.;**
Gravett, David, M.;
Toleikis, Philip, M.;
Liggins, Richard, T. y
Loss, Troy, A. E.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Composiciones y métodos para recubrir implantes médicos.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a composiciones farmacéuticas, métodos farmacéuticos y dispositivos farmacéuticos, y más específicamente, a composiciones y métodos que reducen las posibilidades de infecciones asociadas con un implante médico.

Descripción de la técnica relacionada

Las infecciones asociadas con los implantes médicos representan un problema importante de sanidad. Por ejemplo, el 5% de los pacientes ingresados en una institución de cuidados agudos desarrolla una infección adquirida en el hospital. Las infecciones adquiridas en el hospital (infecciones nosocomiales) son la 11^a causa de muerte en Estados Unidos y cuestan más de 2 mil millones de dólares anualmente. Las infecciones nosocomiales causan directamente 19.000 muertes por año en Estados Unidos y contribuyen a más de 58.000 muertes.

Las cuatro causas más corrientes de infecciones nosocomiales son: infecciones del tracto urinario (28%); infecciones de la región corporal operatoria (19%); infecciones del aparato respiratorio (17%); e infecciones del torrente circulatorio (16% y en aumento). Un porcentaje significativo de estas infecciones está relacionado con la colonización bacteriana de los implantes médicos implantados tales como los catéteres de Foley (infecciones del tracto urinario); drenajes quirúrgicos, redes, suturas, articulaciones artificiales, injertos vasculares (infecciones de las heridas); tubos endotraqueales y tubos de traqueotomía (infecciones del aparato respiratorio); y catéteres de infusión vascular (infecciones del torrente circulatorio). Aunque cualquier agente infeccioso puede infectar un implante médico, los estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. piogenes*), enterococos (*E. coli*), bacilos aeróbicos Gram negativos, y la *Pseudomonas aeruginosa* son causas comunes. Una vez que un implante médico ha sido colonizado por bacterias, debe ser reemplazado frecuentemente lo que causa un aumento de la morbosidad para el paciente y un aumento de costos para el sistema sanitario. A menudo el dispositivo infectado sirve como fuente de una infección diseminada lo que puede conducir a una morbilidad significativa o incluso la muerte.

En un intento de combatir este problema clínico importante, se han recubierto dispositivos con fármacos antimicrobianos. Ejemplos representativos incluyen los documentos de patente de Estados Unidos N° 5.520.664 (“Catheter Having a Long-Lasting Antimicrobial Surface Treatment”), N° 5.709.672 (“Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties”), N° 6.361.526 (“Antimicrobial Tympanostomy Tubes”), N° 6.261.271 (“Anti-infective and antithrombogenic medical articles and methods for their preparation”), N° 5.902.283 (“Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants”), N° 5.624.704 (“Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants and method for impregnating catheters and other medical implants with an antimicrobial agent”) y N° 5.709.672 (“Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties”).

Una dificultad con estos dispositivos, sin embargo, es que pueden ser colonizados por bacterias resistentes al recubrimiento antibiótico. Esto puede ocasionar al menos dos problemas clínicos diferentes. Primero, el dispositivo sirve como fuente de la infección en el cuerpo con el desarrollo resultante de una infección local o diseminada. Segundo, si se desarrolla una infección, no puede ser tratada con el (los) antibiótico(s) usados en el recubrimiento del dispositivo. El desarrollo de cepas de microbios resistentes a los antibióticos sigue siendo un problema sanitario significativo, no solo para el paciente infectado, sino también para la institución sanitaria en la que se desarrolla.

De esta manera, hay una necesidad en la técnica de implantes médicos que tengan una posibilidad reducida de infecciones asociadas con ellos. La presente invención describe tales dispositivos (así como las composiciones y métodos para fabricar tale dispositivos) que reducen la posibilidad de infecciones en los implantes médicos, y además proporciona otras ventajas relacionadas.

55 Breve descripción del dibujo

La Figura 1 muestra el efecto del ácido palmítico en el perfil de liberación de 5-fluorouracilo en una muestra de poliuretano.

60 Breve compendio de la invención

En pocas palabras, la presente invención como se define en las reivindicaciones proporciona composiciones y métodos para prevenir, reducir o inhibir la posibilidad de infecciones asociadas con los implantes médicos. Más específicamente, dentro de un aspecto de la solicitud se proporcionan implantes médicos o dispositivos que liberan un agente quimioterapéutico, en donde el agente quimioterapéutico reduce, inhibe, o previene el crecimiento o transmisión de organismos extraños (por ejemplo, bacterias, hongos, o virus) que están en o están asociados con el dispositivo médico o implante. Por ejemplo, en un aspecto de la invención se proporcionan implantes médicos o dispositivos que liberan fluoropirimidina.

ES 2 330 326 T3

En varias realizaciones, el implante está recubierto totalmente o en parte con una composición que comprende una fluoropirimidina.

5 Otros aspectos de la presente invención proporcionan métodos para fabricar implantes médicos, que comprenden adaptar un implante médico (por ejemplo, recubriendo el implante) con una fluoropirimidina.

La fluoropirimidina está recubierta en y/o es liberada del implante médico a una dosis y/o concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica del agente cuando se usa en el tratamiento del cáncer.

10 Pueden generarse una amplia variedad de implantes médicos usando los métodos proporcionados en esta solicitud, incluyendo, por ejemplo, catéteres (por ejemplo catéteres vasculares y de diálisis), válvulas cardíacas, marcapasos cardíacos, desfibriladores cardioverter implantables, injertos (por ejemplo injertos vasculares), implantes en el oído, nariz o garganta, implantes urológicos, tubos endotraqueales o de traqueotomía, derivaciones del SNC, implantes ortopédicos, e implantes oculares. Según la invención, un catéter con acceso vascular libera una fluoropirimidina (por ejemplo, 5-FU) a una dosis y/o concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica del agente cuando se usa en el tratamiento del cáncer.

15 Dentro de la invención, se proporciona un catéter de acceso vascular que libera una fluoropirimidina. En una realización, la fluoropirimidina es 5-FU. En otras realizaciones, el catéter comprende además un polímero en donde el agente se libera del polímero sobre el catéter. En ciertas realizaciones, el catéter tiene un polímero que es poliuretano o poli(lacturo-co-glicoluro) (PLG). El catéter libera un agente que está presente en el catéter a una concentración que es menor que la dosis y/o concentración típica que se usa en el tratamiento del cáncer.

20 Dentro de otros aspectos de la invención, se proporcionan composiciones que comprenden un polímero y una fluoropirimidina en donde dicha fluoropirimidina está presente en dicha composición a una concentración menor que cualquiera de 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, o 10^{-7} M.

25 También se describen métodos para reducir o inhibir infecciones asociadas con implantes médicos, que comprenden la etapa de introducir un implante médico que ha sido recubierto con una fluoropirimidina en un paciente.

30 En varias de las realizaciones anteriores, la fluoropirimidina es el 5-fluorouracilo.

En realizaciones adicionales la composición comprende además un polímero.

35 Este y otros aspectos de la presente invención serán evidentes por la descripción detallada a continuación y dibujo adjunto. Además, se presentan varias citas bibliográficas en esta solicitud que describen en mayor detalle ciertos procedimientos o composiciones (por ejemplo, compuestos o agentes y métodos para fabricar dichos compuestos o agentes, etc.).

Descripción detallada de la invención

40 Antes de describir completamente la invención, podría ser útil para entender la misma establecer definiciones de ciertos términos que se usarán a partir de ahora en esta solicitud.

45 “Implante médico” se refiere a dispositivos u objetos que se implantan o insertan dentro de un cuerpo. Ejemplos representativos incluyen los catéteres vasculares, válvulas cardíacas prostéticas, marcapasos cardíacos, desfibriladores cardioverter implantables, injertos vasculares, implantes del oído, nariz o garganta, implantes urológicos, tubos endotraqueales o de traqueotomía, catéteres de diálisis, derivaciones del SNC, implantes ortopédicos, e implantes oculares.

50 Como se usa aquí, el término “alrededor de” o “consiste esencialmente en” se refiere a $\pm 15\%$ de cualquier estructura, valor o intervalo indicados. Cualquier intervalo numérico expresado en esta solicitud debe entenderse como que incluye cualquier número entero dentro del intervalo y, cuando sea aplicable (por ejemplo, en una concentración), fracciones del mismo, tales como una décima y una centésima de un número entero (a no ser que se indique de otra manera).

55 Brevemente, como se ha expresado anteriormente, la presente invención presenta implantes médicos (así como composiciones y métodos para fabricar los implantes médicos) que reducen la posibilidad de infección de los implantes médicos. Más específicamente, como se ha expresado anteriormente, la infección es una complicación común de la implantación de cuerpos extraños tales como dispositivos médicos. Los materiales extraños proporcionan un lugar ideal para que los microorganismos se adhieran y los colonicen. Existe también la hipótesis de que hay una disminución de las defensas del hospedante a la infección en el microentorno que rodea a un material extraño. Estos factores hacen que los implantes médicos sean particularmente susceptibles a la infección y hacen que la erradicación de dicha infección sea difícil, si no imposible, en la mayoría de los casos.

60 El fracaso de un implante médico como resultado de una infección, con o sin la necesidad de reemplazar el implante, origina una morbilidad, mortalidad y costos al sistema sanitario significativos. Puesto que hay una amplia variedad de agentes infecciosos capaces de causar infecciones por los implantes médicos, hay una necesidad significativa no satisfecha de terapias capaces de inhibir el crecimiento de un espectro diverso de bacterias y hongos en dispositivos implantables. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando fármacos que pueden liberarse de un dispositivo implantable, y que tienen potente actividad antimicrobiana a dosis extremadamente bajas. Además, estos

ES 2 330 326 T3

agentes tienen la ventaja añadida de que si se desarrollara resistencia al agente quimioterapéutico, el fármaco utilizado en el recubrimiento no sería el que se usaría para combatir la infección subsiguiente (por ejemplo, si se desarrollara resistencia bacteriana sería a un agente que no se usaría como antibiótico).

5 A continuación se describen en más detalle (I) agentes; (II) composiciones y formulaciones; (III) dispositivos, y (IV) aplicaciones clínicas.

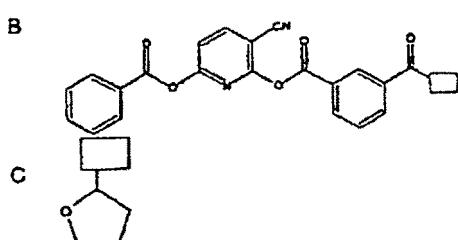
I. Agentes

10 Brevemente, pueden utilizarse una amplia variedad de agentes (también referidos en esta solicitud como "agentes terapéuticos" o "fármacos") en el contexto de la solicitud presente, tanto con o sin vehículo (por ejemplo, un polímero; véase la sección II a continuación). Se describen en más detalles a continuación las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-FU).

15 Análogos de las fluoropirimidinas

En un aspecto de la invención, el agente terapéutico es un análogo de las fluoropirimidinas, tal como 5-fluorouracilo, o un análogo o derivado de las mismas, incluyendo Carmofur, Doxifluridina, Emitefur, Tegafur, y Floxuridina. Los compuestos ejemplarizantes tienen las estructuras:

30	R_1	R_2
5-Fluorouracilo	H	H
Carmofur	$C(O)NH(CH_2)_5CH_3$	H
35 Doxifluridina		H
40		
45 Floxuridina		H
50		
55	Emitefur	CH ₂ OCH ₂ CH
	Tegafur	C
60		B
65		H

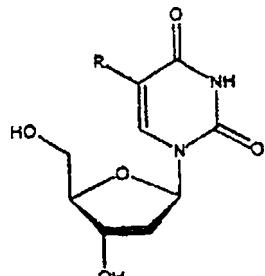


Otros análogos de las fluoropirimidinas adecuados incluyen 5-FudR (5-fluorodeoxiuridina), o un análogo o derivado de la misma, incluyendo 5-yododeoxiuridina (5-IudR), 5-bromodeoxiuridina (5-BudR), trifosfato de fluorouridina (5-FUTP), y monofosfato de fluorodeoxiuridina (5-dFUMP). Los compuestos ejemplarizantes tienen las estructuras:

5

10

15



5-Fluoro-2'-deoxiuridina: R = F

20

5-Bromo-2'-deoxiuridina: R = Br

25

5-Yodo-2'-deoxiuridina: R = I

30

35

Otros ejemplos representativos de análogos de fluoropirimidinas incluyen análogos N3-alquilados de 5-fluorouracilo (Kozai *et al.*, J. Chem. Soc., Perkinn Trans. 1 (19):3145-3146, 1998), derivados de 5-fluorouracilo con restos de 1,4-oxaheteroepano (Gomez *et al.*, Tetrahedron 54(43): 13295-13312, 1998), análogos de 5-fluorouracilo y nucleósidos (Li, Anticancer Res. 17(1A):21-27, 1997), cis- y trans-5-fluoro-5,6-dihidro-6-alcoxiuracilo (Van der Wilt *et al.*, Br. J. Cancer 68(4):702-7, 1993), análogos de ciclopentano 5-fluoracilo (Hronowski & Szarek, Can. J. Chem. 70 (4):1162-9, 1992), A-OT-fluoracilo (Zhang *et al.*, Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20(11):513-15, 1989), N4-trimetoxibenzoil-5'-deoxi-5-fluorocitidina y 5'-deoxi-5-fluorouridina (Miwa *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 38(4):998-1003, 1990), 1-hexilcarbamoil-5-fluorouracil (Hoshi *et al.*, J. Pharmacobio-Dun. 3(9):478-81, 1980; Maehara *et al.*, Chemotherapy (Basel) 34(6):484-9, 1988), B-3839 (Prajda *et al.*, In Vivo 2(2): 151-4, 1998), uracil-1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo (Anai *et al.*, Oncology 45(3):144-7, 1988), 1-(2'-deoxi-2'-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-5-fluorouracilo (Suzuko *et al.*, Mol Pharmacol. 31(3):301-6, 1987), doxifluridina (Matuura *et al.*, Oyo Yakuri 29(5):803-31, 1985), 5'-deoxi-5-fluorouridina (Bollag & Hartmann, Eur. J. Cancer 16(4):427-32, 1980), 1-acetyl-3-O-toluil-5-fluorouracilo (Okada, Hiroshima J. Mes. Sci. 28(1):49-66, 1979), 5-fluorouracil-m-formilbenzenosulfonato (documento de patente japonesa JP 55059173), N'-(2-furanidil)-fluoroacilo (documento de patente japonesa JP 53149985) y 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo (documento de patente japonesa JP 52089680).

40

Se cree que estos compuestos funcionan como agentes terapéuticos sirviendo como antimetabolitos de la pirimidina.

II. Composiciones y formulaciones

45

Como se ha mencionado anteriormente, los agentes terapéuticos descritos en esta solicitud pueden formularse en una variedad de formas, y de esta manera pueden adicionalmente comprender un vehículo. En relación a esto, pueden seleccionarse una amplia variedad de vehículos tanto de origen polimérico como de origen no polimérico. Los vehículos poliméricos y no poliméricos y las formulaciones que se describen en más detalle a continuación se proporcionan meramente como ejemplo, no como limitación de la invención.

50

Dentro de una realización de la invención pueden utilizarse una amplia variedad de polímeros para contener y/o suministrar uno o más de los agentes descritos anteriormente, incluyendo por ejemplo tanto composiciones biodegradables como no biodegradables. Ejemplos representativos de composiciones biodegradables incluyen la albúmina, colágeno, gelatina, quitosán, ácido hialurónico, almidón, celulosa y derivados de la misma (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximethylcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmethylcelulosa), alginatos, caseína, dextranos, polisacáridos, fibrinógeno, poli(L-lacturo), poli(D,L-lacturo), poli(L-lacturo-co-glicoluro), poli(D,L-lacturo-co-glicoluro), poli(glicoluro), poli(carbonato de trimetileno), poli(hidroxivalerato), poli(caprolactona), poli(carbonato de alquilo) y poli(orthoésteres), poliésteres, poli(ácido hidroxivalérico), polidioxanona, poli(ácido málico), poli(ácido tartrónico), polianhidridos, polifosfazenos, poli(aminoácidos), copolímeros de dichos polímeros y mezclas de dichos polímeros (véase en general, Illum, L., Davids, S.S. (editores), "Polymers in Controlled Drug Delivery" Wright, Bristol, 1987; Arshady, J. Controlled Release 17:1-22, 1991; Pitt, Int. J. Phar. 59:173-196, 1990; Holland *et al.*, J. Controlled Release 4:155-0180, 1986). Ejemplos representativos de polímeros no degradables incluyen copolímeros de poli(etileno-co-acetato de vinilo) ("EVA"), gomas de silicona, polímeros acrílicos (por ejemplo, ácido poliacrílico, ácido polimetilacrílico, poli(hidroxietilmétacrilato), polimetilmétacrilato, polialquilcianoacrilato, polietileno, polipropileno, poliamidas (por ejemplo, nilón 6,6), poliuretano (por ejemplo, poli(éster uretanos), poli(éter uretanos), poli(éster urea), poli(carbonato uretanos), poliéteres (por ejemplo, poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), plurónicos y poli(tetra-

metilenglicol)) y polímeros de vinilo [por ejemplo, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(ftalato de acetato de vinilo)]. Pueden también desarrollarse polímeros que o son aniónicos (por ejemplo, alginatos, carragenina, carboximetilcelulosa y poli(ácido acrílico), o catiónicos (por ejemplo, quitosán, poli-L-lisina, polietilenimina, y poli(alil amina)) (véase en general, Duna *et al.*, J. Applied Polymer Sci. 50:353-365, 1993; Cascone *et al.*, J. Materials Sci.,:

- 5 Materials in Medicine 5:770-774, 1994; Shiraishi *et al.*, Biol. Pharm. Bull. 16(11):1164-1168, 1993; Thacharodi y Rao, Int'l J. Pharm. 120:115-118, 1995; Miyazaki *et al.*, Int'l J. Pharm. 118:257-263, 1995). Vehículos poliméricos particularmente preferidos incluyen poli(etileno-co-acetato de vinilo), poliuretano, ácido, poli(caprolactona), poli(valerolactona), polianhidridos, copolímeros de poli(caprolactona) o poli(ácido láctico) con un glicol de polietileno (por ejemplo, MePEG), y mezclas de los mismos.

10 Otros polímeros representativos incluyen polímeros carboxílicos, poliacetatos, poliacrilamidas, policarbonatos, poliéteres, poliésteres, polietilenos, polivinilbutiratos, polisilanos, poliureas, poliuretanos, polióxidos, poliestirenos, polisulfuros, polisulfonas, polisulfonuros, polivinilhaluros, pirrolidonas, gomas, polímeros que se curan con la calefacción, polímeros entrecruzables acrílicos y metacrílicos, copolímeros de ácido etilenacrílico, copolímeros acrílicos de estireno, polímeros y copolímeros de acetato de vinilo, epoxi, melamina, otras resinas de aminas, polímeros fenólicos, y copolímeros de los mismos, polímeros insolubles en agua de ésteres de celulosa (incluyendo propionato de acetato de celulosa, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, nitrato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, y mezclas de los mismos), polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, poliéteres, polisacáridos, poliuretanos hidrófilos, polihidroxiacrilatos, dextrans, xantanos, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, y homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, N-vinillactama, N-vinilbutirolactama, N-vinilcaprolactama, otros compuestos vinílicos que tienen grupos polares colgantes, acrilatos y metacrilatos que tienen grupos hidrófilos esterificantes, hidroxiacrilatos y ácidos acrílicos, y combinaciones de los mismos, ésteres y éteres de celulosa; etil celulosa, hidroxietil celulosa, nitrato de celulosa, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, poliuretano, poliacrilato, elastómeros naturales y sintéticos, gomas, acetales, nilón, poliéster, y 20 estirenopolibutadieno, resinas acrílicas, cloruro de polivinilideno, policarbonatos, homopolímeros y copolímeros de compuestos vinílicos, cloruro de polivinilo y acetato de cloruro de polivinilo.

Ejemplos representativos de documentos de patente que se refieren a polímeros y su preparación incluyen documentos de patente internacional PCT Números WO72827, 98/12243, 98/19713, 98/41154, 99/07417, 00/33764, 30 00/21842, 00/09190, 00/09088, 00/09087, 2001/17575 y 2001/15526 (así como sus solicitudes correspondientes en Estados Unidos), y documentos de patente de Estados Unidos números 4.500.676, 4.582.865, 4.692.629, 4.636.524, 4.713.448, 4.795.741, 4.913.743, 5.069.899, 5.099.013, 5.128.326, 5.143.724, 5.153.174, 5.246.698, 5.266.563, 5.399.351, 5.525.348, 5.800.412, 5.837.226, 5.942.555, 5.997.517, 6.007833, 6.071.447, 6.090.995, 6.099.563, 6.106.473, 6.110.483, 6.121.027, 6.156.345, 6.179.817, 6.197.051, 6.214.901, 6.335.029, 6.344.035.

35 Los polímeros pueden prepararse en una variedad de formas, con características deseadas de liberación y/o con propiedades deseadas específicas. Por ejemplo, pueden prepararse polímeros para liberar un agente terapéutico cuando se expone al polímero a un evento detonador específico tal como el pH (véase, por ejemplo, Heller *et al.*, "Chemically Self-Regulated Drug Delivery Systems" en Polymers in Medicine III, Elsevier Science Publishers B.V. Ámsterdam, 40 1988, páginas 175-188; Kang *et al.*, J. Applied Polymer Sci. 48:343-354, 1993; Dong *et al.*, J. Controlled Release 19:171-178, 1992; Dong y Hoffman, J. Controlled Release 15:141-152, 1991; Kim *et al.*, J. Controlled Release 28:143-152, 1994; Cornejo-Bravo *et al.*, J. Controlled Release 33:223-229, 1995; Wu y Lee, Pharm. Res. 10(10):1544-1547, 1993; Serres *et al.*, Pharm. Res. 13(2):196-201, 1993; Peppas, "Fundamentals of pH- and Temperature-Sensitive Delivery Systems", en Gumi *et al.*, (editores), Pulsatile Drug Delivery, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1993, páginas 41-55; Doelker, "Cellulose Derivatives", 1993, en Peppas y Langer (editores), Biopolymers I, Springer Verlag, Berlín). Ejemplos representativos de polímeros sensibles al pH incluyen polímeros basados en poli(ácido acrílico) y sus derivados (incluyendo, por ejemplo, homopolímeros tales como poli(ácido aminocarboxílico), poli(ácido acrílico), poli(ácido metilacrílico), copolímero de dichos homopolímeros, y copolímeros de poli(ácido acrílico) y monómeros de acrilo tales como los descritos anteriormente). Otros polímeros sensibles al pH incluyen 45 polisacáridos tales como carboximetil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato trimelilato de hidroxipropilmetil celulosa, quitosán y alginatos. Todavía otros polímeros sensibles al pH incluyen cualquier mezcla de un polímero sensible al pH y un polímero soluble en agua.

50 De la misma manera, pueden fabricarse polímeros que son sensibles a la temperatura (véase, por ejemplo, Chen *et al.*, "Novel Hydrogels of a Temperature-Sensitive Pluronic Grafted to a Bioadhesive Polyacrylic Acid Backbone for Vaginal Drug Delivery", en Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22:167-168, Controlled Release Society, Inc., 1995; Okano, "Molecular Design of Stimuli-Responsive Hydrogels for Temporal Controlled Drug Delivery", en Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22:111-112, Controlled Release Society, Inc., 1995; Johnston *et al.*, Pharm. Res. 9(3):425-433, 1992; Tung, Int'l J. Pharm. 107:85-90, 1994; Harsh y Gehrke, J. Controlled 55 Release 17:175-186, 1991; Bas *et al.*, Pharm. Res. 8(4):531-537, 1991; Dinarvand y D'Emanuele, J. Controlled Release 36:221-227, 1995; Yu y Grainger, "Novel Thermo-sensitive Amphiphilic Gels: Poly N-isopropylacrylamide-co-sodium acrilate-co-n-N-alkylacrilamide Network Synthesis and Physicochemical Characterization", Dept. de Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, Oregon, páginas 820-821; Zhou y Smid, "Physical Hydrogels of Associative Star Polymers", Polymer Research Institute, Dept. de Química, College of Environmental Science and Forestry, State Univ. of New York, Syracuse, NY páginas 822-823; Hoffman *et al.*, "Characterizing Pore Sizes and Water "Structure" in Stimuli-Responsive Hydrogels", Center for Bioengineering, Univ. of Washington, Seattle, WA, página 828; Yu y Grainger, "Thermo-sensitive Swelling Behavior in Crosslinked 60 N-Isopropylacrylamide Network: Cationic, Anionic and Ampholytic Hydrogels", Dept. of Chemical & Biological Sci.,

- Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, páginas 829-830; Kim *et al.*, Pharm. Res. 9(3) 283-290, 1992; Bae *et al.*, Pharm. Res. 8(5):624-628, 1991; Kono *et al.*, J. Controlled Release 30:69-75, 1994; Yoshiida *et al.*, J. Controlled Release 32:97-102, 1994; Okano *et al.*, J. Controlled Release 36:125-133, 1995; Chun y Kim, J. Controlled Release 38:39-47, 1996; D'Emanuele y Dinarvand, Int'l J. Pharm. 118:237-242, 1995; Katono *et al.*, J. Controlled Release 16:215-228, 1991; Hoffman, "Thermally Reversible Hydrogels Containing Biologically Active Species", en Migliaresi *et al.*, (editores), en Polymers in Medicine III, Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, 1988, páginas 161-167; Hoffman, "Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics", en Third International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems, Salt Lake City, UT, 24-27 de Febrero, 1987, páginas 297-305; Gutowska *et al.*, J. Controlled Release 22:95-104, 1992; Palasis y Gehrke, J. Controlled Release 18:1-12, 1992; Paavola *et al.*, Pharm. Res. 12(12):1997-2002, 1995).

Ejemplos representativos de polímeros termo gelificantes incluyen homopolímeros tales como poli(N-metil-N-n-propilacrilamida), poli(N-n-propilacrilamida), poli(N-metil-N-isopropilacrilamida), poli(N-n-propilmetacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(N,n-dietilacrilamida), poli(N-isopropilmetacrilamida), poli(N-ciclopropilacrilamida), poli(N-etyl-acrilamida), poli(N-metil-N-etylacrilamida), poli(N-ciclopropilmetacrilamida) y poli(N-etylacrilmida). Además, pueden fabricarse polímeros termo gelificantes preparando copolímeros entre dos o más monómeros de los anteriores, o combinando dichos homopolímeros con otros polímeros solubles en agua tales como monómeros acrílicos (por ejemplo, el ácido acrílico y derivados del mismo tales como el ácido metilacrílico, acrilatos y derivados de los mismos tales como metacrilato de butilo, acrilamida, y N-n-butilacrilamida).

Otros ejemplos representativos de termo gelificantes son los derivados de éter de la celulosa tales como hidroxipropil celulosa, metil celulosa, hidroxipropilmethyl celulosa, etilhidroxietil celulosa, y Pluronics tales como F-127.

Pueden realizarse una amplia variedad de formas con los polímeros de la presente invención, incluyendo, por ejemplo, dispositivos en forma de varillas, pelets, planchas, partículas, micelas, películas, moldes, suturas, hilos, geles, cremas, ungüentos, pulverizados o cápsulas (véase, por ejemplo, Goodell *et al.*, Am. J. Hosp. Pharm. 43:1454-1461, 1986; Langer *et al.*, "Controlled release of macromolecules from polymers", en Biomedical Polymers, Polymeric Materials and Pharmaceuticals for Biomedical Use, Goldberg, E.P., Nakagim, A. (editores) Academic Press, páginas 113-137, 1980; Rhine *et al.*, J. Pharm. Sci. 69:265-270, 1980; Brown *et al.*, J. Pharm. Sci. 72:1181-1185, 1983; y Bawa *et al.*, J. Controlled Release 1:259-267, 1985). Pueden incorporarse agentes por disolución en el polímero, oclusión en las matrices del polímero, unión por enlaces covalentes, o encapsulación en microcápsulas. Dentro de ciertas realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan composiciones terapéuticas en formulaciones no capsulares, tales como recubrimientos en micro esferas (que están en el intervalo de tamaño de nanómetros a micrómetros), pastas, hilos o suturas de varios tamaños, películas y pulverizados.

Otros compuestos que pueden ser utilizados para llevar y/o administrar los agentes proporcionados en esta solicitud incluyen composiciones basadas en vitaminas (por ejemplo, basadas en las vitaminas A, D, E y/o K, véase por ejemplo, los documentos de patente internacional PCT números WO98/30205 y WO00/71163) y liposomas (véase los documentos de patente de Estados Unidos números 5.534.499, 5.683.715, 5.776.485, 5.882.679, 6.143.321, 6.146.659, 6.200.598, y los documentos de patente internacional PCT números WO 98/34597, WO 99/65466, WO 00/01366, WO 00/53231, WO 99/35162, WO 00/117508, WO 00/125223, WO 00/149.268, WO 00/1565438, y WO 00/158455).

Preferiblemente, las composiciones terapéuticas de la presente invención se realizan de forma apropiada al uso que se intenta hacer de ellas. Dentro de ciertos aspectos de la presente invención, la composición terapéutica debería ser biocompatible y liberar uno o más agentes durante un periodo de varios días a meses. Además, las composiciones terapéuticas de la presente invención deberían ser preferiblemente estables durante varios meses y capaces de ser producidas, y mantenidas en condiciones estériles.

Dentro de ciertos aspectos de la presente invención, las composiciones terapéuticas pueden prepararse de cualquier tamaño en el intervalo de 50 nm a 500 µm, dependiendo del uso específico. Alternativamente, dichas composiciones pueden ser también fácilmente aplicadas como un "pulverizado" que se solidifica como película o recubrimiento. Dichos pulverizados pueden prepararse a partir de micro esferas en una amplia variedad de tamaños, incluyendo, por ejemplo, de 0,1 µm a 9 µm, de 10 µm a 30 µm y de 30 µm a 100 µm.

Las composiciones terapéuticas de la presente invención pueden también prepararse en una variedad de formas de "pasta" o geles. Por ejemplo, dentro de una realización de la invención, se proporcionan composiciones terapéuticas que son líquidas a una temperatura (por ejemplo, a temperatura mayor de 37°C), y sólidas o semisólidas a otra temperatura (por ejemplo, temperatura ambiente, o cualquier temperatura menor de 37°C). También están incluidos polímeros, tales como el Pluronic F-127, que son líquidos a bajas temperaturas (por ejemplo, 4° C) y un gel a la temperatura corporal. Dichas "termo pastas" pueden hacerse fácilmente dada la información proporcionada en esta solicitud.

Dentro de aún otros aspectos de la invención, las composiciones terapéuticas de la presente invención pueden prepararse como una película. Preferiblemente, dichas películas son generalmente menores de 5, 4, 3, 2 o 1 mm de espesor, más preferiblemente menores de 0,75 mm o 0,5 mm de espesor, y más preferiblemente menores de 500 µm. Dichas películas son preferiblemente flexibles con buena fuerza tensora (por ejemplo, mayor de 50, preferiblemente mayor de 100, y más preferiblemente mayor de 150 o 200 N/cm²), buenas propiedades de adhesión (o sea, que se adhieran fácilmente a superficies húmeda o mojadas), y de permeabilidad controlada.

Dentro de ciertas realizaciones de la invención, las composiciones terapéuticas pueden también comprender ingredientes adicionales tales como tensioactivos (por ejemplo, Pluronics tales como F-127, L-122, L-92, L-81, y L-61).

5 Dentro de aspectos adicionales de la presente invención, se proporcionan polímeros que están adaptados para contener y liberar un compuesto hidrófobo, el vehículo contiene el compuesto hidrófobo en combinación con un hidrato de carbono, proteína o polipéptido. Dentro de ciertas realizaciones, el vehículo polimérico contiene o comprende regiones, bolsillos o gránulos de uno o más compuestos hidrófobos. Por ejemplo, dentro de una realización de la invención, pueden incorporarse compuestos hidrófobos dentro de una matriz que contiene el compuesto hidrófobo, seguido de 10 incorporación de la matriz dentro del vehículo polimérico. Pueden utilizarse una variedad de matrices de esta manera, incluyendo, por ejemplo, hidratos de carbono y polisacáridos, tales como almidón, celulosa, dextrano, metil celulosa, y ácido hialurónico, proteínas o polipéptidos tales como albúmina, colágeno y gelatina. En realizaciones alternativas, pueden contenerse compuestos hidrófobos dentro de un núcleo hidrófobo, y este núcleo estar contenido en una cubierta hidrófila.

15 Otros vehículos que pueden de esta forma utilizarse para contener y administrar los agentes descritos en esta solicitud incluyen: hidroxipropil β -ciclodextrina (Cserhati y Hollo, Int. J. Pharm. 108:69-75, 1994), liposomas (véase, por ejemplo, Sharma *et al.*, Cancer Res. 53:5877-5881, 1993; Sharma y Straubinger, Pharm. Res. 11 (60):889-896, 1994; documento de patente internacional WO 93/18751; documento de patente de Estados Unidos número 5.242.073), liposomas/geles (documento de patente internacional WO 94/26254), nanocápsulas (Bartola *et al.*, J. Microencapsulation 7(2):191-197, 1990), micelas (Alkan-Onyuksel *et al.*, Pharm. Res. 11(2):206-212, 1994), implantes (Jampel *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Science 34(11): 3076-3083, 1993; Walter *et al.*, Cancer Res. 54:22017-2212, 1994), nanopartículas (Violante y Lanzafame PAACR), nanopartículas modificadas (documento de patente de Estados Unidos número 5.145.684), nanopartículas (modificadas en la superficie) (documento de patente de Estados Unidos número 5.399.363) 20 solución/emulsión de taxol (documento de patente de Estados Unidos número 5.407.683), micelas (tensioactivas) (documento de patente de Estados Unidos número 5.403.858), compuestos fosfolípidos sintéticos (documento de patente de Estados Unidos número 4.534.899), dispersión llevada por un gas (documento de patente de Estados Unidos número 5.301.664), espumas, vaporizados, geles, lociones, cremas, ungüentos, vesículas dispersas, partículas o gotitas de aerosoles sólidos o líquidos, micro emulsiones (documento de patente de Estados Unidos número 5.330.756), cubiertas 25 poliméricas (nano y micro cápsulas) (documento de patente de Estados Unidos número 5.439.686), composiciones basadas en un taxoide en un agente tensioactivo (documento de patente de Estados Unidos número 5.438.072), emulsiones líquidas (Tarr *et al.*, Pharm. Res. 4:62-165, 1987), nano esferas (Hagan *et al.*, Proc. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22, 1995; Kwon *et al.*, Pharm. Res. 12(2):192-195; Kwon *et al.*, Pharm. Res. 10(7):970-974; Yokoyama *et al.*, J. Control Rel. 32:269-277, 1994; Gref *et al.*, Science 263:1600-1603, 1994; Bazile *et al.*, J. Pharm. Sci. 84:493-30 498, 1994 e implantes (documento de patente de Estados Unidos número 4.882.168).

35 Los agentes proporcionados en esta solicitud pueden también formularse como una composición estéril (por ejemplo, tratando la composición con óxido de etileno o por irradiación), empaquetados con conservantes u otros excipientes adecuados para administración a seres humanos. De forma similar, los dispositivos proporcionados en esta solicitud (por ejemplo un catéter recubierto) pueden ser esterilizados y preparados de forma adecuada para su implantación en seres humanos.

III. *Implantes médicos*

45 A. *Implantes médicos representativos*

Pueden recubrirse o de otra forma construirse una amplia variedad de implantes o dispositivos para contener y/o liberar los agentes terapéuticos proporcionados en esta solicitud. Ejemplos representativos incluyen dispositivos cardiovasculares (por ejemplo, catéteres venosos implantables, puertos venosos, catéteres venosos atunelados, 50 líneas o puertos de infusión crónica, incluyendo catéteres de infusión de la arteria hepática, marcapasos y extremos de marcapasos (véase por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos números 4.662.382, 4.782.836, 4.856.521, 4.860.751, 5.101.824, 5.261.419, 5.284.491, 6.055.454, 6.370.434, y 6.370.434), desfibriladores implantables (véase por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos números 3.614.954, 3.614.955, 4.375.817, 5.314.430, 5.405.363, 5.607.385, 5.697.953, 5.776.165, 6.067.471, 6.169.923 y 6.152.955)); dispositivos neurológicos/neuroquirúrgicos (por ejemplo, derivaciones peritoneales ventriculares, derivaciones atriales ventriculares, dispositivos estimulantes de los nervios, parches durales e implantes para prevenir la postlaminectomía de la fibrosis epidural, dispositivos para infusiones subaracnoides continuas); dispositivos gastrointestinales ((por ejemplo, catéteres indwelling, (por un periodo de tiempo extendido), tubos de alimentación, derivaciones portosistémicas), derivaciones para la ascitis, implantes peritoneales para administración de fármacos, catéteres de diálisis peritoneal, e implantes de suspensiones o implantes sólidos para prevenir adhesiones quirúrgicas)); dispositivos genitourinarios, ((por ejemplo, implantes del útero, incluyen dispositivos intrauterinos (DIUs)) y dispositivos para prevenir la hiperplasia endometrial, implantes de los tubos de Falopio, incluyendo los dispositivos de esterilización reversible, stents de los tubos de Falopio, esfínteres artificiales e implantes periuretrales para la incontinencia, stents de la uretra, catéteres indwelling crónicos, aumento de la vejiga, o envolturas o tablillas para la vasovasostomía, catéteres de las venas centrales (véase por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos números 3.995.623, 4.072.146, 4.096.860, 4.099.528, 4.134.402, 4.180.068, 4.385.631, 4.406.656, 4.568.329, 4.960.409, 5.176.661, 5.916.208), catéteres urinarios (véase por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos números 2.819.718, 4.227.533, 4.284.459, 4.335.723, 4.701.162, 4.571.241, 4.710.169, y 5.300.022)); válvulas prostéticas del corazón (véase por ejemplo, los documentos

ES 2 330 326 T3

de patente de Estados Unidos números 3.656.185, 4.106.129, 4.892.540, 5.528.023, 5.772.694, 6.096.075, 6.176.877, 6.358.278, y 6.371.983), injertos vasculares (véase por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos números 3.096.560, 3.805.301, 3.945.052, 4.140.126, 4.323.525, 4.355.426, 4.475.972, 4.530.113, 4.550.447, 4.562.596, 4.601.718, 4.647.416, 4.878.908, 5.024.671, 5.104.399, 5.116.360, 5.151.105, 5.197.977, 5.282.824, 5.405.379, 5.609.624, 5.693.088 y 5.910.168), implantes oftalmológicos (por ejemplo, implantes multino y otros implantes para el glaucoma neovascular, lentes de contacto que eluyen fármacos para pterigiums, tablillas para dacrocistorrinostomía fraca, lentes de contacto que eluyen fármacos para neovascularidad córnea, implantes para la retinopatía diabética, lentes de contacto que eluyen fármacos para transplantes de córnea de alto riesgo; dispositivos de otolaringología (por ejemplo, implantes óseos, tablillas de los tubos de Eustaquio o stents para pegamiento de oreja o otitis crónica como una alternativa a los drenajes transtempánicos); implantes de cirugía plástica (por ejemplo, implantes de mama o implantes de barbilla), puños de catéter e implantes ortopédicos (por ejemplo prótesis ortopédicas cementadas).

B. Métodos para fabricar implantes médicos que tienen agentes terapéuticos

Los implantes y otros dispositivos quirúrgicos o médicos pueden cubrirse, recubrirse, estar en contacto, combinarse, cargarse, llenarse, asociarse, o de otra manera adaptarse para liberar composiciones de agentes terapéuticos de la presente invención en una variedad de maneras, incluyendo, por ejemplo, (a) fijar directamente al implante o dispositivo un agente terapéutico o composición (por ejemplo, o por pulverización del implante o dispositivo con una película polimérica/de fármaco, o por inmersión del implante o dispositivo en una solución polimérica/de fármaco, o por otros medios covalentes o no covalentes); (b) por recubrir el implante o dispositivo con una sustancia, tal como un hidrogel, que a su vez absorberá la composición terapéutica (o factor terapéutico) anterior; (c) tejer hilo recubierto de la composición terapéutica (o el mismo polímero hecho como un hilo) en el implante o dispositivo; (d) insertar el implante o dispositivo en una manga o red que está comprendida o recubierta con una composición terapéutica; (e) construir el implante o dispositivo mismo con un agente o composición terapéutica; o (f) adaptar de otra manera el implante o dispositivo para que libere el agente terapéutico. Dentro de las realizaciones preferidas de la invención, la composición debería adherirse firmemente al implante o dispositivo durante el almacenaje y cuando se inserta. El agente o composición terapéutico debería también preferiblemente no degradarse durante el almacenaje, antes de la inserción, o cuando se calienta a temperatura corporal después de la inserción en el cuerpo (si esto es requerido). Además, debería preferiblemente recubrir o cubrir las áreas deseadas del implante o dispositivo suave y uniformemente, con una distribución uniforme del agente terapéutico. Dentro de las realizaciones preferidas de la invención, el agente o composición terapéutica debería proporcionar una liberación uniforme, predecible, prolongada del factor terapéutico en el tejido que rodea al implante o dispositivo una vez que ha sido colocado. En los stents vasculares, además de las propiedades anteriores, la composición no debería hacer que el stent fuera trombogénico (que causara que se formaran coágulos de sangre), o causar turbulencia significativa en el flujo sanguíneo (más que lo que se espere que el stent mismo causaría si no estuviera recubierto).

Dentro de ciertas realizaciones de la invención, un agente terapéutico puede ser depositado directamente sobre todo o una parte del dispositivo (véase los documentos de patente de Estados Unidos números 6.096.070 y 6.299.604), o mezclarse con un sistema transportador o vehículo (por ejemplo, un polímero, liposoma, o vitamina como se describió anteriormente) que se aplica a todo o una parte del dispositivo (véase los documentos de patente, solicitudes de patente, y referencias listadas anteriormente en "Composiciones y formulaciones").

Dentro de ciertos aspectos de la invención, pueden unirse agentes terapéuticos a un implante médico usando uniones no covalentes. Por ejemplo, en el caso de compuestos que son relativamente poco solubles o insolubles en agua, el compuesto puede disolverse en un disolvente orgánico a una concentración especificada. El disolvente escogido para esta aplicación no causaría disolución o hinchado de la superficie polimérica del dispositivo. El implante médico puede entonces sumergirse en la solución, sacarse y después secarse (al aire y/o al vacío). Alternativamente, esta solución de fármaco puede pulverizarse sobre la superficie del implante. Esto puede conseguirse usando tecnología actual de recubrimiento por pulverización. La duración de la liberación de este método de recubrimiento sería relativamente corta y sería una función de la solubilidad del fármaco en el fluido corporal en el que se colocó.

En otro aspecto, puede disolverse un agente terapéutico en un disolvente que tiene la habilidad de hinchar o disolver parcialmente la superficie del implante polimérico. Dependiendo de la combinación disolvente/implante polimérico, el implante podría sumergirse en la solución de fármaco durante un periodo de tiempo tal que el fármaco pueda difundirse en la capa superficial del dispositivo polimérico. Alternativamente puede pulverizarse la solución del fármaco sobre todo o parte de la superficie del implante. El perfil de liberación del fármaco depende de la solubilidad del fármaco en la capa de superficie polimérica. Usando esta aproximación, uno se aseguraría de que el disolvente no ocasiona una distorsión significativa o cambio dimensional significativo del implante médico.

Si el implante está compuesto de materiales que no permiten la incorporación de un agente terapéutico en la capa superficial usando el método de disolvente anterior, puede tratarse la superficie del dispositivo con un método de polimerización de plasma de manera que se deposite una capa polimérica fina sobre la superficie del dispositivo. Ejemplos de dichos métodos incluyen el recubrimiento de aislante polimérico (parylene) de dispositivos, y el uso de varios monómeros tales como monómeros de hidrociclosiloxano, ácido acrílico, monómeros de acrilato, ácido metacrílico o monómeros de metacrilato. Puede entonces usarse los métodos de recubrimiento por inmersión o por pulverización descritos anteriormente para incorporar el agente terapéutico a la superficie recubierta del implante.

ES 2 330 326 T3

En el caso de agentes terapéuticos que tienen algo de solubilidad acuosa, la retención de estos compuestos en un dispositivo es relativamente corta. En el caso de agentes terapéuticos que contengan grupos iónicos es posible acomplejar iónicamente estos agentes a compuestos cargados con la carga opuesta que tienen un componente hidrófobo. Por ejemplo, agentes terapéuticos que contengan grupos amino pueden acomplejarse con compuestos tales como el dodec

- 5 sulfato sódico (SDS). Compuestos que contienen grupos carboxílicos pueden acomplejarse con cloruro de tridodecil-metilamonio (TDMAC). La mitoxantrona, por ejemplo, tiene dos grupos de amina secundaria y se presenta como una sal de cloruro. Este compuesto puede añadirse al dodecyl sulfato sódico para formar un complejo. Este complejo puede disolverse en un disolvente orgánico que puede ser recubierto por inmersión o pulverización. La doxorubicina tiene un grupo amino y podría así ser acomplejada también con SDS. Este complejo podría entonces aplicarse al dispositivo
- 10 por métodos de inmersión o pulverización. El metotrexato, por ejemplo, contiene 2 grupos de ácido carboxílico y podría ser acomplejado con TDMAC y después recubrirse sobre el implante médico.

En el caso de agentes terapéuticos que tengan la habilidad de formar complejos iónicos o enlaces de hidrógeno, la liberación de estos agentes del dispositivo puede modificarse usando compuestos orgánicos que tienen la habilidad

- 15 de formar enlaces iónicos o enlaces de hidrógeno con el agente terapéutico. Como se describió anteriormente, puede prepararse un complejo entre el agente terapéutico con carga iónica y un compuesto hidrófobo de carga opuesta antes de la aplicación de este complejo al implante médico. En otra realización, un compuesto que tiene la habilidad de formar enlaces iónicos o enlaces de hidrógeno con el agente terapéutico puede incorporarse al implante durante el procedimiento de fabricación, o durante el procedimiento de recubrimiento. Alternativamente, este compuesto puede
- 20 incorporarse dentro de un polímero de recubrimiento que se aplica al implante o durante el proceso de cargar el agente terapéutico dentro de o sobre el implante. Estos agentes pueden incluir ácidos grasos (por ejemplo, ácido palmitico, esteárico, láurico), ácidos alifáticos, aromáticos (por ejemplo, ácido benzoico, salicílico), ácidos cicloalifáticos, alcoholes alifáticos (alcohol estearílico, láurico, cetílico) y alcoholes aromáticos también alcoholes multifuncionales (por ejemplo, ácido cítrico, tartárico, pentaeritritol), lípidos (por ejemplo, fosfatidicolina, fosfatidiletanolamina), carbohidratos, azúcares, espermina, espermidina, aminas alifáticas y aromáticas, aminoácidos naturales y sintéticos, péptidos o proteínas. Por ejemplo, un ácido graso tal como el ácido palmitico puede usarse para modular la liberación de 5-
- 25 fluorouracilo del implante.

En el caso de agentes terapéuticos que tienen la habilidad de formar complejos iónicos o enlaces de hidrógeno,

- 30 la liberación de estos agentes del implante puede modificarse usando polímeros que tienen la habilidad de formar enlaces iónicos o enlaces de hidrógeno con el agente terapéutico. Por ejemplo, agentes terapéuticos que contienen grupos amino pueden formar complejos iónicos con grupos colgantes sulfónicos o carboxílicos o grupos finales de un polímero. Ejemplos de polímeros que pueden usarse en esta aplicación incluyen, pero no están limitados a, polímeros y copolímeros que se preparan usando ácido acrílico, ácido metacrílico, estireno sulfonato sódico, ácido estireno-sulfónico, ácido maleico o ácido 2-acrilamido-2-metil propanosulfónico. Los polímeros que se han modificado por sulfonación después de la polimerización pueden también usarse en esta aplicación. El implante médico, por ejemplo, puede recubrirse con, o prepararse con, un polímero que comprende nacion, un fluoropolímero sulfonado. Este dispositivo médico puede entonces sumergirse en una solución que comprende el agente terapéutico que comprende la amina. El agente terapéutico que comprende la amina puede también aplicarse con un procedimiento de recubrimiento
- 35 por pulverización. El metotrexato y la doxorubicina son ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse en esta aplicación.

Se sabe que la existencia de bacterias en la superficie del implante puede ocasionar una disminución localizada del pH. En el caso de polímeros que comprenden grupos de intercambio iónico, por ejemplo grupos carboxílicos, estos polímeros pueden tener un aumento localizado de liberación del agente terapéutico como respuesta a la disminución

- 45 localizada del pH como resultado de la presencia de bacterias. En el caso de agentes terapéuticos que contienen grupos de ácido carboxílico, pueden usarse polímeros con grupos terminales colgantes que comprenden aminas primarias, secundarias, terciarias o cuaternarias para modular la liberación del agente terapéutico.

Agentes terapéuticos con grupos funcionales disponibles pueden unirse de forma covalente a la superficie del implante médico usando varios métodos químicos. Si el material polimérico usado en la fabricación del implante tiene grupos funcionales disponibles en la superficie estos pueden entonces usarse para uniones de tipo covalente del agente. Por ejemplo, si la superficie del implante contiene grupos de ácido carboxílico, estos grupos pueden después convertirse en grupos de ácido carboxílico activados (por ejemplo, cloruros de ácido, derivados de succinimidilo, derivados

- 55 de éster de 4-nitrofenilo etc.). Estos grupos de ácido carboxílico activados pueden entonces hacerse reaccionar con grupos amino funcionales que están presentes en el agente terapéutico (por ejemplo, metotrexato, mitoxantrona).

En el caso de superficies que no contengan grupos funcionales apropiados, estos grupos pueden introducirse en la superficie del polímero por medio de un régimen de tratamiento de plasma. Por ejemplo, grupos de ácido carboxílico

- 60 pueden introducirse por medio de un procedimiento de proceso de tratamiento de plasma (por ejemplo, usando O₂ y/o CO₂ como componente en la mezcla de gas de alimentación). Los grupos de ácido carboxílico pueden también introducirse usando ácido acrílico o ácido metacrílico en el flujo gaseoso. Estos grupos de ácido carboxílico pueden entonces convertirse en grupos de ácido carboxílico activados (por ejemplo, cloruros de ácido, derivados de succinimidilo, derivados del éster de 4-nitrofenilo etc.) que pueden hacerse reaccionar subsecuentemente con grupos funcionales amino que están presentes en el agente terapéutico.

Además de unirse directamente por enlace covalente a la superficie del implante, los agentes terapéuticos con grupos funcionales disponibles pueden unirse de forma covalente al implante médico por medio de un enganche.

ES 2 330 326 T3

Estos enganches pueden ser degradables o no degradables. Se prefieren los enganches que se rompen hidrolíticamente o enzimáticamente. Estos enganches pueden comprender enlaces, azo, éster, amido, tioéster, ahidrido, o fosfoéster.

- Para modular adicionalmente la liberación del agente terapéutico del implante médico, partes del implante médico o el implante médico completo pueden ser adicionalmente recubiertas con un polímero. La cubierta polimérica puede comprender los polímeros descritos anteriormente. La cubierta polimérica puede aplicarse por un proceso de recubrimiento por inmersión, un proceso de recubrimiento por polimerización o un proceso de deposición de plasma. Este recubrimiento puede, si se desea, ser adicionalmente entrecruzado usando técnicas térmicas, químicas o de radiación (por ejemplo, luz visible, luz ultravioleta, rayo de electrones, radiación gamma, rayos x) para modular adicionalmente la liberación del agente terapéutico del implante médico.

Este recubrimiento polimérico puede además contener agentes que pueden aumentar la flexibilidad (por ejemplo, plastificantes - glicerol, citrato de trietilo), lubricación (por ejemplo, el ácido hialurónico), biocompatibilidad o hemocompatibilidad (por ejemplo, heparina) del recubrimiento.

- Los métodos anteriores describen métodos para la incorporación de un agente terapéutico dentro de o sobre un implante médico. Pueden también incorporarse dentro de o sobre el implante médico agentes antibacterianos o anti-fúngicos adicionales. Estos agentes antibacterianos o antifúngicos pueden incorporarse dentro de o sobre el implante médico antes de, simultáneamente o después de la incorporación de los agentes terapéuticos, descrita anteriormente, dentro de o sobre el implante médico. Agentes que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, compuestos de plata (por ejemplo, cloruro de plata, nitrato de plata, óxido de plata), iones de plata, partículas de plata, yodo, povidona/yodo, clorhexidina, 2-p-sulfanilanilinoetanol, 4,4'-sulfanildianilina, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, acetasulfona, acetosulfona, amikacina, amoxicilina, anfotericina B, ampicilina, apalcilina, apiciclina, apramicicina, arbekacina, aspoxicilina, azidamfenicol, azitromicina, aztreonam, bacitracina, bambermicina(s), biapenem, brodimoprima, butirosina, capreomicina, carbenicilina, carbomicina, carumonam, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefbuperazona, cefclidina, cefdinir, cefditoren, cefepimo, cefetamet, cefixima, cefinexima, cefnimo, cefodizima, cefonicid, cetoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotetan, cefotiam, cefozopran, ceftipimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefprozil, cefroxadina, ceftadizima, ceferam, ceftibuten, ceftriaxona, cefuzonam, cefalexina, cefaloglicina, cefalosporina C, cefradina, clorfanfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, claritromicina, clinafloxacina, clindamicina, clomociclina, colistina, claclicina, dapsona, demeclociclina, diatimosulfona, dibekacina, dihidroestreptomicina, diritromicina, doxiciclina, enoxacina, enviomicina, epicilina, eritromicina, flomosef, fortimicina(s), getamicina(s), glucosulfona, solasulfona, gramicidina S, gramicidina(s), grepafloxacina, guameciclina, hetacilina, imipenem, isepamicina, josamicina, kanamicina(s), leucomicina(s), lincomicina, lomefloxacin, lucensomicina, limecidina, mecloclicina, meropenem, metaciclina, microomicina, midecamicina(s), minociclina, moxalactam, mupirocina, nadifloxacina, natamicina, neomicina, netilmicina, norfloxacina, oleandomicina, oxitetraciclina, p-sulfanilbecilamina, panipenem, paromomicina, pazufloxacina, penicilina N, pipaciclina, ácido pipemídico, polimixina, primicina, quinacilina, ribostamicina, rifamida, rifampina, rifamicina SV, rifapentina, rifaximina, ristocetina, ritipenem, roquitamicina, rolitetraciclina, rosaramicina, roxitromicina, salazosulfadimidina, sanciclina, sisomicina, esparfloxacina, espectinomicina, espiramicina, estreptomicina, succinulfona, sulfacrisoidina, ácido sulfalóxico, sulfamidocrisoidina, ácido sulfánilico, sulfoxona, teicoplanina, temafloxacina, temocilina, tetraciclina, tetroxoprim, tianfenicol, tiazosulfona, tioestrepton, ticarcilina, tigemonam, tobramicina, tosufloxacina, trimetoprim, uoespectomicina, trovafloxacina, tuberactinomicina, vancomicina, azaserina, candicidina (s), clorfenesina, dermostatina(s), filipina, fungicromina, meparticina, nistatina, oligomicina(s), ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, enoxacina, rosoxacina, amifloxacina, fleroxacina, temafloxacina, lomefloxacina, perimicina A o tubercidina, y similares.

IV. Aplicaciones clínicas

A fin de entender mejor la invención, se describe en más detalle a continuación varias aplicaciones clínicas de las composiciones, métodos y dispositivos proporcionados en esta solicitud.

- Brevemente, como se ha descrito anteriormente, en un aspecto de la solicitud se proporcionan métodos para prevenir, reducir, y/o inhibir una infección asociada con un dispositivo médico o implante, que comprenden la etapa de introducir en un paciente un implante médico que libera un agente quimioterapéutico, en donde el agente quimioterapéutico reduce, inhibe o previene el crecimiento o transmisión de organismos extraños (por ejemplo, bacterias, hongos, o virus). Como se usa en esta solicitud, la expresión agentes que reducen, inhiben o previenen el crecimiento o transmisión de organismos extraños en un paciente significa que el crecimiento o transmisión de un organismo extraño se reduce, inhibe o previene de una manera estadísticamente significativa en al menos un resultado clínico, o por cualquier medio que se use rutinariamente por personas con conocimientos de la técnica como criterio de diagnóstico para determinar esto. El implante médico de la invención se ha cubierto o recubierto con una fluoropirimidina (por ejemplo, 5-FU).

- Particularmente, las fluoropirimidinas que se usan en el contexto de la presente invención deberían de tener un CIM menor de o igual a 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, o 10^{-7} M. Además las fluoropirimidinas particularmente preferidas son adecuadas para uso a concentraciones menores de 10%, 5%, o incluso 1% de las concentraciones usadas típicamente en aplicaciones quimioterapéuticas (Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. J. G. Hardman y L. L. Limbird editores. Editor de consultas A. Goodman Gilman décima edición. McGraw-Hill Medical publishing division. 10^a edición, 2001, página 2148). Finalmente, los dispositivos deberían proporcionarse preferiblemente estériles, y adecuados para uso en seres humanos.

ES 2 330 326 T3

Infecciones vasculares asociadas con catéteres

Más de 30 millones de pacientes reciben terapia por infusión anualmente en Estados Unidos. De hecho, 30% de todos los pacientes hospitalizados tienen al menos un catéter vascular introducido durante su estancia en el hospital.

- 5 Se usan una variedad de dispositivos médicos en la terapia por infusión incluyendo, pero no limitado a, catéteres intravenosos periféricos, catéteres venosos centrales, catéteres de nutrición parenteral total, catéteres venosos centrales insertados periféricamente (líneas PIC), dispositivos de acceso intravascular totalmente implantados, catéteres de la arteria pulmonar dirigidos por el flujo terminados en globo, líneas arteriales, y catéteres de acceso venoso central de largo plazo (líneas de Hickman, catéteres de Broviac).

10 Desgraciadamente, los catéteres de acceso vascular tienden a ser infectados por una variedad de bacterias y son una causa común de infección del torrente circulatorio. De las 100.000 infecciones del torrente circulatorio de los hospitales de Estados Unidos cada año, muchas están relacionadas con la presencia de un dispositivo intravascular. Por ejemplo, 55.000 casos de infecciones del torrente circulatorio están causados por catéteres venosos centrales, mientras 15 que un porcentaje significativo del resto de los casos están relacionados con catéteres intravenosos periféricos y líneas arteriales.

La bacteriemia relacionada con la presencia de dispositivos intravasculares no es una preocupación clínica trivial: 20 el 50% de todos los pacientes que desarrollan este tipo de infección mueren como resultado de ella (más de 23.000 muertes al año) y en los que sobreviven, se prolongará su hospitalización por una media de 24 días. Las complicaciones 25 relacionadas con las infecciones del torrente circulatorio incluyen la celulitis, formación de abscesos, tromboflebitis séptica, y endocarditis infecciosa. Por lo tanto hay una tremenda necesidad clínica de reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con las infecciones de los catéteres intravasculares.

25 El punto de entrada más corriente de las bacterias que causan las infecciones es deslizarse a lo largo del dispositivo desde el lugar de inserción en la piel. La flora de la piel se extiende a lo largo del exterior del dispositivo para finalmente ganar acceso al torrente circulatorio. Otras fuentes posibles de infección incluyen una infusión contaminada, la contaminación de la unión del nudo de catéter-tubo de infusión, y el personal del hospital. La incidencia de la 30 infección aumenta cuanto más tiempo permanezca el catéter en su sitio y cualquier dispositivo que permanece en su sitio durante más de 72 horas es particularmente susceptible. Los agentes infecciosos más corrientes incluyen la flora común de la piel tales como los estafilococos negativos a la coagulasa (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) y *Staphylococcus aureus* (particularmente el *S. aureus* resistente a la meticilina - MRSA) que representan 2/3 de todas las infecciones. 35 El estafilococo negativo a la coagulasa (CNS) es el organismo más comúnmente aislado de la sangre de los pacientes hospitalizados. Las infecciones por CNS tienden a ser indolentes; a menudo hay un largo periodo de latencia entre la contaminación (o sea la exposición del dispositivo médico a la bacteria CNS durante la implantación) y la aparición de la enfermedad clínica. Desgraciadamente, la mayor parte de las infecciones de CNS clínicamente significativas 40 están causadas por cepas bacterianas que son resistentes a múltiples antibióticos, haciéndolas particularmente difíciles de tratar. Otros organismos que se sabe causan infecciones relacionadas con los catéteres de acceso vascular incluyen *Enterococcus* (por ejemplo, *E. coli*, enterococos resistentes a la vancomicina - VRE), bacilos aeróbicos Gram negativos, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, especies de *Corinebacterium* y especies de Cándida.

La mayor parte de los casos de infecciones relacionadas con los catéteres de acceso vascular requieren la eliminación del catéter y el tratamiento con antibióticos sistémicos (aunque hay pocos antibióticos que sean eficaces), y la 45 vancomicina es el fármaco de elección. Como se ha mencionado anteriormente, la mortalidad asociada con las infecciones relacionadas con los catéteres de acceso vascular es grande, mientras que la morbilidad y el coste asociado con el tratamiento de los supervivientes es también extremadamente significativo.

Es por lo tanto extremadamente importante el desarrollar catéteres de acceso vascular capaces de reducir la 50 incidencia de infecciones del torrente circulatorio. Puesto que es imposible predecir con antelación qué catéteres se infectarán, cualquier catéter que se espera esté en su sitio más tiempo de un par de días se beneficiaría de un recubrimiento terapéutico capaz de reducir la incidencia de la colonización bacteriana del dispositivo. Un recubrimiento terapéutico ideal tendría una o más de las siguientes características: (a) la habilidad de matar, prevenir o inhibir la colonización de una amplia variedad de agentes infecciosos potenciales incluyendo la mayor parte de o todas las especies listadas anteriormente; (b) la habilidad de matar, prevenir o inhibir la colonización de bacterias (tales como CNS y VRE) que son resistentes a múltiples antibióticos; (c) que utilice un agente terapéutico que no es probable que 55 se use en el tratamiento de la infección del torrente circulatorio, si se desarrollara una (por ejemplo, uno no querría recubrir el dispositivo con una antibioticó de banda ancha, porque si se desarrollara una cepa de bacteria resistente al antibiótico en el dispositivo pondría en peligro el tratamiento sistémico del paciente puesto que el agente infeccioso 60 sería resistente a un agente terapéutico potencialmente útil).

Los agentes anti cáncer para la incorporación en recubrimientos de catéteres vasculares son las fluoropirimidinas (por ejemplo, 5-FU). Estos agentes tienen un gran grado de actividad antibacteriana contra CNS (*S. epidermidis*) y *Staphylococcus aureus*, las causas más corrientes de infecciones de los catéteres vasculares. Un agente particularmente preferido es el 5-fluorouracilo y los análogos y derivados del mismo que tienen también actividad contra *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Es importante resaltar que no todos los agentes anti cáncer son adecuados en la práctica de la presente invención puesto que varios agentes, incluyendo 2-mercaptopurina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea,

ES 2 330 326 T3

citarabina, cisplatinum, tubercidina, paclitaxel, y canfotecina no tienen actividad antibacteriana contra los organismos que se sabe causan infecciones relacionadas con los catéteres de acceso vascular.

1. Catéteres venosos centrales

5 Para el propósito de esta descripción, el término “catéteres venosos centrales” debe entenderse que incluye cualquier catéter o línea que se usa para enviar fluidos a las venas (centrales) grandes del cuerpo (por ejemplo, yugular, pulmonar, femoral, iliaca, vena cava inferior, vena cava superior, vena axilar etc.). Ejemplos de tales catéteres incluyen los catéteres venosos centrales, los catéteres de nutrición parenteral total, los catéteres venosos centrales insertados periféricamente, los catéteres arteriales pulmonares dirigidos por el flujo terminados en globo, los catéteres de acceso venoso central de largo plazo (tales como las líneas de Hickman y los catéteres de Broviac). Ejemplos representativos de dichos catéteres se describen en los documentos de patente de los Estados Unidos números 3.995.623, 4.072.146, 4.096.860, 4.099.528, 4.134.402, 4.180.068, 4.385.631, 4.406.656, 4.568.329, 4.960.409, 5.176.661, 5.916.208.

10 15 Como se describió previamente, 55.000 casos de infecciones en el torrente circulatorio son causadas por catéteres venosos centrales cada año en los Estados Unidos causando 23.000 muertes. El riesgo de infección aumenta cuanto más tiempo el catéter permanece en el lugar, particularmente si es usado más allá de 72 horas. Complicaciones severas de infecciones de catéteres venosos centrales incluyen también la endocarditis infecciosa y la flebitis supurante de las grandes venas. Si el dispositivo se infecta, debe recolocarse en un nuevo lugar (no es aceptable el intercambio 20 solamente de la línea) lo que somete al paciente a un riesgo posterior de desarrollar complicaciones de inserción mecánicas tales como sangrado, neumotórax y hemotórax. Además se requiere también terapia antibiótica sistémica. Una terapia eficaz reduciría la incidencia de infección del dispositivo, reduciría la incidencia de infección de la corriente circulatoria, reduciría la tasa de mortalidad, reduciría la incidencia de complicaciones (tales como la endocarditis y la flebitis supurativa), prolongaría la eficacia del catéter venoso central y/o reduciría la necesidad de reemplazar el 25 catéter. Esto originaría una mortalidad y morbilidad más bajas para los pacientes con catéteres venosos centrales en el lugar.

30 En una realización preferida el 5-fluorouracilo se formula como un recubrimiento aplicado a la superficie del catéter vascular. El fármaco(s) puede aplicarse al sistema de catéter venoso central de varias maneras: (a) como un recubrimiento aplicado a la superficie exterior de la porción intravascular del catéter y/o segmento del catéter que atraviesa la piel; (b) como un recubrimiento aplicado a la superficie interior y exterior de la porción intravascular del catéter y/o el segmento del catéter que atraviesa la piel; (c) incorporado dentro del polímero que comprende la porción intravascular del catéter, (d) incorporado dentro, o aplicado a la superficie de, una “banda” subcutánea alrededor del catéter; (e) en solución en el perfundido; (f) incorporado dentro, o aplicado como un recubrimiento al centro de uniones 35 del catéter, uniones y/o tubo de perfusión; y (g) cualquier combinación de lo anteriormente mencionado.

40 El recubrimiento del fármaco, o la incorporación del fármaco dentro del catéter venoso central permitirá que concentraciones bactericidas del fármaco se alcancen localmente sobre la superficie del catéter, reduciendo así la incidencia de la colonización bacteriana del catéter vascular (y subsecuentemente el desarrollo de la infección trasportada por la sangre), mientras que se produce una exposición sistémica a los fármacos despreciable. Aunque para algunos agentes no se requieran vehículos poliméricos para la unión del fármaco a la superficie del catéter, varios vehículos poliméricos son particularmente adecuados para usar en esta realización. De interés particular son los vehículos poliméricos tales como poliuretanos (por ejemplo, ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials] HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSUP Ctm [CT Biomaterials] HYDROTANE™ [CT Biomaterials]) copolímeros acrílicos o 45 metacrílicos (por ejemplo, poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados de celulosa (por ejemplo, nitrocelulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa), copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo poli(etileno-co-vinil acetato) así como mezclas de los mismos.

50 Ya que los catéteres venosos centrales se hacen en una variedad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada variará con el tamaño del dispositivo, el área de la superficie y el diseño. Sin embargo, se pueden aplicar ciertos principios en la aplicación de esta técnica. La dosis del fármaco puede calcularse como función de la dosis por unidad de área (de la porción del dispositivo que se va a recubrir), la dosis de fármaco total administrado puede medirse y las concentraciones apropiadas en la superficie del fármaco activo pueden determinarse. Indistintamente del método de aplicación del fármaco al catéter venoso central, el agente anti cáncer preferido usado solo o en combinación, 55 debería administrarse bajo las siguientes normas de dosificación:

(a) *Fluoropirimidinas*. Utilizando la fluoropirimidina 5-fluorouracilo como un ejemplo, tanto si se aplica como un recubrimiento de polímero, incorporado dentro del polímero de que está hecho el dispositivo, o aplicado sin un polímero vehículo, la dosis total de 5-fluorouracilo aplicada al catéter venoso central (y los otros componentes del sistema de infusión) no debería exceder de 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). En una realización particularmente preferida, la cantidad total de fármaco aplicado al catéter venoso central (y los otros componentes del sistema de infusión) debería estar en el intervalo de 10 µg a 25 mg. La dosis por unidad de área del dispositivo (o sea, la cantidad de fármaco como función del área de la superficie de la porción del dispositivo al cual el fármaco se aplica y/o incorpora) debería caer dentro del intervalo de 0,1. µg-1 mg por mm² de área superficial. En una realización particularmente preferida, el 5-fluorouracilo debería aplicarse a la superficie del dispositivo a una dosis de 1,0 µg/mm² - 50 µg/mm². Puesto que recubrimientos diferentes poliméricos y no poliméricos liberarán 5-fluorouracilo a diferentes ritmos, los parámetros de dosificación anteriores deberían utilizarse en combinación con la velocidad de liberación del fármaco

ES 2 330 326 T3

desde la superficie del dispositivo de forma que una concentración mínima de 10^{-4} 10^{-7} M de 5-fluorouracilo se mantenga sobre la superficie del dispositivo. Es necesario asegurarse de que las concentraciones del fármaco sobre la superficie del dispositivo excedan las concentraciones de 5-fluorouracilo conocidas como letales para numerosas especies de bacterias y hongos (o sea, sean mayores de 10^{-4} M; aunque para algunas realizaciones niveles inferiores de fármaco serán suficientes). En una realización preferida, el 5-fluorouracilo se libera desde la superficie del dispositivo de tal forma que la actividad antiinfecciosa se mantiene por un periodo en el intervalo de varias horas a varios meses. En una realización particularmente preferida el fármaco se libera en concentraciones eficaces durante un periodo en el intervalo de 1-30 días. Debería ser fácilmente evidente dadas las descripciones suministradas aquí que análogos y derivados del 5-fluorouracilo (como se describió previamente) con similar actividad funcional pueden utilizarse para los propósitos de esta invención; los parámetros de dosificación anteriores son después ajustados según la potencia relativa del análogo o derivado según se compare con el compuesto de origen (por ejemplo un compuesto dos veces más potente que el 5-fluorouracilo se administra a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto la mitad de potente que el 5-fluorouracilo se administra a dos veces los parámetros anteriores, etc.)

- (b) *Terapia de combinación.* Debería ser fácilmente evidente basado en las descripciones proporcionadas aquí que las combinaciones de fluoropirimidinas (por ejemplo, el 5-fluorouracilo) antraciclinas (por ejemplo, con doxorubicina o mitoxantrona), antagonistas de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o podofilotoxinas (por ejemplo, etopóxido) pueden ser utilizadas para aumentar la actividad antibacteriana del recubrimiento del catéter venoso central. Similarmente una fluoropirimidina (por ejemplo, el 5-fluorouracilo) puede combinarse con un antibiótico tradicional y/o antifúngico tradicional para aumentar la eficacia. Ya que la trombogenicidad del catéter está asociada con un riesgo aumentado de infección, las combinaciones de fluoropirimidinas (por ejemplo 5-fluorouracilo) antraciclinas (por ejemplo con doxorubicina o mitoxantrona), antagonistas del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato y/o podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido) pueden combinarse con agentes antitrombóticos y/o agentes antiplaquetarios (por ejemplo, heparina, sulfato de dextrano, danaparoid, lepirudin, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamol, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, eptifibatida, tirofiban, estreptoquinasa, y/o activador del plasminógeno del tejido) para aumentar la eficacia.

2. Catéteres intravenosos periféricos

Para el propósito de esta invención, el término “catéteres venosos periféricos” debería entenderse que incluye cualquier catéter o línea que se usa para enviar fluidos a venas superficiales (periféricas) más pequeñas del cuerpo.

Los catéteres venosos periféricos tienen una frecuencia mucho más baja de infección que tienen los catéteres venosos centrales, particularmente si están colocados por menos de 72 horas. Una excepción es los catéteres periféricos insertados en la vena femoral (también llamadas “líneas femorales”) que tienen una frecuencia significativamente mayor de infección. Los organismos que causan las infecciones en un catéter venoso periférico son idénticos a aquellos descritos anteriormente (para catéteres venosos centrales).

En una realización preferida, el 5-fluorouracilo es formulado dentro de un recubrimiento aplicado a la superficie del catéter vascular periférico. El fármaco(s) puede aplicarse al sistema de catéter venoso periférico de varias maneras: (a) como un recubrimiento aplicado a la superficie exterior y/o la superficie interior de la porción intravascular del catéter y/o el segmento del catéter que atraviesa la piel; (b) incorporado dentro del polímero que comprende la porción intravascular del catéter; (c) incorporado dentro, o aplicado a la superficie de, una “banda” subcutánea alrededor del catéter; (e) en solución en el perfundido; (f) incorporado dentro, o aplicado como un recubrimiento a, el centro de uniones del catéter, uniones y/o tubo de infusión; y (g) cualquier combinación de lo anteriormente mencionado.

Las normas de formulación y dosificación para esta realización son idénticas a aquellas descritas para los catéteres venosos centrales.

3. Líneas arteriales y transductores

Las líneas arteriales se usan para sacar los gases de la sangre arterial, obtener lecturas de presiones sanguíneas exactas y enviar fluidos. Se colocan en una arteria periférica (típicamente la arteria radial) y a menudo permanecen en el lugar durante varios días. Las líneas arteriales tienen una frecuencia de infección muy alta (12-20% de las líneas arteriales se infectan) y los organismos causantes son idénticos a aquellos descritos anteriormente (para los catéteres venosos centrales).

En una realización preferida el 5-fluorouracilo se formula como un recubrimiento aplicado a la línea arterial de varias maneras: (a) como un recubrimiento aplicado a la superficie exterior y/o la superficie interior de la porción intravascular del catéter y/o el segmento del catéter que atraviesa la piel; (b) incorporado dentro del polímero que comprende la porción intravascular del catéter; (c) incorporado dentro, o aplicado a la superficie de, una “banda” subcutánea alrededor del catéter; (e) en solución en el perfundido; (f) incorporado dentro, o aplicado como un recubrimiento al centro de uniones del catéter, uniones y/o tubo de infusión; y (g) cualquier combinación de lo anteriormente mencionado.

Las normas de formulación y dosificación para esta realización son idénticas a aquellas descritas para los catéteres venosos centrales.

ES 2 330 326 T3

Infecciones asociadas con catéteres de diálisis

En 1997, hubo más de 300.000 pacientes en los Estados Unidos con enfermedad renal en estadio terminal. De estos, el 63% fueron tratados con hemodiálisis, 9% con diálisis peritoneal y 38% con trasplante renal. La hemodiálisis requiere acceso seguro al sistema vascular típicamente como una fistula arteriovenosa creada por intervención quirúrgica (AVF; 18%), vía un injerto de puente sintético (usualmente un injerto de interposición arteriovenoso de PTFE) en el antebrazo o la pierna; 50%) o un catéter venoso central (32%). La diálisis peritoneal requiere el intercambio regular del dializado a través del peritoneo por medio de un catéter de diálisis peritoneal de doble cuff y tunelado. Independientemente de la forma de diálisis empleada, la infección es la segunda causa de muerte en pacientes con fallo renal (15,5% de todas las muertes), después de la enfermedad cardiaca. Un significativo número de estas infecciones son secundarias al procedimiento de diálisis mismo.

Catéteres venosos centrales

Una variedad de catéteres venosos centrales están disponibles para usar en la hemodiálisis que incluye, pero no está restringido a, catéteres que están totalmente implantados tales como el Lifesite (Vasca inc., Tewksbury, Mass) y el Dialock (Biolink Corp., Middleboro, Mass.). Los catéteres venosos centrales son propensos a la infección y las realizaciones para este propósito se describieron anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1

Pruebas de CMI por el método de dilución del cultivo de microtítulo

A. Pruebas de CMI de varias bacterias gram positivas y gran negativas

Las pruebas de CMI se llevaron a cabo esencialmente como se describe por Amsterdam, D. 1966. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media, páginas 52-111. En Loman, V., editor, Antibiotics in laboratory medicine, 4^a edición. Williams y Wilkins, Baltimore, MD. Brevemente, se probaron una variedad de compuestos para actividad antibacteriana frente a cepas de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. epidermidis* y *S. aureus* en CMI (prueba de concentración mínima inhibitoria en condiciones aeróbicas usando placas de microtítulo de poliestireno de 96 pocillos (Falcon 1177), y medio de Mueller Hilton a 37°C incubado durante 24 horas. (Medio MHB se usó para la mayoría de los ensayos excepto para C721 (*S. piogenes*), en el que se usó medio de Todd Hewitt, y *Haemophilus influenzae*, en el que se usó medio de ensayo de *Haemophilus* (HTM)). Los ensayos se realizaron por triplicado. Los resultados se indican a continuación en la tabla 1.

Concentración mínima inhibitoria de agentes terapéuticos frente a varias bacterias gram positivas y gram negativas							
	Cepa bacteriana	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	<i>S- aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>	<i>S. piogenes</i>
	PAE/K799	ATCC13883	UB1005	ATCC25923			
	H187	C238	C498	C622	C621	C721	
	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	
Fármaco	Gram-	Gram-	Gram-	Gram+	Gram+	Gram+	
doxorubicina	10^{-5}	10^{-6}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	
mitoxantrona	10^{-5}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-6}	
5-fluorouracilo	10^{-5}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-7}	10^{-7}	10^{-4}	
metotrexatoN	N	10^{-6}	N	10^{-5}	N	10^{-6}	
etopóxido	N	10^{-5}	N	10^{-5}	10^{-6}	10^{-5}	
camptotecina	N	N	N	N	10^{-4}	N	
hidroxiurea	10^{-4}	N	N	N	N	10^{-4}	
cisplatino	10^{-4}	N	N	N	N	N	
Tubercidina	N	N	N	N	N	N	
2-mercaptopurina	N	N	N	N	N	N	
6-mercaptopurina	N	N	N	N	N	N	
citarabina	N	N	N	N	N	N	
Las actividades están en concentraciones molares							
Wt = tipo silvestre							
N = sin actividad							

ES 2 330 326 T3

B. CMI de bacterias resistentes al antibiótico

Se probaron varias concentraciones de los compuestos siguientes, mitoxantrona, cisplatino, tubercidina, metotrexato, 5-fluorouracilo, etopósido, 2-mercaptopurina, doxorubicina, 6-mercaptopurina, campotecina, hidroxiurea y citarabina para actividad antibacteriana frente a aislados clínicos de *S. aureus* resistente a meticilina y un aislado clínico de pediococcus resistente a vancomicina en un ensayo de CMI como se describió anteriormente. Los compuestos que mostraron inhibición del crecimiento (CMI de $<1,0 \times 10^{-3}$) incluyen: mitoxantrona (ambas cepas), metotrexato (pediococcus resistente a vancomicina), 5-fluorouracilo (ambas cepas), etopósido (ambas cepas), y 2-mercaptopurina (pediococcus resistente a vancomicina).

10

Ejemplo 2

Impregnación de 5-fluorouracilo en el catéter de poliuretano

15

Se preparó una solución disolviendo 100 mg de 5-fluorouracilo en 20 ml de metanol anhidro. El tubo del catéter de poliuretano se sumergió en esta solución durante 16 horas. El tubo del catéter se secó a vacío a 50°C durante 16 horas.

20

Ejemplo 3

Recubrimiento por inmersión del poliuretano con 5-fluorouracilo

25

Se preparó una solución disolviendo 125 mg de 5-fluorouracilo y 2,5 g de Chronoflex AL85A (CT Biomaterials) en 50 ml de THF a 55°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Los catéteres de poliuretano se pesaron inicialmente y sumergieron y después se sacaron inmediatamente. Este procedimiento se repitió tres veces con intervalos de 1 minuto de secado entre cada procedimiento de inmersión. El tubo del catéter se secó a vacío a 50°C durante 16 horas.

30

Ejemplo 4

Recubrimiento por inmersión del poliuretano con 5-fluorouracilo y ácido palmítico

35

Se preparó una solución disolviendo 125 mg de 5-fluorouracilo, 62,5 mg de ácido palmítico, y 2,437 g de Chronoflex AL85A (CT Biomaterials) en 50 ml de THF a 55°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Los catéteres de poliuretano se pesaron inicialmente y sumergieron en la solución y después se sacaron inmediatamente. Este procedimiento se repitió tres veces con intervalos de 1 minuto de secado entre cada procedimiento de inmersión. El tubo del catéter se secó a vacío a 50°C durante 16 horas.

40

Ejemplo 5

Preparación del tampón de liberación

45

El tampón de liberación se preparó añadiendo 8,22 g de cloruro sódico, 0,32 g de fosfato sódico monobásico (monohidrato) y 2,60 g de fosfato sódico dibásico (anhidro) a un matraz. Se añadió 1 l de agua grado HPLC y la solución se agitó hasta que todas las sales se disolvieron. Si se requería, el pH de la solución se ajustó a pH $7,4 \pm 0,2$ usando o sosa 0,1 N o ácido fosfórico 0,1 N.

50

Ejemplo 6

Estudio de liberación para determinar el perfil de liberación del agente terapéutico de un catéter

55

Una muestra del catéter impregnado del agente terapéutico se colocó en un tubo de cultivo de 15 ml. Se añadió 15 ml del tampón de liberación (Ejemplo 21) al tubo de cultivo. El tubo se cerró con un tapón de rosca recubierto de teflón y se colocó en una rueda de rotación en un horno a 37°C. A varios intervalos de tiempo, el tampón se eliminó del tubo de cultivo y se reemplazó con tampón fresco. El tampón eliminado se analizó después en relación con la cantidad de agente terapéutico contenido en esta solución tampón.

65

ES 2 330 326 T3

Ejemplo 7

Análisis por HPLC de los agentes terapéuticos en el tampón de liberación

5 Se usaron las siguientes condiciones cromatográficas para cuantificar la cantidad de agente terapéutico en el medio de liberación:

	Agente terapéutico	Columna	Fase móvil	Velocidad de flujo (ml/min)	Tiempo de análisis (min)	Volumen de inyección (μ l)	Longitud de onda de detección (nm)
10	5-Fluorouracilo	YMC ODS-AQ 150x4,6 mm, 5 μ m	PBS, pH 6,8	1	8	100	268
15	Doxorubicina	ACE 5 (VO2-742) 150x4 mm	20% CAN, 26% Metanol, 54% PBS (pH 3,6)	1	10	10	254
20	Mitoxantrona	ACE 5 C18, 150x4 mm, 5 mm	Tampón de fosfatos (pH 2,3)	1	4	10	658

30 Ejemplo 8

Efecto del ácido palmítico en el perfil de liberación del 5-fluorouracilo desde una película de uretano

35 Una solución del 25% (p/v) Chronoflex AL 85A (CT Biomaterials) en THF, se pesaron 50 mg de 5-fluorouracilo en cada uno de 4 viales de centelleo de vidrio. Se añadieron varias cantidades de ácido palmítico a cada vial. Se añadió 20 ml de solución de poliuretano a cada vial de centelleo. Las muestras se rotaron a 37°C hasta que los sólidos se habían disuelto totalmente. Las muestras fueron después depositadas como películas usando una espátula para depositar sobre una pieza de cubierta de liberación. Las muestras se secaron con aire y después se secaron durante la noche a vacío.

40 Una porción de estas muestras se usaron para llevar a cabo estudios de liberación (Ejemplo 22). La figura 1 muestra el efecto del ácido palmítico en el perfil de liberación del 5-fluorouracilo.

Ejemplo 9

Ensayo de difusión radial para probar los catéteres impregnados de fármaco frente a varias cepas de bacterias

45 Un cultivo bacteriano crecido durante la noche se diluyó 1 a 5 hasta un volumen final de 5 ml con el medio de Mueller Hilton fresco. Después 100 μ l de cultivo bacteriano diluido se repartió en placas de agar de Mueller Hinton. Un material de prueba (por ejemplo tubo de catéter), con o sin fármaco, se colocó en el centro de la placa. Por ejemplo, los catéteres (que pueden estar hechos de poliuretano, silicona u otro material adecuado) son típicamente de 1 cm de largo y de alrededor de 3 mm de diámetro y se cargan con el fármaco o por medio de recubrimiento por inmersión o por medio del uso de un recubrimiento impregnado de fármaco. Las placas se incubaron a 37°C durante 16-18 horas. La zona de aclaramiento alrededor del material de prueba se midió después (o sea la distancia al catéter en donde el crecimiento bacteriano está inhibido), lo que indicó el grado de prevención del crecimiento bacteriano. Varias cepas de bacterias que se pueden probar incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: *E. Coli* C498 UB1005, *P. aeruginosa* H 187, *S. aureus* C622 ATCC 25923, y *S. epidermidis* C621.

50 Catéteres de un cm de poliuretano recubierto con 5-fluorouracilo a varias concentraciones (2,5 mg/ml y 5,0 mg/ml) se examinaron por su efecto frente a *S. aureus*. La zona de inhibición alrededor de los catéteres recubiertos en una solución de 2,5 mg/ml de 5-fluorouracilo y colocados sobre placas de agar de Mueller Hinton como se describió anteriormente fue de 35x39 mm, y para los catéteres recubiertos en una solución de 5,0 mg/ml de 5-fluorouracilo fue de 30x37 mm. Los catéteres sin fármaco no mostraron zona de inhibición. Estos resultados demuestran la eficacia del 5-fluorouracilo recubierto sobre un catéter para inhibir el crecimiento de *S. aureus*.

55 De lo anterior se apreciará que, aunque se han descrito en esta solicitud realizaciones concretas de la invención con el propósito de ilustración, pueden hacerse varias modificaciones sin desviarse del alcance de la invención. Según lo anterior, la invención no está limitada a excepción de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un implante médico que libera una fluoropirimidina, en donde el implante comprende un catéter de acceso vascular y 0,1 µg a 1 mg de la fluoropirimidina por mm² de área de superficie del segmento del catéter al que se le ha aplicado y/o incorporado la fluoropirimidina, en donde la fluoropirimidina está en una cantidad que es eficaz para reducir o inhibir las infecciones asociadas con el catéter.
- 10 2. El implante médico según la reivindicación 1, en donde dicho catéter está cubierto o recubierto todo o en parte con una composición que comprende una fluoropirimidina.
- 15 3. El implante médico según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha fluoropirimidina es el 5-fluoroacilo.
- 20 4. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición comprende además un polímero.
- 25 5. El implante médico según la reivindicación 4, en donde dicho polímero es un polímero biodegradable.
- 30 6. El implante médico según la reivindicación 4, en donde dicho polímero es un polímero no biodegradable.
- 35 7. El implante médico según la reivindicación 4, en donde dicho polímero es un poliuretano.
- 40 8. El implante médico según la reivindicación 7, en donde el poliuretano es un poli(carbonato uretano), poli(éster uretano), o poli(éter uretano).
- 45 9. El implante médico según la reivindicación 4, en donde dicho polímero es un polímero derivado de la celulosa seleccionado de nitrocelulosa, butirato acetato de celulosa, y propionato acetato de celulosa.
- 50 10. El implante médico según la reivindicación 4, en donde dicho polímero se selecciona de poliuretanos, copolímeros acrílicos o metacrílicos, polímeros derivados de la celulosa, y mezclas de los mismos.
- 55 11. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el implante comprende de 1 µg a 50 µg de fluoropirimidina por mm² de área de superficie del segmento del catéter al que se le ha aplicado y/o incorporado la fluoropirimidina.
- 60 12. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el implante comprende de 1,0 µg a 250 mg de fluoropirimidina.
- 65 13. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el implante comprende de 10 µg a 25 mg de fluoropirimidina.
- 70 14. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un segundo agente antiinfectivo.
- 75 15. El implante médico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además un antibiótico, agente antifúngico, antitrombótico, y/o antiplaquetario.
- 80 16. El implante médico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además heparina, sulfato de dextrano, danaparoid, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamol, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abcisimax, eptifibatida, tirofiban, estreptoquinasa, y/o activador plasminógeno del tejido.
- 85 17. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fluoropirimidina está presente en una cantidad eficaz para reducir o inhibir la colonización bacteriana del catéter.
- 90 18. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catéter de acceso vascular es un catéter venoso central.
- 95 19. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el catéter es un catéter intravenoso periférico o una línea arterial.
- 100 20. Un implante médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para uso en un método para reducir o inhibir las infecciones asociadas con el implante médico.
- 105 21. El implante médico según la reivindicación 20, en donde la infección es una infección bacteriana.
- 110 22. El implante médico según la reivindicación 20, en donde la infección se debe a una cepa de microbios resistente a los antibióticos.

ES 2 330 326 T3

23. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde el implante libera la fluoropirimidina *in vivo*.
24. El implante médico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catéter libera la fluoropirimidina en concentraciones eficaces para reducir o inhibir infecciones asociadas con el implante médico durante un periodo de tiempo que está en el intervalo de 1-30 días.
25. Un método para fabricar un implante médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, que comprende cubrir, recubrir, combinar, cargar, asociar o impregnar un catéter de acceso vascular con una fluoropirimidina tal que el catéter comprende de 0,1 μg a 1 mg de la fluoropirimidina por mm^2 de área de superficie de la parte del catéter al que se le ha aplicado y/o incorporado la fluoropirimidina, en donde la fluoropirimidina está en una cantidad que es eficaz para reducir o inhibir las infecciones asociadas con el catéter.
26. El método según la reivindicación 25, en donde dicha fluoropirimidina es el 5-fluoroacilo.
27. El método según la reivindicación 25 o 26, en donde dicho catéter está cubierto o recubierto con la fluoropirimidina por inmersión, pulverización, o impregnación.
28. Una fluoropirimidina para uso en reducir o inhibir las infecciones bacterianas, en donde la fluoropirimidina es liberable desde un catéter de acceso vascular.
29. La fluoropirimidina o la composición que comprende la fluoropirimidina de la reivindicación 28, en donde como composición que comprende la fluoropirimidina cubre o recubre un catéter de acceso vascular.
30. La fluoropirimidina de la reivindicación 29, en donde la composición que comprende la fluoropirimidina comprende además un polímero.
31. La fluoropirimidina de la reivindicación 30, en donde el polímero es un polímero biodegradable.
32. La fluoropirimidina de la reivindicación 30, en donde el polímero es un polímero no biodegradable.
33. La fluoropirimidina de la reivindicación 32, en donde el polímero no biodegradable es un poliuretano.
34. La fluoropirimidina de la reivindicación 33, en donde el poliuretano es un poli(carbonato uretano), poli(éster uretano), o poli(éter uretano).
35. La fluoropirimidina de la reivindicación 32, en donde el polímero no biodegradable es un polímero derivado de la celulosa seleccionado de nitrocelulosa, butírato acetato de celulosa, y propionato acetato de celulosa.
36. La fluoropirimidina de la reivindicación 31, en donde el polímero se selecciona de poliuretanos, copolímeros acrílicos o metacrílicos, polímeros derivados de la celulosa, y mezclas de los mismos.
37. La fluoropirimidina de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 36, en donde la fluoropirimidina está presente a de 0,1 μg a 1 mg de fluoropirimidina por mm^2 de área de superficie del segmento del catéter al que se le ha aplicado y/o incorporado la fluoropirimidina.
38. La fluoropirimidina de la reivindicación 37, en donde la fluoropirimidina está presente de 1 μg a 50 μg de fluoropirimidina por mm^2 de área de superficie del segmento del catéter al que se le ha aplicado y/o incorporado la fluoropirimidina.
39. La fluoropirimidina de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 36, en donde la fluoropirimidina está presente en una cantidad de 1,0 μg a 250 mg en el catéter.
40. La fluoropirimidina de la reivindicación 39, en donde la fluoropirimidina está presente en una cantidad de 10 μg a 25 mg en el catéter.
41. La fluoropirimidina de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 40, para uso con un segundo agente antiinfectioso.
42. La fluoropirimidina de la reivindicación 41, en donde el segundo agente antiinfectioso es un antibiótico o agente antifúngico.
43. La fluoropirimidina de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 40, en donde la composición comprende además un agente antitrombótico, y/o antiplaquetario.
44. La fluoropirimidina de la reivindicación 43, en donde el agente antitrombótico, o antiplaquetario se selecciona de la heparina, sulfato de dextrano, danaparoide, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamol, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, eptifibatida, tirofiban, estreptoquinasa, y/o activador plasminogénico del tejido.

ES 2 330 326 T3

45. La fluoropirimidina de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 44, en donde el catéter es un catéter venoso central.

5 46. La fluoropirimidina de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 44, en donde el catéter es un catéter intravenoso periférico o una línea arterial.

47. La fluoropirimidina o la composición que comprende la fluoropirimidina de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 46, en donde la fluoropirimidina es el 5-fluoroacilo.

10

15

20

25

30

35

40

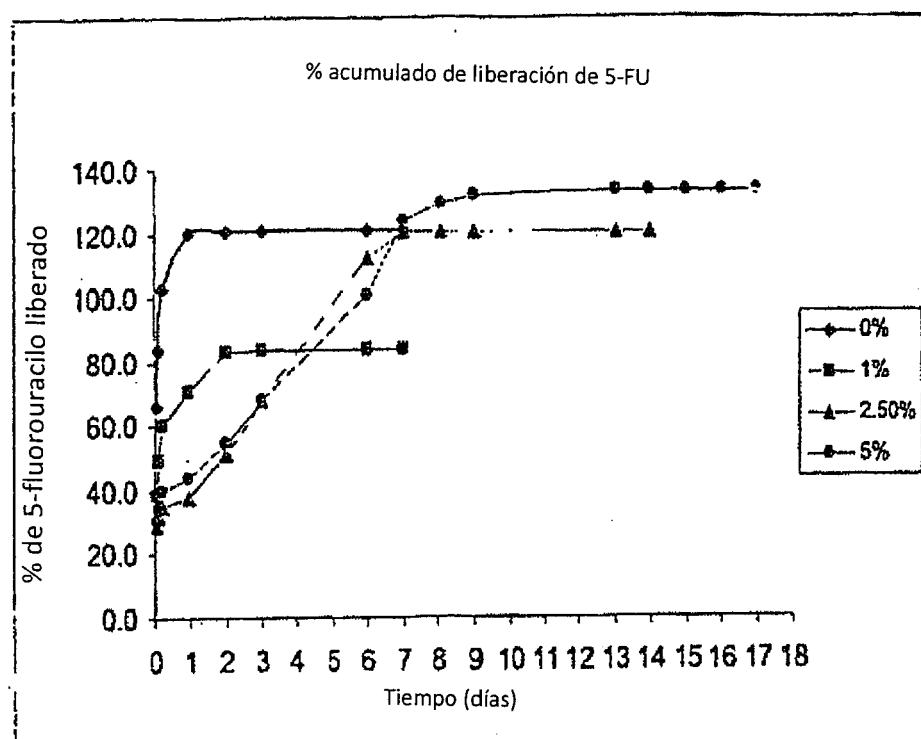
45

50

55

60

65



Efecto del ácido palmítico sobre el perfil de liberación del 5-fluorouracilo de una muestra de poliuretano

Figura 1