

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.05.27**

(30) Prioridade(s): **2002.05.24 US 383419 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.03.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.07.22**
200/2009

(73) Titular(es):

ANGIOTECH INTERNATIONAL AG
BUNDESPLATZ 1 6304 ZUG

CH

(72) Inventor(es):

WILLIAM L. HUNTER
DAVID M. GRAVETT
PHILIP M. TOLEIKIS
RICHARD T. LIGGINS
TROY A. E. LOSS

CA

CA

CA

CA

CA

(74) Mandatário:

FRANCISCO NOVAES CUNHA BRITO SOTO MAIOR DE
ATAYDE

AV. DUQUE D'AVILA, N.º 32, 1º ANDAR 1000-141 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE REVESTIMENTO DE IMPLANTES MÉDICOS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

<u>EPÍGRAFE:</u>	<u>"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE REVESTIMENTO DE IMPLANTES</u> <u>MÉDICOS</u>
------------------	--

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

A presente invenção está relacionada geralmente com composições, métodos e dispositivos farmacêuticos e mais especificamente com composições e métodos que reduzem a probabilidade de uma infecção associada a um implante médico.

Descrição da técnica relacionada

As infecções associadas aos implantes médicos representam um problema de saúde grave. Por exemplo, 5% dos doentes admitidos em instalações de cuidados intensivos desenvolvem uma infecção adquirida no hospital. As infecções adquiridas no hospital (infecções nosocomiais) são a 11^a causa principal de morte nos EUA e custam mais de 2 mil milhões de dólares anualmente. As infecções nosocomiais causam directamente 19.000 mortes por ano nos EUA e contribuem para outras 58.000.

As quatro causas mais comuns de infecções nosocomiais são: infecção do tracto urinário (28%); infecção no local da cirurgia (19%); infecção do tracto respiratório (17%); e infecção da corrente sanguínea (16% e a aumentar). Uma percentagem significativa destas infecções está relacionada com a colonização bacteriana de implantes médicos implantados, como cateteres de Foley (infecções do tracto urinário); drenos

cirúrgicos, redes, suturas, articulações artificiais, enxertos vasculares (infecções de feridas); tubos endotraqueais e de traqueostomia (infecção do tracto respiratório); e cateteres de perfusão vascular (infecções da corrente sanguínea). Embora qualquer agente infeccioso possa infectar o implante médico, os Estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*), os Enterococos (*E. coli*), e os Bacilos Aeróbicos Gram-Negativos e as *Pseudomonas aeruginosa* são causas comuns. A partir do momento em que um implante médico é colonizado por bactérias, terá que ser substituído frequentemente dando origem a uma morbilidade aumentada para o doente e a um aumento dos custos para o sistema de saúde. Muitas vezes, o dispositivo infectado funciona como fonte para uma infecção disseminada que pode conduzir a uma morbilidade significativa ou mesmo causar a morte.

Numa tentativa de combater este importante problema clínico, alguns dispositivos foram revestidos com fármacos antimicrobianos. Exemplos representativos incluem a patente norte-americana n.º 5,520,664 ("Catheter Having a Long-Lasting Antimicrobial Surface Treatment"), patente norte-americana n.º 5,709,672 ("Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties"), patente norte-americana n.º 6,361,526 ("Antimicrobial Tympanostomy Tubes"), patente norte-americana n.º 6,261,271 ("Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation"), patente norte-americana n.º 5,902,283 ("Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants") patente norte-americana n.º 5,624,704 ("Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants and method for impregnating catheters and other medical implants with an antimicrobial agent") e a patente

norte-americana n.º 5,709,672 ("Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties").

No entanto, uma dificuldade com estes dispositivos prende-se com o facto de poderem desenvolver colónias de bactérias resistentes ao revestimento antibiótico. Esse facto pode conduzir pelo menos a dois problemas clínicos distintos. Em primeiro lugar, o dispositivo funciona como fonte de infecção no organismo conduzindo ao desenvolvimento de uma infecção local ou disseminada. Em segundo lugar, se uma infecção se desenvolver, não pode ser tratada com o(s) antibiótico(s) utilizado(s) no revestimento do dispositivo. O desenvolvimento de estirpes de micróbios resistentes ao antibiótico permanece um problema de saúde significativo, não apenas para o doente infectado, como também para a instituição de saúde no seio da qual se desenvolve.

Assim, existe uma necessidade na técnica da concepção de implantes médicos que apresente uma probabilidade reduzida de desenvolvimento de uma infecção associada. A presente invenção prende-se com esses dispositivos (bem como com composições e métodos para o fabrico dos referidos dispositivos) que reduzem a probabilidade de infecções em implantes médicos, e adicionalmente, proporcionam outras vantagens relacionadas.

BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHO

A Figura 1 representa o efeito do ácido palmítico no perfil de libertação de 5-fluorouracil de uma amostra de poliuretano.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Descrita de forma breve, a presente invenção, tal como definida nas reivindicações, fornece composições e métodos para prevenir, reduzir ou inibir a probabilidade da ocorrência

de infecções associadas com implantes médicos. Mais especificamente, no âmbito de um dos aspectos da invenção, os implantes ou dispositivos médicos fornecidos libertam um agente quimioterapêutico, em que o agente quimioterapêutico reduz, inibe ou previne o crescimento ou transmissão de organismos invasores (por ex., bactérias, fungos ou vírus) que estão presentes ou associados ao dispositivo ou implante médico. Por exemplo, num dos aspectos dos dispositivos ou implantes médicos constantes da presente invenção estes são fornecidos com libertação de fluoropirimidina.

Em várias concretizações, o implante é revestido no todo ou em parte com um composto que contém uma fluoropirimidina.

Outros aspectos da presente invenção fornecem métodos para o fabrico de implantes médicos, que incluem a adaptação de um implante médico (por ex., revestir o implante) com uma fluoropirimidina.

A fluoropirimidina é revestida e/ou libertada do implante médico numa dosagem e/ou concentração que é inferior à dosagem e/ou concentração habituais do fármaco quando utilizado no tratamento do cancro.

Uma extensa variedade de implantes médicos pode ser criada utilizando os métodos fornecidos no âmbito da presente invenção, incluindo por exemplo cateteres (por ex., cateteres vasculares e de diálise), válvulas cardíacas, *pacemakers* cardíacos, cardioversores-desfibriladores implantáveis, transplantes (por ex., transplantes vasculares), implantes no ouvido, nariz ou garganta, implantes urológicos, tubos endotraqueais ou de traqueostomia, *shunt* do SNC, implantes ortopédicos e implantes oculares. Segundo a invenção, um cateter de acesso vascular liberta uma fluoropirimida (por ex., 5-FU) numa dosagem e/ou concentração inferior à dosagem e/ou concentração habitualmente utilizada no tratamento do cancro.

No âmbito da invenção, é fornecido um cateter de acesso vascular que liberta uma fluoropirimidina. Numa modalidade, a fluoropirimidina é 5-FU. Noutras modalidades, o cateter inclui ainda um polímero no qual o fármaco é libertado a partir de um polímero no cateter. Em certas modalidades, o cateter tem um polímero de poliuretano ou poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLG). O cateter liberta um agente que está presente no cateter numa concentração que é inferior à dosagem e/ou concentração habitualmente utilizada no tratamento do cancro.

No âmbito de outros aspectos da invenção, são fornecidas composições incluindo um polímero e uma fluoropirimidina onde a referida fluoropirimidina se encontra presente na referida composição numa concentração inferior a qualquer dos seguintes valores 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M ou 10^{-7} M.

São igualmente apresentados os métodos para redução ou inibição da infecção associada a um implante médico, compreendendo o passo da introdução de um implante médico que foi revestido com fluoropirimidina num doente.

No âmbito de várias modalidades da presente invenção, a fluoropirimidina é o 5-fluorouracil.

No âmbito de outras modalidades, a composição inclui igualmente um polímero.

Estes e outros aspectos da presente invenção tornar-se-ão evidentes após a leitura da descrição detalhada e dos desenhos em anexo. Adicionalmente, são citadas várias referências bibliográficas que descrevem em mais detalhe certos procedimentos ou composições (por ex., compostos ou agentes e métodos de fabrico para esses mesmos compostos ou agentes, etc.)

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Antes da apresentação da invenção, poderá ser útil para a sua compreensão global, apresentar definições de certos termos que serão utilizados no presente documento.

"Implante médico" refere-se a dispositivos ou objectos que são implantados ou inseridos num organismo. Exemplos representativos incluem cateteres vasculares, próteses de válvulas cardíacas, *pacemakers* cardíacos, cardioversores-desfibriladores implantáveis, transplantes vasculares, implantes no ouvido, nariz ou garganta, implantes urológicos, tubos endotraqueais ou de traqueostomia, cateteres de diálise, *shunt* do SNC, implantes ortopédicos e implantes oculares.

Tal como utilizado no presente documento, o termo "cerca de" ou "consiste essencialmente em" refere-se a $\pm 15\%$ de qualquer estrutura, valor ou extensão indicada. Qualquer extensão numérica citada no presente documento deve ser considerada como incluindo qualquer número inteiro dentro da extensão e, sempre que aplicável (por ex., concentrações), as fracções dos mesmos, como um décimo e um centésimo de um número inteiro (a não ser que seja especificado de outra forma).

Em suma, e tal como já referido anteriormente, a presente invenção revela implantes médicos (bem como composições e métodos de fabrico de implantes médicos) que reduzem a probabilidade de infecções nos implantes médicos. Mais especificamente, como referido em cima, a infecção é uma complicação comum da implantação de corpos estranhos como dispositivos médicos. Os materiais estranhos constituem um local ideal para os microrganismos se reunirem e formarem colónias. Tem sido igualmente colocada a hipótese de que existe uma insuficiência das defesas do hospedeiro à infecção no ambiente microscópico que rodeia um material estranho.

Estes factores fazem dos implantes médicos dispositivos particularmente susceptíveis à infecção e tornam a erradicação dessa mesma infecção difícil, se não mesmo impossível, na maior parte dos casos.

A falência dos implantes médicos como resultado da infecção, com ou sem necessidade de substituição do implante, dá origem a morbilidade significativa, mortalidade e custos para o sistema de saúde. Uma vez que existe uma vária gama de agentes infecciosos capazes de causar infecções nos implantes médicos, existe uma necessidade constante e significativa de terapêuticas capazes de inibir o crescimento de um espectro alargado de bactérias e fungos em dispositivos implantáveis. A presente invenção vem responder a esta necessidade fornecendo fármacos que podem ser libertados de um dispositivo implantável, e que possuem uma potente actividade antibacteriana com doses extremamente baixas. Adicionalmente, estes agentes apresentam a vantagem adicional de, caso se desenvolva resistência ao agente quimioterapêutico, o fármaco utilizado no revestimento não ser o mesmo utilizado para combater a infecção subsequente (*i.e.*, se houver desenvolvimento de resistência bacteriana, será relativa a um agente que não é utilizado como antibiótico).

Apresenta-se em seguida uma descrição mais pormenorizada sobre (I) Agentes; (II) Composições e Formulações; (III) Dispositivos e (IV) Aplicações Clínicas.

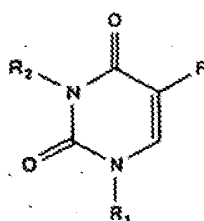
I. AGENTES

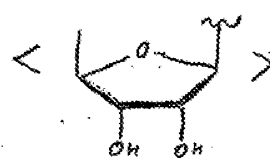
Em resumo, uma vasta gama de agentes (também referidos como "agentes terapêuticos" ou "fármacos") pode ser utilizada no contexto da presente invenção, com ou sem um transportador (por ex., um polímero; vide secção II abaixo). Apresentado

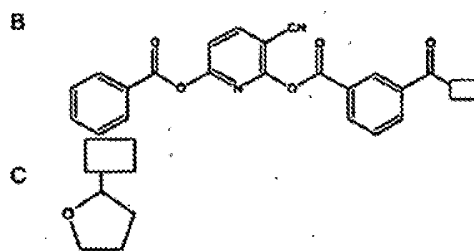
seguidamente com mais detalhe as fluoropirimidinas (por ex., o 5-FU).

Análogos da fluoropirimidina

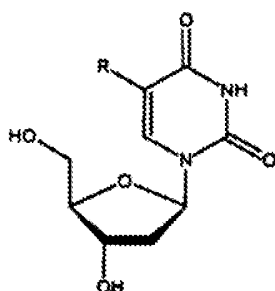
Num aspecto da presente invenção, o agente terapêutico é um análogo da fluoropirimidina, como o 5-fluorouracil, ou um análogo ou derivado da mesma, incluindo Carmofur, Doxifluridina, Emitefur, Tegafur e Floxuridina. Os compostos ideais têm as seguintes estruturas:



	R ₁	R ₂
5-Fluorouracil	H	H
Carmofur	C(O)NH(CH ₂) ₅ CH ₃	H
Doxifluridina		H
Floxuridina		H
Emitefur	CH ₂ OCH ₂ CH	B
Tegafur	C	H



Outros análogos da fluoropirimidina adequados incluem 5-FudR (5-fluorodeoxiuridina), ou um análogo ou derivado do mesmo, incluindo 5-iododeoxiuridina (5-IudR), 5-bromodeoxiuridina (5-BudR), Trifosfato de fluorouridina (5-FUTP), e monofosfato de Fluorodeoxiuridina (5-dFUMP). Os compostos ideais apresentam as estruturas:



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

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

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

Outros exemplos representativos de análogos da fluoropirimidina incluem análogos alquilados N3 de 5-fluorouracil (Kozai et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(19):3145-3146, 1998), derivados de 5-fluorouracil com 1,4 metades de oxaheteroepane (Gomez et al., Tetrahedron 54(43):13295-13312, 1998), 5-fluorouracil e análogos nucleosídeos (Li, Anticancer Res. 17(1A):21-27, 1997), cis- e trans-5-fluoro-5,6-dihidro-6-alkoxiuracil (Van der Wilt et al., Br. J. Cancer 68(4): 702-7, 1993), análogos ciclopentano 5-fluorouracil (Hronowski & Szarek, Can. J. Chem. 70(4):1162-9, 1992), A-OT-fluorouracil (Zhang et al., Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20(11):513-15. 1989), N4-trimetoxibenzoil-5'-deoxi-5-fluorocitidina e 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. 1988), uracil-1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracil (Anai et al., Oncology 45(3):144-7, 1988), 1-(2'-deoxi-2'-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-5-fluorouracil (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-acetil-3-O-toluil-5-fluorouracil (Okada, Hiroshima J. Med. Sci. 28(1):49-66, 1979), 5-fluorouracil-m-formilbenzeno-sulfonato (JP 55059173), N'-(2-furanidil)-fluorouracil (JP 53149985) e 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracil (JP 52089680).

Acredita-se que estes compostos funcionem como agentes terapêuticos, funcionando como antimetabolitos da pirimidina.

II. COMPOSIÇÕES E FORMULAÇÕES

Tal como foi referido acima, os agentes terapêuticos descritos no presente documento podem ser formulados de diversas formas, e desta forma podem ainda incluir um transportador. A este respeito, uma extensa variedade de transportadores pode ser seleccionada, de origem polimérica ou não polimérica. Os transportadores e formulações com base polimérica e não polimérica que se apresentam em seguida com mais detalhe são fornecidos meramente a título de exemplo, não sendo de forma alguma limitativos.

Numa das modalidades da invenção, uma extensa variedade de polímeros pode ser utilizada para conter e/ou libertar um ou mais dos agentes referidos acima, incluindo por exemplo composições biodegradáveis e não biodegradáveis. Exemplos representativos de composições biodegradáveis incluem albumina, colagénio, gelatina, quitosan, ácido hialurónico, amido, celulose e derivados dos mesmos (por ex., metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboxi-

metilcelulose, acetato-ftalato de celulose, succinato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose), alginatos, caseína, dextranos, polissacarídeos, fibrinogénio, poli(L-lactido), poli(D, L lactido), poli(L-lactido-coglicolido), poli(D,L-lactido-co-glicolido), poli(glicolido), poli(trimetileno carbonato), poli(hidroxivalerato); poli(hidroxibutirato), poli(caprolactona), poli(alquilcarbonato) e poli(ortoésteres), poliésteres, poli(ácido hidroxivalérico), polidioxanona, poli(ácido málico), poli(ácido tartrónico), polianidridos, polifosfazenos, poli(aminoácidos), copolímeros destes polímeros e misturas destes polímeros (*vide de forma geral*, Illum, L., Davids, S.S. (eds.) "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). Exemplos representativos de polímeros não degradáveis incluem poli(etileno-co-vinil acetato) ("EVA") copolímeros, borracha de silicone, polímeros acrílicos (por ex., ácido poliacrílico, ácido polimetilacrílico, poli(hidroxietilmetacrilato), polimetilmetacrilato, polialquilcianoacrilato), polietileno, polipropileno, poliamidas (por ex., nylon 6,6), poliuretano (por ex., poli(éster uretanos), poli(éter uretanos), poli(éster-ureia), poli(carbonato uretanos), poliéteres (por ex., óxido de polietileno, óxido de polipropileno, Pluronic e poli(tetrametileno glicol)) e polímeros de vinil [por ex., polivinilpirrolidona, (álcool polivinílico), ftalato de acetato polivinílico]. Podem igualmente ser desenvolvidos polímeros aniónicos (por ex., alginato, carragenina, carboximetil celulose e ácido poliacrílico, ou catiónicos (por ex., quitosan, poli-L-lisina, polietilenimina, e poli(alil amina)) (*vide de forma geral*, Dunn et al., J. Applied Polymer Sci. 50:353-365, 1993; Cascone et al., J. Materials Sci.:

Materials in Medicine 5:770-774, 1994; Shiraishi et al., Biol. Pharm. Bull. 16(11):1164-1168, 1993; Thacharodi and Rao, Int'l J. Pharm. 120:115-118, 1995; Miyazaki et al., Int'l J. Pharm. 118:257-263, 1995). Os transportadores poliméricos preferenciais incluem poli(etileno-co-acetato de vinil), poliuretano, ácido, poli(caprolactona), poli(valerolactona), polianidridos, copolímeros de poli(caprolactona) ou poli(ácido láctico) com um polietileno glicol (e.g., MePEG), e misturas dos mesmos.

Outros polímeros representativos incluem polímeros carboxílicos, poliacetatos, poliacrilamidos, policarbonatos, poliéteres, poliésteres, polietilenos, polivinilbutirais, polisilanos, poliureias, poliuretanos, polioxidos, polistirenos, polisulferetos, polisulfonas, polisulfonidas, haletos polivinílicos, pirrolidonas, borrachas, polímeros de ajuste térmico, polímeros metacrílicos e acrílicos com ligação cruzada, copolímeros de etileno ácido acrílico, copolímeros estireno acrílico, polímeros e copolímeros de acetato de vinil, polímeros e copolímeros de acetal vinil, epoxi, melamina, outras resinas amino, polímeros fenólicos e copolímeros dos mesmos, polímeros de celulose de éster insolúveis em água (incluindo acetato-propionato de celulose, acetato de celulose, acetato butirato de celulose, nitrato de celulose, acetato-ftalato de celulose e misturas dos mesmos), polivinilpirrolidona, polietilenoglicóis, óxido de polietileno, álcool polivinílico, poliéteres, polissacarídeos, poliuretano hidrofílico, polihidroxiacrilato, dextrano, xantana, hidroxipropil celulose, metil celulose, e homopolímeros e copolímeros de N-vinilpirrolidona, N-vinillactam, N-vinil butirolactam, N-vinil caprolactam, outros compostos de vinil com grupos polares pendentos, acrilato e metacrilato com grupos de esterificação hidrofílica, hidroxiacrilato e ácido

acrílico, e combinações dos mesmos, ésteres e éteres de celulose, etilcelulose, hidroxietilcelulose, nitrato de celulose, acetato de celulose, acetato-butirato de celulose, acetato-propionato de celulose, poliuretano, poliacrilato, elastómeros naturais e sintéticos, borracha, acetal, nylon, poliéster, estireno polibutadieno, resina acrílica, cloreto de polivinilideno, policarbonato, homopolímeros e copolímeros de compostos de vinil, policloreto de vinilo, acetato de policloreto de vinilo.

Exemplos representativos de patentes relacionadas com polímeros e a sua preparação incluem as publicações PCT n.ºs WO72827, 98/12243, 98/19713, 98/41154, 99/07417, 00/33764, 00/21842, 00/09190, 00/09088, 00/09087, 2001/17575 e 2001/15526 (bem como os pedidos correspondentes dos EUA), e as patentes norte americanas n.ºs 4,500,676, 4,582,865, 4,629,623, 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, 6,007,833, 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.

Os polímeros podem ser desenhados de variadas formas, com características de libertação particulares e/ou com propriedades específicas desejadas. Por exemplo, os polímeros podem ser desenhados para libertar um agente terapêutico quando expostos a um evento específico que cause essa libertação como o pH (vide, por ex., Heller et al., "Chemically Self-Regulated Drug Delivery Systems," in *Polymers in Medicine III*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, pp. 175-188; Kang et al., *J. Applied Polymer Sci.* 48:343-354, 1993; Dong et al., *J. Controlled Release* 19:171-178, 1992; Dong and Hoffman, *J. Controlled Release* 15:141-152,

1991; Kim et al., J. Controlled Release 28:143-152, 1994; Comejo-Bravo et al., J. Controlled Release 33:223-229, 1995; Wu and Lee, Pharm. Res. 10(10):1544-1547, 1993; Serres et al., Pharm. Res. 13(2):196-201, 1996; Peppas, "Fundamentals of pH- and Temperature-Sensitive Delivery Systems," in Gurny et al. (eds.), Pulsatile Drug Delivery, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1993, pp. 41-55; Doelker, "cellulose Derivatives," 1993, in Peppas and Langer (eds.), *Biopolymers I*, Springer Verlag, Berlin). Exemplos representativos de polímeros sensíveis ao pH incluem polímeros de base ácido poliacrílico e derivados (incluindo, por exemplo, homopolímeros como ácido poliaminocarboxílico, ácido poliacrílico, poli(metil ácido acrílico), copolímeros destes homopolímeros, e copolímeros de ácido poliacrílico e monómeros acrílicos como os apresentados acima). Outros polímeros sensíveis ao pH incluem polissacarídeos como carboximetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato-trimelilato de celulose, quitosan e alginatos. Ainda outros polímeros sensíveis ao pH incluem qualquer mistura de um polímero sensível ao pH e um polímero solúvel em água.

Da mesma forma, podem ser elaborados polímeros sensíveis à temperatura (*vide, por ex.*, Chen et al., "Novel Hydrogels of a Temperature-Sensitive Pluronic Grafted to a Bioadhesive Polyacrylic Acid Backbone for Vaginal Drug Delivery," in 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," in 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 and Gehrke, J. Controlled

Release 17:175-186, 1991; Bae et al., Pharm. Res. 8(4):531-537, 1991; Dinarvand and D'Emanuele, J. Controlled Release 36:221-227, 1995; Yu and Grainger, "Novel Thermo-sensitive Amphiphilic Gels: Poly N-isopropylacrylamide-co-sodium acrylate-co-n-N-alkylacrylamide Network Synthesis and Physicochemical Characterization," Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, pp. 820-821; Zhou and Smid, "Physical Hydrogels of Associative Star Polymers," Polymer Research Institute, Dept. of Chemistry, College of Environmental Science and Forestry, State Univ. of New York, Syracuse, NY, pp. 822-823; Hoffman et al., "Characterizing Pore Sizes and Water'Structure' in Stimuli-Responsive Hydrogels," Center for Bioengineering, Univ. of Washington, Seattle, WA, p. 828; Yu and Grainger, "Thermo-sensitive Swelling Behavior in Crosslinked N-isopropylacrylamide Networks: Cationic, Anionic and Ampholytic Hydrogels," Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, pp. 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; Yoshida et al., J. Controlled Release 32:97-102, 1994; Okano et al., J. Controlled Release 36:125-133, 1995; Chun and Kim, J. Controlled Release 38:39-47, 1996; D'Emanuele and 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," in Migliaresi et al. (eds.), Polymers in Medicine III, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, pp. 161-167; Hoffman, "Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics," in Third International Symposium on Recent Advances in Drug

Delivery Systems, Salt Lake City, UT, Feb. 24-27, 1987, pp. 297-305; Gutowska et al., J. Controlled Release 22:95-104, 1992; Palasis and Gehrke, J. Controlled Release 18:1-12, 1992; Paavola et al., Pharm. Res. 12(12):1997-2002, 1995).

Exemplos representativos de polímeros termo-gelificantes incluem os homopolímeros 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-etilmetiacrilamida), poli(N-metil-N-etilacrilamida), poli(N-ciclopropilmetacrilamida) e poli(N-etilacrilamida). Adicionalmente, os polímeros termo-gelificantes podem ser feitos através da preparação de co-polímeros entre (em conjunto com) monómeros dos referidos, ou através da combinação destes homopolímeros com outros polímeros solúveis em água como monómeros acrílicos (por ex., ácido acrílico e derivados do mesmo como ácido metilacrílico, acrilato e derivados do mesmo como butilmetacrilato, acrilamida, e N-n-butil acrilamida).

Outros exemplos representativos de derivados do éter de celulose termo-gelificantes como hidroxipropilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, etilhidroxietilcelulose, e Pluronic, como F-127.

Uma vasta gama de formas pode ser criada pelos polímeros da presente invenção, incluindo por exemplo, dispositivos cilíndricos, *pellets*, lajes, partículas, micelas, películas, moldes, suturas, fibras, geles, cremes, unguentos, *sprays* ou cápsulas (*vide, por ex.,* Goodell et al., Am. J. Hosp. Pharm. 43:1454-1461, 1986; Langer et al., "Controlled release of macromolecules from polymers", in Biomedical Polymers, Polymeric Materials and Pharmaceuticals for Biomedical Use,

Goldberg, E.P., Nakagim, A. (eds.) Academic Press, pp. 113-137, 1980; Rhine et al., J. Pharm. Sci. 69:265-270, 1980; Brown et al., J. Pharm. Sci. 72:1181-1185, 1983; and Bawa et al., J. Controlled Release 1:259-267, 1985). Podem ser incorporados agentes por dissolução no polímero, por oclusão nas matrizes do polímero, ligados através de ligações covalentes, ou encapsulados em micro cápsulas. Em certas modalidades preferenciais da invenção, as composições terapêuticas são fornecidas em formulações não capsulares, como revestimentos de micro esferas (com uma dimensão que oscila entre nanómetros e micrómetros), pastas, fibras ou suturas de diversos tamanhos, películas e *sprays*.

Outros compostos que podem ser utilizados para transportar e/ou fornecer os agentes descritos no presente documento incluem composições com base em vitaminas (*por ex.*, com base em vitaminas A, D, E e/ou K, vide, *por ex.*, publicações PCT N.ºs. WO 98/30205 e WO 00/71163) e lipossomas (vide, Patentes norte-americanas n.ºs 5,534,499, 5,683,715, 5,776,485, 5,882,679, 6,143,321, 6,146,659, 6,200,598, e publicações PCT N.ºs. 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 e WO 00/158455).

Preferencialmente, as composições terapêuticas da presente invenção são concebidas de forma apropriada à utilização pretendida. No âmbito de certos aspectos da presente invenção, a composição terapêutica deverá ser biocompatível, e libertar um ou mais agentes durante um período de vários dias a meses. Adicionalmente, as composições terapêuticas da presente invenção deverão ser preferencialmente estáveis durante vários meses e capazes de ser produzidas e mantidas sob condições estéreis.

No âmbito de certos aspectos da presente invenção, as composições terapêuticas podem ser concebidas em qualquer dimensão desde 50 nm a 500 μm , dependendo da utilização específica. Alternativamente, estas composições podem ser rapidamente aplicadas como um *spray* que solidifica em forma de película ou revestimento. Estes *sprays* podem ser preparados a partir de micro esferas de diversos tamanhos, incluindo por exemplo de 0,1 μm a 9 μm , de 10 μm a 30 μm e de 30 μm a 100 μm .

As composições terapêuticas da presente invenção podem ser igualmente preparadas numa variedade de formas em "pasta" ou gel. Por exemplo, numa das modalidades da invenção, as composições terapêuticas são fornecidas sob forma líquida a uma dada temperatura (por ex., temperatura superior a 37 °C) e sólida ou semi-sólida a outra temperatura (por ex., temperatura corporal ambiente, ou qualquer temperatura inferior a 37°C). Estão igualmente incluídos polímeros, como o Pluronic F-127, que se apresentam líquidos a temperaturas baixas (por ex., 4°C) e em forma de gel à temperatura corporal. Estas "termo-pastas" podem ser rapidamente fabricadas através da aplicação das disposições previstas no presente documento.

Ainda no âmbito de outros aspectos da invenção, as composições terapêuticas da presente invenção podem ser formadas como uma película. Preferencialmente, estas películas têm uma espessura geralmente inferior a 5, 4, 3, 2 ou 1 mm, ainda mais preferencialmente inferior a 0,75 mm ou 0,5 mm, e de forma ainda mais preferencial inferior a 500 μm . Estas películas são preferencialmente flexíveis com uma boa resistência à força de tracção (por ex., superior a 50, preferencialmente superior a 100, e de forma ainda mais preferencial superior a 150 ou 200 N/cm²), boas propriedades de aderência (i.e., adere rapidamente a superfícies húmidas ou molhadas), e possuem uma permeabilidade controlada.

No âmbito de determinadas modalidades da invenção, as composições terapêuticas podem igualmente incluir ingredientes adicionais como surfactantes (por ex., Pluronic como F-127, L-122, L-92, L-81 e L-61).

Ainda no âmbito de outros aspectos da presente invenção, são fornecidos polímeros que são adaptados para conterem e libertarem um composto hidrofóbico, contendo o transportador, o composto hidrofóbico em combinação com um hidrato de carbono, proteína ou polipéptido. Em certas modalidades, o transportador polimérico contém ou engloba áreas, bolsas ou grânulos de um ou mais compostos hidrofóbicos. Por exemplo, numa das modalidades da invenção, os compostos hidrofóbicos podem ser incorporados numa matriz que contém o composto hidrofóbico, seguido da incorporação da matriz no transportador polimérico. Para este fim pode ser utilizada uma vasta gama de matrizes, incluindo por exemplo, hidratos de carbono e polisacarídeos, como amido, celulose, dextrano, metilcelulose e ácido hialurónico, proteínas ou polipéptidos como albumina, colagénio e gelatina. Em modalidades alternativas, os compostos hidrofóbicos podem ser incorporados num núcleo hidrofóbico, e este núcleo ser incluído numa cápsula hidrofílica.

Outros transportadores que podem ser utilizados da mesma forma para conter e libertar os agentes descritos neste documento incluem: hidroxipropil β -ciclodextrina (Cserhati and Hollo, Int. J. Pharm. 108:69-75, 1994), lipossomas (vide, por ex., Sharma et al., Cancer Res. 53:5877-5881, 1993; Sharma and Straubinger, Pharm. Res. 11(60):889-896, 1994; WO 93/18751; patente norte-americana n.º 5,242,073), lipossoma/gel (WO 94/26254), nanocápsulas (Bartoli 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.

Ophthalm. Vis. Science 34(11): 3076-3083, 1993; Walter et al., Cancer Res. 54:22017-2212, 1994), nanopartículas (Violante and Lanzafame PAACR), nanopartículas - modificadas (patente norte-americana n.º 5,145,684), nanopartículas (superfície modificada) (patente norte-americana n.º 5,399,363), emulsão/solução de taxol (patente norte-americana n.º 5,407,683), micela (surfactante) (patente norte-americana n.º 5,403,858), compostos fosfolipídicos sintéticos (patente norte-americana n.º 4,534,899), dispersão através de gás (patente norte-americana n.º 5,301,664), espuma, spray, gel, loção, creme, unguento, vesículas dispersas, aerossóis sólidos ou líquidos de partículas ou gotas, microemulsões (patente norte-americana n.º 5,330,756), cápsula polimérica (nano- e micro- cápsula) (patente norte-americana n.º 5,439,686), composições com base taxoide num agente tensioactivo (patente norte-americana n.º 5,438,072), emulsões líquidas (Tarr et al., Pharm Res. 4:62-165, 1987), nanoesferas (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. Contr. Rel. 32:269-277, 1994; Gref et al., Science 263:1600-1603, 1994; Bazile et al., J. Pharm. Sci. 84:493-498, 1994) e implantes (patente norte-americana n.º 4,882,168).

Os agentes referidos no presente documento podem igualmente ser formulados como composições estéreis (por ex., tratando a composição com óxido de etileno ou por irradiação), embaladas com conservantes ou outros excipientes adequados para administração no ser humano. Da mesma forma, os dispositivos referidos no presente documento (por ex., cateter revestido) podem ser esterilizados e preparados de acordo com as orientações de implantação em seres humanos.

III. IMPLANTES MÉDICOS

A. Implantes médicos representativos

Uma ampla variedade de implantes ou dispositivos pode ser revestida ou construída de forma a conter os agentes terapêuticos referidos no presente documento. Os exemplos representativos incluem dispositivos cardiovasculares (por ex., cateteres venosos implantáveis, portas de acesso venoso, cateteres venosos com tunelização, linhas ou portas de perfusão crónica, incluindo cateteres de perfusão de artéria hepática, *pacemakers* e cabos de *pacemakers* (vide, por exemplo, patentes norte-americanas n.ºs 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 e 6,370,434), desfibriladores implantáveis (vide, por exemplo, patentes norte-americanas n.ºs 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 e 6,152,955)); dispositivos neurológicos/neurocirúrgicos (por ex., *shunts* peritoneais ventriculares, *shunts* atriais ventriculares, dispositivos de estimulação nervosa, *patches* epidurais e implantes para prevenir fibrose epidural pós-laminectomia, dispositivos para perfusões subaracnóides contínuas); dispositivos gastrointestinais (por ex., cateteres internos crónicos, tubos de alimentação, *shunts* portosistémicos, *shunts* para ascite, implantes peritoneais para administração de fármacos, cateteres de diálise peritoneal e suspensões ou implantes sólidos para prevenir adesões cirúrgicas); dispositivos genitourinários (por ex., implantes uterinos, incluindo dispositivos intrauterinos (DIUs) e dispositivos para prevenir hiperplasia do endométrio, implantes de trompas de Falópio, incluindo dispositivos de esterilização reversível, *stents* de trompas de Falópio, esfíncteres artificiais e

implantes periuretrais para incontinência, *stents* uretéricos, cateteres internos crónicos, aumentos de bexiga ou *wraps* ou talas para vasovasostomia, cateteres venosos centrais (vide, por exemplo, patentes norte-americanas N.ºs 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), cateteres urinários (vide, por exemplo, patentes norte-americanas N.ºs 2,819,718, 4,227,533, 4,284,459, 4,335,723, 4,701,162, 4,571,241, 4,710,169 e 5,300,022)); prótese de válvulas cardíacas (vide, por exemplo, patentes norte-americanas N.ºs 3,656,185, 4,106,129, 4,892,540, 5,528,023, 5,772,694, 6,096,075, 6,176,877, 6,358,278 e 6,371,983), transplantes vasculares (vide, por exemplo, 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 e 5,910,168), implantes oftalmológicos (por ex., implantes multino e outros implantes para glaucoma neovascular, lentes de contacto com eluição de fármaco para pterigion, talas para dacrocistalrinostomia falhada, lentes de contacto com eluição de fármaco para neovascularidade da córnea, implantes para retinopatia diabética, lentes de contacto com eluição de fármaco para transplantes de córnea de alto risco); dispositivos de otorrinolaringologia (por ex., implantes ossiculares, talas ou *stents* de tuba auditiva para otite média serosa ou otite crónica como alternativa a drenos transtimpânicos); implantes de cirurgia plástica (por ex., implantes mamários ou implantes do queixo), cateteres com *cuffs* e implantes ortopédicos (por ex., próteses ortopédicas cimentadas).

B. Métodos de fabrico de implantes médicos com agentes terapêuticos

Os implantes e outros dispositivos cirúrgicos ou médicos podem ser cobertos, revestidos, contactados, combinados, carregados, cheios, associados ou, de outra forma, adaptados de modo a libertarem composições de agentes terapêuticos da presente invenção de várias formas, incluindo, por exemplo: (a) por meio de fixação directa, ao implante ou ao dispositivo, de um agente ou composição terapêutica (por ex., mediante pulverização do implante ou dispositivo com um polímero/película de fármaco ou por imersão do implante ou dispositivo numa solução de polímero/fármaco, ou através de outro meio covalente ou não covalente); (b) o revestimento do implante ou dispositivo com uma substância como, por exemplo, um hidrogel o qual, por sua vez, absorverá a composição terapêutica (ou factor terapêutico acima); (c) o entrançamento do filamento revestido com a composição terapêutica (ou o próprio polímero transformado num filamento) no implante ou dispositivo; (d) a inserção do implante ou do dispositivo numa manga ou malha contendo ou revestida com uma composição terapêutica; (e) a construção do implante ou do próprio dispositivo com um agente ou composição terapêutica; ou (f) a adaptação, por outro lado, do implante ou do dispositivo para libertar o agente terapêutico. No âmbito das modalidades preferenciais da invenção, a composição deve aderir firmemente ao implante ou ao dispositivo durante o armazenamento e no momento da inserção. O agente ou composição terapêutica deve ainda, de preferência, não se deteriorar durante o armazenamento, antes da inserção, ou quando aquecido até à temperatura corporal após inserção no interior do corpo (no caso de ser necessário). Além disso, deve, de preferência, revestir ou cobrir de forma suave e regular as áreas

pretendidas do implante ou do dispositivo, com uma distribuição uniforme do agente terapêutico. No âmbito das modalidades preferenciais da invenção, o agente ou composição terapêutica deve libertar o factor terapêutico de forma uniforme, previsível e prolongada para o tecido que rodeia o implante ou dispositivo depois de este ter sido implantado. Para os *stents* vasculares, além das propriedades acima mencionadas, a composição não deve tornar o *stent* trombogénico (originando a formação de coágulos sanguíneos), ou originar uma turbulência significativa do fluxo sanguíneo (superior à que seria de esperar originada pelo próprio *stent* se não estivesse revestido).

No âmbito de determinadas modalidades da invenção, um agente terapêutico pode ser depositado directamente na totalidade ou numa parte do dispositivo (vide, por exemplo, patentes norte-americanas N.ºs 6,096,070 e 6,299,604), ou associado a um sistema de administração ou transportador (por ex., um polímero, lipossoma ou vitamina, conforme referido acima) que é aplicado à totalidade ou a parte do dispositivo (ver as patentes, pedidos de patentes e bibliografia supra em "Compositions and Formulations").

No âmbito de determinados aspectos da invenção, os agentes terapêuticos podem ser ligados a um implante médico utilizando sistemas de ligação não covalentes. Por exemplo, para compostos que são relativamente solúveis em pouca água ou insolúveis em água, o composto pode ser dissolvido num solvente orgânico, numa concentração especificada. O solvente seleccionado para esta aplicação não originaria a dissolução ou dilatação da superfície polimérica do dispositivo. O implante médico pode então ser imerso na solução, retirado e seco em seguida (seco ao ar e/ou por vácuo). Em alternativa poderá pulverizar-se esta solução medicamentosa sobre a

superfície do implante. Tal pode ser concretizado utilizando a actual tecnologia de revestimento por pulverização. A duração da libertação para este método de revestimento seria relativamente curta e seria uma função da solubilidade do fármaco no fluido do organismo no qual foi colocado.

Noutro aspecto, um agente terapêutico pode ser dissolvido num solvente com capacidade para dilatar ou dissolver parcialmente a superfície de um implante polimérico. Dependendo da combinação de solvente/polímero do implante, o implante poderia ser imerso na solução medicamentosa por um período de tempo suficiente para o fármaco se difundir na camada superficial do dispositivo polimérico. Em alternativa, pode pulverizar-se a solução medicamentosa sobre a totalidade ou uma parte da superfície do implante. O perfil de libertação do fármaco depende da solubilidade do fármaco na camada polimérica da superfície. Ao utilizar-se esta abordagem, estaria a garantir-se que o solvente não iria originar uma distorção significativa ou uma alteração dimensional do implante médico.

Se o implante for composto por materiais que não permitem a incorporação de um agente terapêutico na camada superficial utilizando o método de solvente acima indicado, a superfície do dispositivo pode ser tratada por um método de polimerização de plasma de modo a depositar uma fina camada polimérica sobre a superfície do dispositivo. Exemplos dos referidos métodos incluem o revestimento de dispositivos com parileno e a utilização de vários monómeros como monómeros de hidrociclosiloxano, monómeros de ácido acrílico, acrilato, monómeros de ácido metacrílico ou de metacrilato. Pode depois utilizar-se os métodos de revestimento por imersão ou revestimento por pulverização acima descritos para incorporar o agente terapêutico na superfície revestida no implante.

Para agentes terapêuticos com algum grau de solubilidade na água, a retenção destes compostos num dispositivo tem uma duração relativamente curta. Para agentes terapêuticos que contêm grupos iónicos, é possível complexar ionicamente os referidos agentes para compostos com carga oposta que têm um componente hidrofóbico. Por exemplo, agentes terapêuticos contendo grupos amina podem ser complexados com compostos tais como dodecil sulfato de sódio (SDS). Os compostos contendo grupos carboxílicos podem ser complexados com cloreto de tridodecimetiamónio (TDMAC). A mitoxantrona, por exemplo, tem dois grupos amina secundários e surge na forma de sal de cloreto. Este composto pode ser adicionado ao dodecil sulfato de sódio para formar um complexo. Este complexo pode ser dissolvido num solvente orgânico que pode depois ser revestido por imersão ou revestido por pulverização. A doxorubicina possui um grupo amina e como tal pode também ser complexada com SDS. Este complexo pode depois ser aplicado ao dispositivo utilizando os métodos de revestimento por imersão ou revestimento por pulverização. O metotrexato, por exemplo, contém 2 grupos de ácidos carboxílicos e como tal pode ser complexado com TDMAC e depois revestido no implante médico.

Para agentes terapêuticos com capacidade para formar complexos iónicos ou ligações de hidrogénio, a libertação destes agentes do dispositivo pode ser modificada através da utilização de compostos orgânicos com capacidade para formar ligações iónicas ou de hidrogénio com o agente terapêutico. Conforme descrito acima, é possível preparar-se um complexo entre o agente terapêutico ionicamente carregado e um composto hidrofóbico com carga oposta, antes da aplicação do referido complexo no implante médico.

Noutra modalidade, um composto que tenha capacidade para formar interacções de ligações iónicas ou de hidrogénio com o

agente terapêutico, pode ser incorporado no implante durante o processo de fabrico ou durante o processo de revestimento. Em alternativa, este composto pode ser incorporado num polímero de revestimento aplicado no implante ou durante o processo de carga do agente terapêutico no implante ou sobre este. Estes agentes podem incluir ácidos gordos (por ex., ácido palmítico, ácido esteárico, ácido láurico), ácidos alifáticos, ácidos aromáticos (por exemplo, ácido benzóico, ácido salicílico), ácidos cicloalifáticos, álcoois alifáticos (álcool estearílico, álcool laurílico, álcool cetílico), álcoois aromáticos e também álcoois multifuncionais (por ex., ácido cítrico, ácido tartárico, pentaeritritol), lípidos (por ex., fosfatidil colina, fosfatidiletanolamina), hidratos de carbono, açúcares, espermina, espermidina, aminas alifáticas e aromáticas, aminoácidos naturais e sintéticos, peptídeos ou proteínas. Por exemplo, um ácido gordo como o ácido palmítico pode ser utilizado para modular a libertação de 5-Fluoruracil do implante.

Para agentes terapêuticos com capacidade para formar complexos iónicos ou ligações de hidrogénio, a libertação destes agentes do implante pode ser modificada através da utilização de polímeros com capacidade para formar ligações iónicas ou de hidrogénio com o agente terapêutico. Por exemplo, os agentes terapêuticos contendo grupos amina podem formar complexos iónicos com grupos pendentes sulfónicos ou carboxílicos ou grupos terminais de um polímero. Os exemplos de polímeros que podem ser utilizados para esta aplicação incluem, embora sem carácter limitativo, polímeros e copolímeros que são preparados utilizando ácido acrílico, ácido metacrílico, sulfonato estireno de sódio, estireno sulfónico ácido, ácido maléico ou ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico. Os polímeros que foram modificados por

sulfonação pós polimerização podem ser também utilizados nesta aplicação. O implante médico, por exemplo, pode ser revestido ou preparado com um polímero que inclui *Nafion*, um fluoropolímero sulfonatado. Este dispositivo médico pode depois ser imerso numa solução que contém o agente terapêutico contendo amina. O agente terapêutico contendo amina pode ser também aplicado por meio de um processo de revestimento por pulverização. O metotrexato e a doxorubicina são exemplos de agentes terapêuticos que podem ser utilizados nesta aplicação.

É do conhecimento geral que a presença de bactérias na superfície do implante pode originar a diminuição localizada do pH. Para polímeros que contêm grupos de trocas iônicas, por exemplo, grupos carboxílicos, estes polímeros podem ter um aumento localizado na libertação do agente terapêutico em resposta à diminuição localizada de pH como resultado da presença das bactérias. Para agentes terapêuticos que contêm grupos de ácidos carboxílicos, os polímeros com grupos terminais pendentes, contendo aminas primárias, secundárias, terciárias ou quaternárias, podem ser utilizados para modular a libertação do agente terapêutico.

Os agentes terapêuticos com grupos funcionais disponíveis podem ser anexados covalentemente à superfície do implante médico utilizando vários métodos químicos. Se o material polimérico utilizado para fabricar o implante possuir grupos funcionais de superfície disponíveis, então estes podem ser utilizados para anexação covalente do agente. Por exemplo, se a superfície do implante contiver grupos de ácidos carboxílicos, estes grupos podem ser convertidos em grupos de ácidos carboxílicos activados (por ex., cloretos de ácido, derivados de succinimidil, derivados de 4-nitrofenil éster, etc.). Estes grupos de ácidos carboxílicos activados podem

depois reagir com grupos amina funcionais que estão presentes no agente terapêutico (por ex., metotrexato, mitoxantrona).

Para superfícies que não contêm grupos funcionais apropriados, estes grupos podem ser introduzidos na superfície polimérica através de um regime de tratamento de plasma. Por exemplo, os grupos de ácidos carboxílicos podem ser introduzidos através de um processo de tratamento de plasma (por ex., utilizando O_2 e/ou CO_2 como um componente na mistura do gás de alimentação). Os grupos de ácidos carboxílicos podem também ser introduzidos utilizando ácido acrílico ou ácido metacrílico na corrente de gás. Estes grupos de ácidos carboxílicos podem depois ser convertidos em grupos de ácidos carboxílicos activados (por ex., cloretos de ácido, derivados de succinimidil, derivados de 4-nitrofenil éster, etc.) que podem posteriormente reagir com grupos amina funcionais presentes no agente terapêutico.

Além da ligação covalente directa à superfície do implante, os agentes terapêuticos com grupos funcionais disponíveis podem ser anexados covalentemente ao implante médico através de um ligante. Estes ligantes podem ser degradáveis ou não degradáveis. Dá-se preferência a ligantes hidroliticamente ou enzimaticamente clivados. Estes ligantes podem também incluir ligações de azo, éster, amido, tioéster, anidrido ou fosfoéster.

Para modular mais a libertação do agente terapêutico do implante médico, poderão revestir-se partes ou a totalidade do implante médico com um polímero. O revestimento polímero pode conter os polímeros acima descritos. O revestimento polímero pode ser aplicado por um processo de revestimento por imersão, um processo de revestimento por pulverização ou um processo de deposição por plasma. Este revestimento pode, se assim se desejar, ligar-se ainda mais transversalmente utilizando

técnicas térmicas, químicas ou de radiação (por ex., luz visível, luz ultravioleta, feixe de electrões, radiação gama e radiação de raio x) para modular ainda mais a libertação do agente terapêutico do implante médico.

Este revestimento polímero pode ainda conter agentes que podem aumentar a flexibilidade (por ex., plastificante - glicerol, citrato trietílico), a lubricidade (por ex., ácido hialurónico), a biocompatibilidade ou a hemocompatibilidade (por ex., heparina) do revestimento.

Os métodos acima descrevem métodos para incorporar um agente terapêutico num implante médico ou sobre este. No implante médico ou sobre este, podem também ser incorporados agentes antibacterianos ou antifúngicos adicionais. Estes agentes antibacterianos ou antifúngicos podem ser incorporados no implante médico, ou sobre este, antes da incorporação, em simultâneo ou depois da incorporação dos agentes terapêuticos, acima descritos, no implante médico ou sobre este. Os agentes que podem ser utilizados incluem, embora sem carácter limitativo, compostos de prata (por ex., cloreto de prata, nitrato de prata, óxido de prata), iões de prata, partículas de prata, iodina, povidona/iodina, clorexidina 2-p-sulfanilianiilinoetanol, 4,4'-sulfinildianilina, ácido 4-sulfanilamidasalicílico, acediasulfona, acetosulfona, amicacina, amoxicilina, amfotericina B, ampicilina, apalcilina, apiciclina, apramicina, arbecacina, aspoxicilina, azidamfenicol, azitromicina, aztreonam, bacitracina, bambermicina(s), biapenem, brodimoprime, butirosina, capreomicina, carbenicilina, carbomicina, carumonam, cefadroxilo, cefamandole, cefatrizina, cefbuperazona, cefclidina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefinenoxima, cefminox, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotetano, cefotiam,

cefozoprano, cefpimizole, cefpiramida, cefpirome, cefprozil, cefroxadina, ceftazidima, cefteram, ceftibuteno, ceftriaxona, cefuzonam, cefalexina, cefaloglicina, cefalosporina C, cefradina, clorafenicol, clortetraciclina, ciprofloxacino, claritromicina, clinafloxacino, clindamicina, clomociclina, colistina, ciclacilina, dapsona, demeclociclina, diatimosulfona, dibecacina, dihidrostreptomina, diritromicina, doxiciclina, enoxacino, enviomicina, epicilina, eritromicina, flomoxefo, fortimicina(s), gentamicina(s), glucosulfona solasulfona, gramicidina S, gramicidina(s), grepafloxacino, guameciclina, hetacilina, imipenem, isepamicina, josamicina, canamicina(s), leucomicina(s), lincomicina, lomefloxacino, lucensomicino, limecidina, meclociclina, meropenem, metaciclina, micronomicina, midecamicina(s), minociclina, moxalactam, mupirocina, nadifloxacino, natamicina, neomicina, netilmicina, norfloxacino, oleandomicina, oxitetraciclina, p-sulfanililbenzilamina, panipenem, paromomicina, pazufloxacino, penicilina N, pipaciclina, ácido pipemidico, polimixina, primicina, quinacilina, ribostamicina, rifamida, rifampina, rifamicina SV, rifapentina, rifaximina, ristocetina, ritipenem, roktamicina, rolitetraciclina, rosaramicina, roxitromicina, salazosulfadimidina, sanciclina, sisomicina, esparfloxacino, espectinomicina, espiramicina, estreptomina, sulfosuccinato, sulfacrisoidina, ácido sulfaloxico, sulfamidocrisoidina, ácido sulfanílico, sulfoxona, teicoplanina, temafloxacina, temocilina, tetraciclina, tetroxoprima, tianfenicol, tiazofsulfona, tioestrepton, ticarcilina, tigemonam, tobramicina, tosufloxacino, trimetoprima, uospectomicina, trovafloxacino, tuberactinomicina, vancomicina, azaserina, candidicina(s), clorfenesine, dermostatina(s), filipina, fungicromina, mepartricina, nistatine, oligomicina(s),

ciproflaxacina, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, enoxacino, rosoxacino, amifloxacino, fleroxacino, temafloaxcina, lomefloxacino, perimicina A ou tubercidina e outros semelhantes.

IV. APLICAÇÕES CLÍNICAS

Para uma melhor compreensão da invenção, são apresentadas seguidamente, com mais detalhe, várias aplicações clínicas para as composições, métodos e dispositivos referidos no presente documento.

Em resumo, conforme acima indicado, no âmbito de um dos aspectos da invenção, são fornecidos métodos para prevenir, reduzir e/ou inibir uma infecção associada a um dispositivo ou implante médico, incluindo a etapa de introdução num doente de um implante médico que liberte um agente quimioterapêutico, sendo que o agente quimioterapêutico reduz, inibe ou previne o crescimento ou transmissão de organismos estranhos (por ex., bactérias, fungos ou vírus). Tal como utilizado no presente documento, os agentes que reduzem, inibem ou previnem o crescimento ou transmissão de organismos estranhos num doente, quer dizer que o crescimento ou a transmissão de um organismo estranho é reduzida, inibida ou prevenida de uma forma estatisticamente significativa em, pelo menos, um resultado clínico, ou mediante qualquer medida utilizada habitualmente por pessoas com as competências normais nesta actividade como um critério de diagnóstico para determinação do mesmo. O implante médico da invenção foi coberto ou revestido com uma fluoropirimidina (por ex., 5-FU).

Particularmente as fluoropirimidinas que são utilizadas no contexto da presente invenção devem ter uma MIC de valor igual ou inferior a $10^{-4}M$, $10^{-5}M$, $10^{-6}M$ ou $10^{-7}M$. Além disso, as fluoropirimidinas particularmente preferidas são adequadas

para utilizar em concentrações inferiores a 10%, 5%, ou mesmo 1% da concentração tipicamente utilizada em aplicações de quimioterapia (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Editors J.G. Hardman, L.L. Limbird. Consulting editor A. Goodman Gilman Tenth Edition. McGraw-Hill Medical publishing division, 10th edition, 2001, 2148 pp.). Por último, os dispositivos devem, de preferência, ser fornecidos estéreis e serem adequados à utilização no ser humano.

Infeções associadas a cateteres vasculares

Mais de 30 milhões de doentes fazem anualmente terapêutica por perfusão nos Estados Unidos. De facto, 30% de todos os doentes hospitalizados são sujeitos a, pelo menos, uma intervenção com cateter vascular durante a sua permanência no hospital. Na terapêutica por perfusão é utilizada uma variedade de dispositivos médicos que incluem, embora sem carácter limitativo, cateteres intravenosos periféricos, cateteres venosos centrais, cateteres de nutrição parentérica total, cateteres venosos centrais introduzidos periféricamente (linhas PIC), dispositivos de acesso intravascular totalmente implantados, cateteres de artérias pulmonares com balão na ponta dirigidos por fluxo, linhas arteriais e cateteres de acesso venoso central de longa duração (linhas Hickman, cateteres Broviac).

Infelizmente, os cateteres de acesso vascular têm tendência a infectar devido a uma diversidade de bactérias e são uma causa comum de infecção da corrente sanguínea. Das 100.000 infecções da corrente sanguínea que ocorrem todos os anos nos hospitais norte-americanos, muitas estão relacionadas com a presença de um dispositivo intravascular. Por exemplo, 55.000 casos de infecções da corrente sanguínea são causados

por cateteres venosos centrais, enquanto uma percentagem significativa dos restantes casos está relacionada com cateteres intravenosos periféricos e linhas arteriais.

As bacteremias relacionadas com a presença de dispositivos intravasculares não são uma preocupação clínica trivial: 50% de todos os doentes que desenvolvem este tipo de infecção morrerão em consequência de tal (mais de 23.000 mortes por ano) e aqueles que sobrevivem permanecerão, em média, mais 24 dias no hospital. As complicações relacionadas com infecções da corrente sanguínea incluem celulites, formação de abscessos, tromboflebite séptica e endocardite infecciosa. Por conseguinte, existe uma necessidade clínica tremenda de reduzir a morbilidade e mortalidade associadas às infecções de cateteres intravasculares.

O ponto de entrada mais comum para as bactérias causadoras de infecção é o percurso ao longo do dispositivo a partir do ponto de inserção na pele. A flora cutânea dispersa-se ao longo do exterior do dispositivo acabando por ganhar acesso à corrente sanguínea. Outras fontes de infecção possíveis incluem um produto de perfusão contaminado, a contaminação da união entre o conector do cateter e a tubagem de perfusão, e o pessoal hospitalar. A incidência de infecção aumenta quanto mais tempo o cateter permanecer colocado e, qualquer dispositivo que permaneça *in situ* durante mais de 72 horas é particularmente susceptível. Os agentes infecciosos mais comuns incluem a flora normal da pele como os estafilococos de coagulase-negativa (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) e o *Staphylococcus aureus* (particularmente o *S. aureus* resistente à meticilina - MRSA) que é responsável por 2/3 de todas as infecções. Os estafilococos de coagulase-negativa (CNS) são o organismo mais frequentemente isolado no sangue dos doentes hospitalizados. As infecções do CNS tendem

a ser indolentes; ocorrem frequentemente após um longo período latente entre a contaminação (i.e., exposição do dispositivo médico às bactérias CNS da pele durante a implantação) e o início da doença clínica. Infelizmente, a maioria das infecções por CNS clinicamente significativas é causada por estirpes de bactérias que são resistentes a múltiplos antibióticos, tornando o seu tratamento particularmente difícil. Outros organismos que se sabe causarem infecções relacionadas com o cateter de acesso vascular incluem Enterococos (por ex., *E. coli* - enterococos resistentes à vancomicina - VRE), bacilos aeróbicos gram-negativos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacteria* spp. e espécies de *Candida*.

A maioria dos casos de infecção relacionada com cateteres de acesso vascular requer a remoção do cateter e o tratamento com antibióticos sistêmicos (embora sejam poucos os antibióticos eficazes), sendo a vancomicina o medicamento de eleição. Conforme mencionado anteriormente, a mortalidade associada à infecção relacionada com cateter de acesso vascular é elevada, enquanto a morbidade e o custo associados ao tratamento dos sobreviventes são também extremamente significativos.

É por conseguinte extremamente importante desenvolver cateteres de acesso vascular capazes de reduzir a incidência de infecções da corrente sanguínea. Dado ser impossível prever antecipadamente quais os cateteres que infectarão, qualquer cateter que esteja previsto permanecer colocado durante mais de dois dias beneficiaria de um revestimento terapêutico capaz de reduzir a incidência da colonização bacteriana no dispositivo. Um revestimento terapêutico ideal teria uma ou mais das seguintes características: (a) capacidade para matar,

prevenir ou inibir a colonização de uma ampla variedade de potenciais agentes infecciosos incluindo a maioria ou a totalidade das espécies acima indicadas; (b) capacidade para matar, prevenir ou inibir a colonização de bactérias (como CNS e VRE) que são resistentes a múltiplos antibióticos; (c) utilizar um agente terapêutico de utilização improvável no tratamento de uma infecção da corrente sanguínea, caso se desenvolva alguma (i.e., não seria desejável revestir o dispositivo com um antibiótico de acção ampla, pois no caso de desenvolvimento de uma estirpe de bactérias resistente ao antibiótico no dispositivo, colocar-se-ia em risco o tratamento sistémico do doente dado que o agente infeccioso seria resistente a uma terapêutica potencialmente útil).

Os agentes anticancerígenos para incorporação em revestimentos para cateteres vasculares são as fluoropirimidinas (por ex., 5-FU). Estes agentes possuem um elevado grau de actividade antibacteriana contra CNS (*S. epidermidis*) e *Staphylococcus aureus* - as causas mais comuns de infecções de cateteres vasculares. Um dos agentes particularmente preferido é o 5-fluorouracil, assim como análogos e derivados do mesmo, que têm também actividade contra *Escheridia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. É importante salientar que nem todos os agentes anticancerígenos são adequados para a prática da presente invenção, na medida em que vários agentes, incluindo 2-mercaptopurina, 6-mercaptopurina, hidroxiureia, citarabina, cisplatino, tubercidina, paclitaxel e camptotecina não possuíam actividade antibacteriana contra organismos que se sabe serem causadores de infecções relacionadas com cateteres de acesso vascular.

1. Cateteres venosos centrais

Para os efeitos da presente invenção, o termo "cateteres venosos centrais" deve ser entendido como incluindo qualquer cateter ou linha que seja utilizada para fornecer fluidos às veias (centrais) grandes do corpo (por ex., veia jugular, pulmonar, femural, ilíaca, veia cava inferior, veia cava superior, axilar, etc.). Exemplos deste tipo de cateteres incluem cateteres venosos centrais, cateteres de nutrição parentérica total, cateteres venosos centrais introduzidos periféricamente, cateteres de artérias pulmonares com balão na ponta dirigidos por fluxo, linhas arteriais e cateteres de acesso venoso central de longo prazo (como as linhas Hickman e cateteres Broviac). Exemplos representativos deste tipo de cateteres encontram-se descritos nas patentes norte-americanas n.ºs 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.

Conforme descrito anteriormente, todos os anos nos Estados Unidos ocorrem 55.000 casos de infecções da corrente sanguínea causadas por cateteres venosos centrais que têm como resultado 23.000 mortes. O risco de infecções aumenta quanto mais tempo o cateter estiver colocado, particularmente se for utilizado por um período superior a 72 horas. Complicações graves de infecção do cateter venoso central incluem também endocardite infecciosa e flebite purulenta das grandes veias. Se o dispositivo infectar, deve ser colocado num novo local (a troca através de um fio não é aceitável) aumentando ainda mais o risco de o doente desenvolver complicações mecânicas de inserção tais como hemorragia, pneumotórax e hemotórax. Além disso, é ainda necessária terapêutica com antibiótico sistêmico. Uma terapêutica eficaz reduziria a incidência de infecção do dispositivo, reduziria a incidência de infecção da

corrente sanguínea, reduziria a taxa de mortalidade, reduziria a incidência de complicações (tais como endocardite ou flebite purulenta), prolongaria a eficácia do cateter venoso central e/ou reduziria a necessidade de substituir o cateter. Tal resultaria em menor mortalidade e morbidade para doentes com cateteres venosos centrais colocados.

Numa modalidade preferencial, o 5-fluorouracil é formulado sob a forma de um revestimento aplicado na superfície do cateter vascular. O(s) fármaco(s) pode(m) ser aplicado(s) no sistema do cateter venoso central de várias formas: (a) como um revestimento aplicado na superfície exterior da porção intravascular do cateter e/ou no segmento do cateter que atravessa a pele; (b) como um revestimento aplicado na superfície interior e exterior da porção intravascular do cateter e/ou no segmento do cateter que atravessa a pele; (c) incorporado(s) nos polímeros que contêm a porção intravascular do cateter; (d) incorporado(s) ou aplicado(s) na superfície de um *cuff* subcutâneo à volta do cateter; (e) na solução do produto de perfusão; (f) incorporado(s) ou aplicado(s) como um revestimento no conector do cateter, nas uniões e/ou na tubagem de perfusão; e (g) qualquer combinação do acima indicado.

O revestimento com fármaco ou a incorporação do fármaco no cateter venoso central permitirá obter níveis de fármacos bactericidas localmente na superfície do cateter, reduzindo assim a incidência de colonização bacteriana do cateter vascular (e subsequente desenvolvimento de infecção transportada no sangue), ao mesmo tempo que produz exposição sistémica insignificante aos medicamentos. Embora para alguns agentes não sejam necessários transportadores poliméricos para ligação do medicamento à superfície do cateter, existem vários transportadores poliméricos particularmente adequados para

utilização nesta modalidade. De especial interesse são os transportadores poliméricos tais como os poliuretanos (por ex., ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials], HydroMed640™ [CT Biomaterials], HYDROSUP C™ [CT Biomaterials], HYDROTHANE™ [CT Biomaterials]), copolímeros acrílicos ou metacrílicos (por ex., poli(etileno-co-ácido acrílico), polímeros derivados da celulose (por ex., nitrocelulose, acetato-butirato de celulose e acetato-propionato de celulose), copolímeros de acrilatos e metacrilatos (por ex., poli(etileno-co-acetato de vinil)) bem como misturas dos mesmos.

Como os cateteres venosos centrais são fabricados numa variedade de configurações e tamanhos, a dose exacta administrada variará em função do tamanho, da área de superfície e da concepção do dispositivo. No entanto, podem ser aplicados determinados princípios na aplicação desta técnica. A dose de medicamento pode ser calculada como uma função de dose por área unitária (da porção do dispositivo a ser revestida), a dose total de fármaco administrada pode ser medida e as concentrações de superfície adequadas do fármaco activo podem ser determinadas. Independentemente do método de aplicação do fármaco no cateter venoso central, os agentes anticancerígenos preferidos utilizados isoladamente ou combinados, devem ser administrados de acordo com as seguintes directrizes de posologia:

(a) **Fluoropirimidinas.** Utilizando a fluoropirimidina 5-fluorouracil como exemplo, quer aplicada como um revestimento polímero, incorporada nos polímeros que constituem o dispositivo, quer aplicada sem um polímero transportador, a dose total de 5-fluorouracil aplicada no cateter venoso central (e noutros componentes do sistema de perfusão) não deve ser superior a 250 mg (intervalo de 1,0 µg a 250 mg). Numa modalidade particularmente preferida, a quantidade total

de fármaco aplicada no cateter venoso central (e noutros componentes do sistema de perfusão) deverá situar-se entre 10 µg e 25 mg. A dose por área unitária do dispositivo (i.e., a quantidade de fármaco como uma função da área de superfície da porção do dispositivo na qual o fármaco é aplicado e/ou incorporado) deverá situar-se no intervalo de 0,1 µg - 1 mg por mm² de área de superfície. Numa modalidade particularmente preferida, o 5-fluorouracil deve ser aplicado na superfície do dispositivo numa dose de 1,0 µg/mm² - 50 µg/mm². Como revestimentos polímeros e não polímeros diferentes libertarão o 5-fluorouracil a velocidades diferentes, os parâmetros de dosagem acima indicados devem ser utilizados combinados com a velocidade de libertação do fármaco da superfície do dispositivo, de modo a manter-se uma concentração mínima de 10⁻⁴ 10⁻⁷ M de 5-fluorouracil na superfície do dispositivo. É necessário assegurar que as concentrações de fármaco na superfície do dispositivo excedem as concentrações de 5-fluorouracil que se sabe serem letais para as numerosas espécies de bactérias e fungos (isto é, sejam superiores a 10⁻⁴ M; embora para algumas modalidades sejam suficientes níveis mais baixos do fármaco). Numa modalidade preferencial, o 5-fluorouracil é libertado da superfície do dispositivo de modo a manter a actividade anti-infecciosa por um período que varia de várias horas a vários meses. Numa modalidade particularmente referida, o fármaco é libertado em concentrações eficazes por um período que varia entre 1 e 30 dias. Deve ser claramente evidente, dadas as discussões no presente documento, que os análogos e derivados de 5-fluorouracil (conforme descritos anteriormente) com actividade funcional semelhante podem ser utilizados para os efeitos da presente invenção; os parâmetros de dosagem acima indicados são depois ajustados segundo a potência relativa do

análogo ou derivado, conforme comparado com o composto original (por ex., um composto com o dobro da potência do 5-fluorouracil é administrado a metade dos parâmetros acima indicados, um composto com metade da potência do 5-fluorouracil é administrado com o dobro dos parâmetros acima indicados, etc.).

(b) **Terapêutica combinada.** Deve ser claramente evidente, com base nas discussões no presente documento, que é possível utilizar combinações de fluoropirimidinas (por ex., 5-fluorouracil), antraciclinas (por ex., com doxorubicina ou mitoxantrona), antagonistas do ácido fólico (por ex., metotrexato) ou podofilotoxinas (por ex., etoposida) para potenciar a actividade antibacteriana do revestimento do cateter venoso central. Do mesmo modo, a fluoropirimidina (por ex., 5-fluorouracil) pode ser combinada com o antibiótico tradicional e/ou agentes antifúngicos para potenciar a eficácia. Dado que a trombogenicidade do cateter está associada a um risco aumentado de infecção, as combinações de fluoropirimidinas (por ex., 5-fluorouracil) antraciclinas (por ex., com doxorubicina ou mitoxantrona), antagonistas do ácido fólico (por ex., metotrexato e/ou podofilotoxinas (por ex., etoposida) podem ser combinadas com agentes antitrombóticos e/ou antiplaquetários (por ex., heparina, sulfato de dextrano, danaparoide, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamole, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abcixamab, eptifibatida, tirofiban, estreptocinase, e/ou activador tecidual do plasminogéneo) para potenciar a eficácia.

2. Cateteres intravenosos periféricos

Para os efeitos da presente invenção, o termo "cateteres venosos periféricos" deve ser entendido como incluindo qualquer cateter ou linha utilizada para fornecer fluidos às veias superficiais (periféricas) mais pequenas do organismo.

Os cateteres venosos periféricos têm uma taxa de infecção muito mais pequena do que os cateteres venosos centrais, particularmente se permanecerem colocados durante menos de 72 horas. Uma excepção são os cateteres periféricos inseridos na veia femural (as chamadas "linhas femurais") que apresentam uma taxa de infecção significativamente mais alta. Os organismos que causam infecções num cateter venoso periférico são idênticos aos descritos acima (para os cateteres venosos centrais).

Numa modalidade preferencial, o 5-fluorouracil é formulado sob a forma de um revestimento aplicado na superfície do cateter vascular periférico. O(s) fármaco(s) pode(m) ser aplicado(s) no sistema do cateter venoso periférico de várias formas: (a) como um revestimento aplicado na superfície exterior e/ou interior da porção intravascular do cateter e/ou no segmento do cateter que atravessa a pele; (b) incorporado(s) nos polímeros que contêm a porção intravascular do cateter; (c) incorporado(s) ou aplicado(s) na superfície de um *cuff* subcutâneo à volta do cateter; (e) na solução do produto de perfusão; (f) incorporado(s) ou aplicado(s) como um revestimento no conector do cateter, nas uniões e/ou na tubagem de perfusão; e (g) qualquer combinação do acima indicado.

A formulação e as directrizes de dosagem para esta modalidade são idênticas às descritas para os cateteres venosos centrais.

3. Linhas e transdutores arteriais

As linhas arteriais são utilizadas para a extracção de gases do sangue arterial, para obter leituras precisas da tensão arterial e para fornecer fluidos. São colocadas numa artéria periférica (tipicamente a artéria radial) e frequentemente permanecem colocadas durante vários dias. As linhas arteriais apresentam uma taxa de infecção muito elevada (12-20% das linhas arteriais infectam) e os organismos causadores são idênticos aos descritos acima (para cateteres venosos centrais).

Numa modalidade preferencial, o 5-fluorouracil é formulado sob a forma de um revestimento aplicado na linha arterial de várias maneiras: (a) como um revestimento aplicado na superfície exterior e/ou interior da porção intravascular do cateter e/ou no segmento do cateter que atravessa a pele; (b) incorporado nos polímeros que contêm a porção intravascular do cateter; (c) incorporado ou aplicado na superfície de um *cuff* subcutâneo à volta do cateter; (e) na solução do produto de perfusão; (f) incorporado ou aplicado como um revestimento no conector do cateter, nas uniões e/ou na tubagem de perfusão; e (g) qualquer combinação do acima indicado.

A formulação e as directrizes de dosagem para esta modalidade são idênticas às descritas para os cateteres venosos centrais.

Infecções associada a cateteres de diálise

Em 1997, os Estados Unidos registaram mais de 300.000 doentes com doença renal de fase final. Destes, 63% foram tratados com hemodiálise, 9% com diálise peritoneal e 38% com transplante renal. A hemodiálise requer acesso fiável ao sistema vascular, tipicamente sob a forma de uma fístula

arteriovenosa criada cirurgicamente (AVF; 18%), através de um enxerto de ponte sintético (normalmente um enxerto de interposição arteriovenosa de PTFE no antebraço ou perna; 50%) ou de um cateter venoso central (32%). A diálise peritoneal requer a troca regular do dialisado através do peritoneu por meio de um cateter de diálise peritoneal com duplo *cuff* e tunelização. Independentemente da forma de diálise utilizada, a infecção é a segunda principal causa de morte em doentes com insuficiência renal (15,5% de todas as mortes) a seguir à doença cardíaca. Um número significativo das referidas infecções são secundárias ao procedimento de diálise propriamente dito.

Cateteres venosos centrais

Para utilização em hemodiálise, está disponível uma variedade de cateteres venosos centrais incluindo, embora sem carácter limitativo, cateteres totalmente implantados como os Lifesite (Vasca Inc., Tewksbury, Mass.) e os Dialock (Bioline Corp., Middleboro, Mass.). Os cateteres venosos centrais têm tendência para infectar e as modalidades para esse efeito estão descritas acima.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

DETERMINAÇÃO DA MIC POR MÉTODO DE DILUIÇÃO DE CALDO DE MICROTITULAÇÃO

A. Análise MIC de várias bactérias gram-negativas e positivas

As análises MIC foram essencialmente realizadas conforme descrito por Amsterdam, D. 1996. Susceptibility testing of

antimicrobials in liquid media, p.52-111. In Loman, V., ed. Antibiotics in laboratory medicine, 4th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. Em suma, testou-se uma variedade de compostos para determinar a actividade antibacteriana contra isolados de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. epidermidus* e *S. aureus* na MIC (análise de concentração mínima inibitória em condições aeróbicas utilizando placas de microtitulação de polistireno de 96 poços (Falcon 1177), e o caldo Mueller Hinton a 37°C incubado durante 24 h. (O MHB foi utilizado para a maioria dos testes, excepto C721 (*S. pyogenes*), que utilizou o caldo Todd Hewitt e *Haemophilus influenzae*, que utilizou o meio de teste de *Haemophilus* (HTM)). Os testes foram realizados em triplicado. Os resultados são apresentados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1

Concentrações mínimas inibitórias de agentes terapêuticos contra várias bactérias gram-negativas e positivas						
Estirpe de bactéria	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus epidermidis</i>		<i>S. pyogenes</i>
	PAE/K799	ATCC13883	UB1005	ATCC 25923		
	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-fluorouracil	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁴
metotrexato	N	10 ⁻⁶	N	10 ⁻⁵	N	10 ⁻⁶
Etoposide	N	10 ⁻⁵	N	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Camptotecina	N	N	N	N	10 ⁻⁴	N

(Continuação)

hidroxiureia	10^{-4}	N	N	N	N	10^{-4}
Cisplatina	10^{-4}	N	N	N	N	N
tubercidina	N	N	N	N	N	N
2- mercaptipurina	N	N	N	N	N	N
6- mercaptipurina	N	N	N	N	N	N
Citarabina	N	N	N	N	N	N
As actividades são em concentrações Molares Wt = tipo selvagem N = Sem actividade						

B. MIC de bactérias resistentes a antibióticos

Várias concentrações dos seguintes compostos, mitoxantrona, cisplatina, tubercidina, metotrexato, 5-fluorouracil, etoposido, 2-mercaptipurina, doxorubicina, 6-mercaptipurina, camptotecina, hidroxiureia e citarabina foram testadas para determinar a actividade antibacteriana contra isolados clínicos de um *S. aureus* resistente a meticilina e de um isolado clínico de *pediocoocus* resistente à vancomicina numa análise MIC, conforme descrito acima. Os compostos que demonstraram inibição de crescimento (valor MIC de $<1,0 \times 10^{-3}$) incluíram: mitoxantrona (ambas as estirpes), metotrexato (*pediocoocus* resistente à vancomicina), 5-fluorouracil (ambas as estirpes), etoposido (ambas as estirpes) e 2-mercaptipurina (*pediocoocus* resistente à vancomicina).

EXEMPLO 2

IMPREGNAÇÃO DE 5-FLUOROURACIL NO CATETER DE POLIURETANO

Foi preparada uma solução dissolvendo 100 mg de 5-Fluorouracil em 20 ml de metanol anidro. A tubagem do cateter de poliuretano esteve imersa nesta solução durante 16 horas. A tubagem do cateter foi seca por vácuo a 50°C durante 16 horas.

EXEMPLO 3

REVESTIMENTO POR IMERSÃO DE POLIURETANO COM 5-FLUOROURACIL

Foi preparada uma solução dissolvendo 125 mg de 5-Fluorouracil e 2,5 g de Chronoflex AL85A (CT Biomaterials) em 50 ml de THF a 55°C. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente. Os cateteres de poliuretano foram pesados numa extremidade e mergulhados em solução, e depois retirados imediatamente. Este processo foi repetido três vezes com um intervalo de tempo de secagem de 1 minuto entre cada processo de imersão. A tubagem do cateter foi seca por vácuo a 50°C durante 16 horas.

EXEMPLO 4

REVESTIMENTO POR IMERSÃO DE POLIURETANO COM 5-FLUOROURACIL E ÁCIDO PALMÍTICO

Foi preparada uma solução dissolvendo 125 mg de 5-Fluorouracil, 62,5 mg de ácido palmítico e 2,437g de Chronoflex AL85A (CT Biomaterials) em 50 ml de THF a 55°C. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente. Os cateteres de poliuretano foram pesados numa extremidade e mergulhados em solução, e depois retirados imediatamente. Este processo foi repetido três vezes com um intervalo de tempo de

secagem de 1 minuto entre cada processo de imersão. A tubagem do cateter foi seca por vácuo a 50°C durante 16 horas.

EXEMPLO 5

PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO TAMPÃO DE LIBERTAÇÃO

A solução tampão de libertação foi preparada adicionando 8,22 g de cloreto de sódio, 0,32 g de fosfato de sódio monobásico (monohidratado) e 2,60 g de fosfato de sódio dibásico (anidro) numa proveta. Adicionou-se 1 l de água de grau HPLC e a solução foi mexida até à dissolução de todos os sais. Caso necessário, procedeu-se a um ajuste do pH da solução para $\text{pH } 7,4 \pm 0,2$ utilizando 0,1 N NaOH ou 0,1 N de ácido fosfórico.

EXEMPLO 6

ESTUDO DE LIBERTAÇÃO PARA DETERMINAR O PERFIL DE LIBERTAÇÃO DO AGENTE TERAPÊUTICO A PARTIR DE UM CATETER

Num tubo de cultura de 15 ml colocou-se uma amostra do cateter carregado com agente terapêutico. Ao tubo de cultura adicionou-se 15 ml de solução tampão de libertação (Exemplo 21). O tubo foi selado com uma tampa de rosca forrada a Teflon e colocado numa roda rotativa num forno a 37°C. Em vários pontos do tempo, a solução tampão é retirada do tubo de cultura e substituída por solução tampão nova. A solução tampão retirada é depois analisada para se determinar a quantidade de agente terapêutico contida nesta solução tampão.

EXEMPLO 7

ANÁLISE HPLC DE AGENTES TERAPÊUTICOS NO TAMPÃO DE LIBERTAÇÃO

Utilizaram-se as condições cromatográficas indicadas a seguir para quantificar a quantidade de agente terapêutico no meio de liberação:

Agente terapêutico	Coluna	Fase móvel	Velocidade de fluxo (ml/minuto)	Tempo execução (minuto)	Volume de injeção (ul)	Comprimento de onda de detecção (nm)
5-Fluorouracil	YMC ODSAQ 150x4,6 mm, 5 um	PBS, pH 6,8	1	8	100	268
Doxorubicina	ACE 5 (V02-742) 150x4 mm	20% CAN, 26% Metanol, 54% PBS (pH 3,6)	1	10	10	254
Mitoxantrona	ACE 5 C18, 150x4 mm, 5 um	Solução tampão de fosfato (pH 2,3)	1	4	10	658

Exemplo 8

EFEITO DO ÁCIDO PALMÍTICO NO PERFIL DE LIBERTAÇÃO DE 5-FLUOROURACIL A PARTIR DE UMA PELÍCULA DE POLIURETANO

Foi preparada uma solução Chronoflex AL 85A (CT Biomaterials) a 25% (p/v) em THF. Pesaram-se 50 mg de 5-fluorouracil para dentro de cada um dos 4 frascos de vidro de cintilação. A cada um dos frascos foi adicionada uma

quantidade variada de ácido palmítico. A cada frasco de cintilação adicionou-se 20 ml da solução de poliuretano. As amostras foram rodadas a 37°C até à dissolução de todos os sólidos. As amostras foram depois moldadas como películas com uma faca de moldar sobre um pedaço do revestimento de libertação. As amostras foram secas ao ar e depois secas de um dia para o outro sob vácuo. Uma parte destas amostras foi utilizada para realizar estudos de libertação (Exemplo 22). A Figura 1 mostra o efeito do ácido palmítico sobre o perfil de libertação do 5-fluorouracil.

EXEMPLO 9

ANÁLISE DE DIFUSÃO RADIAL PARA TESTAR CATETERES IMPREGNADOS COM FÁRMACO CONTRA DIVERSAS ESTIRPES DE BACTÉRIAS

Diluiu-se uma cultura de bactérias de um dia para o outro numa proporção de 1 para 5 para um volume final de 5 ml de caldo de Mueller Hinton novo. A seguir espalhou-se 100 µl da cultura de bactérias diluída sobre as placas de ágar Mueller Hinton. Um material de teste (por ex., tubagem de cateteres), com ou sem fármaco, foi colocado no centro da placa. Por exemplo, os cateteres têm tipicamente 1 cm de comprimento e cerca de 3 mm de diâmetro (e podem ser feitos de poliuretano, silicone ou de outro material adequado), e estão carregados com fármaco quer através de revestimento por imersão quer através do uso de um revestimento impregnado com fármaco. As placas foram incubadas a 37°C durante 16-18 horas. Em seguida mediu-se a zona desimpedida em torno de um material de teste (por ex., a distância do cateter até onde é inibido o crescimento das bactérias), que indicou o grau de prevenção de crescimento das bactérias. As várias estirpes de bactérias que podem ser testadas incluem, embora sem carácter limitativo, as

seguintes: *E.coli* C498 UB1005, *P. aeruginosa* H187, *S. aureus* C622 ATCC 25923 e *S. epidermidis* C621.

Examinou-se o efeito de cateteres de poliuretano de 1 cm revestidos com 5-fluorouracil em várias concentrações (2,5 mg/ml e 5,0 mg/ml) contra *S. aureus*. A zona de inibição em torno dos cateteres revestidos numa solução de 2,5 mg/ml de 5-Fluorouracil e colocados em placas de ágar Mueller Hinton, conforme descritas acima, foi de 35x39 mm, e para os cateteres revestidos numa solução de 5,0 mg/ml de 5-Fluorouracil foi de 30x37 mm. Os cateteres sem fármaco não revelaram zona de inibição. Estes resultados demonstram a eficácia que o revestimento de um cateter com 5-fluorouracil tem na inibição do crescimento de *S. aureus*.

Com base no acima mencionado, é possível perceber que, embora aqui se tenham descrito modalidades específicas da invenção para efeitos ilustrativos, é possível fazer várias modificações sem se desviar do âmbito da invenção. Como tal, a invenção não é limitada, excepto conforme especificado pelas reivindicações anexas.

Lisboa, 8 de Outubro de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Um implante médico que liberta uma fluoropirimidina, caracterizado por o implante incluir um cateter de acesso vascular e 0,1 µg a 1 mg de fluoropirimidina por mm² de área de superfície da porção do cateter na qual a fluoropirimidina é aplicada e/ou incorporada, encontrando-se a fluoropirimidina numa quantidade eficaz para diminuir ou inibir a infecção associada ao cateter.

2. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.1, caracterizado por o referido cateter ser coberto ou revestido total ou parcialmente com uma composição que inclui uma fluoropirimidina.

3. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.1 ou N°.2, caracterizado por a referida fluoropirimidina ser o 5-fluorouracil.

4. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações da N°.1 à N°.3, caracterizado por a referida composição incluir ainda um polímero.

5. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.4, caracterizado por o referido polímero ser um polímero biodegradável.

6. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.4, caracterizado por o referido polímero ser um polímero não biodegradável.

7. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.4, caracterizado por o referido polímero ser um poliuretano.

8. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.7, caracterizado por o poliuretano ser um poli(carbonato uretano), poli(éster uretano) ou poli(éter uretano).

9. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.4, caracterizado por o referido polímero ser um polímero derivado

de celulose seleccionado de nitrocelulose, acetato-butirato de celulose e acetato-propionato de celulose.

10. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.4, caracterizado por o referido polímero ser seleccionado de poliuretanos, copolímeros acrílicos ou metacrílicos, polímeros derivados de celulose e misturas destes.

11. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o implante conter de 1 µg a 50 µg de fluoropirimidina por mm² de área de superfície, da porção do cateter na qual a fluoropirimidina é aplicada e/ou incorporada.

12. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.1 a N°.11, caracterizado por o implante conter de 1,0 µg a 250 mg de fluoropirimidina.

13. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.1 a N°.11, caracterizado por o implante conter de 10 µg a 25 mg de fluoropirimidina.

14. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por conter ainda um segundo agente anti-infeccioso.

15. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.1 a N°.13, caracterizado por conter ainda um antibiótico, agente antifúngico, agente antitrombótico e/ou um agente antiplaquetário.

16. O implante médico, de acordo com qualquer das reivindicações de N°.1 a N°.13, caracterizado por conter ainda heparina, sulfato de dextrano, danaparoide, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamole, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, eptifibatida, tirofiban, estreptoquinase e/ou activador tecidual do plasminogéneo.

17. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a fluoropirimidina estar presente numa quantidade eficaz para reduzir ou inibir a colonização bacteriana do cateter.

18. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o cateter de acesso vascular ser um cateter venoso central.

19. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.1 a N°.17, caracterizado por o cateter ser um cateter intravenoso periférico ou uma linha arterial.

20. Um implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.1 a N°.19, caracterizado por se destinar a ser utilizado num método para reduzir ou inibir infecções associadas a um implante médico.

21. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.20, caracterizado por a infecção ser uma infecção bacteriana.

22. O implante médico, de acordo com a reivindicação N°.20, caracterizado por a infecção se dever a uma estirpe de micróbios resistentes a antibiótico.

23. O implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.20 a N°.22, caracterizado por o implante libertar a fluoropirimidina in vivo.

24. O implante médico, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado por o cateter libertar a fluoropirimidina em concentrações eficazes para reduzir ou inibir a infecção associada ao implante médico por um período que vai de 1 a 30 dias.

25. Um método para fabricar um implante médico, de acordo com qualquer uma das reivindicações de N°.1 a N°.24, caracterizado por compreender a cobertura, revestimento, combinação, carga, associação ou impregnação de um cateter de

acesso vascular com uma fluoropirimidina de modo a que o cateter contenha entre 0,1 µg e 1 mg de fluoropirimidina por mm² de área de superfície, na porção do cateter na qual a fluoropirimidina é aplicada e/ou incorporada, sendo que a fluoropirimidina existe numa quantidade eficaz para reduzir ou inibir a infecção associada ao cateter.

26. O método, de acordo com a reivindicação N°.25, caracterizado por a referida fluoropirimidina ser 5-fluorouracil.

27. O método, de acordo com a reivindicação N°.25 ou N°.26, caracterizado por o referido cateter ser coberto ou revestido com fluoropirimidina por imersão, pulverização ou impregnação.

28. Uma fluoropirimidina para utilizar na redução ou inibição de infecção bacteriana, caracterizada por a fluoropirimidina ser libertável de um cateter de acesso vascular.

29. A fluoropirimidina ou a composição compreendendo a fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.28, caracterizada por a composição que contém a fluoropirimidina cobrir ou revestir um cateter de acesso vascular.

30. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.29, caracterizada por a composição que contém a fluoropirimidina conter ainda um polímero.

31. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.30, caracterizada por o polímero ser um polímero biodegradável.

32. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.30, caracterizada por o polímero ser um polímero não-biodegradável.

33. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.32, caracterizado por o polímero não-biodegradável ser um poliuretano.

34. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.33, caracterizada por o poliuretano ser um poli(carbonato uretano), poli(éster uretano) ou poli(éter uretano).

35. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.32, caracterizada por o polímero não-biodegradável ser um polímero derivado de celulose, seleccionado de nitrocelulose, acetato-butirato de celulose e acetato-propionato de celulose.

36. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.31, caracterizado por o polímero ser seleccionado de poliuretanos, copolímeros acrílicos ou metacrílicos, polímeros derivados de celulose e misturas destes.

37. A fluoropirimidina, de acordo com qualquer uma das reivindicações de N°.29 a N°.36, caracterizada por a fluoropirimidina estar presente na quantidade de 0,1 µg a 1 mg de fluoropirimidina, por mm² de área de superfície, na porção do cateter na qual a fluoropirimidina é aplicada e/ou incorporada.

38. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.37, caracterizada por a fluoropirimidina estar presente na quantidade de 1 µg a 50 mg de fluoropirimidina por mm² de área de superfície da porção do cateter na qual a fluoropirimidina é aplicada e/ou incorporada.

39. A fluoropirimidina de qualquer uma das reivindicações N°.28 a N°.36, caracterizada por a fluoropirimidina estar presente no cateter numa quantidade que varia entre 1,0 µg e 250 mg.

40. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.39, caracterizada por a fluoropirimidina estar presente no cateter numa quantidade que varia entre 10 µg e 25 mg.

41. A fluoropirimidina, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.28 a N°.40, caracterizada por se destinar a ser utilizada com um segundo agente anti-infeccioso.

42. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.41, caracterizada por o segundo agente anti-infeccioso ser um antibiótico ou agente anti-fúngico.

43. A fluoropirimidina, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.28 a N°.40, caracterizada por a composição compreender ainda um antitrombótico ou agente antiplaquetário.

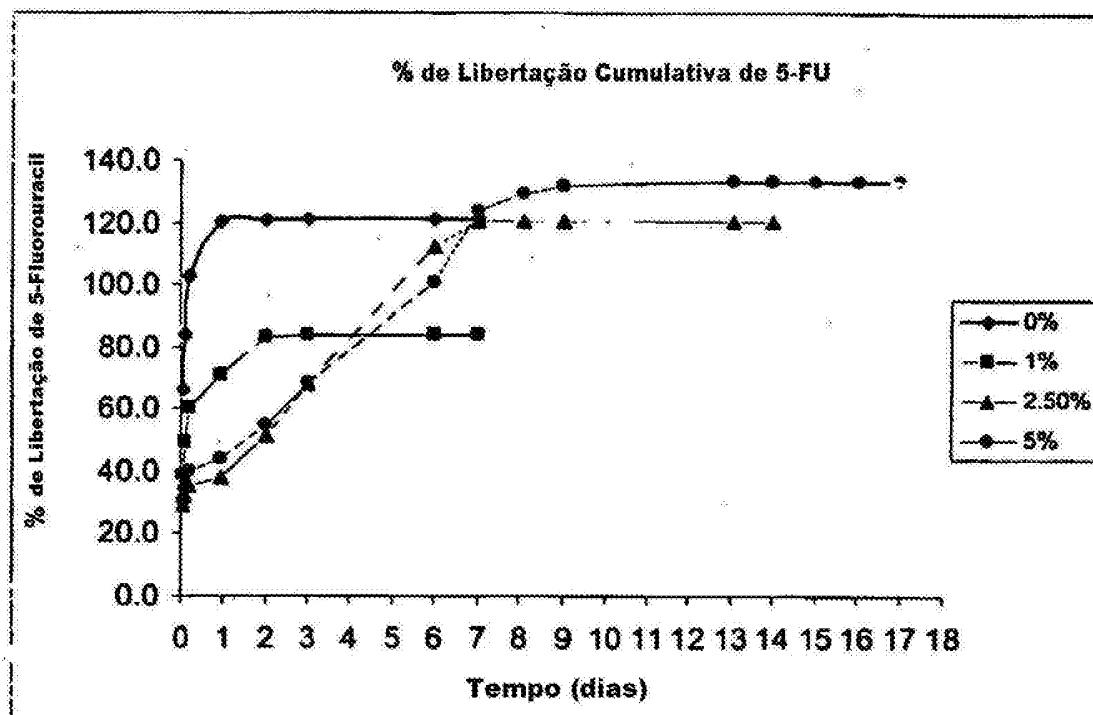
44. A fluoropirimidina, de acordo com a reivindicação N°.43, caracterizada por o antitrombótico ou agente antiplaquetário ser seleccionado de heparina, sulfato de dextrano, danaparóide, lepirudina, hirudina, AMP, adenosina, 2-cloroadenosina, aspirina, fenilbutazona, indometacina, meclofenamato, hidrocloroquina, dipiridamole, iloprost, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, eptifibatida, tirofiban, estreptoquinase e/ou activador tecidual do plasminogénio.

45. A fluoropirimidina, de acordo com qualquer uma das reivindicações de N°.28 a N°.44, caracterizada por o cateter ser um cateter venoso central.

46. A fluoropirimidina, de acordo com qualquer uma das reivindicações N°.28 a N°.44, caracterizada por cateter ser um cateter intravenoso periférico ou uma linha arterial.

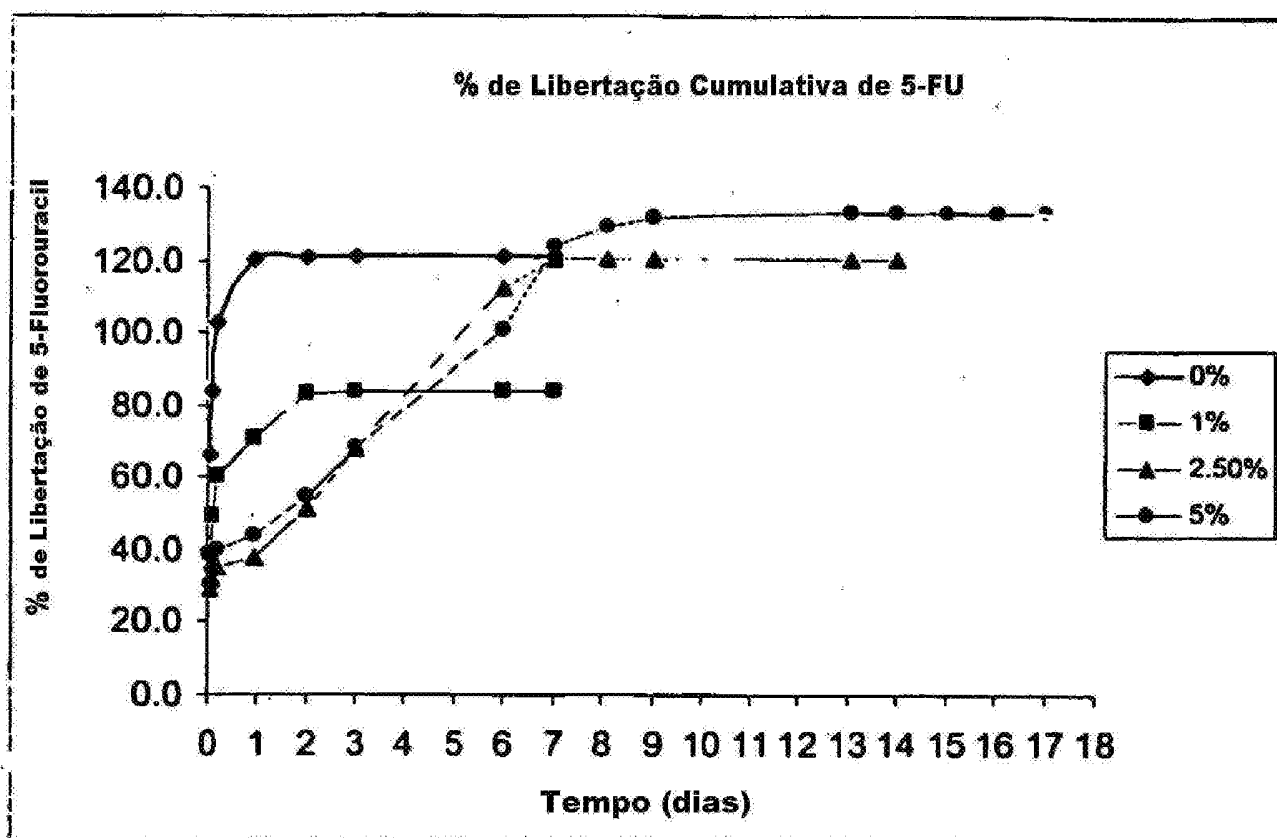
47. A fluoropirimidina ou então a composição que compreende a fluoropirimidina, de acordo com qualquer uma das reivindicações de N°.28 a N°.46, caracterizada por a fluoropirimidina ser o 5-fluorouracil.

Lisboa, 8 de Outubro de 2009



Efeito do ácido palmítico no perfil de liberação de 5-fluorouracil
a partir de uma amostra de poliuretano

Figura 1



Efeito do ácido palmítico no perfil de liberação de 5-fluorouracil
a partir de uma amostra de poliuretano

Figura 1