

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 722**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08782457 .9**

96 Fecha de presentación: **28.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2182999**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54

Título **Recubrimiento bioabsorbible con hidrofobicidad ajustable**

30

Prioridad:

01.08.2007 US 888807

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

73

Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)
3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054-2807, US**

72

Inventor/es:

**KLEINER, LOTHAR, WALTER;
STANKUS, JOHN;
PHAM, NAM, D.;
NGO, MICHAEL, H.;
MASLANKA, BOZENA, ZOFIA;
HOSSAINY, SYED FAIYAZ, AHMED;
TROLLSAS, MIKAEL, O. y
TANG, YIWEN**

74

Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 392 722 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

Recubrimiento bioabsorbible con hidrofobicidad ajustable

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención está relacionada con los campos de la química orgánica, la ciencia de polímeros, la ciencia de los materiales y los dispositivos médicos. En particular, está relacionada con un dispositivo médico que tiene un recubrimiento bioabsorbible con una hidrofobicidad ajustable para tratar enfermedades vasculares.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) es un procedimiento común para tratar cardiopatías. Un problema asociado con la PTCA incluye la formación de colgajos de la íntima o revestimientos arteriales desgarrados que pueden plegarse y ocluir el conducto después de que se desinflen los globos. Además, durante varios meses después del procedimiento puede desarrollarse una trombosis y reestenosis de la arteria, lo que puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una operación de derivación quirúrgica. Para reducir la oclusión parcial o total de la arteria por el plegamiento del revestimiento arterial, y para reducir la posibilidad del desarrollo de trombosis y reestenosis, se implanta una endoprótesis vascular en la luz para mantener la permeabilidad vascular.

[0003] Las endoprótesis vasculares se usan, no sólo como una intervención mecánica, sino también como un vehículo para proporcionar una terapia biológica. Como intervención mecánica, las endoprótesis vasculares actúan como armazones que funcionan manteniendo físicamente abierta y, si se desea, ensanchando la pared de la vía. Puede conseguirse una terapia biológica medicando las endoprótesis vasculares. Las endoprótesis vasculares medicadas proporcionan la administración local de una sustancia terapéutica en el sitio deseado. La administración local produce menos efectos secundarios y consigue resultados más favorables.

[0004] Sin embargo, el uso de endoprótesis vasculares de liberación de fármacos (DES) ha dado como resultado un nuevo problema, la trombosis tardía de la endoprótesis vascular, la formación de coágulos sanguíneos mucho tiempo después de que la endoprótesis vascular esté en su lugar. Se dedujo que la formación de coágulos sanguíneos se debía muy probablemente a la cicatrización retardada que se postulaba que era un efecto secundario del uso de fármacos citostáticos.

[0005] El documento US 2006/0034888 describe un dispositivo médico que comprende un recubrimiento, que es un polímero que comprende al menos un bloque de poli(hidroxiácido) o poli(hidroxi-alcanoato), al menos un bloque de un polímero biológicamente compatible y un resto enlazador.

[0006] Otro defecto potencial del método anterior de medicación de endoprótesis vasculares es el control de la velocidad de liberación de un agente terapéutico. El agente activo puede liberarse de una endoprótesis vascular por difusión o por hinchamiento seguido de difusión y degradación o erosión.

[0007] La hidrofobicidad del polímero es crítica para la disolución del agente terapéutico. Los agentes terapéuticos usados comúnmente tienen una solubilidad limitada o reducida, planteando un grave obstáculo para la cinética de liberación del fármaco a partir de una endoprótesis vascular. Por lo tanto, existe la necesidad de maximizar la solubilidad de un agente terapéutico en el polímero y de optimizar la velocidad de liberación de un agente terapéutico.

[0008] Para abordar la situación anterior, pueden fabricarse endoprótesis vasculares a partir de materiales que sean biocompatibles, biodegradables y, si se desea, bioabsorbibles. El objetivo es que la endoprótesis vascular tenga un recubrimiento biocompatible que demuestre una gran seguridad con respecto a la trombosis de la endoprótesis vascular. De forma ideal, los recubrimientos de endoprótesis vasculares deberían disminuir preferentemente los índices de trombosis aguda y subaguda. El material de recubrimiento seleccionado no sólo debe tener propiedades mecánicas suficientes, sino también demostrar una integridad del recubrimiento excelente. El problema anterior se ha mejorado al menos parcialmente mediante el uso de materiales cada vez más biocompatibles y/o de un recubrimiento biocompatible.

[0009] Lo que se requiere es un dispositivo médico implantable que incluya un recubrimiento de polímero que maximice la solubilidad de un agente terapéutico en el polímero y optimice la velocidad de liberación de un agente terapéutico. Aunque esto sería particularmente útil con respecto a endoprótesis coronarias, también proporcionaría un beneficio importante a cualquier forma de dispositivos médicos implantables. Dichos dispositivos médicos implantables, para su uso como sistemas de administración de fármacos, también deberían demostrar propiedades mecánicas excelentes cuando se implantasen en un paciente. La presente invención proporciona dichos dispositivos médicos implantables.

65

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0010] Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención está relacionada con un dispositivo médico implantable, que comprende:

5

un cuerpo de dispositivo;

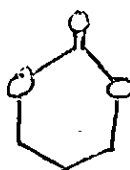
una capa de imprimación opcional dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo;

una capa de depósito de fármaco dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo o la capa de imprimación, si se optó por una,

10

en el que la capa de depósito de fármaco comprende un polímero y el agente terapéutico everolimus, y en el que además la hidrofobicidad del polímero coincide con la del agente terapéutico;

el polímero es un copolímero que consiste en un primer monómero que es L-lactida y un segundo monómero que consiste en



15

en una proporción de 70:30.

[0011] En un aspecto de esta invención, la capa de depósito de fármaco tiene un espesor de recubrimiento de 1 μm a 10 μm .

[0012] En un aspecto de esta invención, la proporción p/p de fármaco respecto a polímero es de 1,0:0,5 a 1,0:10,0.

[0013] En un aspecto de esta invención, la dosis de fármaco es de 5-200 microgramos/ cm^2 , preferentemente de 20-100 microgramos/ cm^2 .

25

[0014] En un aspecto de esta invención, el dispositivo médico implantable es una endoprótesis vascular.

[0015] Otro aspecto de la presente invención es un dispositivo médico implantable como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad vascular.

30

[0016] En un aspecto de esta invención, la capa de depósito de fármaco tiene un espesor de recubrimiento de 1 μm a 10 μm .

[0017] En un aspecto de esta invención, la proporción p/p de fármaco respecto a polímero es de 1,0:0,5 a 1,0:10,0.

35

[0018] En un aspecto de esta invención, la dosis de fármaco es de 5-200 microgramos/ cm^2 , preferentemente de 20-100 microgramos/ cm^2 .

[0019] En un aspecto de esta invención, el dispositivo médico implantable es una endoprótesis vascular.

40

[0020] En un aspecto de esta invención, la enfermedad vascular es aterosclerosis.

[0021] En un aspecto de esta invención, la enfermedad vascular es reestenosis.

45

[0022] En un aspecto de esta invención, la enfermedad vascular es placa vulnerable.

[0023] En un aspecto de esta invención, la enfermedad vascular es vasculopatía periférica.

[0024] En un aspecto de esta invención, la enfermedad vascular es trombosis tardía de la endoprótesis vascular.

50

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0025] El uso del singular en la presente memoria incluye el plural, y viceversa, a menos que se indique expresamente que sea de otro modo. Es decir, "un/uno/una" y "el/la" se refieren a uno o más de lo que sea que modifique la palabra. Por ejemplo, "un agente terapéutico" incluye un agente de este tipo, dos agentes de este tipo, etc. Asimismo, "la capa" puede referirse a una, dos o más capas, y "el polímero" puede significar un polímero o una pluralidad de polímeros. Por la misma razón, palabras tales como, sin limitación, "capas" y "polímeros" se referirían a una capa o polímero, así como a una pluralidad de capas o polímeros, de nuevo a menos que se indique expresamente o sea evidente a partir del contexto que no es eso lo que se pretende.

60

[0026] Como se usa en la presente memoria, un “dispositivo médico implantable” se refiere a cualquier tipo de aparato que se introduce total o parcialmente, quirúrgica o médicamente, en el cuerpo de un paciente, o por intervención médica en el interior de un orificio natural, y que está destinado a permanecer ahí después del procedimiento. La duración del implante puede ser esencialmente permanente, es decir, destinado a permanecer en su lugar durante el resto de la vida del paciente; hasta que el dispositivo se biodegrade; o hasta que se retire físicamente. Los ejemplos de dispositivos médicos implantables incluyen, sin limitación, desfibriladores y marcapasos cardíacos implantables; derivaciones y electrodos para los anteriores; estimuladores de órganos implantables, tales como estimuladores de nervios, de la vejiga, de esfínteres y del diafragma, implantes cocleares; prótesis, injertos vasculares, endoprótesis vasculares autodesplegables, endoprótesis vasculares desplegables con globo, endoprótesis cubiertas, injertos, válvulas cardíacas artificiales y derivaciones de líquido cefalorraquídeo.

[0027] Se incluye dentro del alcance de esta invención un dispositivo médico implantable específicamente diseñado y destinado únicamente a la administración localizada de un agente terapéutico.

[0028] Como se usa en la presente memoria, la expresión “cuerpo de dispositivo” se refiere a un dispositivo médico implantable totalmente formado con una superficie externa a la que no se ha aplicado ningún recubrimiento o capa de un material diferente de aquel en el que está fabricado el propio dispositivo. Por “superficie externa” se entiende cualquier superficie, esté como esté orientada espacialmente, que está en contacto con tejidos o fluidos corporales. Un ejemplo común de un “cuerpo de dispositivo” es un BMS, es decir, una endoprótesis vascular de metal desnudo que, como su nombre indica, es una endoprótesis vascular utilizable totalmente formada que no se ha recubierto con una capa de ningún material diferente del metal del que está hecha en ninguna superficie que está en contacto con tejido o fluidos corporales. Por supuesto, el cuerpo de dispositivo se refiere no sólo a BMS, sino a cualquier dispositivo no recubierto independientemente de qué esté hecho.

[0029] Los dispositivos médicos implantables hechos de prácticamente cualquier material, es decir, materiales que en la actualidad se sabe que son útiles para la fabricación de dispositivos médicos implantables y materiales que pueda descubrirse que lo sean en el futuro, pueden usarse con un recubrimiento de esta invención. Por ejemplo, sin limitación, un dispositivo médico implantable útil con esta invención puede estar hecho de uno o más metales biocompatibles o aleaciones de los mismos incluyendo, pero sin limitación, aleación de cobalto-cromo (ELGILOY, L-605), aleación de cobalto-níquel (MP-35N), acero inoxidable 316L, acero inoxidable de alto nitrógeno, por ejemplo, BIODUR 108, aleación de níquel-titanio (NITINOL), tántalo, platino, aleación de platino-iridio, oro y combinaciones de los mismos.

[0030] Los dispositivos médicos implantables también pueden estar hechos de polímeros que son biocompatibles y bioestables o biodegradables, incluyendo este último término bioabsorbibles y/o bioerosionables.

[0031] Como se usa en la presente memoria, el término “biocompatible” se refiere a un polímero que tanto en su estado intacto, según se sintetiza, como en su estado descompuesto, es decir, sus productos de degradación, no es, o al menos mínimamente, tóxico para el tejido vivo; no, o al menos mínimamente y de forma reparable, lesiona el tejido vivo; y/o no, o al menos mínimamente y/o de forma controlable, causa una reacción inmunológica en tejido vivo.

[0032] Entre los polímeros biocompatibles, relativamente bioestables útiles están, sin limitación, poliácridatos, polimetacrilatos, poliureas, poliuretanos, poliolefinas, haluros de polivinilo, haluros de polivinilideno, éteres de polivinilo, aromáticos de polivinilo, éteres de polivinilo, poliacrilonitrilos, resinas de alquido, polisiloxanos y resinas epoxi.

[0033] Los polímeros biocompatibles, biodegradables incluyen polímeros de origen natural tales como, sin limitación, colágeno, quitosano, alginato, fibrina, fibrinógeno, celulósicos, almidones, dextrano, dextrina, ácido hialurónico, heparina, glucosaminoglicanos, polisacáridos y elastina.

[0034] También pueden usarse uno o más polímeros biocompatibles, biodegradables sintéticos o semisintéticos para fabricar un dispositivo médico implantable útil con esta invención. Como se usa en la presente memoria, un polímero sintético se refiere a uno que está creado completamente en el laboratorio, mientras que un polímero semisintético se refiere a un polímero de origen natural que se ha modificado químicamente en el laboratorio. Los ejemplos de polímeros sintéticos incluyen, sin limitación, polifosfacinas, polifosfoésteres, polifosfoéster uretano, polihidroxiácidos, polihidroxiálcanoatos, polianhídridos, poliésteres, poliortoésteres, poliaminoácidos, polioximetilenos, amidas de poliéster y poliidmidas.

[0035] También pueden usarse mezclas y copolímeros de los polímeros anteriores, y se incluyen dentro del alcance de esta invención. Basándose en las descripciones de la presente memoria, los expertos en la materia reconocerán aquellos dispositivos médicos implantables y aquellos materiales a partir de los cuales pueden fabricarse que serán útiles con los recubrimientos de esta invención.

[0036] En la actualidad, los dispositivos médicos implantables preferidos para su uso con los recubrimientos de esta invención son endoprótesis vasculares.

[0037] Una endoprótesis vascular se refiere generalmente a cualquier dispositivo usado para mantener un tejido en su lugar en el cuerpo de un paciente. Sin embargo, son endoprótesis vasculares particularmente útiles las usadas para el mantenimiento de la permeabilidad de un vaso en el cuerpo de un paciente cuando el vaso se estrecha o se cierra debido a enfermedades o trastornos que incluyen, sin limitación, tumores (en, por ejemplo, conductos biliares, el esófago, la tráquea/los bronquios, etc.), enfermedad pancreática benigna, arteriopatía coronaria, arteriopatía de la carótida y arteriopatía periférica, tal como aterosclerosis, reestenosis y placa vulnerable. La placa vulnerable (VP) se refiere a una acumulación de grasa en una pared arterial que se cree que está causada por una inflamación. La VP está cubierta por una cápsula fibrosa fina que puede romperse, conduciendo a la formación de un coágulo sanguíneo. Puede usarse una endoprótesis vascular para reforzar la pared del vaso en las proximidades de la VP y actuar como una protección frente a dicha rotura. Puede usarse una endoprótesis vascular en, sin limitación, vasos sanguíneos neurales, carotídeos, coronarios, pulmonares, aórticos, renales, biliares, ilíacos, femorales y poplíteos, así como otros vasos sanguíneos periféricos. Puede usarse una endoprótesis vascular en el tratamiento o la prevención de trastornos tales como, sin limitación, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica, obstrucción de los conductos biliares y obstrucción de los uréteres.

[0038] Además de los usos anteriores, también pueden emplearse endoprótesis vasculares para la administración localizada de agentes terapéuticos a sitios de tratamiento específicos en el cuerpo de un paciente. De hecho, la administración de agente terapéutico puede ser el único propósito de la endoprótesis vascular, o la endoprótesis vascular puede estar principalmente destinada para otro uso, tal como los analizados anteriormente, proporcionando la administración de fármacos un beneficio adicional.

[0039] Una endoprótesis vascular usada para el mantenimiento de la permeabilidad se administra habitualmente en el sitio diana en un estado comprimido y, después, se despliega para encajarse en el vaso en el que se ha insertado. Una vez en una localización diana, una endoprótesis vascular puede ser autodesplegable o desplegable con globo. En cualquier caso, debido al despliegue de la endoprótesis vascular, cualquier recubrimiento sobre la misma debe ser flexible y capaz de alargarse.

[0040] Como se usa en la presente memoria, el término "opcional" significa que el elemento modificado por el término puede o no estar presente. Por ejemplo, sin limitación, un cuerpo de dispositivo (cd) que tiene recubierto sobre el mismo una capa de imprimación (ci) "opcional", y una capa de depósito de fármaco (df) se refiere, sin limitación, a cualquiera de los dispositivos siguientes: cd + ci + df y cd + df.

[0041] Como se usa en la presente memoria, una "capa de imprimación" se refiere a un recubrimiento que consiste en un polímero o mezcla de polímeros que presenta buenas características de adhesión con respecto al material del que está fabricado el cuerpo de dispositivo y buenas características de adhesión con respecto a cualquier material que se vaya a recubrir sobre el cuerpo de dispositivo. Por lo tanto, una capa de imprimación sirve como una capa intermedia entre un cuerpo de dispositivo y los materiales que se fijarán al cuerpo de dispositivo y, por lo tanto, se aplica directamente al cuerpo de dispositivo. Los ejemplos, sin limitación, de imprimaciones incluyen polímeros de acrilato y metacrilato, siendo el poli(n-butil metacrilato) una imprimación preferida en la actualidad. Algunos ejemplos adicionales de imprimaciones incluyen, pero sin limitación, poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(metacrilatos), poli(acrilatos), polietileno-amina, polialilamina, quitosano, poli(etileno-co-acetato de vinilo) y parileno C.

[0042] Como se usa en la presente memoria, un material que se describe como una capa "dispuesta sobre" un sustrato indicado, por ejemplo, sin limitación, un cuerpo de dispositivo u otra capa, se refiere a un recubrimiento relativamente fino del material aplicado, preferentemente en la actualidad, directamente a esencialmente toda la superficie expuesta del sustrato indicado. Por "superficie expuesta" se entiende esa superficie del sustrato que, en uso, estaría en contacto con tejidos o fluidos corporales. Sin embargo, la expresión "dispuesta sobre" también puede referirse a la aplicación de la capa fina de material a una capa intermedia que se ha aplicado al sustrato, en la que el material se aplica de tal forma que, cuando no está presente la capa intermedia, el material cubriría sustancialmente toda la superficie expuesta del sustrato.

[0043] Como se usa en la presente memoria, la expresión "capa de depósito de fármaco" se refiere a una capa de los agentes terapéuticos aplicados puros o a una capa de polímero o mezcla de polímeros que tiene dispersos dentro de su estructura tridimensional uno o más agentes terapéuticos. Una capa de depósito de fármaco polimérica está diseñada de modo que, por uno u otro mecanismo, por ejemplo, sin limitación, por elución o como resultado de la biodegradación del polímero, la sustancia terapéutica se libera de la capa hacia el entorno circundante. Para los fines de esta invención, la capa de depósito de fármaco también actúa como una capa de control de la velocidad. Como se usa en la presente memoria, la expresión "capa de control de la velocidad" se refiere a una capa de polímero que controla la liberación de agentes terapéuticos o fármacos hacia el entorno. El polímero usado para construir una capa de depósito de fármaco de esta invención es poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno).

[0044] Como se usa en la presente memoria, el término “hidrofóbico” se refiere a un polímero que carece de afinidad por el agua. Es decir, tiende a repeler el agua, a no disolverse en, mezclarse con o humedecerse por el agua, o a hacerlo sólo en un grado muy limitado, y a no absorber agua o, de nuevo, a hacerlo sólo en un grado muy limitado. Con respecto a polímeros, generalmente la hidrofobicidad aumenta a medida que aumenta el contenido de alquilo en la cadena principal de polímero, es decir, cuanto mayor es el contenido de alquilo en una o más de las unidades constitucionales del polímero. La hidrofobicidad de un polímero puede caracterizarse por determinación del ángulo de contacto estático de gotas de agua destilada en una superficie del polímero. Cuanto mayor es el ángulo de contacto, más hidrófobo es el polímero. Hablando en general, un ángulo de contacto superior a 90° indica un polímero hidrófobo. Los aspectos concretos o dichas mediciones no se presentarán en la presente memoria ya que son bien conocidos por los expertos en la materia.

[0045] Como se usa en la presente memoria, la expresión “ángulo de contacto” se define como un ángulo en la tangente de una gota en una fase fluida que ha adoptado una forma de equilibrio sobre una superficie sólida en condiciones ambientales.

[0046] Los polímeros hidrófobos biodegradables de la presente memoria contienen enlaces inestables en agua interconectando las unidades constitucionales del polímero. Los enlaces inestables en agua incluyen, sin limitación, ésteres, ortoésteres, anhídridos e imidas. Otros enlaces tales como, sin limitación, éteres, amidas, uretanos, etc. también pueden estar presentes en el polímero, pero la tendencia del polímero a una erosión superficial más que a una erosión a granel está relacionada con la hidrofobicidad global del polímero y el contenido y la reactividad de los enlaces inestables en agua en el polímero. Es decir, la naturaleza hidrófoba global del polímero impide o al menos inhibe la incursión de agua en el interior del polímero, mientras que los enlaces inestables en agua expuestos en la superficie del polímero se hidrolizan, dando como resultado la degradación del polímero desde la superficie más externa del polímero a granel, ya se trate de un dispositivo hecho del polímero, de un recubrimiento del polímero en un dispositivo, hacia el interior más que por erosión en modo a granel.

[0047] Los polímeros hidrofóbicos adecuados incluyen, sin limitación, poli(acetato de vinilo), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(vinil acetales) tales como poli(butiral de vinilo) (por ejemplo, BUTVAR), poli(met)acrilatos, por ejemplo, poli(metil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(*n*-propil metacrilato), poli(iso-propil metacrilato), poli(*n*-butil metacrilato), copolímeros of butil *n*-metacrilato con monómeros no polares (por ejemplo, poli(etil metacrilato-co-*n*-butil metacrilato)), poli(iso-butil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(etil acrilato), poli(*n*-propil acrilato), poli(iso-propil acrilato), poli(*n*-butil acrilato), poli(iso-butil acrilato), copolímeros tribloque de estireno-butadieno-estireno, copolímeros tribloque de estireno-etileno/butileno-estireno (por ejemplo, KRATON disponible en Shell Oil Co. de Houston, Texas), copolímeros tribloque de estireno-isobutileno-estireno, parileno C, polímeros de organosilicio (por ejemplo, ELASTEON), y polímeros halogenados (por ejemplo, fluorados o clorados) tales como poli(cloruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poli(fluoruro de vinilideno) (por ejemplo, KYNAR disponible en Atofina Chemicals, Inc. de Philadelphia, Pennsylvania), poli(hexafluoropropeno), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno) (por ejemplo, SOLEF disponible en Solvay S.A. de Bruselas, Bélgica), poli(etileno-co-hexafluoropropeno), y diversas calidades de TEFLON amorfo, incluyendo politetrafluoroetileno (disponible en E.I. Du Pont de Nemours & Co. de Wilmington, Delaware), BUTVAR es un nombre comercial de poli(butiral de vinilo) (disponible en Solutia, Inc. de St. Louis, Missouri), ELASTEON es el nombre comercial del copolímero de bloque de metileno difenil diisocianato, 1,4-butanodiol, polihexametilenglicol, y un polidimetilsiloxano terminado en carbinol (fabricado por AorTech Biomaterials Co. de Chatswood, Australia), poli[trimetilimidido-L-tirosina-co-ácido sebácico-co-1,3-bis(para-carboxifenoxi)propano] p(TMIT-SBA-PCPP), poli[1,6-bis(para-carboxifenoxi)-hexano-co-di-orto-carboxifenoxi-anhídrido de sebacato] p(PCPX-OCPSA), poli[1,3-bis(para-carboxifenoxi) propano-co-ácido salicílico-co-ácido sebácico] p(PCPP-SBA-SA); poli(ácido maleico-co-ácido sebácico), p(MA-SBA), poli(L-ácido láctico-co-L-ácido aspártico), p(LLA-LAspA), poli(DL-ácido láctico-co-L-ácido aspártico) p(DLLA-LAspA), poli(L-ácido láctico) pLLA, poli(DL-ácido láctico) pDLLA, poli(L-ácido láctico-co-etilenglicol) p(LLA-EG), poli(DL-ácido láctico-co-etilenglicol) p(DLLA-EG), poli(etilenglicol-co-tereftalato de butileno) p(EG-BT), poli(4-hidroxi-L-éster de prolina) p(HOXPE), poli(1,10-decanodiol-co-L-ácido láctico) p(DCD-LLA), poli(1,10-decanodiol-co-D,L-ácido láctico) p(DCD-DLLA), poli(1,2,6-hexanotriol-cotrimetilortoacetate) p(HTOL-TMAC), poli(hidroxibutirato) (PHB), poli(hidroxivalerato) (PHV), poli(hidroxi-butirato-valerato) (PHBV), poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) y poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno).

[0048] Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo (carbono e hidrógeno solamente) totalmente saturado (sin dobles o triples enlaces) de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo de esta invención pueden oscilar de C₁ a C₂₀, preferentemente de C₂ a C₁₀, y en la actualidad más preferentemente de C₃ a C₈. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

[0049] Como se usa en la presente memoria, el término “alqueno” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena de hidrocarburo lineal o ramificada uno o más dobles enlaces. Los grupos alquilo de esta invención pueden oscilar de C₂ a C₂₀, preferentemente de C₂ a C₁₀, y en la actualidad más preferentemente de C₃ a C₈. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, butenilo

terciario, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

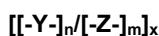
[0050] Como se usa en la presente memoria, el grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que los átomos de carbono terminales de la cadena de alquilo están covalentemente unidos entre sí en el anillo así formado.

5 Los grupos cicloalquilo de esta invención pueden oscilar de C₃ a C₈, preferentemente de C₃ a C₆ y en la actualidad más preferentemente de C₃ a C₅. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, grupo cicloalquilo C₃-C₈ que se refiere a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros, es decir, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

10 **[0051]** Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un anillo carbocíclico (todo carbono) o a dos o más anillos condensados (anillos que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado y de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo o anillos. Los grupos arilo de esta invención pueden oscilar de C₆ a C₁₄, preferentemente de C₆ a C₁₂ y en la actualidad más preferentemente de C₆ a C₁₀. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, benceno, naftaleno, antraceno y azuleno.

15

[0052] Como se usa en la presente memoria, la siguiente representación gráfica de un polímero:

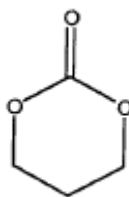


20 se refiere a un copolímero alterno normal, aleatorio o de bloque, preferentemente en la actualidad aleatorio. Como se usan en la presente memoria, las letras "n" y "m" connotan fracciones molares de las unidades constitucionales Y y Z y n + m = 1. La letra "x" connota la multiplicidad de secuencia, es decir, el número de repeticiones de la entidad dentro de los corchetes exteriores en el polímero.

25 **[0053]** El polímero usado en esta invención es un copolímero que consiste en dos monómeros. El primer monómero es L-lactida.

[0054] El segundo monómero es trimetil carbonato, de fórmula.

30



35

[0055] Siendo el copolímero poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno).

40

[0056] Como se usa en la presente memoria, la expresión "unidad constitucional" se refiere a la unidad componente de monómero del resto de polímero.

45 **[0057]** Como se usan en la presente memoria, las expresiones "fármaco" y "agente terapéutico" se usan indistintamente.

[0058] Como se usa en la presente memoria, la expresión "que trata" se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico a un paciente que se sabe o se sospecha que padece una enfermedad vascular. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad de un agente terapéutico que
50 tendrá un efecto beneficioso, que puede ser curativo o paliativo, sobre la salud y el bienestar del paciente con respecto a la enfermedad vascular de la que se sabe o se sospecha que está aquejado el paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse como un solo bolo, como cargas en embolada intermitentes, como formulaciones de liberación sostenida a corto, medio o largo plazo, o como cualquier combinación de éstas. Como
55 se usa en la presente memoria, la liberación sostenida a corto plazo se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico a lo largo de un periodo de aproximadamente varias horas a aproximadamente 3 días. La liberación sostenida a medio plazo se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico a lo largo de un periodo de aproximadamente 3 días a aproximadamente 14 días, y a largo plazo se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz a lo largo de cualquier periodo que exceda de aproximadamente 14 días.

60

[0059] Como se usa en la presente memoria, una "enfermedad vascular" se refiere a una enfermedad de los vasos, principalmente arterias y venas, que transportan sangre hacia y desde el corazón, el cerebro y los órganos periféricos, tales como, sin limitación, los brazos, las piernas, los riñones y el hígado. En particular, una "enfermedad vascular" se refiere al sistema arterial coronario, al sistema arterial carotídeo y al sistema arterial periférico. La
65 enfermedad que puede tratarse es cualquiera que sea susceptible al tratamiento con un agente terapéutico, ya sea

como el único protocolo de tratamiento o como un adyuvante de otros procedimientos tales como una intervención quirúrgica. La enfermedad puede ser, sin limitación, aterosclerosis, placa vulnerable, reestenosis o arteriopatía periférica.

- 5 **[0060]** El término “aterosclerosis” se refiere al depósito de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho celular, calcio y fibrina sobre el revestimiento interno o la íntima de una arteria. La proliferación de células musculares lisas y la acumulación de lípidos acompañan al proceso de deposición. Además, se cree que las sustancias inflamatorias que tienden a migrar hacia regiones ateroscleróticas de una arteria empeoran la afección. El resultado de la acumulación de sustancias sobre la íntima es la formación de placas fibrosas (ateromatosas) que
- 10 ocluyen la luz de la arteria, un proceso denominado estenosis. Cuando la estenosis se vuelve lo bastante grave, el suministro de sangre hacia el órgano suministrado por la arteria particular se reduce, dando como resultado apoplejías si la arteria afectada es una arteria carótida, ataque al corazón si la arteria es una arteria coronaria, o pérdida de la función orgánica si la arteria es periférica.
- 15 **[0061]** El término “reestenosis” se refiere al reestrechamiento o bloqueo de una arteria en o próximo al sitio en el que previamente se realizó una angioplastia u otro procedimiento quirúrgico para eliminar una estenosis. Generalmente es debida a la proliferación de células musculares lisas y, a veces, está acompañada de trombosis. Antes del advenimiento de las endoprótesis vasculares implantables para mantener la permeabilidad de los vasos abiertos por angioplastia, la reestenosis se producía en el 40-50% de los pacientes en el intervalo de 3 a 6 meses de
- 20 someterse al procedimiento. La reestenosis post-angioplastia antes de las endoprótesis vasculares era debida principalmente a la proliferación de células musculares lisas. También había cuestiones de recierre agudo debido a vasoespasmo, disección y trombosis en el sitio del procedimiento. Las endoprótesis vasculares eliminaban el cierre agudo por vasoespasmo y reducían enormemente las complicaciones por disecciones. Mientras que el uso de fármacos antiagregantes plaquetarios IIb-IIIa tales como abciximab y epifabatida, que son antitrombóticos, reducía la
- 25 aparición de coagulación post-procedimiento (aunque la colocación de la endoprótesis vascular de por sí puede iniciar la trombosis). Los sitios de colocación de endoprótesis vasculares también son susceptibles a la reestenosis debido al crecimiento de tejido anormal en el sitio de implantación. Esta forma de reestenosis también tiende a aparecer a los 3 a 6 meses después de la colocación de la endoprótesis vascular, pero no se ve afectada por el uso de fármacos anticoagulantes. Por lo tanto, continuamente se están buscando terapias alternativas para mitigar,
- 30 preferentemente eliminar, este tipo de reestenosis. Se han estado usando durante algún tiempo endoprótesis vasculares de elución de fármacos (DES) que liberan una diversidad de agentes terapéuticos en el sitio de colocación de la endoprótesis vascular. Hasta la fecha estas endoprótesis vasculares comprendían superficies de contacto (longitudes) de administración que son inferiores a 40 mm de longitud y, en cualquier caso, tienen superficies de contacto de administración que no pretenden, y más frecuentemente no contactan con la superficie
- 35 luminal del vaso en la región no afectada en la periferia de la región afectada.

- [0062]** La expresión “placa vulnerable” se refiere a una placa ateromatosa que tiene el potencial de causar un acontecimiento trombótico y habitualmente se caracteriza por una pared muy fina que la separa de la luz de una arteria. La delgadez de la pared hace que la placa sea susceptible de rotura. Cuando la placa se rompe, el núcleo
- 40 interno de la placa habitualmente rico en lípidos se expone a la sangre, con el potencial de causar un acontecimiento trombótico potencialmente mortal a través de la adhesión y activación de plaquetas y proteínas plasmáticas a los componentes de la placa expuesta.

- [0063]** El fenómeno de “placa vulnerable” ha creado nuevos desafíos en los últimos años para el tratamiento de
- 45 cardiopatías. A diferencia de las placas oclusivas que impiden el flujo de sangre, la placa vulnerable se desarrolla dentro de las paredes arteriales, pero a menudo lo hace sin el estrechamiento sustancial característico de la luz arterial que produce síntomas. Como tal, los métodos convencionales para detectar cardiopatías, tales como un angiograma, pueden no detectar el desarrollo de una placa vulnerable en el interior de la pared arterial.

- 50 **[0064]** Las características histológicas intrínsecas que pueden caracterizar a una placa vulnerable incluyen un contenido de lípidos aumentado, contenido de macrófagos, células espumosas y linfocitos T aumentado, y contenido de colágeno y células musculares lisas (SMC) reducido. Este tipo de fibroateroma de placa vulnerable se denomina con frecuencia “blando”, al tener una gran combinación lipídica de lipoproteínas rodeadas por una cápsula fibrosa. La cápsula fibrosa contiene en su mayor parte colágeno, cuya concentración reducida, combinada con la
- 55 degradación por enzimas derivadas de macrófagos, puede causar que la cápsula fibrosa de estas lesiones se rompa en circunstancias impredecibles. Cuando se rompe, el contenido del núcleo lipídico, que se cree que incluye factor tisular, contacta con el torrente sanguíneo arterial, causando que se forme un coágulo sanguíneo que puede bloquear completamente la arteria, dando como resultado un acontecimiento de síndrome coronario agudo (ACS). Este tipo de aterosclerosis acuña el nombre de “vulnerable” debido a la impredecible tendencia de la placa a
- 60 romperse. Se cree que fuerzas hemodinámicas y cardíacas, que producen tensión circunferencial, tensión de cizalla y tensión de flexión, pueden causar la ruptura de un tipo de fibroateroma de placa vulnerable. Estas fuerzas pueden surgir como resultado de movimientos simples, tales como salir de la cama por la mañana, además de las fuerzas *in vivo* relacionadas con el flujo sanguíneo y el latido del corazón. Se cree que la vulnerabilidad de la placa en los tipos de fibroateroma está determinada principalmente por factores que incluyen: (1) tamaño y consistencia del núcleo
- 65 lipídico; (2) espesor de la cápsula fibrosa que cubre el núcleo lipídico; y (3) inflamación y reparación dentro de la

cápsula fibrosa.

[0065] El término "trombosis" se refiere a la formación o presencia de un coágulo sanguíneo (trombo) en el interior de un vaso sanguíneo o de una cámara del corazón. Un coágulo sanguíneo que se desprende y viaja a otra parte del cuerpo se denomina émbolo. Si un coágulo bloquea un vaso sanguíneo que suministra al corazón, causa un ataque al corazón. Si un coágulo bloquea un vaso sanguíneo que suministra al cerebro, causa una apoplejía.

[0066] Las vasculopatías periféricas están causadas generalmente por cambios estructurales en vasos sanguíneos causados por afecciones tales como inflamación y daño tisular. Un subconjunto de vasculopatías periféricas es la arteriopatía periférica (RAD). La PAD es una afección que es similar a la arteriopatía de la carótida y coronaria en el sentido de que está causada por la acumulación de depósitos de grasa en el revestimiento o la íntima de las paredes arteriales. Del mismo modo que el bloqueo de la arteria carótida restringe el flujo de sangre al cerebro y el bloqueo de la arteria coronaria restringe el flujo de sangre al corazón, el bloqueo de las arterias periféricas puede conducir a un flujo de sangre restringido a los riñones, el estómago, los brazos, las piernas y los pies.

[0067] El agente terapéutico de la invención es 40-O-(2-hidroxiethyl)rapamicina (EVEROLIMUS®).

[0068] Como se usa en la presente memoria, la "hidrofobicidad" puede medirse usando el parámetro de solubilidad de Hildebrand δ . La expresión "parámetro de solubilidad de Hildebrand" se refiere a un parámetro que indica la densidad de energía cohesiva de una sustancia. El parámetro δ se determina de la forma siguiente:

$$\delta = (\Delta E/V)^{1/2}$$

donde δ es el parámetro de solubilidad, $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$;

ΔE es la energía de vaporización, cal/mol; y

V es el volumen molar, cm^3/mol .

[0069] Por consiguiente, para la práctica de la presente invención, el que un material sea hidrofóbico o hidrofílico es relativo. Entre diferentes materiales, el que tenga un valor de Hildebrand (δ) inferior en comparación con el valor δ del otro se denomina hidrofóbico, y el material con un valor de Hildebrand (δ) superior se denomina hidrofílico. En una realización, el valor δ que define el límite entre hidrofóbico e hidrofílico puede ser de aproximadamente $11,5 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$. De acuerdo con esta realización, el término hidrofóbico se define como que tiene un valor δ igual a o inferior a aproximadamente $11,5 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$, y el término hidrofílico se define como que tiene un valor δ de aproximadamente $11,5 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ o superior. También pueden usarse mediciones distintas del valor de Hildebrand para determinar la hidrofobicidad del material.

[0070] Con respecto a la presente invención, el poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) es en la actualidad un polímero hidrofóbico preferido de la capa de depósito de fármaco.

[0071] Con respecto a la presente invención, el everolimus, un antibiótico macrólido inmunosupresor, es el agente terapéutico.

[0072] La hidrofobicidad de los polímeros poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) como valor comparativo y poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) y un agente terapéutico, everolimus, se calculó y se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1

Polímero o agente terapéutico	Parámetro de solubilidad de Hildebrand, $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$
Poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) (70:30)	10,85
Poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (70:30)	10,94
Everolimus	11,04

[0073] Para controlar la liberación de un agente terapéutico, se prefiere que exista al menos cierta capacidad de mezcla. La liberación de un agente terapéutico se controla mejor por permeación (el producto de la solubilidad y la capacidad de difusión de fármaco en el polímero). Si la carga de agente terapéutico supera la capacidad de mezcla, se produce la separación de fases. Cuando la cantidad de agente terapéutico supera el límite de percolación volumétrica, el mecanismo de liberación se ve afectado además por un mecanismo de poros que puede ser difícil de reproducir. Si un agente terapéutico es completamente inmiscible en el polímero, el polímero encapsula (aisla) el agente terapéutico y no se produce liberación excepto para el agente terapéutico que está en la superficie. Cuando la carga de agente terapéutico se aproxima a y supera la percolación, la liberación es principalmente por un mecanismo de poros o canales. Por lo tanto, la hidrofobicidad del polímero es crítica en la disolución de un agente terapéutico, tal como, sin limitación, el everolimus. Por ejemplo, la hidrofobicidad de los polímeros puede hacerse

coincidir con la hidrofobicidad del everolimus, maximizando de este modo la solubilidad del everolimus y, a su vez, optimizando la velocidad de liberación del everolimus de la endoprótesis vascular.

Ejemplos

5

[0074] Las realizaciones de la presente invención pueden ilustrarse adicionalmente mediante los ejemplos expuestos siguientes. Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden ni deberían interpretarse como limitantes del alcance de esta invención de ningún modo.

10 Ejemplo comparativo 1

[0075] Se preparó una composición por adición de poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (0,12 g) en cloroformo (4,6848 g) y tricloroetano (1,17 g) en un frasco de vidrio firmemente cerrado. La mezcla se agitó a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió everolimus (0,0245 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 500 rpm

15

durante 2 minutos. La primera composición se aplica sobre la endoprótesis vascular y se seca para formar una capa de fármaco-polímero. La composición se aplica sobre la endoprótesis vascular por cualquier método convencional, por ejemplo, por pulverización o inmersión. Puede aplicarse opcionalmente una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie de la endoprótesis vascular desnuda antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La proporción p/p de fármaco respecto a polímero es de 1:5. La dosis de fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El espesor de recubrimiento de la capa de depósito de fármaco es de 6 μm.

20

Ejemplo comparativo 2

25

[0076] Se preparó una composición por adición de poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (0,12 g) en cloroformo (4,67 g) y tricloroetano (1,17 g) en un frasco de vidrio firmemente cerrado. La mezcla se agitó a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió everolimus (0,0408 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 500 rpm durante 2 minutos.

30

La primera composición se aplica sobre la endoprótesis vascular y se seca para formar una capa de fármaco-polímero. La composición se aplica sobre la endoprótesis vascular por cualquier método convencional, por ejemplo, por pulverización o inmersión. Puede aplicarse opcionalmente una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie de la endoprótesis vascular desnuda antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La proporción p/p de fármaco respecto a polímero es de 1:3. La dosis de fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El espesor de recubrimiento de la capa de depósito de fármaco es de 4 μm.

35

Ejemplo 3

40

[0077] Se preparó una composición por adición de poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,06 g) en tricloroetano (2,928 g) en un frasco de vidrio firmemente cerrado. La mezcla se agitó a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió everolimus (0,01224 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 500 rpm durante 2 minutos.

45

La primera composición se aplica sobre la endoprótesis vascular y se seca para formar una capa de fármaco-polímero. La composición se aplica sobre la endoprótesis vascular por cualquier método convencional, por ejemplo, por pulverización o inmersión. Puede aplicarse opcionalmente una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie de la endoprótesis vascular desnuda antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La proporción p/p de fármaco respecto a polímero es de 1:5. La dosis de fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El espesor de recubrimiento de la capa de depósito de fármaco es de 6 μm.

50

Ejemplo 4

55

[0078] Se preparó una composición por adición de poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,06 g) en tricloroetano (2,928 g) en un frasco de vidrio firmemente cerrado. La mezcla se agitó a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió everolimus (0,01224 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 500 rpm durante 2 minutos.

60

La primera composición se aplica sobre la endoprótesis vascular y se seca para formar una capa de fármaco-polímero. La composición se aplica sobre la endoprótesis vascular por cualquier método convencional, por ejemplo, por pulverización o inmersión. Puede aplicarse opcionalmente una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie de la endoprótesis vascular desnuda antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La proporción p/p de fármaco respecto a polímero es de 1:5. La dosis de fármaco es de aproximadamente 50 microgramos/cm². El espesor de recubrimiento de la capa de depósito de fármaco es de 6 μm.

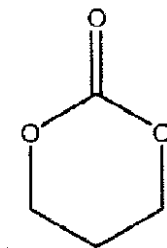
[0079] Aunque se han mostrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que pueden realizarse cambios y modificaciones sin apartarse de esta invención en sus aspectos más amplios.

5

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable, que comprende:

- 5 un cuerpo de dispositivo;
- una capa de imprimación opcional dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo;
- una capa de depósito de fármaco dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo o la capa de imprimación, si se optó por una, en el que la capa de depósito de fármaco comprende un polímero y el agente terapéutico everolimus, y en el que además la hidrofobicidad del polímero coincide con la del agente terapéutico;
- 10 el polímero es un copolímero que consiste en un primer monómero que es L-lactida y un segundo monómero que consiste en



en una proporción de 70:30.

- 15 2. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la capa de depósito de fármaco tiene un espesor de recubrimiento de 1 μm a 10 μm .
- 3. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la proporción p/p de fármaco respecto a polímero es de 1,0:0,5 a 1,0:10,0.
- 4. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la dosis de fármaco es de 5 a 200 microgramos/cm².
- 25 5. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 4, en el que la dosis de fármaco es de 20 a 100 microgramos/cm².
- 6. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que el dispositivo es una endoprótesis vascular.
- 30 7. Un dispositivo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad vascular.
- 8. El dispositivo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la capa de depósito de fármaco tiene un espesor de recubrimiento de 1 μm a 10 μm .
- 35 9. El dispositivo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la proporción p/p de fármaco respecto a polímero es de 1,0:0,5 a 1,0:10,0.
- 10. El dispositivo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la dosis de fármaco es de 5-200 microgramos/cm², preferentemente de 20-100 microgramos/cm².
- 40 11. El dispositivo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el dispositivo es una endoprótesis vascular.
- 45 12. El dispositivo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad vascular es aterosclerosis, reestenosis, placa vulnerable, vasculopatía periférica o trombosis tardía de la endoprótesis vascular.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

10 • US 2006/0034888