

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 451**

51 Int. Cl.:
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01)
A61F 2/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10174501 .6**
96 Fecha de presentación: **21.02.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2253339**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2010**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de stent y stent correspondiente**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2012

73 Titular/es:
Sorin Biomedica Cardio S.r.l.
Via Crescentino
13040 Saluggia (Vercelli), IT

72 Inventor/es:
Grignani, Andrea;
Curcio, Maria y
Cassolaro, Vincenzo

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 451 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de stent y stent correspondiente

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a stents. Por este nombre habitualmente se identifican las endoprótesis expansibles que pueden implantarse en un lumen del cuerpo humano o del cuerpo de un animal, tal como, por ejemplo, el de un vaso sanguíneo, para reestablecer y/o mantener la permeabilidad del mismo.

Habitualmente los stents están configurados como dispositivos de forma tubular que funcionan de manera que mantengan abierto un segmento de un vaso sanguíneo u otro lumen anatómico.

10 Los stents han reafirmado su presencia particularmente en el transcurso de los últimos pocos años en relación con su uso en el tratamiento de las estenosis de naturaleza esclerótica en vasos sanguíneos, tales como las arterias coronarias. El campo de aplicación correspondiente se está extendiendo ahora gradualmente para incluir otras regiones del cuerpo que incluyen las regiones periféricas.

Descripción de la técnica relacionada

15 La bibliografía científica y técnica, incluyendo la bibliografía de patentes, que se refiere a los stents es extremadamente extensa.

Precisamente para limitar nuestra atención a los documentos cumplimentados en nombre del presente solicitante, es posible referirse a los siguientes documentos: EP-A0 806 190, EP-A-0 850 604, EP-A-0 875 215, EP-A-0 895 759, EP-A-0 895 760, EP-A-1 080 738, EP-A-1 088 528, EP-A-1 103 234, EP-A-1 174 098 y EP-A-1 212 986, así como a la solicitud de patente europea 01830489.9

20 Con un cierto grado de esquematización, pero con una adhesión sustancial a la situación actual, es posible afirmar que las actividades de investigación, desarrollo e industrialización de stents se dirigieron, en los últimos años, principalmente a la estructura geométrica y a las correspondientes técnicas de fabricación (enrollado de un alambre, corte a partir de un microtubo, uso de materiales super-elásticos, etc.)

25 La actividad de investigación relativa a los stents se extendió gradualmente a otras realizaciones específicas, y en particular a la posibilidad de la aplicación en los stents o, en cualquier caso, de asociar con los stents, sustancias que tengan naturaleza de agentes farmacológicos y por lo tanto capaces de realizar una actividad específica en la zona de implante del stent, en particular en lo que se refiere a la posibilidad de asociar el stent a fármacos que tengan una acción antagonista de la reestonosis.

30 Por ejemplo, el documento EP-A-0 850 604 describe la posibilidad de proporcionar un cincelado al stent que comprenda, por ejemplo, un hueco que pueda recibir uno o más fármacos que sean útiles en la prevención o el tratamiento de la reestonosis y/u otras sustancias que sean adecuadas para asegurar el uso adecuado del stent (adhesión, modo de liberación, cinética, etc). Los mencionados cincelados superficiales se caracterizan tanto por el contorno y la superficie del hueco como por el perfil de profundidad. Por ejemplo, los huecos pueden ser cavidades que tengan aberturas circulares o incluso de forma ovoide o de nuevo alargadas. Alternativamente, pueden asumir la forma de una alternancia apropiada de cavidades con aberturas de diferentes tipos de acuerdo con las necesidades de liberación. El perfil de profundidad puede tener forma de U o incluso de V, o de nuevo en forma de vaso con o sin una parte superficial completamente dedicada a la recepción de las sustancias en cuestión anteriormente referidas. La mencionada parte superficial puede asumir la apariencia de una suerte de capa continua justo sobre la superficie exterior del stent.

40 Subsecuentemente se ha dedicado una actividad extremadamente intensiva, en el curso de los últimos pocos años, a la identificación de la naturaleza del material –y en particular del agente farmacológico- cargado sobre el stent. Éste puede constar de solo un fármaco, de un par de fármacos o de un conjunto de fármacos con una acción similar, sinérgica o incluso diversificada. Además de las moléculas farmacológicamente activas, el stent puede servir como vehículo para sustancias que tengan la función de coadyuvante de las sustancias farmacológicamente activas, tales como polímeros o excipientes de diferente naturaleza. La función puede ser de estabilización del principio activo o de los principios activos, o incluso puede dirigirse a la regulación de la cinética de la liberación (desaceleración o aceleración de la liberación). Los polímeros / excipientes pueden mezclarse con el fármaco o los fármacos o incluso pueden estar en capas separadas con respecto a las sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo formando en el contexto de un hueco una suerte de obturador de polímero biodegradable o incluso creando una estructura estratificada con sucesivas capas de fármaco y polímero.

Aunque en los círculos científicos este tipo de aplicación no se considera en la actualidad particularmente atractiva, el carácter de la actividad de las sustancias cargadas en el stent puede estar unido al hecho de que dichas sustancias sean de naturaleza radioactiva.

También en relación con estos aspectos, la bibliografía técnico-científica y de patentes es extremadamente extensa,

como es evidente, no solamente por algunos de los documentos previamente citados, sino también por documentos, tales como, por ejemplo, los documentos EP-A-0 551 182, EP-A-0 747 069, EP-A-0 950 386, EP-A-0 970 711, EP-A-1 254 673, EP-A-1 254 674, WO-A-01/87368, WO-A-02/26280, WO-A-02/26281, WO-A-02/47739, WO-A-02/056790 y de nuevo WO-A-02/065947, así como por la bibliografía citada en dichos documentos, puede añadirse que dichos documentos y bibliografía no significan el agotamiento del campo.

Por lo que se refiere a la elección del fármaco que tiene la función antagonista de la reestenosis, los fármacos conocidos como rapamicina (Sirolimus) y FK 506 (Tacrolimus) han asumido una particular importancia.

Los problemas unidos al uso de fármacos sobre el stent no están además limitados a la sola elección, es decir, a la identificación de la sustancia o sustancias utilizadas, sino que comprenden otros aspectos diferentes. Entre estos aspectos adicionales, es posible citar, por ejemplo:

- la forma física de las sustancias a cargar;
- la técnica de carga del material;
- la técnica de eliminación del exceso de material depositado y
- la estabilización del material mismo.

Las técnicas de carga evidentemente deben tener en cuenta la naturaleza (es decir, la forma física) de la sustancia o sustancias cargadas sobre el stent.

Algunas técnicas de carga de un tipo conocido operan básicamente de forma indirecta, en la medida que sustancialmente prevén la formación de un revestimiento sobre el stent, típicamente uno de material polimérico (por ejemplo, polímeros de metacrilato, poliuretano, PTFE, hidrogel, o mezcla de hidrogel/poliuretano, especialmente PTFE), al cual se une el fármaco a aplicar sobre el stent y/o en el cual se disuelve antes de la aplicación del revestimiento subsiguientemente diseñado para estabilizarse por medio de la polimerización.

Otras técnicas sustancialmente prevén, en cambio, empezar a partir de agentes en forma líquida o de soluciones o de dispersión de baja viscosidad, todo ello en vista del hecho de que en la mayoría de los casos considerados los fármacos en cuestión son sustancias que –originalmente, es decir, en la forma en la que están disponibles en el mercado- tienen la forma de polvo (de diferente tamaño de grano).

La solución más simple prevé la carga del stent sumergiéndolo en un portador, típicamente un líquido, en el cual está disuelta, suspendida o presente de cualquier otra forma, la sustancia o las sustancias a cargar sobre el stent. La mencionada técnica, que puede realizarse posiblemente en condiciones de vacío, se denomina en la técnica “inmersión”.

Por ejemplo, el documento WO-A-02/065947 describe una solución en la cual el stent se pone en contacto con una solución de FK506 en un disolvente acuoso u orgánico (típicamente en un alcohol, tal como el etanol, en una concentración de 3,3 mg de FK506 en un miligramo de etanol). Este tiene lugar, por ejemplo, mediante el empapado, la pulverización o la inmersión, preferiblemente en condiciones de vacío.

Luego el stent se seca, preferiblemente hasta la eliminación del disolvente, la operación se repite entonces entre una y cinco veces. Posteriormente, el stent se lava posiblemente una o más veces con agua o solución salina isotónica y entonces puede posiblemente secarse.

Propósitos y síntesis de la invención

Los procedimientos conocidos anteriormente descritos, sin bien es cierto que son satisfactorios, chocan contra una amplia variedad de inconvenientes.

Entre estos pueden citarse:

- la complejidad de la operación de carga;
- la necesidad, en el caso en el que el revestimiento se efectúe sobre el stent, en el cual el fármaco a aplicar sobre el stent está unido y/o disuelto, de tener en cuenta las características del revestimiento, también por lo que se refiere a la posible subsiguiente eliminación del mismo;
- la dificultad de obtener revestimientos selectivos, es decir, limitados a áreas bien confinadas del stent;
- la dificultad objetiva de la carga, con un número limitado de pasos, de una pluralidad de diferentes agentes y los aspectos críticos que están intrínsecamente unidos a la carga simultánea de un número de agentes y posibles excipientes u otras sustancias que puedan contribuir al control de la cinética de la liberación.

El propósito de la presente invención es vencer los inconvenientes anteriormente apuntados, poniendo una particular atención a su posible utilización para hacer stents con sustancias biológicamente activas asociadas, es decir, los denominados "stents bioactivos".

5 El anterior modo de utilización considera en particular la posible presencia sobre el stent de al menos un fármaco que pueda realizar una función antagonista de la reestenosis, tal como por ejemplo FK 506.

Más específicamente, la invención se refiere a un procedimiento para hacer, sobre regiones de un stent, un depósito de una sustancia activa que tenga las características manifestadas en el preámbulo de la reivindicación 1, que se conoce a partir del documento WO-A-01/82833, WO-A-00/40278, WO-A-02/094335.

10 De acuerdo con la presente invención, el anterior propósito se consigue gracias a un proceso que tiene las características adicionales manifestadas, en la parte determinativa de la reivindicación 1. La invención también se refiere al stent correspondiente.

En resumen, la invención prevé llevar a cabo la operación de carga empezando a partir de un polvo (no acorde con la presente invención) o a partir de una pasta obtenida a partir del propio polvo.

15 Se apreciará que el término "pasta" debe entenderse que aquí indica cualquier masa plástica que tenga un grado de viscosidad tal que asegure que la masa conservará sustancialmente su forma si se expone solamente a la fuerza de la gravedad. Esta definición está en contraste evidente con la de un líquido o una crema que no demuestran la mencionada característica de conservación de la forma.

20 La existencia o si no la ausencia de dicha característica puede determinarse de una forma simple depositando sobre una superficie una masa de sustancia en una cantidad que se corresponda con la cantidad requerida para las aplicaciones aquí consideradas y verificar si dicha masa conserva o si no modifica su forma como resultado de la fuerza de la gravedad.

La pasta que aquí se considera puede constar de:

- un fármaco puro;
- una mezcla de dos o más fármacos en proporciones adecuadas y
- 25 - una mezcla de fármacos, excipientes y/o sustancias (tales como polímeros) que contribuyan al control de la cinética de liberación.

30 Preferiblemente, el fármaco es FK 506, es decir, el antibiótico macrólido FK 506 (Tracrolimus, [3S - [AND (1S*, 3S*, 4S*)], 4S*5R*, -8S*, 9E, 12R*, 14R*, 15S*, 16R*, 18S*, 19S*, 26aR*]] - 5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 25, 26a - hexadecahidro - 5 5, 19 - dihidroxi - 3 - [2 - (4-hidroxi - 3 - metoxiciclohexil) - 1-metilentenil] - 14, 16 - dimetoxi - 4, 10, 12, 18 - tetrametil - 8 - (2 - propenil) - 15, 19 - epoxi - 3H - pirido [2, 1 - c] [1, 4] oxa - azacyclotricosin - 1, 7, 20, 21 (4H, 23H) - tetrona; Índice Merck núm. 9000).

Esta es una sustancia activa originalmente desarrollada para la medicina de los trasplantes y la acción inmunosupresora de la que evidentemente se desprende también el mecanismo antagonista de la reestenosis.

35 Los fármacos que presentan características que son del todo similares, que pueden usarse en asociación o alternativamente al FK 506, son: ciclosporina, leflunomida, micofenolato, brequinar, rapamicina, everolimus, ABT-574 u otros derivados de la rapamicina; antagonistas del PDGF; paclitaxel o 7-hexanoil-taxol; cisplatina; vinblastina; mitoxantrona; combretastina A4; topotecan; metotrexato; flavopiridol; actinomicina D; reopro/abciximab o probucol y de nuevo fármacos capaces de mitigar o prevenir las reacciones subyacentes en el proceso de reestenosis, tales como: rapamicina, heparina y similares, actinomicina D, batimastat, paclitaxel, resten NG (oligonucleótido) y dexametasona.

40 Los fármacos que pueden combinarse de forma ventajosa con FK 506 y/u otros fármacos con acción antagonista de la reestenosis, o si no -en general- los fármacos que pueden cargarse sobre un stent de acuerdo con las modalidades aquí descritas son los siguientes:

Fármacos con acción anti-inflamatoria, tales como:

- 45 Corticoesteroides
 - Cortisol
 - Betametasona
 - Fluocinolona
 - Cortisona
 - Dexametasona
 - Fluocinonida
 - Corticosterol
 - Flunisolida
 - Fluorometalona
 - Tetrahydrocortisol
 - Alclometasona
 - Flurandrenolida

- Prednisona Amcinonida Alcinonida
- Prednisolona Clobetasol Medrisona
- Metilprednisolona Clacortolona Monetasona
- Fludrocortisona Desonida Rofleponida
- 5 Triamcinolona Desoximetasona
- Parametasona Difloerasona
- así como todos los correspondientes esteres, sales y derivados
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
- Salicilatos: ácido acetilsalicílico
- 10 Diflunisal
- Salsalato
- Pirazolonas: Fenilbutazona
- Oxifenbutazona
- Apazona
- 15 Indometafina
- Sulindac
- Ácido mefenámico y fenamatos
- Tolmetín
- Derivados del ácido propiónico: Ibuprofeno
- 20 Naproxen
- Fenoprofen
- Ketoprofen
- Flurbiprofen
- Piroxicam y derivados
- 25 Diclofenac y derivados
- Etodolac y derivados
- Fármacos con acción anti-neoplásica
- Agentes alquilantes:
- Mostazas nitrogenadas: Ciclofosfamida
- 30 Melfalán
- Clorambucil
- Etilenimim y Metilmelamina
- Alquilsulfonatos
- Nitroureas: Carmustín
- 35 Triazenos
- Antimetabolitos:

Análogos del ácido fólico: Metotrexato

Análogos de las pirimidinas: Fluorouracil

Análogos de las purinas y derivados: Mercaptopurina

Tioguanina

5 Productos naturales:

Alcaloides de la vinca: Vinblastina

Vincristina

Epipodofilotoxinas: Etoposida

Antibióticos: Actinomicina D

10 Doxorubicina

Varios:

Complejos de platino: Cisplatinum

Mitoxantrona y derivados

Hidroxiurea y derivados

15 Procarbacin y derivados

Mitotanos

Aminoglutetimida

Derivados que tengan una estructura naftopiránica

Derivados del ácido butírico

20 Taxanos: Taxol

Docetaxel

Epotilonas

Batimastat y análogos

Fármacos con acción promotora de los procesos para la reparación de las paredes de los vasos.

25 Factores del crecimiento endotelial / angiogénico: por ejemplo, VEGF u oligonucleótidos antisentido.

Oligonucleótidos antisentido: por ejemplo, c-myb antisentido.

Prostaciclina y análogos: Ciprosteno.

Dipiridamol.

Bloqueadores del calcio.

30 Arilalquilaminas: Diltiazem, Verapamil, Fendilina; Galopamil, etc.

Dihidropiridinas: Amlodipina, Nicardipina, etc.

Piperacinas: Cinaricina, Lidoflacina, etc.

Colchicinas.

Fármacos que actúen sobre la AMPc:

35 Aminofilina, IBMX (broncodilatadores)

Amrinona (cardiotónicos)

8-Bromo-AMPC y análogos de la AMPC

Fármacos que actúan sobre el metabolismo de los lípidos:

Estatinas: simvastatina, fluvastatina, etc.

Ácidos grasos insaturados ω -3

5 Somatostatina y análogos: Sandostatina, Angiopeptina, etc.

Citocalasinas

Etreinato y derivados del ácido retinoico

Anticoagulantes: Irudina, Heparina y derivados

Trapidil: vasodilatador

10 Monóxido de nitrógeno y sus generadores: Molsidomin

Agentes anti-agregantes: Ticlopidina, Dipyridamol, etc.

Agentes que puedan actuar sobre la actividad de las células y sobre la regulación de la matriz celular:

proteína (elafina)

oligonucleótidos

15 genes

ARN, ADN y fragmentos

ARN, ADN y fragmentos antisentido

Anticuerpos monoclonales

20 Para cada sustancia activa aquí citada, incluyendo la sustancia activa FK 506, el concepto de "sustancia activa" cubre también los derivados directos de la sustancia activa y también la sustancia activa en todos los tipos de sales, enantiómeros, formas racémicas, bases o ácidos libres de la sustancia activa así como sus mezclas.

25 Se apreciará además que, en vez de a la identificación de la sustancia específica aplicada sobre el stent, la presente invención se dirige su principal atención a una técnica (reología) de aplicación de la misma y encuentra su carácter unificador en el hecho -en general sorprendente e inesperado- de que la aplicación en forma de una pasta formada a partir de un polvo logra reconciliar la necesidad de hacer una aplicación selectiva (un factor importante tanto para los propósitos que se persiguen como para el coste específico -que es habitualmente bastante alto- de las sustancias aplicadas), con la necesidad de asegurar la firme retención de las sustancias aplicadas sobre el stent.

30 Los anteriores resultados se han obtenido sin implicar operaciones complejas de carga, evitando la necesidad de hacer sobre el stent un revestimiento en el cual se una y/o se disuelva el fármaco a aplicar sobre el stent, con la posibilidad de obtener con revestimientos selectivos relativamente fáciles, es decir revestimientos limitados a áreas bien confinadas del stent y/o de cargar una pluralidad de agentes diferentes, evitando igualmente los aspectos críticos que están intrínsecamente unidos a la carga simultánea de un número de agentes y posibles excipientes u otras sustancias que puedan contribuir a controlar la cinética de la liberación.

35 Habitualmente, el resultado del procedimiento de carga debe ser selectivo, en el sentido que debe referirse solamente a aquellas áreas del stent que realmente tienen que llevar el fármaco o los fármacos, así como los posibles aditivos (excipientes).

Por supuesto, este resultado puede conseguirse también pasando a través de una carga generalizada, que inicialmente considere también áreas del stent que están diseñadas para subsiguientemente ser limpiadas y eliminar el exceso de sustancias cargadas.

40 Una vez depositadas las sustancias seleccionadas sobre el stent (antes o después de la limpieza, de acuerdo con las selecciones operativas o con las técnicas adoptadas), el siguiente paso es la fijación del fármaco o fármacos, así como de los aditivos. El propósito de esto es asegurar que dichas sustancias puedan ser transportadas por el stent de forma efectiva hasta la zona de implante y no se dispersen por otras partes, en particular durante el avance hacia la zona del implante o incluso antes de que el stent sea insertado en el cuerpo en el cual será implantado.

45 Al menos en principio, las operaciones de estabilización pueden realizarse de una forma selectiva en las únicas

partes en las que se requiera la presencia de las sustancias depositadas o, si no, de una forma generalizada sobre el stent completo, al menos en lo que se refiere a su superficie exterior.

En el caso en el que el punto inicial es pasta, los principales procedimientos de carga que pueden usarse son:

- el paso sobre un lecho o alfombra de pasta, con la subsiguiente limpieza;
- 5 - el paso sobre un lecho o alfombra de pasta con una máscara protectora (serigrafía); no se requiere limpieza.
- aplicación con boquilla de dispensación, típicamente desplazada por una máquina de control numérico para posicionamiento fino.

Además se apreciará que cualquiera que sea el procedimiento de carga adoptado para la pasta, posteriormente es preferible realizar una operación de estabilización, donde por “estabilización” evidentemente se quiere significar dar al contenido de la cavidad una cualidad mecánica y un grado de adhesión a los huecos adecuados para la tensión mecánica ejercida sobre el stent en los pasos de transporte, almacenamiento, procedimiento y expansión.

Para conseguir el efecto de estabilización deseado, es posible recurrir a técnicas tales como:

- exposición a una temperatura de aproximadamente 65° C;
- inmersión en disolvente durante periodos de tiempo controlados;
- 15 - exposición a una pulverización de disolvente;
- exposición a vapores de disolvente;
- liofilización.

Breve descripción de los dibujos adjuntos

La invención se describirá ahora, meramente a modo de ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- Las figuras 1 a 3 ilustran, en términos generales, la operación de carga de un fármaco u otra sustancia en forma de pasta sobre un stent;
- Las figuras 4 a 6 son ilustraciones esquemáticas de dicha operación de carga realizada con un procedimiento electrostático (efecto corona) de tipo no selectivo;
- 25 - Las figuras 7 y 8 son ilustraciones esquemáticas de dicha operación de carga realizada con un procedimiento electrostático de tipo selectivo;
- Las figuras 9 a 11 son ilustraciones esquemáticas de dicha operación de carga realizada con un procedimiento de paso de un rodillo sobre un lecho o alfombra y
- 30 - La figura 12 ilustra la implementación de dicha operación de carga por medio de un dispositivo para dispensar una pasta.

Descripción detallada de algunas realizaciones ejemplares de la invención

La presente descripción se suministra, meramente a modo de ejemplo no limitativo, con referencia a un stent 1 que se corresponde sustancialmente con el stent descrito en el documento EP-A-0 875 215.

Dicho stent consta de un cuerpo tubular de material metálico, que puede dilatarse, comenzando desde un estado radialmente contraído, hasta un estado radialmente expandido.

El cuerpo del stent comprende una pluralidad de elementos estructurales o puntales 10, que definen una estructura con aberturas que presentan un carácter reticular completo.

En particular, en la solución descrita en el documento EP-A-0 875 215, la estructura en cuestión comprende una pluralidad de segmentos anulares dispuestos en sucesión a lo largo del eje longitudinal del stent. Los segmentos en cuestión presentan un patrón de serpentina con partes en forma de bucle dispuestas en una secuencia opuesta, conectadas entre sí por elementos de conexión (comúnmente denominados “enlaces”). Las secuencias en serpentina de los sucesivos segmentos están habitualmente en oposición de fase con una concavidad de un segmento adyacente.

Los elementos de conexión presentan un diseño sustancialmente en forma de V con un perfil caracterizado por una alternancia de partes cóncavas y partes convexas. Los conectores antes mencionados conectan los diferentes segmentos anulares del stent en los puntos o nodos “0” de las trayectorias en serpentina de los segmentos.

En la vista presentada en los dibujos adjuntos, el stent 1 se representa en sección transversal, de manera que en los dibujos solamente es perceptible la traza circular de la sección transversal, que está definida por un cierto número de puntales atravesados por el plano de la sección transversal.

5 El stent en cuestión está provisto, sobre su superficie exterior, de un cincelado formado por un patrón con huecos 12 del tipo descrito en el documento AP-A-0 850 604 o si no en la solicitud de Patente Europea 01830489.9.

Los huecos 12 pueden recibir en su interior respectivas masas 14 de una sustancia que consta de un principio activo, tal como FK 506 y/o cualquier otra sustancia o combinación de sustancias a las que ya se ha hecho una amplia referencia anteriormente.

10 En una forma particularmente ventajosa, el stent en cuestión se recubre, sobre su superficie exterior, con una capa de material de carbono biocompatible depositado sobre la misma recurriendo a la técnica descrita, por ejemplo, en los documentos US-A-5 084 151, US-A-5 133 845, US-A-5 370 684, US-A-5 387 247 y US-A-5 423 886.

La presencia de dicho revestimiento de material de carbono biocompatible proporciona ventajas para el propósito de uso del stent, en particular con relación a la minimización de los efectos que resultan del implante del stent.

15 La presencia de dicho revestimiento de material de carbono biocompatible proporciona además ventajas para el propósito de carga del stent, que se realiza con los procedimientos de tipo electrostático descritos con mayor detalle en lo que sigue.

Técnica general de carga

Las figuras 1 a 3 de los dibujos adjuntos ilustran la técnica aquí descrita en sus términos más generales.

20 El stent 1 habitualmente se monta sobre un soporte o husillo 16 diseñado para hacer posible su manipulación (también mediante un manipulador mecánico, que posiblemente puede ser automático) sin riesgo de daños.

El stent puede ser tratado tanto en un estado radialmente expandido como en un estado radialmente contraído.

Sin embargo, se prefiere el tratamiento en un estado radialmente contraído ya que facilita las operaciones de manipulación y limpieza.

25 Las pruebas realizadas por el presente solicitante muestran que la contracción radial de un stent cargado en un estado radialmente expandido tiende a una modesta compactación de la sustancia cargada en los huecos 12, lo que actúa de forma sinérgica con la estabilización de la sustancia misma.

La figura 2 ilustra la operación mediante la cual (de acuerdo con diferentes modalidades descritas con mayor detalle a continuación) se aplica -en forma de pasta- la sustancia M designada para ser cargada en los huecos 12 sobre la superficie del stent 1.

30 En particular, la figura 2 se refiere a una operación de aplicación realizada de forma no selectiva, es decir, asegurando que la sustancia M rellene no sólo los huecos 12, sino que, al contrario, cubra la superficie del stent 1 de forma prácticamente completa.

35 La figura 3 ilustra la operación de limpieza subsiguiente, en la cual se elimina el exceso de sustancia M, por ejemplo, recurriendo a un chorro localizado de fluido que viene de una o más boquillas 17, de manera que deje solamente la dosis específica dentro de los huecos 12.

Los siguientes ejemplos 1 y 2 no forman parte de la invención reivindicada

Ejemplo 1 (carga electrostática no selectiva con polvo)

Se pone un polvo muy fino -con un tamaño de grano típico inferior a 15 micrómetros- de fármaco FK 506 (Tacrolimus) en una capa fina y perfectamente nivelada dentro de una bandeja V.

40 El stent 1 se sitúa sobre un soporte 16 capaz de ser electrostáticamente cargado, por ejemplo como resultado de un tratamiento de corona del tipo de los que actualmente se realizan en los rodillos de impresión de las máquinas fotocopiadoras.

El soporte 16 se carga electrostáticamente y el conjunto de soporte 16 / stent 1 se hace girar (figura 5) a una distancia de unas pocas décimas de milímetro de la superficie del polvo que está en la bandeja V.

45 El fármaco M es atraído a lo largo de la superficie completa del conjunto soporte / stent y se adhiere de un modo uniforme al stent, llenando también sus cavidades 12.

El siguiente paso es eliminar el exceso de fármaco M de las áreas diferentes de los huecos 12.

Para este propósito, el stent 1 todavía acoplado sobre su soporte 16 se limpia gracias a una secuencia de chorros de agua fría y de disparos de nitrógeno a presión desde una o más boquillas 17 adecuadamente situadas alrededor del stent.

5 Alternativamente, el stent 1 se fija sobre una boquilla que consta de un tubo perforado y se hace incidir sobre el mismo una corta secuencia de chorros de agua fría, emitidos bajo presión desde dentro del stent. Dichos chorros de agua se intercalan con disparos de nitrógeno a presión.

El residuo restante se quita de la superficie exterior del stent gracias al frotamiento de este último contra un segundo soporte, por ejemplo, un cilindro con una superficie adaptable, es decir, una superficie blanda.

10 Para estabilizar el fármaco en los cincelados (huecos) 12, el stent que ha sido cargado se expone a una pulverización de disolvente efectivo para el FK 506, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, desde una distancia de 15 cm o si no se expone a vapores de acetonitrilo en una cámara de cromatografía de capa fina durante 5 minutos.

Ejemplo 2 (carga electrostática selectiva con polvo)

Como en el caso del ejemplo previo, se pone un polvo muy fino -con el mismo tamaño de grano que en el ejemplo 1- del fármaco FK 506 (Tacrolimus) en una capa fina y perfectamente nivelada dentro de una bandeja V.

15 Un rodillo 18 revestido de material fotosensible capaz de ser electrostáticamente cargado se expone a una fuente 20 de luz capaz de activar o desactivar de forma selectiva (desde el punto de vista de la carga electrostática) áreas de la superficie del rodillo fotosensible 18 de acuerdo con una geometría que se corresponda con la geometría de los huecos 12.

20 El resultado final es la presencia, sobre la superficie del rodillo 18, de una distribución de cargas electrostáticas que reproduce la distribución de los huecos 12 sobre la superficie del stent.

Entonces, al pasar sobre el lecho de polvo que está en la bandeja V, el rodillo 18 se lleva consigo masas 14 de fármaco M, cuya distribución y forma se corresponde con las de los huecos 12.

25 El rodillo 18 se utiliza entonces (de forma similar a un rodillo de offset en un procedimiento de impresión similar) para transferir las masas 14 al interior de los huecos 12 del stent 1 montado sobre el soporte 16 (también este habitualmente cargado electrostáticamente).

El fármaco M se deposita sobre el stent 1, que gira en una dirección opuesta al lado del rodillo 18, en áreas que se corresponden con los cincelados o huecos 12.

30 Cuando todos los huecos o cincelados del stent están cargados con el fármaco, el paso siguiente del procedimiento es la fijación de la sustancia de acuerdo con el procedimiento ya previamente descrito (vapores de acetonitrilo en una cámara cromatográfica de capa fina durante 5 minutos).

Se apreciará que el procedimiento que se acaba de describir, además de no requerir el paso de limpieza del exceso de fármaco, también se presta a ser repetido con diferentes sustancias, por ejemplo, de manera que se rellenen diferentes huecos con diferentes fármacos.

En particular las operaciones de:

- 35 - exponer el rodillo 18, que funciona como soporte para la transferencia de la sustancia M, a un tratamiento de carga diseñado para obtener la carga electrostática de respectivas regiones que sean homólogas con respecto a los huecos 12 de la superficie del stent 1,
- 40 - exponer el rodillo 18, con las mencionadas respectivas regiones electrostáticamente cargadas, a la sustancia activa M que está en la bandeja V, asegurando que la carga electrostática provocará la transferencia de la sustancia activa a las regiones electrostáticamente cargadas del rodillo 18 y
- exponer el rodillo con la sustancia activa M transferida a dichas respectivas regiones electrostáticamente cargadas, a la superficie del stent 1, determinando dicha exposición la transferencia de la sustancia activa M al interior de los huecos 12 del stent 1,

45 pueden repetirse empleando sustancias activas M que sean diferentes cada vez, seleccionando las respectivas regiones del rodillo 18 electrostáticamente cargadas de manera que sean idénticas o diferentes para las diferentes sustancias activas utilizadas.

Tal como se mencionó previamente, la presencia, al menos sobre la superficie exterior del stent 1, de un revestimiento de material de carbono biocompatible demuestra ventajas para el propósito de la carga del stent realizada de acuerdo con los procedimientos de tipo electrostático descritos en los ejemplos 1 y 2.

50 Los ejemplos 1 y 2 previamente manifestados, evidentemente son adecuados para ser implementados teniendo

disponible en la bandeja V una sustancia M en forma de pasta y no de polvo. En este caso, la transferencia de la sustancia M a las áreas electrostáticamente cargadas del stent 1 o del rodillo 18 presupone habitualmente al menos un contacto marginal y no sólo una estrecha proximidad entre la sustancia M y el stent 1 o el rodillo 18.

Ejemplo 3 (paso del rodillo sobre un lecho o alfombra de pasta)

5 Se prepara una mezcla de fármaco FK 506 (Tacrolimus) con glicerina, amalgamando el polvo del ejemplo con unas pocas gotas de glicerina.

La pasta así obtenida, designada con M, tiene una viscosidad que es difícil de determinar pero pueden estimarse con un valor límite inferior a 100.000 - 120.000 cP.

10 Entonces se deposita y se extiende la pasta M sobre una superficie P, tal como, por ejemplo, el fondo de una bandeja (no ilustrada), de manera que se forme un lecho o alfombra uniforme.

El soporte 16 del stent se monta de manera que sea capaz de girar con respecto a su eje longitudinal y un eje para trasladarse a lo largo de la bandeja misma sobre una pista. Por medio de los movimientos de rotación y traslación, acompañados de cierta presión, la superficie exterior del stent se pone en contacto con la pasta M y se deposita una capa de pasta P sobre la superficie exterior del stent, rellenando así los huecos 12.

15 Las pruebas realizadas por el presente solicitante muestran además que, al menos para algunas bandas de viscosidad y de adhesividad de la pasta (parámetros que dependen de la naturaleza y la calidad de los componentes), el fenómeno de transferencia de la pasta sobre el stent 1 afecta, de forma prácticamente exclusiva, a los huecos 12, que evidentemente ejercen una suerte de acción de "captura" sobre la pasta.

20 Después de haber posiblemente eliminado las fracciones de pasta M que han quedado adheridas a las regiones de la superficie del stent diferentes de los huecos 12, el stent 1 mismo se quita del soporte 16 y se deja descansar a temperatura ambiente (por ejemplo, durante un periodo no inferior a 6 horas).

Para hacer que la mezcla de fármaco - glicerina sobre la superficie de los cincelados sea homogénea e íntimamente adherente, es decir, para estabilizarla, el stent se expone subsiguientemente a los vapores de alcohol de etilo en una cámara de cromatografía de capa fina. La exposición se realiza durante 5 minutos a 30° C.

25 Luego se deja secar el stent durante 6 horas, se sumerge 15 segundos en agua y se deja secar de nuevo durante 24 horas.

De una forma menos preferida, la operación de eliminación de las fracciones de pasta M que permanecen adheridas a las regiones de la superficie del stent diferentes de las regiones 12, puede posiblemente seguir a la operación de estabilización en vez de precederla.

30 **Ejemplo 4 (paso del rodillo sobre un lecho o alfombra de pasta)**

Se prepara una mezcla del fármaco FK 506 (Tacrolimus) y de policarbonato en forma de polvo (en una proporción de 6:4) amalgamando el polvo con unas pocas gotas de acetato de etilo. También en este caso, la pasta así obtenida, designada por M, tiene una viscosidad que es difícil de determinar pero que puede estimarse con un valor límite inferior a 100.000 -120.000 cP.

35 Como en el caso del ejemplo 3, la pasta M se deposita y se extiende entonces sobre una superficie P, tal como por ejemplo el fondo de una bandeja (no ilustrada), de manera que forme un lecho o alfombra uniforme.

De nuevo de forma similar a la que se vio en el caso del ejemplo 3, el soporte 16 para el stent se monta de manera que sea capaz de girar con respecto a su eje longitudinal y trasladarse a lo largo de la bandeja misma sobre una pista, aplicando al stent una cierta presión en dirección al lecho de pasta M.

40 Aplicada sobre el stent, montado sobre el soporte 16, está una máscara 22 que consta de un cilindro de metal con ranuras 24 cuya geometría se corresponde con la geometría (número, forma y posición) de los cincelados o huecos 12 presentes en la superficie exterior del stent.

El diámetro de la máscara 22 se selecciona de forma que, una vez ajustada al stent 1, la máscara 22 se adhiera perfectamente a la superficie exterior, dejando libres los huecos necesarios 12.

45 También en este caso, el movimiento de rotación y traslación del conjunto del soporte 16 / stent 1 / máscara 24 sobre la bandeja que contiene la pasta M hace posible la deposición de la capa de pasta M sobre la superficie exterior de la máscara 24 y en los huecos 12 del stent 1 que han dejado libres las aberturas 24 de la máscara 22.

En este punto, el siguiente paso es la fijación de la mezcla de fármaco - polímero con la superficie del conjunto de stent 1 / máscara 22, por ejemplo poniendo todo en un calentador a 65° C durante 15 minutos.

50 Una vez enfriado, el stent 1 se libera de la máscara 22 y se desliza fuera del soporte 16.

Se apreciará que esta técnica se presta por sí misma a la repetición con diferentes máscaras y con diferentes sustancias, de manera que se rellenen los diferentes huecos con diferentes fármacos. Específicamente el procedimiento del ejemplo 4 visto previamente puede implementarse adecuadamente como sigue:

- 5 - aplicar sobre el stent 1 una primera máscara 22 con unas primeras aberturas 24 que dejan descubiertas unas primeras regiones o huecos 12 del stent 1;
- exponer el stent 1 con la primera máscara aplicada sobre el mismo al lecho de sustancia activa M, de manera que la sustancia activa M recubra la máscara 22 y las primeras regiones 12 que las aberturas 24 de la primera máscara 22 dejan al descubierto;
- 10 - quitar la primera máscara 22 del stent 1, que está cubierto con la sustancia activa en las áreas que se corresponden con las (primeras) regiones o huecos 12 previamente vistos;
- aplicar sobre el stent 1 una segunda máscara 22 con segundas aberturas 24, que dejan descubiertas unas segundas regiones 12 del stent (estas pueden coincidir al menos en parte con las regiones 12 ya recubiertas);
- 15 - exponer el stent 1, con la segunda máscara aplicada al mismo, a un lecho de sustancia activa M adicional (habitualmente diferente de la vista previamente), de manera que dicha sustancia activa recubrirá la segunda máscara 22 y las segundas regiones o huecos 12 que las aberturas 24 de la segunda máscara 22 dejaron sin cubrir y
- quitar la segunda máscara 22 del stent 1, que ha sido así cargado con diferentes sustancias en regiones que son diferentes o que coinciden entre sí, de acuerdo con las necesidades.

20 Los ejemplos 3 y 4 previamente descritos están diseñados evidentemente para implementarse con un lecho o alfombra de sustancia M en forma de polvo y no en forma de pasta.

Finalmente, la figura 12 se refiere a la posibilidad de aplicar selectivamente, y por lo tanto solamente dentro del hueco 12, respectivas masas 14 de material en forma de pasta. Esto se consigue por medio de una boquilla 25 de dispensación que puede ponerse en una posición que mire hacia el hueco 12, impartiendo entonces sobre el hueco 12 cada vez que esté involucrado y sobre la boquilla 25 un movimiento relativo que dirija la boquilla a "recorrer" el hueco 12, depositando en su interior la sustancia M.

Esta solución puede llevarse a cabo con un alto grado de precisión recurriendo a una máquina de control numérico para controlar el movimiento relativo (habitualmente de traslación y de rotación) del soporte 16 que lleva el stent 1 y de la boquilla 25 de dispensación.

30 El aspecto inesperado de esta solución -que es aparentemente muy simple, recae en el hecho de que - contrariamente a las expectativas razonables del sector- la pura y simple deposición de la sustancia M en forma de pasta, seguida por el tratamiento de estabilización realizado de acuerdo con el criterio previamente descrito (y, de una manera preferida, mediante la subsiguiente contracción del stent -tratado en un estado radialmente expandido- a un requerido estado radialmente contraído, por ejemplo, para montar sobre un balón de un catéter de inserción), es suficiente para asegurar la firme retención de las masas 14 dentro de los huecos 12, sin ningún riesgo de dispersión, por ejemplo, en los pasos de empaquetado, transporte, manipulación e inserción del stent en la zona del implante.

De todo lo anterior se desprende claramente que los pasos individuales del tratamiento que se han puesto de manifiesto con referencia a los ejemplos vistos previamente, son libremente trasladables de un contexto de aplicación a otro entre los anteriormente considerados.

40 Además, es evidente que los ejemplos antes documentados no agotan el ámbito de aplicación ni las variantes de la realización de la solución aquí descrita.

Esto se aplica en particular a los tratamientos de estabilización que, como ya se mencionó previamente, puede prever operaciones tales como:

- la exposición a una temperatura de aproximadamente 65° C;
- la inmersión en disolvente durante periodos controlados de tiempo;
- 45 - la exposición a una pulverización de disolvente;
- la exposición a vapores de disolvente;
- la liofilización.

50 Asimismo se apreciará que el resultado final conseguido es la colocación de la sustancia activa M sobre la superficie del stent 1, en una posición directamente expuesta al exterior, aunque habitualmente al menos ligeramente dispuesta en el fondo de los huecos 12, sin la necesidad de disponer revestimientos o fundas de cualquier clase sobre la

superficie del stent. Así la superficie del stent permanece libre, con el revestimiento de material de carbono biocompatible preferiblemente dispuesto sobre la misma, con los consiguientes efectos beneficiosos tanto en la zona de implante del stent como en los pasos subsiguientes al implante.

- 5 Consecuentemente, sin perjuicio de los principios de la invención, los detalles de implementación y las realizaciones pueden variar con respecto a lo que aquí se describe e ilustra, sin apartarse del alcance de la presente invención, según se define en las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para hacer, sobre regiones (12) de la superficie de un stent (1), un depósito de una sustancia activa (M), que comprende las operaciones de:

- suministrar dicha sustancia activa (M) en forma de pasta y

5 - depositar dicha sustancia activa (M) en forma de pasta sobre dichas regiones (12) de la superficie del stent (1),

caracterizado porque comprende, además, la operación de:

10 - exponer el stent (1), con dicha sustancia activa (M) depositada en forma de pasta sobre dichas regiones (12) de la superficie del stent (1), a un tratamiento de estabilización de dicha sustancia activa (M) en forma de pasta para suministrar la adhesión de dicha sustancia activa a dichas regiones (12) de la superficie del stent, en el que dicho tratamiento de estabilización de dicha sustancia activa (M) se selecciona entre grupo que consiste en:

- la exposición a una temperatura de aproximadamente 65° C;

- la inmersión en disolvente durante periodos de tiempo controlados;

15 - la exposición a la pulverización del disolvente;

- la exposición a los vapores del disolvente y

- la liofilización,

y en el que el stent no está provisto de ningún revestimiento o cubierta adicional de ninguna clase sobre la superficie del stent, y porque el disolvente es un disolvente para la sustancia activa.

20 2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende las operaciones de:

- revestir dicho stent (1) con dicha sustancia activa (M) sobre una superficie que comprenda dichas regiones (12) y partes diferentes de dichas regiones (12);

- eliminar dicha sustancia activa (M) de las partes de la superficie del stent (1) diferentes de dichas regiones (12).

25 3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende la operación de aplicar dicha sustancia activa (M) solamente sobre dichas regiones (12) de la superficie de dicho stent (1).

4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** comprende la operación de aplicar dicha sustancia activa (M) por medio de una boquilla dispensadora (25), en el cual comprende la operación de impartir sobre dicha boquilla dispensadora (25) y sobre el stent (1) un movimiento relativo de aplicación de dicha sustancia activa (M), impartándose dicho movimiento por medio de una máquina de control numérico para un posicionamiento fino.

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** dicha operación de eliminación de dicha sustancia activa (M) de las partes de la superficie de dicho stent (1) diferentes de dichas regiones (12) se realiza por medio de chorros de fluido (17), emitidos preferiblemente desde el interior del propio stent (1).

35 6.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** dichos chorros de fluido comprenden chorros de líquido disperso en ráfagas de aire, comprendiendo preferiblemente dichos chorros de fluido chorros de agua, o ráfagas de nitrógeno.

7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** comprende la operación de eliminar los residuos de dicha sustancia activa (M) de las partes de la superficie de dicho stent (1) diferentes de dichas regiones (12) frotando la superficie del stent (1) con un soporte.

8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende la operación de:

- hacer, a partir de dicha sustancia activa (M), un lecho o base de dicha sustancia activa; y

- exponer dicho stent (1) a dicho lecho de sustancia activa (M), de manera que dicha sustancia activa sea transferida al menos en parte a la superficie de dicho stent (1).

45 9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** comprende la operación de exponer dicho stent (1) a dicho lecho de sustancia activa (M) con la aplicación de presión.

- 10.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** comprende las operaciones de:
- exponer dicho stent (1) a dicho lecho de sustancia activa, de tal manera que dicha sustancia activa (M) recubra una superficie de dicho stent (1) que comprenda dichas regiones (12) y partes diferentes de dichas regiones (12); y
- 5
- eliminar dicha sustancia activa (M) de las partes de la superficie de dicho stent (1) diferentes de dichas regiones (12) transferida al menos en parte sobre la superficie de dicho stent (1).
- 11.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** comprende las operaciones de:
- aplicar sobre dicho stent (1) una máscara (22) con aberturas (24) que dejan descubiertas dichas regiones (12);
- 10
- exponer dicho stent (1) con dicha máscara aplicada al mismo a dicho lecho de sustancia activa (M), de forma que dicha sustancia activa (M) recubra dicha máscara (22) y dichas regiones (12) sin cubrir por dichas aberturas (24) de la máscara (22); y
 - quitar dicha máscara (22) de dicho stent (1).
- 12.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 y la reivindicación 2, **caracterizado porque** dicha operación de eliminar dicha sustancia activa (M) de las partes de la superficie de dicho stent (1) diferentes de las mencionadas regiones (12) se realiza antes de dicha operación de estabilización.
- 15
- 13.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 **caracterizado porque** el procedimiento se realiza sobre dicho stent (1) cuando este último está en un estado radialmente contraído.
- 14.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** el procedimiento se realiza sobre dicho stent (1) cuando este último está en un estado radialmente expandido, exponiendo entonces el stent (1) a la contracción radial.
- 20
- 15.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** comprende la operación de hacer al menos parte de dichas regiones como cavidades o huecos (12) en la superficie del stent (1).
- 16.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha sustancia activa (M) se selecciona entre el grupo que consiste en FK506, un derivado de FK506, rapamicina y un derivado de la rapamicina.
- 25
- 17.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado porque** dicha sustancia activa (M) consiste sustancialmente en una pasta con una base de FK506 con una viscosidad que tiene un valor inferior a 100.000 - 120.000 cP.
- 18.- Stent (1) cargado con al menos una sustancia activa (M), haciéndose la carga de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 17.
- 30

Fig. 1

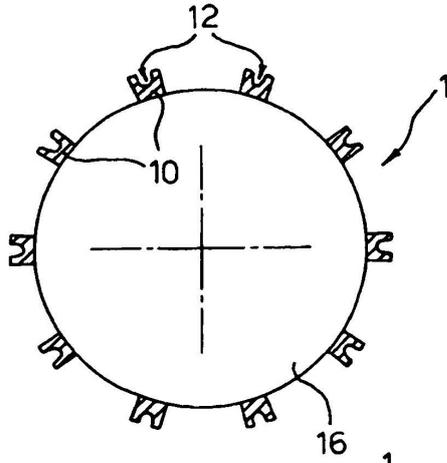


Fig. 2

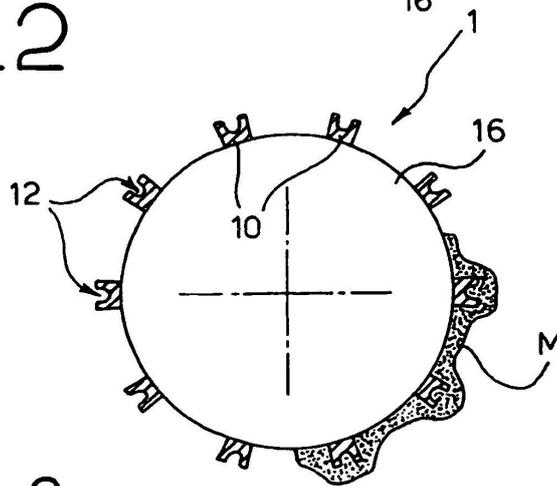


Fig. 3

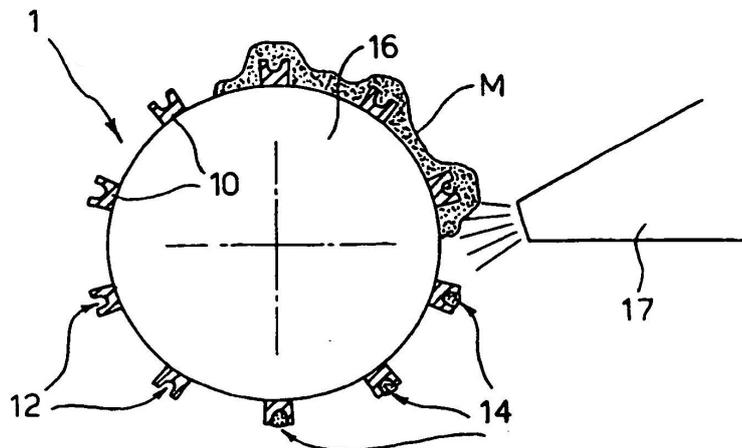


Fig. 6

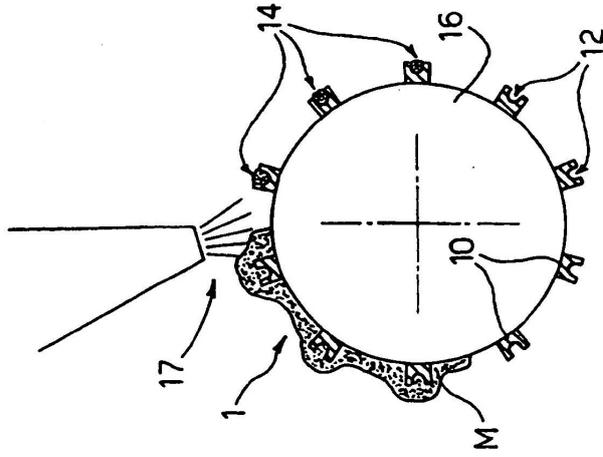


Fig. 5

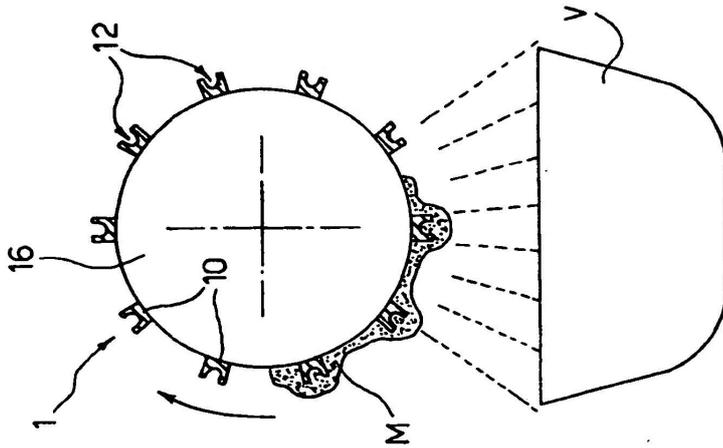
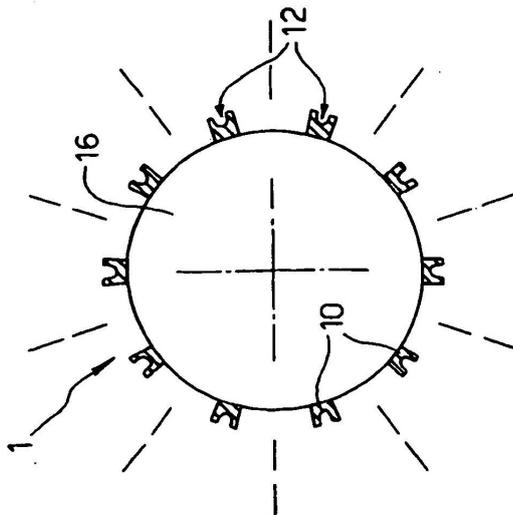


Fig. 4



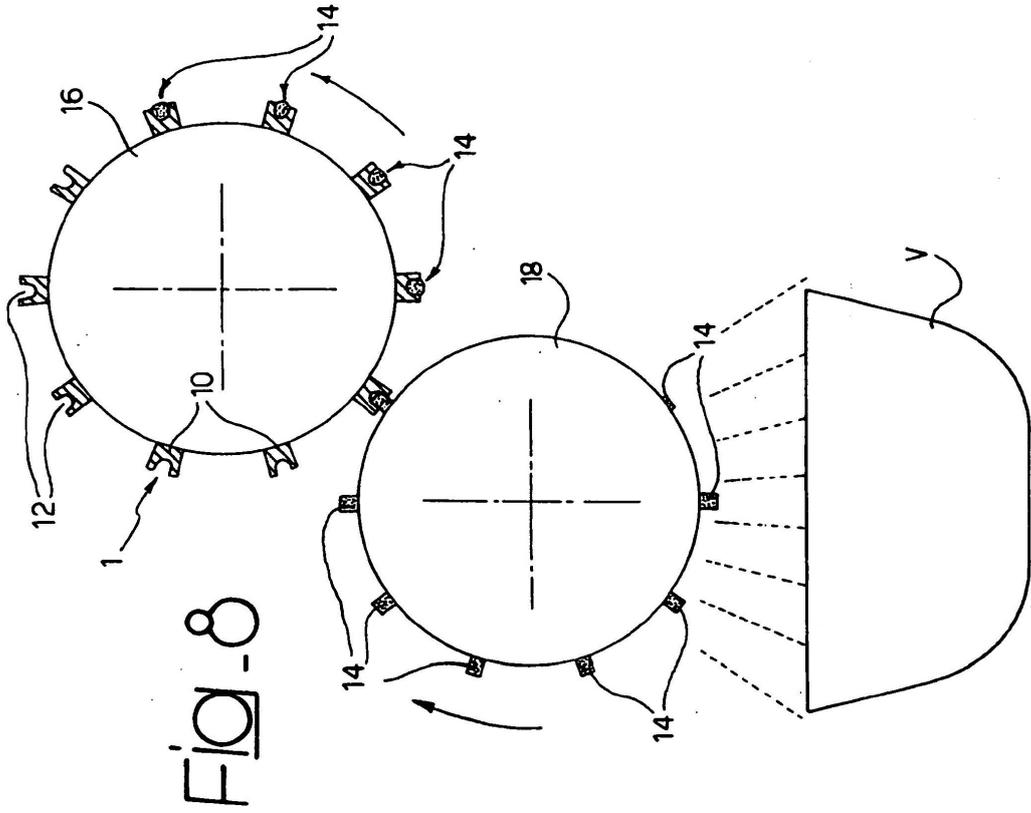


Fig. 8

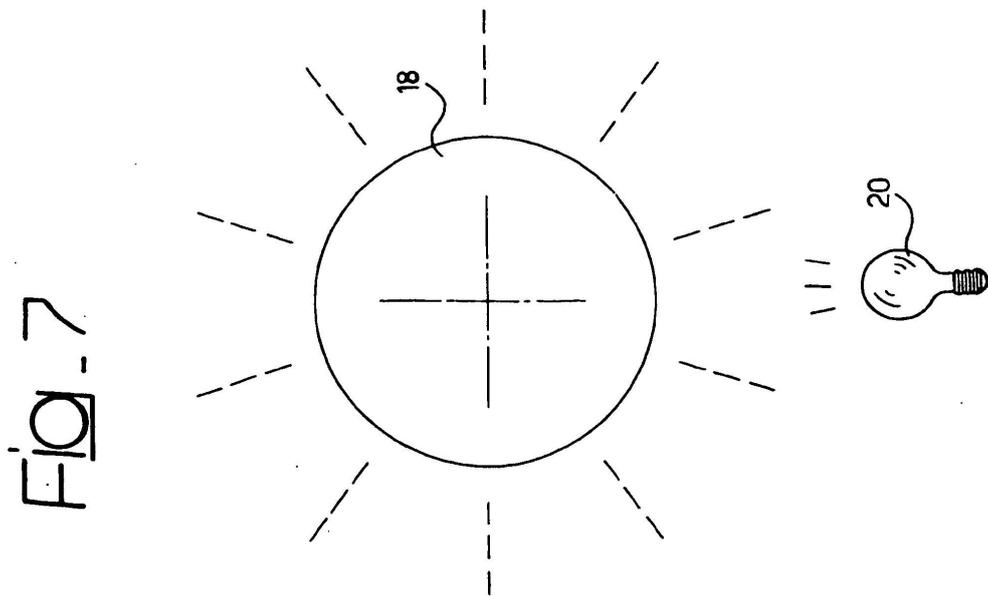


Fig. 7

FIG - 10

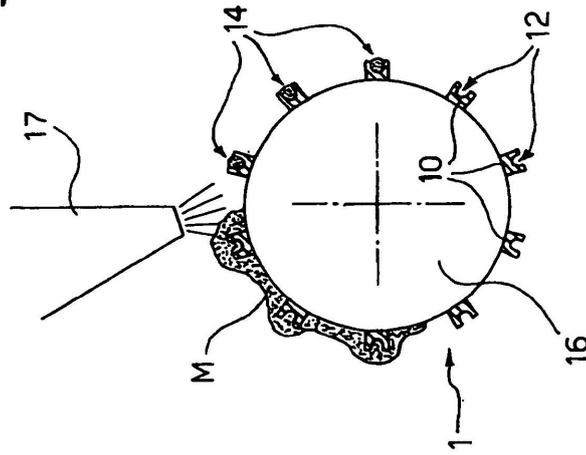


FIG - 9

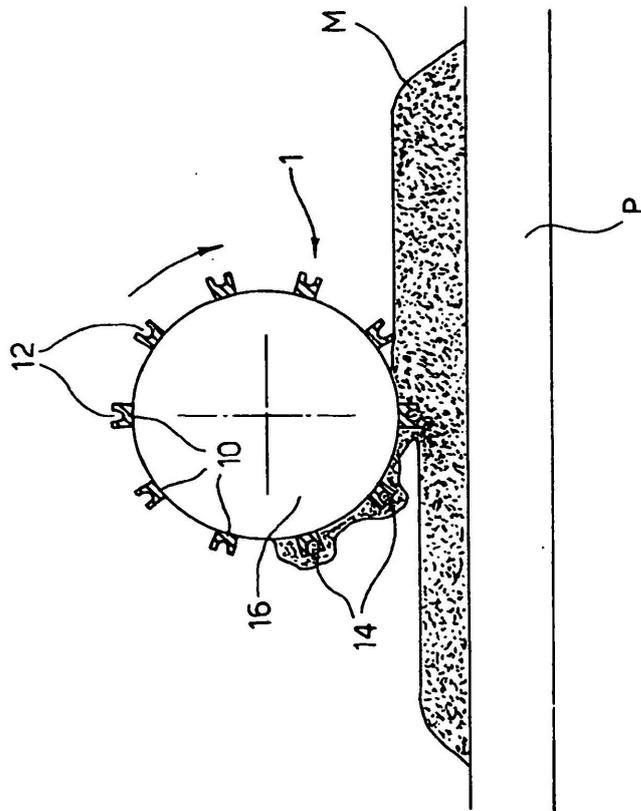


Fig. 11

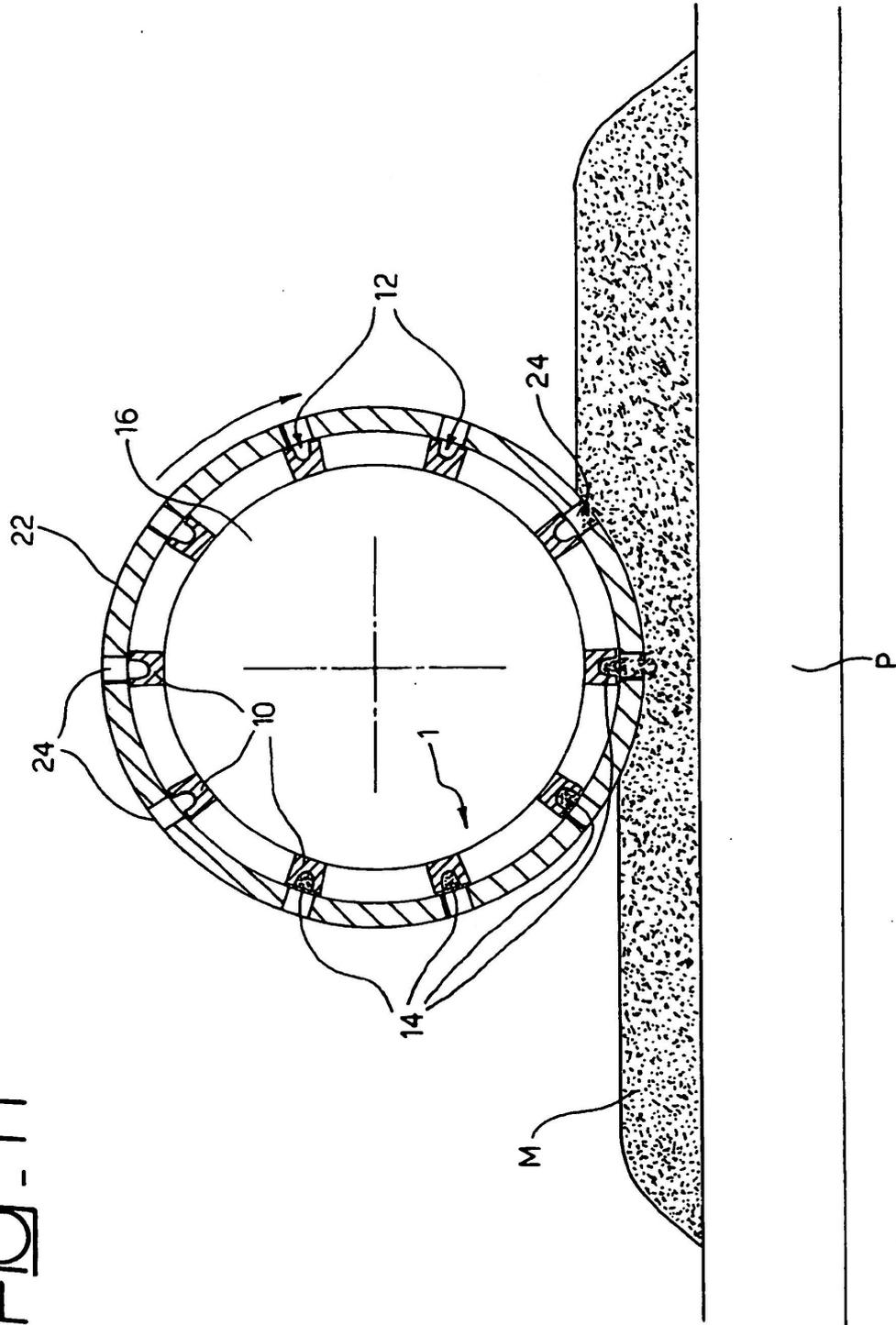


Fig. 12

