

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 374**

51 Int. Cl.:
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04804273 .3**
96 Fecha de presentación: **23.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1699503**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

54 Título: **Dispositivos recubiertos con polímeros de PEC**

30 Prioridad:
24.12.2003 GB 330031
07.05.2004 GB 410261

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
AUSBORN, Michael y
KISSEL, Thomas

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 383 374 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

Dispositivos recubiertos con polímeros de PEC

5 La presente invención se refiere a un dispositivo que puede implantarse en un cuerpo humano o animal, que comprende un polímero biodegradable, así como al uso de tal dispositivo para la liberación controlada de un agente farmacológicamente activo.

10 Muchos seres humanos padecen enfermedades circulatorias provocadas por un bloqueo progresivo de los vasos sanguíneos que perfunden el corazón y otros órganos principales. Un bloqueo severo de los vasos sanguíneos en estos seres humanos con frecuencia conduce a lesión isquémica, hipertensión, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Las lesiones ateroscleróticas que limitan u obstruyen el flujo sanguíneo coronario o periférico son la principal causa de morbilidad relacionada con enfermedad isquémica, incluyendo cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular. Con el fin de detener el procedimiento de la enfermedad y prevenir los estados patológicos más avanzados en los que se comprometen el músculo cardíaco u otros órganos, se usan procedimientos médicos de revascularización, tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PCTA), angioplastia transluminal percutánea (PTA), aterectomía, injerto de derivación, u otros tipos de procedimientos de injertos vasculares.

20 El nuevo estrechamiento (por ejemplo restenosis) de una arteria coronaria aterosclerótica después de varios procedimientos de revascularización en se produce en el 10-80% de pacientes que experimentan este tratamiento, dependiendo del procedimiento usado y del sitio arterial. Además de abrir una arteria obstruida por la aterosclerosis, la revascularización también lesiona las células endoteliales y las células de músculo liso dentro de la pared del vaso, iniciando de esta manera una respuesta trombótica e inflamatoria. Los factores de crecimiento derivados de células, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, los macrófagos de infiltración, los leucocitos o las propias células de músculo liso provocan las respuestas proliferativas y migratorias en las células de músculo liso. Simultáneamente con la proliferación local y migración, las células inflamatorias también invaden el sitio de la lesión vascular, y pueden migrar hasta las capas más profundas de la pared del vaso. La proliferación/migración normalmente empieza dentro de 1 a 2 días después de la lesión, y, dependiendo del procedimiento de revascularización usado, continúa durante días y semanas.

30 Tanto las células dentro de la lesión aterosclerótica como aquéllas dentro del medio migran, proliferan y/o secretan cantidades significativas de proteínas de matriz extracelular. La proliferación, migración, y síntesis de matriz extracelular, continúan hasta que se repara la capa endotelial dañada, en cuyo tiempo, la proliferación se hace más lenta dentro de la íntima. El tejido recién formado se denomina neointima, engrosamiento de la íntima, o lesión restenótica, y normalmente da como resultado un estrechamiento del lumen del vaso. Puede tener lugar un estrechamiento adicional del lumen debido a la remodelación constructiva, por ejemplo la remodelación vascular, conduciendo a un engrosamiento de la íntima adicional o a hiperplasia.

35 También existen lesiones ateroscleróticas que no limitan ni obstruyen el flujo sanguíneo del vaso, pero que forman las denominadas "placas vulnerables". Estas lesiones ateroscleróticas o placas vulnerables son susceptibles a ruptura o a ulcerarse, que da como resultado trombosis, y por lo tanto, producen angina de pecho inestable, infarto de miocardio, o muerte repentina. Las placas ateroscleróticas inflamadas se pueden detectar mediante tomografía.

40 Las complicaciones asociadas con los dispositivos de acceso vascular son una causa principal de morbilidad, por ejemplo en los pacientes de hemodiálisis, por ejemplo provocada por las estenosis de flujo hacia afuera en la circulación venosa. La hiperplasia de la neointima venosa caracterizada por estenosis y la posterior trombosis, representa la abrumadora mayor parte de patología que da como resultado falla del injerto de diálisis. Se encontró que la morbilidad relacionada con el acceso vascular representa aproximadamente el 23 por ciento de todas las estancias hospitalarias para los pacientes con enfermedad renal avanzada, y contribuye con tanto como la mitad de todos los costos de hospitalización para tales pacientes. Adicionalmente, la disfunción del acceso vascular en los pacientes de quimioterapia generalmente se provoca por las estenosis de flujo hacia afuera en la circulación venosa, y da como resultado una capacidad disminuida para administrar medicamentos a los pacientes con cáncer. Con frecuencia, las estenosis de flujo hacia afuera son tan graves que requieren intervención. Adicionalmente, la disfunción del acceso vascular en los pacientes con nutrición parenteral total (TPN) en general se provoca por las estenosis de flujo hacia afuera en la circulación venosa, y da como resultado una capacidad reducida para cuidar a estos pacientes.

Hasta el presente momento, no ha habido ningún tratamiento eficaz para la prevención o la reducción de la disfunción del acceso vascular que acompaña a la inserción o reparación de una derivación, fístula, o catéter internamente alojado, tal como un catéter de orificio grande, en una vena en un mamífero, en particular en un paciente humano.

Se ha encontrado que las endoprótesis son útiles en lugar de, o junto con, la angioplastia para reducir el nuevo estrechamiento de una arteria que se produce después de la angioplastia de globo o de otros procedimientos que usan catéteres. Las endoprótesis ayudan a restablecer el flujo sanguíneo normal, y mantienen una arteria abierta después de la intervención con el catéter de globo; sin embargo, la restenosis (re-cierre) también es un problema con el procedimiento de la endoprótesis. La reoclusión en seguida de la endoprótesis puede deberse tanto a la formación de lesión restenótica dentro de los límites de la endoprótesis, como a la remodelación constrictiva tanto en el margen proximal como distal del dispositivo o sistema de administración local, por ejemplo la endoprótesis.

Recientemente, se han propuesto endoprótesis que se recubren con fármacos que se liberan lentamente y ayudan a evitar que se vuelva a cerrar el vaso. Sin embargo, los principales obstáculos asociados con las endoprótesis recubiertas con fármaco son la biodegradabilidad del polímero en la que puede incorporarse el fármaco, y la biocompatibilidad de las superficies de los dispositivos médicos. Además, para el éxito a largo plazo del procedimiento, son importantes las propiedades mecánicas del polímero.

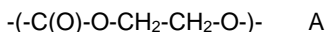
Por consiguiente, continúa existiendo una necesidad de un tratamiento y sistemas de administración de fármacos eficaces para el procedimiento de revascularización, por ejemplo, para prevenir o tratar el engrosamiento de la íntima o la restenosis que se produce después de la lesión, por ejemplo lesión vascular, incluyendo, por ejemplo, lesión quirúrgica, por ejemplo lesión inducida por revascularización, por ejemplo también en el corazón o en otros injertos, para un procedimiento de estabilización de las placas vulnerables, o para la prevención o el tratamiento de disfunciones del acceso vascular.

De acuerdo con la presente invención, ahora se ha encontrado de una manera sorprendente, que puede obtenerse un dispositivo médico superior que puede implantarse en un cuerpo humano o animal mediante el recubrimiento del dispositivo con un polímero biodegradable, que comprende unidades de carbonato de etileno de la fórmula $-(C(O)-O-CH_2-CH_2-O)-$, que tienen un contenido de carbonato en carbonato de etileno del 70 al 100 por ciento molar, una viscosidad intrínseca de 0,4 a 4,0 dl/g medida en cloroformo a 20°C a una concentración de 1 g/dl, y una temperatura de transición vítrea de 5°C a 50°C, por ejemplo de 15°C a 50°C, degradable mediante erosión superficial, que está regulada por un mecanismo no hidrolítico. El polímero usado para recubrir el dispositivo de la invención se denomina a continuación en el presente documento como el polímero de la invención. Muestra propiedades superiores de biocompatibilidad, biodegradabilidad y mecánicas, por ejemplo propiedades elásticas-duras, por ejemplo viscoelasticidad, así como características de liberación superiores de un agente farmacológicamente activo incorporado, por ejemplo disuelto, dispersado, o suspendido, en el polímero. Según la invención, se ha encontrado que esta combinación única de propiedades puede aprovecharse para mejorar el éxito a largo plazo de los procedimientos, por ejemplo de los procedimientos de implante de endoprótesis u otros procedimientos de injerto, tal como se describió anteriormente en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el significado de los términos "polímero de la invención", "matriz polimérica de la invención", "polímero usado según la invención", "poli-(carbonato de etileno) (PEC)", "(co)-polímero", o en algunos casos "(co)-polímero usado en la invención" o "(co)-polímero usado en el dispositivo de la invención", debe entenderse como equivalente.

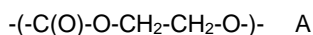
Por "biocompatible" se entiende un material que no provoca, o que provoca una reacción negativa mínima del tejido, incluyendo, por ejemplo, formación de trombo y/o inflamación.

De acuerdo con el hallazgo particular de la presente invención, se proporciona un dispositivo según la reivindicación 1 que comprende un polímero biodegradable, que comprende unidades de carbonato de etileno de la fórmula A:



que tienen un contenido en carbonato de etileno del 70 al 100% molar, una viscosidad intrínseca de 0,4 a 4,0 dl/g medida en cloroformo a 20°C a una concentración de 1 g/dl, y una temperatura de transición vítrea de 5°C a 50°C, por ejemplo de 15°C a 50°C, degradable mediante erosión superficial, que está regulada por un mecanismo no hidrolítico, referido posteriormente en la presente como un dispositivo de la invención.

En una realización adicional de la invención, se proporciona el uso de un polímero biodegradable que comprende unidades de carbonato de etileno de la fórmula A:



que tienen un contenido en carbonato de etileno del 70 al 100% molar, una viscosidad intrínseca de 0,4 a 4,0 dl/g medida en cloroformo a 20°C a una concentración de 1 g/dl, y una temperatura de transición vítrea de 5°C a 50°C, por ejemplo de 15°C a 50°C, degradable mediante erosión superficial, que está regulada por un mecanismo no

hidrolítico, para el recubrimiento de un dispositivo, por ejemplo un dispositivo médico que puede implantarse en un cuerpo humano o animal, denominado a continuación en el presente documento como el uso de la invención.

5 El dispositivo médico puede elegirse a partir de catéteres, alambres de guía, globos, filtros, injertos vasculares, conectores de injertos, tuberías, implantes, suturas, grapas quirúrgicas, injertos de endoprótesis cubierta y endoprótesis. Preferiblemente, el dispositivo médico es una endoprótesis.

La endoprótesis según la invención, puede ser cualquier endoprótesis, incluyendo una endoprótesis de auto-expansión, o una endoprótesis que puede expandirse radialmente inflando un globo, o que puede expandirse mediante un miembro de expansión, o una endoprótesis que se expande mediante el uso de radiofrecuencia que proporciona calor para hacer que la endoprótesis cambie su tamaño.

10 Las endoprótesis pueden usarse comúnmente como una estructura tubular que se deja dentro del lumen de un conducto o vaso para mitigar una obstrucción. Pueden insertarse en el lumen del conducto en una forma no expandida, y luego se expanden de una manera autónoma (endoprótesis de auto-expansión), o con la ayuda de un segundo dispositivo *in situ*, por ejemplo un globo de angioplastia montado en catéter que se infla adentro del vaso con estenosis o del pasaje corporal con el fin de alterar las obstrucciones asociadas con los componentes de la
15 pared del vaso, y con el fin de obtener un lumen ampliado. Alternativamente, pueden usarse endoprótesis que se deforman fácilmente a una temperatura más baja para insertarse en los tubos huecos: después de desplegarse en el sitio, estas endoprótesis recuperan su forma original y ejercen una fuerza de retención suave y retentiva sobre la pared interna de los tubos huecos, por ejemplo del esófago o de la traquea.

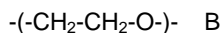
20 Puede usarse cualquier endoprótesis comercialmente disponible, por ejemplo JOSTENT® Flex, JOMED, JOSTENT® SelfX, JOSTENT® Peripheral, JOSTENT® Renal, Biodivysion™ (Biocompatibles Ltd., R.U.), BX high velocity Stainless Steel L316™ (Cordis, Johnson & Johnson Co., EE.UU.), NIR Primo Stainless Steel 316L™, NIRoyal Stainless Steel 316L™ (recubierto con una capa de 7 μ de chapa de oro), Radius self-expanding Nitinol™ stent (Medinol, Scimed, Boston Scientific Co., EE.UU.), S6™ y S7™ (AVE, Metronic, EE.UU.), Multilink DuettMR y UltraMR (ACS, Guidant S. A., Bélgica).

25 La superficie exterior del dispositivo puede consistir en metal, por ejemplo oro, plata, platino, acero inoxidable, níquel, titanio, y aleaciones biocompatibles de los mismos, o un polímero orgánico o inorgánico biodegradable y/o biocompatible, por ejemplo fibrina, politetrafluoroetileno (PTFE), poli-p-xilileno (PPX), silicona, caucho de silicona, nailon, y/o poli(tereftalato de etileno) (Dacron), o de metal previamente cubierto con uno o más polímeros orgánicos o inorgánicos biodegradables y/o biocompatibles, por ejemplo, previamente cubierto con PPX.

30 El polímero usado en el dispositivo de la invención, y su procedimiento de fabricación, se dan a conocer en el documento WO 95/06077.

35 El contenido en carbonato de etileno del polímero usado según la invención es del 70 al 100% molar, particularmente del 80-100%, preferiblemente del 90-99,9%, tal como del 94-99,9%. La viscosidad intrínseca del (co)-polímero es de 0,4 a 4,0 dl/g, medida en cloroformo a 20°C, y a una concentración de 1 g/dl en cloroformo de 0,4 a 3,0 dl/g. Su temperatura de transición vítrea es de 5°C a 50°C, por ejemplo de 15°C o 18°C a 50°C.

Como consecuencia de su método de producción, los (co)-polímeros contienen, en la mayoría de los casos como una co-unidad, la unidad de óxido de etileno de la fórmula B:

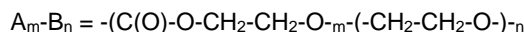


40 En los (co)-polímeros usados en la invención, si se exponen a un medio acuoso, por ejemplo una solución salina tamponada con fosfato de pH 7,4, prácticamente no se transportará medio alguno hasta su parte en volumen. Por consiguiente, no se producirá erosión en volumen, y se mantendrá constante la masa polimérica restante (100%). Su fármaco incrustado, si es sensible a la humedad, permanece estable.

45 El (co)-polímero usado en la invención se produce mediante la co-polimerización de óxido de etileno y CO₂ en una razón molar de 1:4 a 1:5, bajo la influencia de un catalizador. En el alcance de esta reacción, es posible la introducción de unidades de óxido de etileno en el (co)-polímero, si se hacen reaccionar dos moléculas de epóxido entre si sin la intervención de una molécula de CO₂, es decir, si un producto intermedio de anión oxi ataca a otra molécula de óxido de etileno antes de carboxilarse mediante el CO₂. Por tanto, es probable que el (co)-polímero contenga varias unidades de óxido de etileno.

El (co)-polímero usado en la invención, si contiene unidades de óxido de etileno, tiene una distribución aleatoria de

unidades de carbonato de etileno y óxido de etileno según la fórmula de suma:



en la que:

$$\frac{m}{n+m} \times 100 = 70 \text{ a } 100.$$

- 5 En el procedimiento, se reduce considerablemente el contenido en unidad de óxido de etileno, y por tanto, el contenido en funciones de éter, que retrasa o inhibe la velocidad de biodegradación del (co)-polímero, mediante la especificación de las condiciones de reacción, tales como la razón molar descrita de los componentes de reacción, la temperatura de reacción, y además, mediante la elección de un catalizador apropiado, por ejemplo tal preparado a partir de $Zn(C_2H_5)_2$ y agua o acetona o un di o trifenol, por ejemplo floroglucina, en una razón molar de 0,9:1 a 1:0,9
- 10 o de 2:1 a 1:2, respectivamente, o de manera preferible preparado a partir de $Zn(C_2H_5)_2$ y un diol, en especial etilenglicol, en una razón molar de 0,9:1 a 1:0,9.

- 15 El procedimiento preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente o en un sistema de agente dispersante de un disolvente orgánico, por ejemplo dioxano y CO_2 . El CO_2 preferiblemente se aplica en una forma líquida, y está presente en un exceso. La presión preferiblemente es de 20 a 70 bar, y la temperatura es preferiblemente de $10^\circ C$ a $80^\circ C$, en especial de $20^\circ C$ a $70^\circ C$.

Los polímeros así obtenidos comprenden normalmente menos del 15% de funciones de éter, preferiblemente menos del 10%, en particular menos del 5%, por ejemplo menos del 3%. Los poli(carbonatos de etileno), si se preparan usando el catalizador a partir de etilenglicol o acetona y dietil-zinc, presentan bajas polidispersidades (PM/Mn), normalmente menores de 5, tal como menores de 2,5.

- 20 Según el procedimiento anterior, el catalizador o una parte del mismo se considera que es el iniciador de cadena para la (co)-polimerización. Cuando se termina la reacción y se completa la cadena, su grupo terminal final es un grupo hidroxilo. El sitio opuesto de la cadena, en el que se inició la cadena, puede ocuparse por el grupo catalizador o un fragmento del mismo. Si el catalizador se prepara a partir de etilenglicol y dietilzinc, o agua y dietilzinc, se supone que ambos extremos de una cadena polimérica son idénticos. Sin embargo, si el catalizador se prepara a partir de un di o trifenol y dietilzinc, se incorporará el grupo aromático en el extremo de una cadena, donde inicia la
- 25 cadena, mientras que el otro extremo de la cadena será un grupo hidroxilo. Se mostró que el poli(carbonato de etileno), si está bloqueado uno de sus grupos terminales, por ejemplo mediante un iniciador aromático tal como floroglucina, tiene una biodegradación más lenta. Alternativamente, también se puede considerar una derivación posterior de un grupo hidroxilo terminal, por ejemplo mediante esterificación, para bloquear los grupos hidroxilo
- 30 terminales, y para controlar la biodegradación de los poli(carbonatos de etileno) usados en la invención. Los grupos éster terminales adecuados son grupos éster biocompatibles, como grupos éster de ácido graso (C_{1-48}), preferiblemente grupos éster de ácido graso (C_{1-30}), en especial (C_{1-18}), por ejemplo los grupos éster de ácido acético y ácido esteárico, o un grupo éster de ácido carbónico, por ejemplo el grupo carbonato de etileno, o el grupo éster pamoico, o un grupo éster de ácido láctico o glicólico, o poliláctico o poliglicólico, o poli-láctico-co-glicólico.

- 35 Los poli(carbonatos de etileno) usados en la invención, son estables durante varias horas en agua destilada o desmineralizada caliente ($90^\circ C$ - $100^\circ C$). Se observa un aumento significativo de la temperatura de transición vítrea después de exponerse a agua bidestilada en ebullición durante 5 horas, por ejemplo hasta por encima de $18^\circ C$, por ejemplo a $28^\circ C$. Mediante la realización de esta etapa de purificación, se obtiene una pureza más alta del polímero, y un polímero mejor procesable.

- 40 La parte de poli-(carbonato de etileno) de los (co)-polímeros usados en la invención, no puede hidrolizarse, es decir, durante cuando menos un mes, mediante las enzimas hidrolíticas en condiciones fisiológicas, o mediante agua a un pH de 12 y $37^\circ C$.

- 45 Sin embargo, se ha encontrado que los (co)-polímeros usados en la invención, se degradan *in vivo* e *in vitro* mediante la erosión superficial bajo la influencia del anión del radical de superóxido O_2^- . Los aniones de radical de superóxido O_2^- se generan en las células inflamatorias, tales como aquéllas que pueden producirse durante el proceso de restenosis. Por consiguiente, cuando se incorpora un fármaco en el polímero de la invención, puede aumentar la velocidad de liberación del fármaco en caso de los procesos de restenosis, y puede hacerse más lenta en el caso de índices reducidos de restenosis. El polímero de la invención puede servir como un recubrimiento de elución de fármaco "a demanda", por ejemplo matriz, que libera un fármaco incorporado a un sitio de implante

inflamado, por ejemplo mediante su contacto con los macrófagos.

La velocidad de degradación de los (co)-polímeros de la invención puede ajustarse dentro de amplios límites, dependiendo de su peso molecular, de su contenido en óxido de etileno, de la identidad de los grupos terminales, por ejemplo los grupos éster biocompatibles, y de la presencia de los eliminadores del radical O_2^- , por ejemplo vitamina C, y puede durar entre 5 días y 6 meses o más, por ejemplo hasta 1 año. Puede incrustarse un eliminador de radicales en el (co)-polímero como un aditivo.

A medida que el polímero usado en la invención se degrada mediante la erosión superficial, puede ajustarse la degradación global de la masa polimérica mediante la cantidad de polímero implantado y la superficie específica con respecto a razón en volumen del implante.

El peso molecular (PM) de los (co)-polímeros de la invención es desde 80.000, preferiblemente desde 100.000, en particular desde 200.000 hasta 2.000.000 de Dalton, determinado mediante cromatografía de permeación de gel con cloruro de metileno como el eluyente, y poliestireno como la referencia.

El (co)-polímero usado en el dispositivo de la invención puede usarse solo o en combinación con otro polímero adecuado para recubrir un dispositivo médico, por ejemplo una endoprótesis, que puede implantarse en un cuerpo humano o animal. Los polímeros adecuados para su uso en combinación con el polímero usado en el dispositivo de la invención pueden ser uno o más de los siguientes: materiales hidrófilos, hidrófobos o biocompatibles biodegradables, por ejemplo poli(ácidos carboxílicos); polímeros celulósicos; almidón; colágeno; ácido hialurónico; gelatina; poliésteres o co-poliésteres basados en lactona, por ejemplo polilactida; poliglicolida; polilactida-glicolida; policaprolactona; policaprolactonaglicólido; poli(butirato de hidroxilo); poli(valerato de hidroxilo); polihidroxi-(butirato-co-valerato); poli-glicólido-co-carbonato de trimetileno; poli-(diaxanona); poli-orto-ésteres; poli-anhídridos; poli-aminoácidos; poli-sacáridos; poli-fosfoésteres; poli-fosfoéster-uretano; poli-ciano-acrilatos; poli-fosfazenos; copolímeros de poli-(éter-éster), por ejemplo PEO-PLLA, fibrina; fibrinógeno; o mezclas de los mismos; y materiales no degradantes biocompatibles, por ejemplo poli-p-xilileno (PPX), poli-uretano; poli-olefinas; poli-ésteres; poli-amidas; poli-caprolactama; poli-imida; poli-cloruro de vinilo; polivinil metil éter; poli(alcohol vinílico) o copolímeros de alcohol vinílico/olefina, por ejemplo copolímeros de alcohol vinílico/etileno; poliacrilonitrilo; copolímeros de poli-estireno de monómeros de vinilo con olefinas, por ejemplo copolímeros de estireno-acrilonitrilo, copolímeros de etileno-metacrilato de metilo; poli-dimetil-siloxano; poli-(etileno-acetato de vinilo); polímeros o copolímeros basados en acrilato, por ejemplo poli-metacrilato de butilo, poli-(metacrilato de hidroxietil-metilo); poli-vinil-pirrolidinona; polímeros fluorados tales como poli-tetrafluoro-etileno; ésteres de celulosa, por ejemplo acetato de celulosa, nitrato de celulosa, o propionato de celulosa. Por ejemplo, en un aspecto de la invención, la endoprótesis de metal puede recubrirse previamente con un polímero biocompatible no biodegradable, por ejemplo PPX, y luego se cubre con el polímero de poli(carbonato de etileno) de la invención.

Los (co)-polímeros usados en la invención convenientemente se combinan con agentes farmacológicamente activos. Por ejemplo, los agentes farmacológicamente activos pueden incorporarse en la matriz polimérica. Debido a que en condiciones *in vitro* e *in vivo* no se produce erosión en volumen, y el compuesto activo está protegido por el polímero, el compuesto activo se libera tan pronto como aparece en la superficie de la matriz debido a la erosión superficial de la matriz. Ventajosamente, el tamaño de la molécula del compuesto farmacológicamente activo no tiene influencia sobre su velocidad de liberación. Sin embargo, según la invención, se ha encontrado que, por ejemplo, pueden usarse diferentes tamaños de partículas para tener influencia sobre la velocidad de liberación hasta cierto grado.

En una serie de modalidades específicas o alternativas adicionales, la invención también proporciona un dispositivo tal como se describió anteriormente en el presente documento que comprende además un agente farmacológicamente activo incorporado, por ejemplo disuelto, dispersado o suspendido, en el polímero.

En un aspecto, la invención proporciona el uso del dispositivo de la invención para la administración controlada, por ejemplo sostenida, del agente farmacológicamente activo, por ejemplo de suficiente actividad farmacológica, en o cerca de las superficies recubiertas del dispositivo.

Todavía en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispositivo tal como se describió anteriormente en el presente documento, en forma de endoprótesis de elución de fármaco.

El término "liberación sostenida" o "liberación controlada", tal como se usa en el presente documento, significa que el (co)-polímero usado libera no más del 10, 20, 30, 40 ó 50% al 60, 70, 80 ó 90% en peso del agente farmacológicamente activo disuelto o dispersado en el mismo, en el plazo de 3 a 10, por ejemplo 7 días después de la implantación del dispositivo en un cuerpo humano o animal.

Todavía en un aspecto adicional, la invención proporciona el uso del (co)-polímero tal como se define en el presente documento, como una matriz para la liberación controlada de un agente farmacéuticamente activo a partir de un dispositivo, por ejemplo un dispositivo médico que puede implantarse en un cuerpo humano o animal, por ejemplo una endoprótesis.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “agente farmacológicamente activo” comprende cualquier sustancia que puede producir una respuesta fisiológica cuando se administra a un organismo vivo. Tal sustancia debe administrarse en una “cantidad terapéuticamente eficaz”.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad o concentración que sea eficaz para reducir, eliminar, tratar, prevenir o controlar los síntomas de una enfermedad o estado que afecta a un mamífero. El término “controlar” pretende referirse a todos los procesos en los que puede haber un alentamiento, interrupción, detención o paro del progreso de las enfermedades y estados que afectan al mamífero. Sin embargo, “controlar” no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y estado, y se pretende que incluya el tratamiento profiláctico.

15 La cantidad terapéuticamente eficaz apropiada se conoce por un experto habitual en la técnica, debido a que la cantidad varía con el compuesto terapéutico que está usándose, y la indicación que está resolviéndose.

Tal como se usa en la presente, el significado de los términos “agente farmacéutico activo”, “principio activo”, “compuesto farmacológicamente activo”, “sustancia activa”, o “sustancia de fármaco”, debe entenderse como equivalente.

Según la invención, el agente farmacológicamente activo puede elegirse de al menos uno de:

- 20 a) un agente inmunosupresor, por ejemplo un inhibidor de calcineurina, por ejemplo una ciclosporina, por ejemplo ciclosporina A, ISA tx 247 o FK506,

25 b) un agonista del receptor de EDG que tiene propiedades consumidoras de linfocitos, por ejemplo FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el clorhidrato), o un análogo, tal como se describe en el documento WO96/06068 ó 98/45249, por ejemplo 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-fenil-pentil)-fenil]-etil}-propano-1,3-diol o 2-amino-4-(4-heptiloxi-fenil)-2-metil-butanol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable,

30 c) un agente antiinflamatorio, por ejemplo un esteroide, por ejemplo un corticosteroide, por ejemplo dexametasona o prednisona, un AINE, por ejemplo un inhibidor de ciclooxigenasa, por ejemplo un inhibidor de cox-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, etoricoxib o valdecoxib, una ascomicina, por ejemplo ASM981 (o pimecrolimus), un inhibidor de citoquina, por ejemplo un inhibidor de linfocina, por ejemplo un inhibidor de IL-1, IL-2 o -6, por ejemplo pralnacasán o anaquinra, o un inhibidor de factor de necrosis tumoral, por ejemplo etanercept, o un inhibidor de quimiocina;

d) un agente antitrombótico o anticoagulante, por ejemplo heparina, o un inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa, por ejemplo abciximab, eptifibatida o tirofibrano;

35 e) un agente antiproliferativo, por ejemplo un agente estabilizante o desestabilizante de microtúbulos, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo taxol, paclitaxel, o docetaxel, alcaloides de la vinca, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina y vinorelbina, discodermolidas o epotilonas o un derivado de las mismas, por ejemplo epotilona B o un derivado de la misma; un inhibidor de proteína tirosina cinasa, por ejemplo proteína cinasa C, o un inhibidor de cinasa PI(3), por ejemplo estaurosporina y moléculas pequeñas relacionadas, por ejemplo UCN-01, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina, limfosina, midostaurina, CGP52421, RO318220, RO320432, GO 6976, Isis 3521, LY333531, LY379196, SU5416, SU6668, AG1296, etc. La midostaurina es un derivado del alcaloide que se produce de manera natural estaurosporina, con el nombre químico (N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-di-indolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]-pirrolo-[3,4-j][1,7]-benzo-diazonin-11-il]-N-metil-benzamida), y se ha descrito específicamente en la patente europea n.º 0.296.110, así como en la patente estadounidense n.º 5.093.330, y en la patente japonesa n.º 2.708.047. La midostaurina se identificó originalmente como un inhibidor de la proteína cinasa C (PKC) (Meyer T. Regenass U, Fabbro D. y colaboradores: Int. J. Cancer 43:851-856, 1989);

un compuesto o anticuerpo que inhibe el receptor tirosina cinasa de PDGF, o un compuesto que se une al PDGF, o reduce la expresión del receptor de PDGF, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, CT52923, RP-1776, GFB-111, una pirrolo-[3,4-c]-beta-carbolina-diona, etc.;

50 un compuesto o anticuerpo que inhibe el receptor tirosina cinasa de EGF, o un compuesto que se une al EGF, o que

5 reduce la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3, y ErbB4, o que se une al EGF o a ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular aquéllos compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en el documento WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejemplo 39, o en los documentos EP 0.564.409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0.566.226; EP 0.787.722; EP 0.837.063; US 5.747.498; WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, y en especial el documento WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), el documento WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839, Iressa), y documento WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (Herpetin®), cetuximab, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, ácido retinoico, alfa, gamma o delta-tocoferol, o alfa, gamma o delta-tocotrienol, o los compuestos que afectan a GRB2, IMC-C225; o

10 un compuesto o anticuerpo que inhibe el receptor de tirosina cinasa de VEGF, o un receptor de VEGF, o un compuesto que se une a VEGF, por ejemplo proteínas, moléculas pequeñas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la el documento WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo el succinato, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 00/37502, WO 94/10202, y EP 0.769.947, los descritos por M. Prewett y colaboradores en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan y colaboradores en Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., vol. 93, págs. 14765-14770, diciembre de 1996, por Z. Zhu y colaboradores en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, por J. Mordenti y colaboradores en Toxicologic Pathology, vol. 27, n.º 1, páginas 14-21, 1999, AngiostatinTM, descrita por M. S. O'Reilly y colaboradores, Cell 79, 1994, 315-328, EndostatinTM, descrita por M. S. O'Reilly y colaboradores, Cell 88, 1997, 277-285, amidas del ácido antranílico, ZD4190; ZD6474, SU5416, SU6668 o anticuerpos anti-VEGF, o anticuerpos del receptor de anti-VEGF, por ejemplo RhuMab;

f) una estatina, por ejemplo que tiene actividad inhibidora de la HMG-CoA-reductasa, por ejemplo fluvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, pitavastatina, rosuvastatina o nivastatina;

25 g) un compuesto, proteína, factor de crecimiento o compuesto que estimula la producción del factor de crecimiento, que mejora el re-crecimiento endotelial del endotelio luminal, por ejemplo FGF, IGF;

h) un inhibidor de metaloproteinasas de matriz, por ejemplo batimistato, marimistato, trocade, CGS 27023, RS 130830 o AG3340;

k) un modulador (es decir, antagonistas o agonistas) de cinasas, por ejemplo JNK, ERK1/2, MAPK o STAT;

30 l) un compuesto estimulante de la liberación de (NO), o un donador de NO, por ejemplo diolatos de diazenio, S-nitrosotioles, oxatriazoles mesoiónicos, isosorbida o una combinación de la misma, por ejemplo mononitrato y/o dinitrato;

35 m) un análogo de somatostatina, por ejemplo octeotrida, lanreotida, vapreotida o un ciclohexapéptido que tiene propiedades agonistas de somatostatina, por ejemplo ciclo-[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O)-Pro-Phg-DTrp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe]; o un análogo de GH modificado, químicamente enlazado con PEG, por ejemplo Pegvisomant;

40 n) un inhibidor de sintetasa de aldosterona o un bloqueador del receptor de aldosterona, por ejemplo eplerenona, o un compuesto que inhibe el sistema de renina-angiotensina, por ejemplo un inhibidor de renina, por ejemplo SPP100, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, benacepril, quinapril, ramipril, imidapril, perindopril erbumina, trandolapril o moexiprilo, o un bloqueador del receptor de la enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo losartán, irbesartán, candesartán, cilexetilo, valsartán u olmesartán medoxomilo;

o) ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo micofenolato de sodio, o un profármaco del mismo, por ejemplo micofenolato-mofetil;

45 p) un derivado de rapamicina. La rapamicina es un antibiótico de macrólido conocido producido por *Streptomyces hygroscopicus*, que inhibe mTOR. Por el derivado de rapamicina que tiene propiedades inhibitoras de mTOR se entiende una rapamicina sustituida, por ejemplo una rapamicina 40-sustituida o una rapamicina 16-sustituida, o una rapamicina 32-hidrogenada. Los derivados de rapamicina representativos son, por ejemplo, 32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-desoxorapamicina, 16-pent-iniloxi-32(S o R)-dihidrorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S o R)-dihidro-40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, 40-[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-2-metil-propanoato]-rapamicina (también denominada CC1779), o 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (también denominada como ABT578). Un compuesto preferido es, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina dada a conocer en el ejemplo 8 del documento WO 94/09010 o 32-desoxorapamicina o 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-rapamicina, tal como se dan a conocer en el documento WO

96/41807. Los derivados de rapamicina también pueden incluir los denominados rapálogos, por ejemplo tal como se dan a conocer en los documentos WO 98/02441 y WO01/14387, por ejemplo AP23573;

q) un antibiótico.

5 La lista anterior comprende además las sales farmacéuticamente aceptables, los correspondientes racematos, diaestereoisómeros, enantiómeros, tautómeros, así como las correspondientes modificaciones de cristal de los compuestos dados a conocer anteriormente, cuando están presentes, por ejemplo solvatos, hidratos y polimorfos. Además están comprendidos los metabolitos y los conjugados de fármacos.

10 Por anticuerpo se entiende anticuerpos monoclonales, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y los fragmentos de anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada.

15 Los agentes farmacológicamente activos preferidos según la invención se eligen de al menos uno de un derivado de rapamicina que tiene propiedades inhibitoras de mTOR, o rapamicina, un agonista del receptor de EDG que tiene propiedades consumidoras de linfocitos, un inhibidor de cox-2, pimecrolimus, un inhibidor de citoquina, un inhibidor de quimiocina, un agente antiproliferativo, una estatina, una proteína, un factor de crecimiento o un compuesto estimulante de la producción de factor de crecimiento que mejore el re-crecimiento endotelial del endotelio luminal, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, un análogo de somatostatina, un inhibidor de sintetasa de aldosterona, o un bloqueador del receptor de aldosterona, y un compuesto que inhiba al sistema de renina-angiotensina. Más preferiblemente, pueden usarse agentes farmacológicamente activos seleccionados de un inhibidor de calcineurina, ácido micofenólico, rapamicina y midostaurina, o una sal de los mismos o un profármaco de los mismos.

20 Cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, solos o en combinación, o cualquier otro compuesto útil en el tratamiento o en la prevención de la proliferación y engrosamiento de la neointima, restenosis y/u oclusión vascular tras la lesión vascular, disfunción de acceso vascular, o para promover la cicatrización del tejido puede usarse para la incorporación en el polímero usado en el dispositivo de la invención.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un dispositivo recubierto con un (co)-polímero tal como se define en el presente documento que comprende un agente farmacológicamente activo tal como se describió anteriormente, que muestra una erosión superficial no hidrolítica, en especial con una correlación lineal, en especial lineal de 1:1, de la liberación del compuesto activo y de la degradación no hidrolítica de la masa (co)-polimérica, y la protección del compuesto activo en la matriz (co)-polimérica.

30 La composición que comprende al (co)-polímero y el agente farmacológicamente activo, puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo tensoactivos iónicos o no iónicos, adhesivos, estabilizantes, antioxidantes, lubricantes y/o reguladores del pH. Se apreciará que tales componentes adicionales se conocen bien en la técnica.

35 El agente farmacológicamente activo puede estar presente en una concentración del 0,01 al 99% en peso (% en peso). La dosificación típica del agente farmacológicamente activo varía dentro de un amplio rango, y depende de diferentes factores, tales como los requisitos particulares de cada individuo receptor, el agente activo usado, la circunstancia bajo la cual se aplique, y el dispositivo médico particular usado. La dosificación está en general dentro del intervalo de 0,001 a 100 mg/kg, por ejemplo de 0,001 a 10 miligramos/kilogramo de peso corporal; sin embargo, ciertas circunstancias pueden requerir otros intervalos.

40 La administración local según la presente invención permite alta concentración del/ de los fármaco(s) en el sitio de la enfermedad, con una baja concentración de compuesto circulante. La cantidad de fármaco(s) usado(s) para las aplicaciones de administración local variará dependiendo de los compuestos usados, del estado que va a tratarse, y del efecto deseado. Para los propósitos de la invención, se administrará una cantidad terapéuticamente eficaz; por ejemplo, el dispositivo o sistema de administración de fármaco se configura para liberar el agente activo y/o el co-agente activo a una velocidad de 0,001 a 800 µg/día, preferiblemente de 0,001 a 200 µg/día. Una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad suficiente para inhibir la proliferación celular, y que da como resultado la prevención y el tratamiento del estado de enfermedad. Específicamente, para la prevención o el tratamiento de problemas vasculares, por ejemplo después de la revascularización, o el tratamiento antitumoral, la administración local puede requerir menos compuesto que la administración sistémica.

50 Un período de tratamiento contemplado para su uso en la presente invención puede ser de desde aproximadamente 14 hasta aproximadamente 85 días, por ejemplo de aproximadamente 28, 50 ó 70 días, en asociación con la inserción o reparación de una endoprótesis, una derivación, fístula, o catéter internamente alojado. La endoprótesis puede permanecer durante toda la vida en su lugar. El polímero puede desaparecer debido a la degradación.

5 La capa polimérica recubierta sobre el dispositivo puede tener un espesor en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 a 1.000 micras, por ejemplo al menos aproximadamente 0,5 micras, por ejemplo hasta 20 micras, por ejemplo de aproximadamente 1 a 1,000 micras. En un aspecto de la invención, el espesor de la capa polimérica puede usarse convenientemente para tener influencia sobre la duración de liberación del agente farmacológicamente activo. La cantidad total de fármaco liberado por el tiempo puede ser influenciada por la carga del fármaco y la superficie polimérica.

Se proporciona además un uso para prevenir, tratar, reducir o estabilizar:

- (i) la proliferación y migración de células de músculo liso en los tubos huecos, por ejemplo un dispositivo basado en catéter, o una mayor proliferación celular, o una apoptosis disminuida, o un aumento en el depósito de matriz;
- 10 (ii) el engrosamiento de la íntima en las paredes de los vasos, por ejemplo remodelación, remodelación hipertrófica, depósito de matriz, depósito de fibrina, crecimiento de la neoíntima, estenosis, restenosis, por ejemplo tras la revascularización o neovascularización, y/o inflamación y/o trombosis;
- (iii) trastornos inflamatorios, por ejemplo inflamación inducida por células T, en los tubos huecos;
- (iv) la estabilización de las placas vulnerables en los vasos sanguíneos;
- 15 (v) restenosis, por ejemplo en los pacientes diabéticos o hipertensos;
- (vi) la disfunción del acceso vascular, por ejemplo en los pacientes de diálisis, por ejemplo hemodiálisis;
- (vii) aneurismas arteriales o venosos;
- (viii) la hiperplasia en anastomosis;
- (ix) anastomosis de derivación arterial, por ejemplo aórtica;
- 20 (x) enfermedades infecciosas;

25 en un sujeto que lo necesita que comprende el uso, por ejemplo inserción o reparación, de un dispositivo, por ejemplo cualquier dispositivo basado en catéter, por ejemplo una derivación, fístula, o catéter internamente alojado, por ejemplo un catéter de orificio grande, dispositivo médico intraluminal, o dispositivo médico adventicial, por ejemplo en una vena o arteria, en la que el dispositivo se recubre con el polímero tal como se describió anteriormente en el presente documento, por ejemplo junto con uno o más componentes farmacológicamente activos, por ejemplo tal como se describió anteriormente en el presente documento.

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona un dispositivo o sistema de administración de fármaco que comprende un dispositivo médico adaptado para aplicación o administración local en los tubos huecos, por ejemplo un dispositivo de suministro basado en catéter, por ejemplo un derivador, fístula, o catéter internamente alojado, o un dispositivo médico intraluminal o fuera de los tubos huecos, tal como un implante o una vaina colocada dentro de la adventicia, recubierto con el polímero tal como se describe en el presente documento, y una dosificación terapéutica de un agente farmacológicamente activo incorporado en el polímero.

35 Un dispositivo o sistema de administración local de este tipo puede usarse para reducir las lesiones vasculares mencionadas en el presente documento, por ejemplo estenosis, restenosis, o restenosis en la endoprótesis, como un auxiliar para los procedimientos de revascularización, derivación, o injerto, llevados a cabo en cualquier localización vascular, incluyendo arterias coronarias, arterias carótidas, arterias renales, arterias periféricas, arterias cerebrales, o cualquier otra localización arterial o venosa, para reducir la estenosis anastómica o la hiperplasia, incluyendo, en el caso del acceso de diálisis arterial-venosa, o junto con cualquier otro procedimiento cardíaco o de trasplante, o intervenciones vasculares congénitas.

40 Todavía en un aspecto adicional, la invención proporciona un dispositivo recubierto con un polímero tal como se definió anteriormente en el presente documento.

La invención proporciona además el uso de un polímero biodegradable que comprende unidades de carbonato de etileno de la fórmula $-(C(O)-O-CH_2-CH_2-O)-$, que tienen un contenido en carbonato de etileno del 70 al 100% molar, una viscosidad intrínseca de 0,4 a 4,0 dl/g medida en cloroformo a 20°C a una concentración de 1 g/dl, y una

temperatura de transición vítrea de 5°C a 50°C, por ejemplo de 15°C a 50°C, degradable mediante erosión superficial que está regulada por un mecanismo no hidrolítico, opcionalmente junto con un agente farmacológicamente activo, para el recubrimiento de un dispositivo, por ejemplo un dispositivo médico, por ejemplo una endoprótesis, por ejemplo para usar en cualquier método tal como se define en (i) a (x).

5 Por ejemplo, el/los agente(s) farmacológicamente activo(s) puede(n) incorporarse en el polímero o en la matriz polimérica de la invención, por ejemplo pueden disolverse, dispersarse o suspenderse en una disolución del polímero, y pueden pulverizarse sobre la superficie externa de la endoprótesis. Puede prepararse una mezcla de fármaco(s) y el material polimérico en un disolvente o en una mezcla de disolventes, y puede aplicarse a las superficies de las endoprótesis también mediante recubrimiento por inmersión, recubrimiento con brocha, por ejemplo recubrimiento con brocha de aire, recubrimiento por impresión y/o por inmersión/centrifugación, permitiéndose a los disolventes evaporarse para dejar una película con los fármacos atrapados. Como los disolventes, por ejemplo, pueden utilizarse dicloro-metano o cloruro de metileno.

15 Se describe un proceso para la producción del dispositivo en el que el dispositivo se recubre previamente con un polímero, por ejemplo un polímero biocompatible y/o no biodegradable, y luego se recubre con el polímero que contiene el fármaco disuelto, dispersado o suspendido en el mismo.

20 El espesor del recubrimiento puede depender de factores tales como la viscosidad, por ejemplo la concentración del polímero, la naturaleza del disolvente, la velocidad de pulverización, por ejemplo como se conoce por un experto en la técnica. Con el fin de aumentar el espesor del recubrimiento, y con esto la duración de liberación del fármaco, pueden pulverizarse capas adicionales sobre la endoprótesis ya recubierta. Alternativamente, puede ajustarse la velocidad de pulverización y la velocidad de secado de tal manera que resulte un proceso de recubrimiento continuo.

25 La utilidad del dispositivo de la invención en el tratamiento, la prevención, la promoción o la estabilización de las condiciones descritas anteriormente en el presente documento, puede demostrarse en pruebas con animales o en ensayos clínicos convencionales, por ejemplo usando dosificaciones de los agentes farmacológicamente activos dentro del intervalo de 0,001 a 100 mg/kg, por ejemplo de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal. El efecto del dispositivo de la invención en el tratamiento o en la prevención de la proliferación y engrosamiento de la neointima, restenosis y/u oclusión vascular tras la lesión vascular, o para promover la cicatrización del tejido, puede monitorizarse mediante cualquiera de los métodos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo la reducción en el grado de la formación de lesión restenótica comparándose con el tratamiento con placebo, por ejemplo la reducción en el grosor de la neointima promedio, la reducción en el área de la neointima, y el porcentaje de reducción de estenosis arterial, la cicatrización de la (neo)íntima y endotelial, la supresión del crecimiento y la remodelación de la neointima dentro de la endoprótesis, por ejemplo remodelación hipertrófica, reducción en el depósito de fibrina.

Puede efectuarse una prueba con animales tal como sigue:

35 Se realiza un procedimiento combinado de angioplastia y endoprótesis en arterias ilíacas de conejo blanco Nueva Zelanda. Se realiza la lesión con globo en la arteria ilíaca inflando un globo de angioplastia de 3,0 x 9,0 mm en la parte media de la arteria, seguido por una "retirada" del catéter por la longitud de un globo. La lesión con globo se repite dos veces, y se despliega una endoprótesis de 3,0 x 12 mm recubierta según la invención, a 6 atm durante 30 segundos en la arteria ilíaca. Luego se realiza la lesión con globo y la colocación de la endoprótesis sobre la arteria ilíaca contralateral de la misma manera. Se lleva a cabo un angiograma posterior al despliegue de la endoprótesis.

40 Todos los animales reciben aspirina oral en 40 mg/día, diariamente, como una terapia antiplaquetaria, y se alimentan con el alimento para conejos convencional bajo en colesterol. Veintiocho días después del implante de la endoprótesis, los animales se anestesian y se sacrifican, y se perfunde el árbol arterial a 100 mmHg con disolución de Ringer lactatada durante varios minutos, y luego se perfunden con formalina al 10% a 100 mmHg durante 15 minutos. La sección vascular entre la aorta distal y las arterias femorales proximales se corta y se limpia del tejido periadventicial. La sección con la endoprótesis de la arteria se empotra en plástico, y se toman secciones de las partes proximal, media, y distal de cada endoprótesis. Todas las secciones se tiñen con hematoxilina-eosina y tintes de pentacromo Movat. Se realiza la planimetría computarizada para determinar el área de la lámina elástica interna (IEL), de la lámina elástica externa (EEL), y del lumen. Se mide la neointima y el grosor de la neointima tanto en como entre los sostenes de la endoprótesis. El área del vaso se mide como el área dentro de la lámina elástica externa. Los datos se expresan como la media \pm EEM. El análisis estadístico de los datos histológicos se realiza usando el análisis de varianza (ANOVA), debido al hecho de que se miden dos arterias con endoprótesis por animal, generándose una media por animal. Un $P < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

55 Los agentes farmacológicamente activos o las combinaciones de los agentes farmacológicamente activos preferidos para su uso en las pruebas con animales o en los ensayos clínicos convencionales, son los que tienen propiedades antiproliferativas, por ejemplo taxol, paclitaxel, docetaxel y epotilona, un inhibidor de tirosina cinasa, un inhibidor de receptora tirosina cinasa del VEGF, un inhibidor del receptor del VEGF, un compuesto que se une al VEGF, un

agente inhibidor de mTOR, por ejemplo derivados de rapamicina, por ejemplo 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, un compuesto que tiene propiedades antiinflamatorias, por ejemplo un esteroide, un inhibidor de ciclooxigenasa.

5 El polímero usado en el dispositivo de la invención es biodegradable, y muestra una liberación, tolerabilidad, biocompatibilidad y propiedades mecánicas superiores. Por ejemplo, el polímero de carbonato de etileno usado en el presente documento es extremadamente viscoelástico, por ejemplo puede estirarse hasta el 1.000%, por ejemplo del 500 al 1.000%, sin ruptura, dependiendo también del peso molecular del polímero. La liberación del fármaco desde el dispositivo, por ejemplo la endoprótesis, puede controlarse mediante la composición del recubrimiento, por ejemplo el proceso para fabricar el polímero, la cantidad y/o el tamaño de partículas del fármaco, así como la cantidad de radicales de superóxido presentes durante un proceso de restenosis. Debido a la degradación del polímero por la erosión superficial que está regulada por un mecanismo no hidrolítico, el compuesto activo está protegido por el polímero. El compuesto activo se liberará durante el procedimiento de degradación, y se protegerá completamente del entorno sanguíneo hasta que se erosione el polímero. Debido a la biocompatibilidad del polímero, no se producen o solamente se producen reacciones inflamatorias menores. Por consiguiente, el dispositivo de la invención muestra un mayor éxito a largo plazo del procedimiento empleando el dispositivo, por ejemplo el procedimiento de implante de endoprótesis. Preferiblemente, se inhibe o se reduce la proliferación o migración de células de músculo liso según la invención, inmediatamente proximales o distales al área localmente tratada o con el implante de la endoprótesis.

20 Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción anterior, puede usar la presente invención hasta su grado más completo. Por tanto, el siguiente ejemplo debe interpretarse meramente como ilustrativo, y no una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

En los siguientes ejemplos, se utiliza 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina (RAD), por ejemplo a una concentración de 0,05 a 25 mg/ml, como un fármaco (posteriormente en la presente el "compuesto I"), para la incorporación en el polímero de la invención. Pueden suspenderse otros fármacos, por ejemplo tal como se mencionó anteriormente en el presente documento, en la disolución polimérica.

25 **Ejemplo 1:** Se fabrica una endoprótesis de acero inoxidable médico 316LS, y se compone por una serie de anillos cilíndricamente alineados a lo largo de un eje longitudinal común. Cada anillo consiste en tres barras de conexión y seis elementos de expansión. La endoprótesis se monta previamente sobre un sistema de administración.

30 1,1 El compuesto I, opcionalmente junto con 2,6-ditercbutil-4-metil-fenol (0,01 mg/ml), se incorpora en una matriz polimérica basada en un polímero que comprende unidades de carbonato de etileno de la fórmula $-(C(O)-O-CH_2-CH_2-O)-$, que tiene un contenido de carbonato de etileno del 70 al 100% molar, una viscosidad intrínseca del 0,4 a 4,0 dl/g medida en cloroformo a 20°C a una concentración de 1 g/dl, y una temperatura de transición vítrea de 15°C a 50°C, degradable mediante erosión superficial, que está regulada por un mecanismo no hidrolítico (el polímero de la invención, PEC). La endoprótesis se recubre con esta matriz.

35 1,2 Se disuelven 1 g de PEC y 50 mg del compuesto I en 10 ml de cloruro de metileno. Se pulveriza esta disolución sobre la endoprótesis. Tras el secado usando un flujo de gas o vacío definido, queda sobre la endoprótesis una película de polímero/fármaco definida.

Pueden usarse otros métodos para recubrir la endoprótesis, por ejemplo inmersión, aplicación con brocha, impresión o recubrimiento por centrifugación.

40 **Ejemplo 2A:**

Se sintetiza el PEC según el procedimiento descrito anteriormente en el presente documento. Las endoprótesis se recubren con brocha de aire, con una disolución de PEC o poli-(D,L-ácido láctico-co-glicólico) (PLGA, RG502H Resomer 50:50), de Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Alemania), en diclorometano, formando una matriz polimérica que cubre la superficie externa dirigida a la pared del vaso de la endoprótesis.

45 Las endoprótesis recubiertas con PEC y PLGA se expanden utilizando un catéter de globo encerrado, y se examina la condición del recubrimiento después de la expansión mediante el microscopio de exploración de electrones (SEM), utilizando un microscopio Hitachi S-4100 (Hitachi, Alemania). La endoprótesis flexiblemente recubierto con PEC, muestra una superficie sin signos de desintegración (figura 1 (A, B)), mientras que la endoprótesis recubierto con PLGA muestra rupturas y grietas en partes de la endoprótesis altamente cargadas (figura 1 (C-F)). Estas rupturas y grietas pueden inducir una rápida restenosis.

Ejemplo 2B:

Las endoprótesis se recubren previamente de una forma completa con poli-p-xilileno (PPX), usando el método de depósito de vapor químico, tal como se describe en, por ejemplo, Gorham WF, J. Polym. Chem. 1966, 4(12):3027-39, antes de recubrirse con una disolución de PEC o PLGA.

Ejemplo 2C:

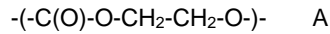
- 5 Se incorpora el compuesto I en la disolución de PEC o PLGA antes de formar una matriz polimérica que cubre la superficie externa de las endoprótesis.

Figura 1:

- 10 Micrografías de exploración de electrones de endoprótesis recubiertos con brocha de aire después de la dilatación del globo. Recubrimiento superficial de PEC liso sin signos de desintegración a amplificación 1.000x (A) y a 4.000x (partícula de polvo como auxiliar de enfoque) (B). Recubrimiento superficial de RG502H (PLGA) que muestra rupturas a una amplificación 900x (C), y grietas en partes de la endoprótesis altamente cargadas a una amplificación 800x (D), 6000x (E) y 7500x (F).

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo que tiene una superficie, teniendo la superficie un recubrimiento que comprende un polímero biodegradable que comprende unidades de carbonato de etileno de la fórmula A:



5 que tienen un contenido en carbonato de etileno del 70 al 100 por ciento molar, una viscosidad intrínseca de 0,4 a 4,0 dl/g medida en cloroformo a 20°C a una concentración de 1 g/dl, y una temperatura de transición vítrea de 5°C a 50°C, degradable mediante erosión superficial, que está regulada por un mecanismo no hidrolítico.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un agente farmacológicamente activo.

10 3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que el agente farmacológicamente activo se disuelve o se dispersa en el polímero.

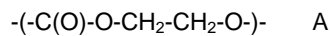
4. Dispositivo según la reivindicación 2 ó 3, que contiene un agente inmunosupresor o antiproliferativo como agente farmacológicamente activo.

5. Dispositivo según cualquier reivindicación anterior, en forma de una endoprótesis o catéter.

6. Dispositivo según la reivindicación 5, en forma de una endoprótesis de elución de fármaco.

15 7. Uso del dispositivo según cualquier reivindicación anterior, para la liberación controlada de un agente farmacológicamente activo.

8. Uso de un polímero biodegradable, que comprende unidades de carbonato de etileno de la fórmula A:



20 que tienen un contenido en carbonato de etileno del 70 al 100 por ciento molar, una viscosidad intrínseca de 0,4 a 4,0 dl/g medida en cloroformo a 20°C a una concentración de 1 g/dl, y una temperatura de transición vítrea de 5°C a 50°C, degradable mediante erosión superficial, que está regulada por un mecanismo no hidrolítico, para el recubrimiento de un dispositivo.

Figura 1

