

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 838 024**

51 Int. Cl.:

A61L 31/00 (2006.01)

A61L 31/02 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2012** **PCT/GB2012/052429**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013** **WO13045956**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2012** **E 12780263 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** **EP 2760493**

54 Título: **Endoprótesis bioabsorbible**

30 Prioridad:

30.09.2011 GB 201116879

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2021

73 Titular/es:

MAGNUS FLOW LIMITED (100.0%)

**26 Red Lion Square
London WC1R 4AG, GB**

72 Inventor/es:

**MARTIN, JOHN FRANCIS y
MATHUR, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 838 024 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Endoprótesis bioabsorbible

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un kit que comprende una endoprótesis magnetizable bioabsorbible y células magnetizables que pueden reparar una arteria, en particular a un kit que comprende stents coronarios para su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el Reino Unido. Este estado se caracteriza por un proceso de enfermedad denominado aterosclerosis, que es un engrosamiento y endurecimiento de las arterias coronarias que suministran sangre al corazón. Esto a menudo conduce a dolor torácico (obstrucción parcial del flujo sanguíneo) o a un infarto de miocardio (una obstrucción completa del flujo sanguíneo, que es mortal en el 50% de los casos). El estrechamiento obstructivo debido a aterosclerosis puede aliviarse mediante la "colocación de un balón" para abrir el estrechamiento e insertar una estructura de soporte de acero inoxidable (stent de arteria coronaria, que también puede usarse para colocar un stent en otros "tubos" del organismo) para prevenir la reaparición del estrechamiento. Este procedimiento, denominado angioplastia percutánea e inserción de stent, se realiza bajo anestesia local y se considera de rutina en el tratamiento de personas con enfermedad cardíaca.

20 Después de angioplastia e inserciones de stent, el estrechamiento de las arterias coronarias reaparece en hasta el 30% de las personas. Este proceso, es decir la reestenosis, se produce dentro del propio stent. Como parte del proceso de curación natural del organismo, se forma una capa endotelial funcional sobre el stent. Sin embargo, esto puede ser un proceso relativamente lento, y puede permitir que se acumule tejido cicatricial sobre el stent (reestenosis). Se han usado diversos métodos para intentar reducir esta complicación. La aparición de stents de elución de fármacos (recubiertos con un agente anticanceroso) ha reducido espectacularmente la incidencia de reestenosis intra-stent. Esta terapia interfiere con la respuesta de curación natural al prevenir el proceso de "cicatrización" alrededor del stent y por tanto retrasa la reestenosis. Aunque son más caros que los stents convencionales, la mejora en el desenlace a largo plazo conduce a una reducción en los costes globales en determinados pacientes. Sin embargo, este retraso en la curación también puede conducir a la formación de coágulos sanguíneos dentro del stent. Esto puede detener completamente el aporte de sangre y producir un infarto de miocardio.

30 Recientemente, la existencia de células progenitoras endoteliales (EPC) circulantes se han identificado como un factor clave para la reendotelización. Aunque retrasar la formación de una capa endotelial funcional puede prevenir la reestenosis (ya que también se retrasa la formación de tejido cicatricial), se ha demostrado que el establecimiento temprano de una capa endotelial funcional después de lesión vascular ayuda en la prevención de la proliferación de la neointima (proceso de reestenosis) y la formación de trombo (coágulo sanguíneo). Dado que la capa endotelial se forma rápidamente, no hay tiempo para que se forme tejido cicatricial significativo sobre el stent.

35 El documento WO03/065881 da a conocer stents recubiertos con anticuerpos. Estos atraen a las células EPC y promueven la formación de un revestimiento endotelial funcional. Sin embargo, un anticuerpo no es necesariamente específico y puede reaccionar con otras células, así como con su entorno. Puede observarse un efecto no específico y la eficacia del sistema no está clara.

40 Poliak *et al.*, PNAS 2007, 105, 698-703, dan a conocer el concepto de dirigir células endoteliales a un stent magnético. El stent debe estar en presencia de un campo magnético con el fin de magnetizarse (paramagnético). Una vez magnetizado, el stent atrae células endoteliales aórticas bovinas magnetizadas, promoviendo la curación del vaso sanguíneo en el que se ha insertado.

45 También se han usado stents bioabsorbibles para reparar arterias después de angioplastia. Ejemplos de stents bioabsorbibles son stents compuestos por una aleación de magnesio o polímeros tales como poli(ácido láctico). Los stents bioabsorbibles son populares ya que superan los problemas de desajuste de tamaño del stent, y pueden prevenir la expansión de la luz. Una característica de los stents bioabsorbibles es que son difíciles de visualizar usando rayos X. Esto puede dificultar la colocación del stent. Sin embargo, también significa que estos stents pueden usarse con obtención de imágenes por resonancia magnética (IMR). Esta es una característica única de los stents bioabsorbibles.

50 El documento WO2008/034030 da a conocer una endoprótesis bioerosionable magnetizada. La endoprótesis (que es un stent) tiene una parte magnetizada para ayudar en la colocación del stent y una parte bioerosionable independiente para la elución de fármacos. El stent, en su totalidad, no es bioerosionable.

55 Aunque los stents bioerosionables son útiles, no son muy eficaces para prevenir reestenosis, que pueden producirse y de hecho se producen antes de que el stent se haya degradado. PISLARU S V *ET AL.*: "Magnetically Targeted Endothelial Cell Localization in Stented Vessels", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol 48, n.º 9, 7 de noviembre de 2006 (07-11-2006), páginas 1839-1845,

XP028006442, DOI: 10.1016/J.JACC.2006.06.069 se refiere a un método de localización magnética de células endoteliales en el sitio de un stent, que está compuesto por acero inoxidable recubierto con níquel.

Sumario de la invención

5 Las endoprótesis bioabsorbibles no son muy eficaces para prevenir reestenosis. La presente invención supera este problema al proporcionar un kit que comprende una endoprótesis, que es tanto bioabsorbible como magnetizable y células magnetizables que pueden reparar una arteria. Anteriormente no se pensaba que existieran tales materiales. Esto permite que la endoprótesis atraiga células magnetizables que pueden reparar una arteria.

10 Según un primer aspecto, la presente invención es un kit que comprende una endoprótesis magnetizable bioabsorbible que comprende una aleación de magnesio; en el que una parte de la endoprótesis puede absorberse por el organismo, de manera que la integridad estructural de la endoprótesis se pierde entre 6 y 12 meses después de su colocación en el organismo; en el que la endoprótesis comprende además partículas magnéticas que comprenden hierro, dentro de un material bioabsorbible que comprende un polímero bioabsorbible, y células magnetizables que pueden reparar una arteria.

Según un segundo aspecto, el kit tal como se ha definido anteriormente es útil en terapia.

15 Descripción de realizaciones preferidas

La endoprótesis puede ser un stent o prótesis similares. Preferiblemente, la endoprótesis es un stent.

La endoprótesis de la invención es magnetizable, lo que permite atraer células magnetizables a su superficie.

20 La endoprótesis es bioabsorbible. Los materiales bioabsorbibles adecuados de los que puede construirse la endoprótesis son aleaciones de magnesio, polímeros que incluyen polilactonas y aleaciones de hierro. Preferiblemente, toda la endoprótesis es magnetizable y/o bioabsorbible. Un material que es tanto magnetizable como bioabsorbible es una aleación de hierro. Alternativamente, la endoprótesis comprende partes bioabsorbibles y magnetizadas independientes.

25 Al menos una parte de la endoprótesis puede absorberse por el organismo, de manera que la integridad estructural del stent se pierde entre 6 y 12 meses después de la colocación del stent en el organismo. Por pérdida de integridad estructural, quiere decirse que se pierde la forma original del stent. Puede que el stent no se haya absorbido completamente por el organismo en el momento en que se pierde la integridad estructural. En una realización preferida, al menos el 30% del stent se ha absorbido entre 6 y 12 meses después de su colocación en el organismo. Más preferiblemente, esa cifra es de al menos el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80% o el 90%. Se cree que esto permite la regeneración óptima de la arteria. Antes de que se absorba completamente por el organismo, las propiedades magnéticas de la endoprótesis permiten que atraiga determinadas células, para ayudar en la formación de un endotelio funcional y para prevenir reestenosis.

30 En la técnica se conocen endoprótesis bioabsorbibles. Una endoprótesis bioabsorbible conocida puede magnetizarse según la descripción en el presente documento, para formar un stent magnetizable bioabsorbible según la invención. En una realización preferida, un stent se absorbe entre 6 y 12 meses después de su colocación en el organismo. El experto puede elegir un material y/o grosor adecuados del material con el fin de lograr esto.

Un ejemplo de un stent bioabsorbible que puede usarse en la invención se da a conocer en el documento US 2012/0143318.

35 En una realización preferida, una endoprótesis está compuesta por un material metálico que comprende una aleación de magnesio que consiste de al menos el 96% p/p de magnesio, al menos el 1% p/p de manganeso y al menos el 0,5% p/p de al menos un metal del grupo de tierras raras.

Preferiblemente, los metales de tierras raras en este contexto son escandio, itrio y lantano, así como los elementos de la tabla periódica de elementos que siguen al lantano, es decir los denominados lantánidos. Estos elementos son en particular cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio y lutecio, prefiriéndose el cerio.

45 Según la invención, el material metálico de los implantes puede consistir en estructuras sólidas, estructuras reticulares, estructuras de hilo o tela, así como de espuma metálica o metal poroso.

50 Las estructuras esponjosas o porosas ofrecen ventajas porque permiten una mayor velocidad de reabsorción, siendo los poros existentes propicios para el crecimiento del propio tejido del organismo. Esto permite el uso de cuerpos de material absorbente de magnesio como marcadores de posición, por ejemplo para el tratamiento de fracturas y para el aumento de hueso y otros tejidos del organismo.

La estructura y resistencia del material metálico usado para los implantes inventivos están adaptadas para adecuarse a su propósito y lugar de colocación, por ejemplo en lo que respecta a sus propiedades mecánicas y/o al uso como sistemas de administración de fármacos.

Los implantes propuestos por la presente invención pueden consistir en su totalidad o parcialmente en tal material metálico reabsorbible. Aparte del material metálico reabsorbible inventivo, tales materiales pueden ser otros materiales metálicos o no metálicos, reabsorbibles o no reabsorbibles. Tales componentes adicionales también pueden ser en particular materiales de plástico que consisten en una sustancia reabsorbible, por ejemplo, una polilactida o poliglicolida.

Los materiales de plástico reabsorbibles de esta naturaleza se usan a menudo con el fin de recubrir stents. Además, también pueden usarse biopolímeros de quitina y quitosano para fines de recubrimiento. Los recubrimientos con frecuencia sirven como sustrato para sustancias médicas que mediante este método se liberan y se dispensan gradualmente en el área circundante.

Preferiblemente, la aleación de magnesio reabsorbible según la invención consiste en del 96 al 97,9% p/p de magnesio, del 1,6 al 2% p/p de manganeso y del 0,5 al 2% p/p de metal de tierras raras. Para este fin, como metal de tierras raras se usa preferiblemente neodimio o cerio. En particular, se prefiere una composición que comprende el 97,45% p/p de magnesio, el 1,8% p/p de manganeso y el 0,75% p/p de cerio.

El tiempo de bioabsorción puede controlarse ajustando el contenido de manganeso según se desee, es decir cuanto menor sea el contenido de manganeso, mayor es la velocidad de reabsorción.

En la técnica se conoce la construcción de endoprótesis bioabsorbibles. En una realización a modo de ejemplo, pueden cortarse stents a partir de tubos fabricados de la aleación de magnesio relevante, por ejemplo por medio de un procedimiento de extrusión.

Una vez cortado el stent al tamaño, puede engarzarse sobre un balón de dilatación por medio de un método conocido en la técnica, y junto con dicho balón, transferirse al sitio de colocación.

El experto entenderá que la endoprótesis de la invención puede recubrirse con un material polimérico con el fin de influir en su comportamiento de disolución o de dispensar una sustancia médica fuera de la capa polimérica. Tales stents de elución de fármacos (DES) se conocen desde hace mucho tiempo y en muchos casos están dotados de agentes médicos de inhibición de la proliferación.

En una realización adicional preferida, el efecto magnético máximo está presente durante un periodo de al menos una semana (y de manera preferible aproximadamente una semana) después de su colocación en el organismo. Preferiblemente, puede aplicarse magnetismo adicional al stent a través de un imán externo al organismo o situado dentro del esófago.

En una realización particularmente preferida, el stent se construye según el documento US 7691142. Este describe un stent, que tiene alta estabilidad, en particular resistencia radial, al tiempo que se permite una buena utilización del material. El stent descrito en esta publicación tiene un armazón de soporte tubular que puede expandirse desde un estado inicial hasta un estado de soporte. Este armazón de soporte está compuesto por segmentos de anillo que están dispuestos secuencialmente en el eje longitudinal del stent y que están formados por puntales que se unen de manera continua de manera similar a una onda en la dirección circunferencial del armazón de soporte. Los segmentos de anillo adyacentes se unen mediante conectores de diferente longitud con secciones de compensación en forma de U. Todas estas secciones de compensación señalan en la misma dirección circunferencial. Los conectores de diferente longitud alternan en la dirección circunferencial así como en el eje longitudinal del stent.

El diseño del stent descrito en el documento US7691142 está configurado de tal manera que los puntales inmóviles, que convergen respectivamente con sus extremos en puntos nodales que actúan como juntas libres de rozamiento, establecen un tipo de estructura de armazón autoestabilizante. Las fuerzas radiales que actúan desde el exterior para cargar el stent se absorben en los puntos nodales y se desvían allí en las diversas direcciones de los puntales.

Para el fin de esta memoria descriptiva, el término "magnético" incluye "magnetizable", por ejemplo un stent sobre cuyas propiedades puede influirse *in situ*. El stent puede ser paramagnético o superparamagnético.

Tal como se usa en el presente documento, magnetizable es preferiblemente "magnético". Por ejemplo, un stent magnetizable es uno que puede magnetizarse *in situ*. Un stent magnético es uno que se ha magnetizado.

En una realización preferida, la endoprótesis comprende un polímero biodegradable. Preferiblemente, el polímero biodegradable es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). Este polímero puede recubrirse sobre una plataforma de stent bioabsorbible, es decir un stent de aleación de magnesio. El polímero biodegradable puede comprender partículas magnetizables, que se describen en más detalle a continuación.

La endoprótesis comprende un metal o aleación de magnesio. Una endoprótesis de magnesio puede permitir la degradación controlada del dispositivo médico en el organismo, con liberación de magnesio a la superficie de contacto con la sangre del dispositivo.

En una realización preferida, la endoprótesis comprende una matriz bioabsorbible, con partículas magnéticas incrustadas en, o situadas sobre, la superficie de la matriz.

Las partículas magnéticas adecuadas para su uso en la invención pueden comprender cualquier partícula magnética de las que muchas se conocen, específicamente, partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO), tal como agentes de contraste de IRM, perlas magnéticas o partículas basadas en magnetita. En una realización preferida, la endoprótesis es un stent, que comprende preferiblemente nanopartículas de hierro magnético incrustadas dentro de una matriz biodegradable.

Preferiblemente, las partículas magnéticas son magnetita, que es un mineral ferromagnético con fórmula química Fe_3O_4 .

En una realización preferida, las partículas magnéticas, por ejemplo magnetita, se cargan sobre un polímero, preferiblemente PLGA. El polímero puede formar nanopartículas. El polímero puede pulverizarse entonces sobre un stent bioabsorbible, o incrustarse dentro de un stent bioabsorbible.

La endoprótesis también puede eluir fármacos. Los ejemplos de fármacos que pueden eluirse mediante un stent de este tipo incluyen fármacos antiproliferativos, tales como sirolimús o paclitaxel.

Un stent bioabsorbible magnético que implementa la invención puede construirse de varios modos. En una realización, un stent puede recubrirse con una alta concentración de un recubrimiento metálico/magnetizable biodegradable a base de polímero. Esto conferirá magnetismo suficiente para atraer células magnetizadas al stent. El stent puede ser o bien un stent bioabsorbible a base de Mg de alta resistencia mecánica, o bien un compuesto a base de polímero, por ejemplo poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), copolímero de poli D,L-lactida/glicolida, poliortoéster o policaprolactona.

Un stent puede comprender un polímero que incluye un material magnetizable. El material magnetizable puede proporcionarse como un recubrimiento sobre polímero, o dentro del cuerpo del polímero. El material magnetizable puede magnetizarse aplicando una corriente o campo magnético. El material magnetizable comprende preferiblemente partículas magnéticas, tal como se definió anteriormente.

Además, un stent puede recubrirse con un polímero biodegradable a base de óxido de hierro, o recubrimiento magnetizable similar, según métodos de recubrimiento convencionales, si el efecto magnético requerido no fuera suficiente a partir del stent solo. Pueden crearse sistemas de una sola capa o de múltiples capas (por ejemplo, un recubrimiento de base, recubrimiento de fármaco o capas de acabado o estriaciones).

En una realización preferida, se usa magnetita como material magnético para recubrir, o incluirse en, el stent. La magnetita es un mineral ferromagnético con fórmula química Fe_3O_4 .

Preferiblemente, la endoprótesis incluye un marcador de rayos X, tal como carburo de tungsteno.

En una realización preferida, la endoprótesis comprende un sistema de administración para terapia génica. Por ejemplo, un producto de transferencia génica viral puede estar dentro de un recubrimiento, por ejemplo un recubrimiento polimérico, o puede estar presente sobre la superficie del stent, usando por ejemplo partículas virales encapsuladas.

Según la invención, se proporciona una combinación de una endoprótesis tal como se definió anteriormente y células magnetizables que pueden reparar una arteria. Los expertos en la técnica conocen bien tales células e incluyen monocitos, células madre multi y pluripotentes y células progenitoras. En una realización preferida, las células son células progenitoras endoteliales.

Se conocen en la técnica medios para magnetizar (o hacer magnetizables) tales células, e incluyen la incorporación de nanopartículas de hierro en las células.

Según la invención, se proporciona un kit, que comprende una endoprótesis magnetizable bioabsorbible y células magnetizables que pueden reparar una arteria.

El kit puede usarse en terapia. La terapia puede ser para la enfermedad de un vaso sanguíneo, la reparación o regeneración de las arterias coronarias después de angioplastia, por ejemplo para la prevención o el tratamiento de la reestenosis. El kit también puede usarse para la reparación o regeneración de otros vasos sanguíneos. El kit de la invención puede ser útil en la terapia de reestenosis y/o trombosis de stent.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo

Se construyen partículas magnéticas adecuadas para su uso en la invención tal como sigue, y se cargan en PLGA para formar nanopartículas. Las nanopartículas resultantes se pulverizan sobre un stent bioabsorbible (construido a partir de una aleación de magnesio que comprende del 96 al 97,9% p/p de magnesio, del 1,6 al 2% p/p de manganeso y del 0,5 al 2% p/p de un metal de tierras raras), para formar un stent magnetizable bioabsorbible según la invención. El intervalo de tiempo de capacidad de bioabsorción diseñado se logra ajustando el grosor del stent en consecuencia.

Síntesis de magnetita: Se añadieron acetilacetato de hierro ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) (0,396 g, 1,56 mmol), ácido oleico (1,47 ml, 4,64 mmol), oleilamina (1,02 ml, 3,09 mmol), 1,2-hexadecanodiol (2,005 g, 7,76 mmol) y bencil éter (10 ml) a un matraz de fondo redondo de una sola boca equipado con una barra de agitación magnética y un condensador y se desoxigenó durante una hora. Se calentó gradualmente la reacción a 3°C/min hasta 200°C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se observó una disolución negra final. Se precipitó la mezcla de reacción en etanol y se centrifugó dos veces. Se decantó el etanol y se secó el producto a través de purga de nitrógeno dejando un polvo negro.

Preparación de magnetita cargada en PLGA: Se disolvió PLGA en cloroformo (2 ml) y luego se añadió gota a gota a una disolución agitada con vórtex de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 5% (4 ml) y se sonicó la mezcla resultante tres veces durante 10 s a una amplitud del 38% (TEKMAR VCW 400 W). Entonces se añadió la mezcla gota a gota a 100 ml de PVA al 0,2% y se dejó con agitación durante 3 h para evaporar el disolvente. Se recogieron las partículas mediante centrifugación a 12.000 rpm durante 10 min a 4°C y luego se lavaron tres veces con agua desionizada. Se liofilizaron las partículas y se almacenaron a -20°C durante su uso. Se prepararon de manera idéntica partículas funcionalizadas sobre la superficie con avidina, con palmitato de avidina incorporado en la disolución de PVA al 5%. Se fabricaron nanopartículas que encapsulaban C-6 y estaban funcionalizadas con avidina usando una variación de emulsión doble modificada de la técnica de agua-aceite-agua. Se prepararon nanopartículas que encapsulaban magnetita y MTX (disueltos en DMSO) usando una sola emulsión. Se fabricaron nanopartículas que encapsulaban magnetita y Clod de manera similar usando una técnica de agua-aceite-agua de doble emulsión.

REIVINDICACIONES

1. Kit que comprende una endoprótesis magnetizable bioabsorbible que comprende una aleación de magnesio; en el que una parte de la endoprótesis puede absorberse por el organismo, de manera que la integridad estructural de la endoprótesis se pierde entre 6 y 12 meses después de su colocación en el organismo; en el que la endoprótesis comprende además partículas magnéticas que comprenden hierro, dentro de un material bioabsorbible que comprende un polímero bioabsorbible, y células magnetizables que pueden reparar una arteria.
5
2. Kit según la reivindicación 1, en el que la endoprótesis es un stent.
3. Kit según cualquier reivindicación anterior, en el que la aleación de magnesio consiste en al menos el 96% p/p de magnesio, al menos el 1% p/p de manganeso y al menos el 0,5% p/p de al menos un metal del grupo de tierras raras.
10
4. Kit según cualquier reivindicación anterior, en el que las células son células progenitoras, preferiblemente células progenitoras endoteliales.
5. Kit según cualquier reivindicación anterior, en el que las células comprenden hierro.
6. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en terapia.
15
7. Kit según la reivindicación 6, en el que la terapia es de una enfermedad de un vaso sanguíneo, trombosis de stent, reestenosis o para la reparación o regeneración de un vaso sanguíneo después de angioplastia.