

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 660**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/04** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2008 E 08156469 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1994950**

54 Título: **Composición para la liberación de principios activos de dispositivos de implante**

30 Prioridad:

**21.05.2007 IT TO20070356**

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

**13.06.2013**

73 Titular/es:

**CID S.P.A. (100.0%)  
Strada Crescentino  
13040 SALUGGIA (VERCELLI), IT**

72 Inventor/es:

**GRIGNANI, ANDREA;  
ZAMBALDI, ILARIA;  
STRASLY, MARINA y  
CURCIO, MARIA**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 407 660 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**

Composición para la liberación de principios activos de dispositivos de implante.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones para la liberación de principios activos de dispositivos de implante tales como, por ejemplo, prótesis implantables.

**10 Descripción de la técnica relacionada**

La asociación de principios activos a dispositivos de implante tales como prótesis implantables es una técnica establecida. Los denominados Estents de Elución de Fármacos (DESSs), es decir, estents que llevan sustancias farmacéuticas, tales como agentes que contrarrestan la reestenosis en el punto de implantación del estent, son un caso puntual.

Un principio activo puede cargarse en los dispositivos implantables por medio de un polímero aplicado/dispuesto como revestimiento en la superficie del dispositivo implantable. El polímero actúa así como un receptáculo o portador del principio o principios activos que se liberan del dispositivo en el punto de implantación en un determinado periodo de tiempo y/o a una determinada tasa de liberación.

Hasta ahora, una pluralidad de razones ha sugerido el uso de constituyentes poliméricos que se comportan como portadores posiblemente adaptados para modular la liberación del fármaco/fármacos de, por ejemplo, un estent coronario.

La función de portador tiene que satisfacer varios requisitos: al ser generalmente un revestimiento en la superficie del estent, el polímero necesita adherirse estrechamente a la plataforma y seguir todos sus movimientos; estos dos aspectos requieren una plasticidad y una adhesividad muy buenas sin comportamiento elástico o pegajoso del polímero. Además, el revestimiento no tiene que comprometer ninguna propiedad mecánica del estent metálico desnudo en todas sus funciones, por ejemplo durante la expansión, recuperación, desprendimiento del globo, etc.

Además, los polímeros son generalmente muy resistentes a esfuerzos mecánicos que surgen probablemente durante la introducción en el cuerpo humano, por ejemplo en el caso de estents, esfuerzos debidos a un camino de suministro tortuoso, lesiones calcificadas, colocación múltiple de estents, etc.

Otra característica destacable de polímeros utilizados como portadores de principios activos (por ejemplo, para revestir prótesis implantables de elución de fármacos) es la compatibilidad con los principios activos asociados con ellos (principalmente debido a la inercia química hacia los principios activos) sin menoscabo de sus características de portador.

El Journal of Interventional Cardiology, volumen 16, nº 6, 2003 (A.L. Bartorelli et al.) revela estents provistos, en su superficie exterior, de receptáculos que tienen cargado dentro de dichos receptáculos un fármaco, tal como tacrolimus. Este diseño específico permite la carga del agente activo en la superficie del estent sin utilizar un revestimiento polimérico.

**45 Objeto y sumario de la invención**

Aunque el uso de prótesis implantables de elución de fármacos, tales como estents de elución de fármacos ha ganado eficacia médica reconocida, surgen ahora cada vez más algunos problemas sobre la seguridad de los materiales poliméricos utilizados para transportar y liberar los principios activos.

Por ejemplo, las sustancias poliméricas dispuestas como revestimiento/aplicadas en un dispositivo implantable pueden permanecer in situ durante largos periodos de tiempo y trastornar o modificar así indeseablemente el proceso de cicatrización del punto de implantación. Este efecto puede agravarse por una liberación de fármaco incompleta desde el portador.

Además, está creciendo la preocupación acerca de los posibles efectos citotóxicos de tales polímeros: los polímeros sintéticos (y, particularmente, los polímeros de poliéster) parecen exponerse a degradación dentro de las células lo que conduce a efectos tóxicos.

El objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones para la liberación de un principio o principios activos de dispositivos de implante que superen las desventajas relacionadas con el uso de materiales poliméricos.

Según la invención, el objetivo anterior se alcanza gracias a una composición como la citada en las reivindicaciones que siguen. La invención se refiere también a un dispositivo de implante que tiene tal composición cargada en él así como a un uso correspondiente de tal composición.

Las reivindicaciones son una parte integrante de la descripción de la invención como se proporciona en esta memoria.

5 Las formas de realización preferidas de la invención proporcionan composiciones de elución de fármacos que no son poliméricas en su naturaleza (aunque puede incluir posiblemente polímeros como componentes adicionales) y son capaces de i) modificar, incrementando o reduciendo, la liberación del fármaco o fármacos de la prótesis implantable y ii) evitar los efectos biológicos adversos a largo plazo relacionados con su presencia en la prótesis implantable.

10 Las formas de realización preferidas de la invención se refieren a composiciones de elución de fármacos que adoptan esencialmente la forma de excipientes farmacéuticos a combinar con un principio o principios activos.

La combinación puede producirse de diferentes maneras, incluyendo pero sin limitarse a ellas:

- 15 - mezclar el principio o principios activos y el excipiente o excipientes cuando ambos están en forma de polvo;
- solubilizar/suspender el principio o principios activos y el excipiente o excipientes en un codisolvente/vehículo con el que deben posiblemente dispensarse;
- 20 - solubilizar/suspender uno de los principios activos o los excipientes en el otro, cuando este último está en forma líquida.

Un resultado típico que se obtiene por combinación es una matriz que consta del excipiente o excipientes cargados con el principio o principios activos o viceversa. La combinación puede ocurrir también en forma de una estructura de capas con capas alternas, en donde cada capa puede ser:

- 25 - una capa de principio activo;
- una capa de excipiente;
- 30 - una capa en forma de una matriz como se describe previamente.

Se apreciará que los excipientes incluidos en las composiciones como se describe aquí pueden clasificarse típicamente, desde un punto de vista químico, como ésteres, ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, en donde el ácido graso puede estar saturado o insaturado, hidrogenado o no, con cadenas de carbono cortas o largas.

Los ésteres de compuestos naturales (por ejemplo, glicéridos y ésteres de azúcares y vitaminas) se han utilizado comúnmente como materiales de vehículo/portador para la administración de fármaco oral, parenteral y/o tópica y se toleran bien por el cuerpo humano. Por ejemplo, los glicéridos de ácidos grasos están comúnmente presentes en emulsiones para la nutrición parenteral y las matrices de lípido en partículas en forma de pastillas de lípido han sido conocidas desde hace tiempo para la administración peroral y en cosmética (liposomas).

Ciertas composiciones descritas aquí incluyen por lo menos un principio activo que se suministra en el punto de implantación de un dispositivo de implante y por lo menos un excipiente combinado con dicho por lo menos un principio activo, estando dicho por lo menos un excipiente en forma de un éster de ácido graso de polialcoholes, azúcares o vitaminas que tienen un peso molecular que no excede 30000 (treinta mil) Dalton. En otra forma de realización preferida, dicho por lo menos un excipiente es polivinilpirrolidona o polietilenglicol que tiene un peso molecular que no excede de 17000 (diecisiete mil) Dalton.

50 Sin desear vincularse a ninguna teoría específica a ese respecto, los inventores tienen razones para creer que tales excipientes que tienen tales valores de peso molecular (que define aproximadamente un umbral superior para que el excipiente o excipientes sean solubles en tejidos humanos y/o sean excretados por los riñones) aseguran de manera fiable que el excipiente o los excipientes como se describe aquí se liberen completamente de la prótesis implantable como es el caso del fármaco, en un periodo de tiempo próximo o idéntico al de la liberación de fármaco completa, de modo que, al final del proceso de elución, la prótesis implantable vuelva a ser un dispositivo implantable desnudo (típicamente metálico), libre de cualquier residuo.

Las formas de realización actualmente preferidas de la composición aquí descrita prevén que dicho por lo menos un excipiente incluya ácido graso esterificado, en donde el ácido graso puede seleccionarse entre ácidos grasos con cadenas largas entre 15 y 22 átomos de carbono o cadenas cortas de hasta 11 átomos de carbono, ácidos grasos saturados y/o ácidos grasos monoinsaturados.

Las formas de realización actualmente preferidas de la composición aquí descrita aquí prevén que dicho por lo menos un éster de ácido graso de glicerol sea un mono o di o triglicérido o una mezcla de ellos. dicho por lo menos un éster de ácido graso de glicerol puede ser glicerilbehenato, glicerilmonooleato y/o triglicérido caprílico/cáprico.

Dicho por lo menos un excipiente puede incluir etiloleato, éster de poliglicerol y/o por lo menos un éster de ácido graso de vitaminas, tal como ascorbilpalmitato.

5 Ventajosamente, la composición incluye además excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre antioxidantes, conservantes, solubilizadores y estabilizadores.

Dicho por lo menos un excipiente puede incluir polivinilpirrolidona (PVP).

10 Dicho por lo menos un principio activo puede seleccionarse de entre Tacrolimus, Paclitaxel, Sirolimus, Dexametasona, Estradiol, Cilostazol, Talidomida, sus análogos, derivados y grupos de compuestos. dicho por lo menos un principio activo puede seleccionarse también de entre péptidos, oligonucleótidos o anticuerpos.

15 La cantidad relativa de por lo menos un principio activo presente en la composición como se describe en la presente memoria está comprendida entre 1 y 99% en peso de dicha composición, y se determina principalmente por la potencia/eficacia farmacológica del propio principio activo.

20 En casos en los que dicho por lo menos un principio activo tiene una IC50 (concentración inhibitoria de 50%) en el orden nanomolar (como, por ejemplo, Paclitaxel), se prefiere que dicho por lo menos un principio activo esté entre 1 y 35%, más preferentemente entre 3 y 33% en peso de dicha composición. Los rangos particularmente preferidos están entre 3,5 y 10% y entre 3,5 y 7% en peso de dicha composición. En otras formas de realización preferidas, dicho por lo menos un principio activo está entre 14 y 33% en peso de dicha composición.

25 En casos en los que dicho por lo menos un principio activo tiene una IC50 (concentración inhibitoria de 50%) en el rango entre nanomolar y micromolar (como, por ejemplo, Tacrolimus), se prefiere que dicho por lo menos un principio activo esté entre 60 y 90%, preferentemente entre 65 y 80% en peso de dicha composición. Asimismo, se prefiere el rango entre 1 y 35%.

#### Breve descripción de los dibujos adjuntos

30 Otras características y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada que sigue y que se da puramente a modo de ejemplos no limitativos con referencia a las figuras adjuntas de los dibujos. Estos dibujos tienen esencialmente la forma de diagramas que muestran ejemplos de perfiles de administración de diversos agentes activos que pueden conseguirse utilizando composiciones como se describe en la presente memoria. Específicamente:

- 35
- la figura 1 es representativa de ejemplos de perfiles de liberación de Tacrolimus solo, Tacrolimus:PVP a relaciones en peso 60:40 y 80:20;
  - 40 - la figura 2 es representativa de ejemplos de perfiles de liberación de Tacrolimus/Ascorbilpalmitato a relaciones en peso 90:10 y 80:20;
  - la figura 3 es representativa de ejemplos de perfiles de liberación de Tacrolimus solo, Tacrolimus:PVP a una relación en peso 80:20 y Tacrolimus:Ascorbilpalmitato a una relación en peso 80:20;
  - 45 - la figura 4 es representativa de ejemplos de perfiles de liberación de Paclitaxel solo y Paclitaxel:Compritol a una relación en peso 7:93;
  - la figura 5 es representativa de ejemplos de perfiles de liberación de Valerato de Estradiol:Compritol a una relación en peso 65:35 y acetato de Dexametasona:Compritol a una relación en peso 65:35.
- 50

#### Descripción detallada de ejemplos de formas de realización

Aunque los ejemplos de realización detallados en lo que sigue se refieren principalmente al uso de las composiciones descritas aquí en conexión con estents de angioplastia, se entenderá que el alcance de esta descripción no está limitada de ninguna manera al uso buscado, puesto que las composiciones descritas aquí pueden utilizarse en conexión con cualquier tipo de dispositivo implantable, tal como, por ejemplo, válvulas protésicas.

60 Adicionalmente, aunque los datos experimentales proporcionados en lo que sigue se refieren al uso de las composiciones aquí descritas en conexión con ciertos principios activos (principalmente de tipo lipófilo), el alcance de esta descripción no está limitado de ninguna forma a estos principios activos específicos, porque las composiciones descritas aquí exhiben un grado excelente de compatibilidad con otros tipos de principios activos, tales como compuestos hidrófilos.

65 Las composiciones como se describen en la presente memoria están destinadas principalmente a modular el procedimiento de liberación y así la biodisponibilidad del principio o principios activos – es decir, el “fármaco” o

“fármacos” – cargados en el dispositivo de implante.

Adicionalmente, las composiciones como se describen en la presente memoria, se liberan completamente de la prótesis implantable como es el caso del fármaco, en un periodo de tiempo cercano o idéntico al de la liberación de fármaco completa. En consecuencia, al final del procedimiento de elución, la prótesis implantable vuelve a ser un dispositivo implantable desnudo (típicamente metálico), libre de cualquier residuo.

Las composiciones como se describe en la presente memoria no requieren pasos de degradación *in situ* a fin de retirarse de la prótesis implantable que se expulsa a continuación y/o se metaboliza por el cuerpo humano: como se utiliza aquí, la expresión “degradación *in situ*” está destinada a indicar, en general, cualquier modificación antes de la separación o disolución y retirada de la superficie del estent.

Las composiciones preferidas como se describen en la presente memoria constan de compuestos naturales que son altamente biocompatibles, si no constituyentes de tejidos humanos. Tales compuestos serán expulsados normalmente por el cuerpo humano o entrarán en los ciclos metabólicos normales del organismo. Como estas composiciones salen de la prótesis implantada, típicamente junto con el fármaco, pueden modificar también el “microentorno” alrededor de la prótesis y modular activamente la elución y difusión del fármaco, influyendo en los procesos metabólicos o actuando como vehículos.

Las composiciones como se describe en la presente memoria difieren fuertemente así de los polímeros comúnmente utilizados en las prótesis implantables de elución de fármacos, porque esos polímeros son una barrera física inerte incapaz de migrar con el principio activo o, por ejemplo, incrementar su elución. Los polímeros pueden ralentizar sólo pasivamente la tasa de liberación del fármaco.

Las composiciones como las aquí descritas pueden presentar funciones auxiliares significativas debido a su naturaleza químico-física; de hecho, pueden ser agentes antioxidantes, antimicrobianos, estabilizadores, mejoradores de permeación, etc. Son sustancias preferidas las que actúan a través de mecanismos naturales/fisiológicos, tales como vitaminas y lípidos alimenticios. Por las razones explicadas anteriormente, las composiciones consideradas aquí pueden proteger el fármaco cuando está presente en el dispositivo médico y en el entorno fisiológico, aumentando la estabilidad del medicamento y modificando su ventana terapéutica.

Como será evidente por los experimentos descritos a continuación, las composiciones descritas aquí consiguen los siguientes resultados:

- son capaces de acelerar o ralentizar la tasa de disolución del fármaco; en particular, pueden ser capaces de cambiar la tasa de liberación del fármaco utilizando diferentes porcentajes de excipiente o excipientes;
- típicamente, pueden liberarse de manera completa de la superficie de prótesis implantable y son, de hecho, degradadas, expulsadas y/o metabolizadas por el cuerpo humano sin dejar ningún residuo.

Estos resultados se confirmaron por experimentos *in vitro* así como en varios ensayos *in vivo*. Los experimentos *in vivo* se llevaron a cabo en conejos y cerdos que fueron implantados con estents de elución de fármacos ortotópicamente o en arterias ilíacas. Se demostraron la capacidad de tales composiciones de modular la liberación del fármaco y la biocompatibilidad extremadamente alta en diferentes momentos de seguimiento.

Como se indica, las composiciones como las descritas en la presente memoria pueden clasificarse, desde un punto de vista químico, como ésteres, ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, en donde el ácido graso puede estar saturado o insaturado, hidrogenado o no, con cadenas de carbono cortas o largas. En particular, se prefieren ésteres de glicerol, polialcoholes, azúcares y alcoholes complejos, particularmente, se prefieren ésteres de ácidos grasos de vitaminas.

Los ésteres de compuestos naturales son entonces compatibles con fármacos tanto escasa como libremente solubles en agua, y son capaces de mejorar la estabilidad química y física y modificar la liberación *in vivo* y la biodisponibilidad del fármaco asociado en el punto de acción.

El uso de ésteres de compuestos naturales en combinación con pequeñas cantidades de otros excipientes como, por ejemplo, solubilizadores, estabilizadores, antioxidantes y antimicrobianos, permite producir matrices sólidas cuyo estado sólido permite una liberación prolongada del fármaco y protege a los ingredientes activos incorporados frente a la degradación química.

Pueden incluirse otros excipientes naturales o sintéticos en las composiciones como se describe aquí, puesto que tales otros excipientes (adicionales) abandonan la prótesis implantable sin someterse a degradación *in situ*, son capaces de modular la tasa de liberación del fármaco y su biodisponibilidad e incrementar la estabilidad física del fármaco. Ejemplos preferidos de excipientes sintéticos para uso como tales excipientes adicionales son polivinilpirrolidona y polietilenglicol.

Las composiciones como las descritas en la presente memoria pueden ser lipófilas, hidrófilas o anfífilas y su selección dependerá de las características del fármaco, de los requisitos de modulación de la liberación y de la difusión en los tejidos. En la actualidad se prefieren composiciones lipófilas ya que son compatibles con fármacos normalmente utilizados en estents de elución de fármacos.

5 Son particularmente preferidas las composiciones que cambian su estado físico en un cierto pH o temperatura, especialmente si el pH o la temperatura están en el rango fisiológico.

10 Las composiciones como se describen en la presente memoria exhiben actualmente una buena trabajabilidad, lo que facilita la carga en la prótesis implantable, y resisten los pasos de fabricación de las prótesis implantables.

15 Gracias a sus diferentes propiedades físicas, las composiciones como se describen aquí pueden estratificarse, por ejemplo, en estents de elución de fármacos (DES). Esto puede ser útil en la preparación de DES con capas que contienen diferentes fármacos o un único fármaco con diferentes perfiles cinéticos.

20 Las composiciones como se describe en la presente memoria pueden reducirse en forma de polvo, disolverse, suspenderse, hacerse en forma de pasta o en partículas de diferentes tamaños (micro o nanoesferas) para cargarse en la prótesis implantable.

25 Las composiciones como se describe en la presente memoria pueden asociarse esencialmente como excipientes con uno o más fármacos, antes o después de cargarse en la prótesis implantable. Se ajustará la relación fármaco/excipiente para obtener el perfil de liberación de fármaco correcto o para producir los efectos deseados en la estabilidad del fármaco o el estado físico del fármaco. Las formulaciones de fármaco/excipiente pueden entonces disolverse, solvarse y/o tratarse térmicamente para fijarlas en la prótesis implantable.

30 Los fármacos que pueden cargarse en un dispositivo implantable pueden seleccionarse entre las siguientes clases, pero no limitarse a ellas: antiinflamatorios, antiproliferativos, promotores de cicatrización de heridas, inhibidores de tirosina-quinasa, inmunosupresores y agentes antitumorales. Se presta particular atención a fármacos tales como Tacrolimus, Paclitaxel, Sirolimus, Dexametasona, corticosteroides, Estradiol, Cilostazol, Talidomida y sus análogos y derivados.

35 De nuevo, se hace hincapié en que el alcance de esta descripción no está limitada de ninguna manera a estos principios activos específicos, en que las composiciones aquí descritas exhiben un excelente grado de compatibilidad con otros tipos de principios activos, tales como, por ejemplo, compuestos hidrófilos.

### Ejemplos

40 Se han cargado estents con diferentes formulaciones que contienen diferentes fármacos. Se han realizado experimentos de disolución, midiendo la cantidad de fármaco liberada del estent durante ese tiempo.

45 Los estents tenían en su superficie exterior receptáculos en forma de surcos capaces de contener los fármacos. Al final de los experimentos de disolución, los receptáculos de estent estaban completamente vacíos. Esto contrasta con los fármacos liberados de los estents por medio de polímeros según la técnica anterior, en donde al final del experimento de disolución, una parte del polímero estaría todavía dentro de los receptáculos.

### Materiales y métodos

#### Descripción del estent

50 Se emplearon estents de acero inoxidable (Janus Carbostent® producido por Sorin Biomedica Cardio S.p.A. de Saluggia – Italia) o de cobalto-cromo (producidos como experimento de ensayo en Sorin), teniendo ambos tipos de estents receptáculos similares a surcos para principios activos cortados con láser en la superficie exterior.

#### Composición de formulación de liberación de fármaco

55 Las sustancias empleadas como fármacos fueron:

- Tacrolimus o FK 506 (fármaco),
- 60 - Paclitaxel (fármaco),
- Valerato de estradiol (fármaco),
- Acetato de Dexametasona (fármaco).

65 Los excipientes utilizados para las composiciones en asociación con los fármacos fueron:

- Glicerilbehenato (Compritol 888 ATO),
- Polivinilpirrolidona (PVP) 17K,
- Ascorbilpalmitato.

Los estents se han cargado con las siguientes formulaciones:

- Tacrolimus;
- Tacrolimus:Ascorbilpalmitato en una relación en peso de 80:20;
- Tacrolimus:Ascorbilpalmitato en una relación en peso de 60:40;
- Tacrolimus:PVP en una relación en peso de 90:10;
- Tacrolimus:PVP en una relación en peso de 80:20;
- Paclitaxel;
- Paclitaxel:Compritol en una relación en peso de 7:93;
- Valerato de Estradiol:Compritol en una relación en peso de 65:35;
- Acetato de Dexametasona:Compritol en una relación en peso 65:35.

Preparación de las diferentes formulaciones de fármaco:excipiente(s)

Las formulaciones de Tacrolimus:PVP y Tacrolimus:Ascorbilpalmitato se obtienen mezclando físicamente los componentes en las cantidades deseadas.

Las formulaciones que implican Compritol se preparan como sigue. El fármaco se incorpora en la formulación por medio de la técnica de cofusión bien conocida. En particular, el excipiente se funde primero en un baño termostático a una temperatura apropiada. El fármaco activo se añade entonces escalonadamente a la mezcla fundida bajo excitación magnética o mecánica constante.

La formulación puede prepararse también utilizando la técnica de desprendimiento de disolvente. El fármaco y el excipiente o excipientes se cosuspenden o cosolubilizan primero a una temperatura adecuada en un disolvente apropiado, que se desprende seguidamente en condiciones apropiadas (por ejemplo, bajo vacío a una temperatura adecuada o en atmósfera controlada). En este primer paso, podrían añadirse excipientes adicionales, tales como fosfolípidos, solubilizadores, estabilizadores y agentes antimicrobianos.

Cuando se emplea la técnica de desprendimiento de disolvente, el disolvente se selecciona preferentemente del grupo que consta de agua, etanol, butanol, propanol, bencilalcohol, isopropanol, dioxano, cloruro de metileno o una mezcla de los mismos.

La formulación puede estabilizarse opcionalmente en condiciones seleccionadas apropiadas de almacenamiento (temperatura, humedad, luz) a fin de obtener una formulación sólida.

Las propiedades físicas de la formulación antes y después de la carga en el estent pueden optimizarse utilizando diferentes técnicas (por ejemplo, molido, secado por pulverización, molido criogénico, lecho de fluido, baño criogénico, campo eléctrico, pulverización de fluido supercrítico).

Experimentos de disolución de fármaco *in vitro*

Los estents se mantienen en el volumen correcto del medio de disolución (tampón de fosfato ligeramente modificado a pH=7,4) a 37°C en agitación constante.

En cada momento se recoge y se analiza una muestra del medio de disolución para determinar la concentración del fármaco. La cantidad de medio de disolución recogida se sustituye por la misma cantidad de medio fresco.

Se analizan las muestras por HPLC (cromatografía de líquido de altas prestaciones) y la cantidad total de fármaco liberado se calcula en cada momento.

Se prolongan los experimentos hasta que se consigue la liberación completa de la formulación del estent (80% de

dosis de fármaco cargada). Al final del experimento, se observa el estent por medio de un microscopio para verificar si los receptáculos están vacíos y, a continuación, el estent se seca y se pesa para confirmar que no queda nada en el propio estent.

- 5 En un primer conjunto de experimentos, se estudió el efecto de los diferentes porcentajes del mismo excipiente con el mismo fármaco.

Los perfiles de liberación de Tacrolimus solo, Tacrolimus:PVP 80:20 y Tacrolimus:PVP 60:40 se muestran en la figura 1. En la figura 2, se repite el mismo experimento con Tacrolimus:Ascorbilpalmitato 90:10 y 80:20.

- 10 En ambos experimentos, se incrementa la tasa de liberación de Tacrolimus cuando aumenta el porcentaje de excipiente. Se consigue la liberación total de las diferentes formulaciones al final del experimento.

- 15 En un segundo conjunto de experimentos se comparan dos excipientes, en el mismo porcentaje, en formulaciones con el mismo fármaco.

En la figura 3 se recogen perfiles de liberación de Tacrolimus solo, Tacrolimus:PVP 80:20 y Tacrolimus:Ascorbilpalmitato.

- 20 Se incrementa la tasa de disolución de fármaco de una manera diferente por los dos excipientes diferentes. La liberación total de las diferentes formulaciones se consigue al final del experimento.

Pueden utilizarse excipientes para reducir la tasa de disolución del fármaco no sólo para acelerarla.

- 25 En la figura 4, se comparan perfiles de disolución de Paclitaxel solo y Paclitaxel:Compritol 7:93.

La presencia del excipiente reduce fuertemente la tasa de disolución del fármaco. La liberación total de las diferentes formulaciones se consigue al final del experimento.

- 30 El mismo excipiente puede modular de forma diferente el comportamiento de disolución de diferentes fármacos.

En la figura 5, se comparan Valerato de Estradiol:Compritol 65:35 y acetato de Dexametasona:Compritol 65:35.

- 35 Las dos formulaciones contienen el mismo porcentaje del mismo excipiente, pero la tasa de disolución del fármaco es diferente para los dos fármacos diferentes. La liberación total de las diferentes formulaciones se consigue al final del experimento.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Estent provisto, en su superficie exterior, de receptáculos en forma de surcos que tienen cargada dentro de dichos receptáculos una composición, que incluye:
- al menos un principio activo que debe ser suministrado en el punto de implantación del dispositivo de implante, y
  - al menos un excipiente combinado con dicho por lo menos un principio activo, seleccionándose dicho por lo menos un excipiente de entre ésteres de ácidos grasos de polialcoholes, azúcares o vitaminas que tienen un peso molecular que no excede de 30000 Dalton.
- 10 2. Estent según la reivindicación 1, en el que dicho por lo menos un excipiente es soluble en tejidos humanos.
- 15 3. Estent según la reivindicación 1, en el que dicho por lo menos un excipiente incluye por lo menos un éster de ácido graso de glicerol.
- 20 4. Estent según la reivindicación 3, en el que dicho por lo menos un éster de ácido graso de glicerol es un mono o di o triglicérido o una mezcla de ellos.
5. Estent según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que dicho por lo menos un éster de ácido graso de glicerol es glicerilbehenato.
- 25 6. Estent según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que dicho por lo menos un éster de ácido graso de glicerol es glicerilmonooleato.
7. Estent según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que dicho por lo menos un éster de ácido graso de glicerol es triglicérido caprílico/cáprico.
- 30 8. Estent según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que dicho por lo menos un excipiente incluye etiloleato.
9. Estent según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que dicho por lo menos un excipiente incluye éster de poliglicerol.
- 35 10. Estent según la reivindicación 1, en el que dicho por lo menos un éster de ácido graso de vitaminas es ascorbilpalmitato.
- 40 11. Estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ácido graso esterificado se selecciona de entre ácidos grasos con cadenas largas entre 15 y 22 átomos de carbono o cadenas cortas de hasta 11 átomos de carbono.
- 45 12. Estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el ácido graso esterificado se selecciona de entre ácidos grasos saturados.
13. Estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el ácido graso esterificado se selecciona de entre ácidos grasos monoinsaturados.
- 50 14. Estent según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición incluye además excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre antioxidantes, conservantes, solubilizadores y estabilizadores.
- 55 15. Estent provisto, en su superficie exterior, de receptáculos en forma de surcos que tienen cargada dentro de dichos receptáculos una composición, que incluye:
- al menos un principio activo que debe ser suministrado en el punto de implantación del dispositivo de implante, y
  - al menos un excipiente combinado con dicho por lo menos un principio activo, seleccionándose dicho por lo menos un excipiente entre polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol que tienen un peso molecular que no excede de 17000 Dalton.
- 60 16. Estent según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho por lo menos un principio activo se selecciona de entre Tacrolimus, Paclitaxel, Sirolimus, Dexametasona, Estradiol, Cilostazol, Talidomida, sus análogos, derivados y grupos de compuestos.
- 65

## ES 2 407 660 T3

17. Estent según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho por lo menos un principio activo se selecciona de entre péptidos, oligonucleótidos o anticuerpos.
- 5 18. Estent según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 1 y 99% en peso de dicha composición.
- 10 19. Estent según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, cuando dicho principio activo tiene una IC50 del orden de nanomolar, dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 1 y 35% en peso de dicha composición.
- 15 20. Estent según la reivindicación 19, en el que dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 3 y 33% en peso de dicha composición.
- 20 21. Estent según la reivindicación 20, en el que dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 3,5 y 10% en peso de dicha composición.
- 25 22. Estent según la reivindicación 21, en el que dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 3,5 y 7% en peso de dicha composición.
- 30 23. Estent según la reivindicación 19, en el que dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 14 y 33% en peso de dicha composición.
24. Estent según la reivindicación 19, en el que, cuando dicho principio activo tiene una IC50 en el rango entre nanomolar y micromolar, dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 60 y 90% en peso de dicha composición.
- 25 25. Estent según la reivindicación 24, en el que dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 65 y 80% en peso de dicha composición.
- 30 26. Estent según la reivindicación 18, en el que, cuando dicho principio activo tiene una IC50 en el rango entre nanomolar y micromolar, dicho por lo menos un principio activo está comprendido entre 1% y 35% en peso de dicha composición.

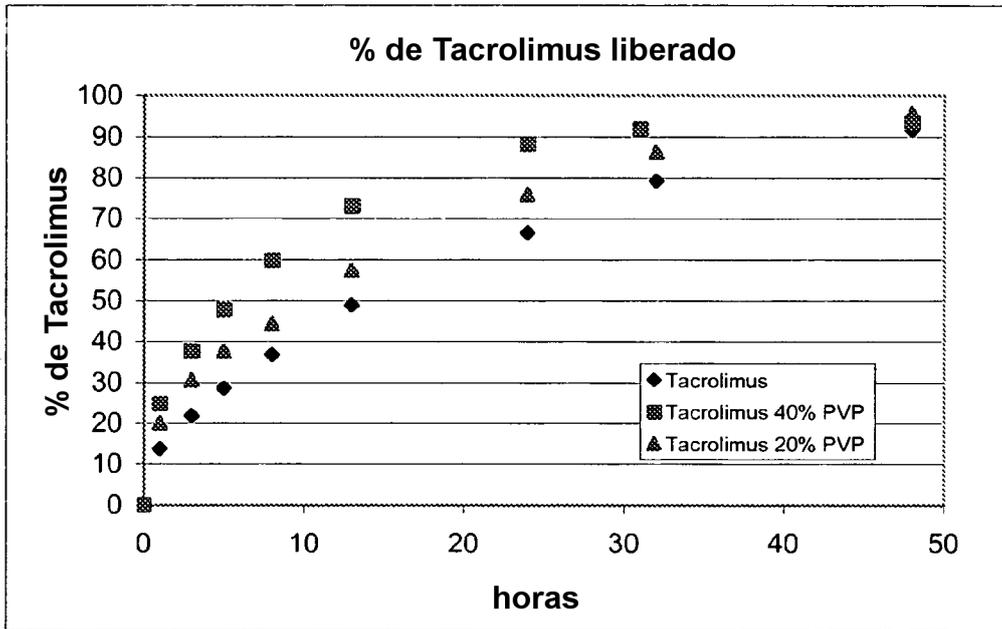


Figura 1

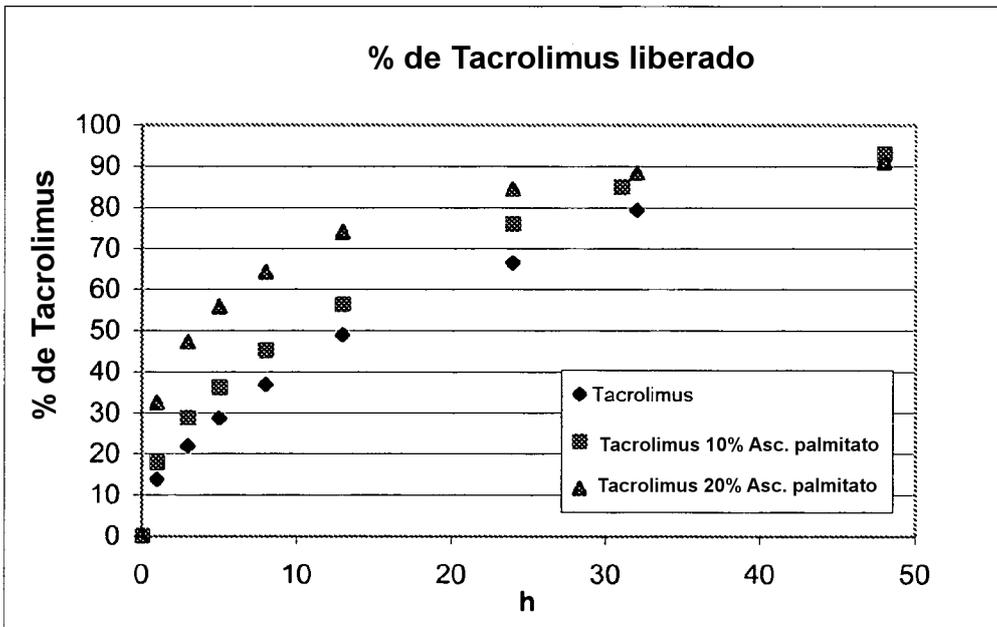


Figura 2

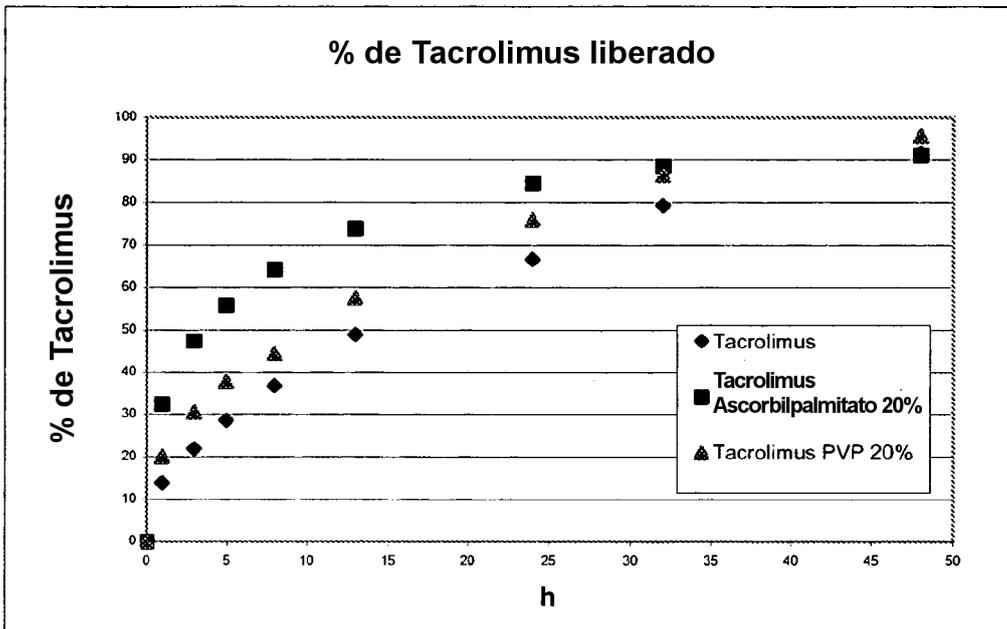


Figura 3

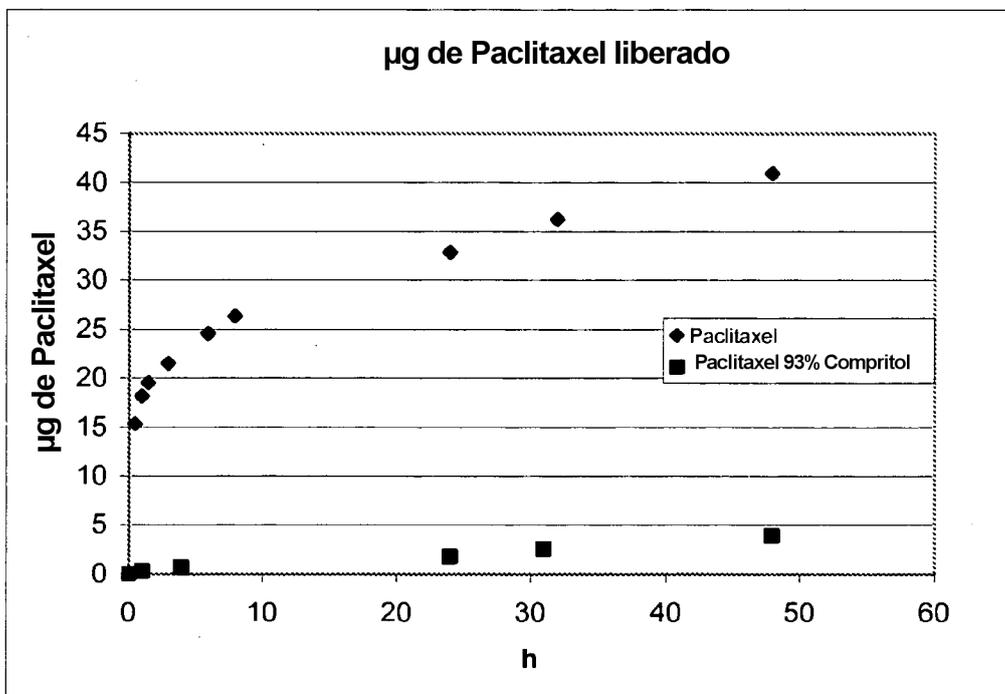


Figura 4

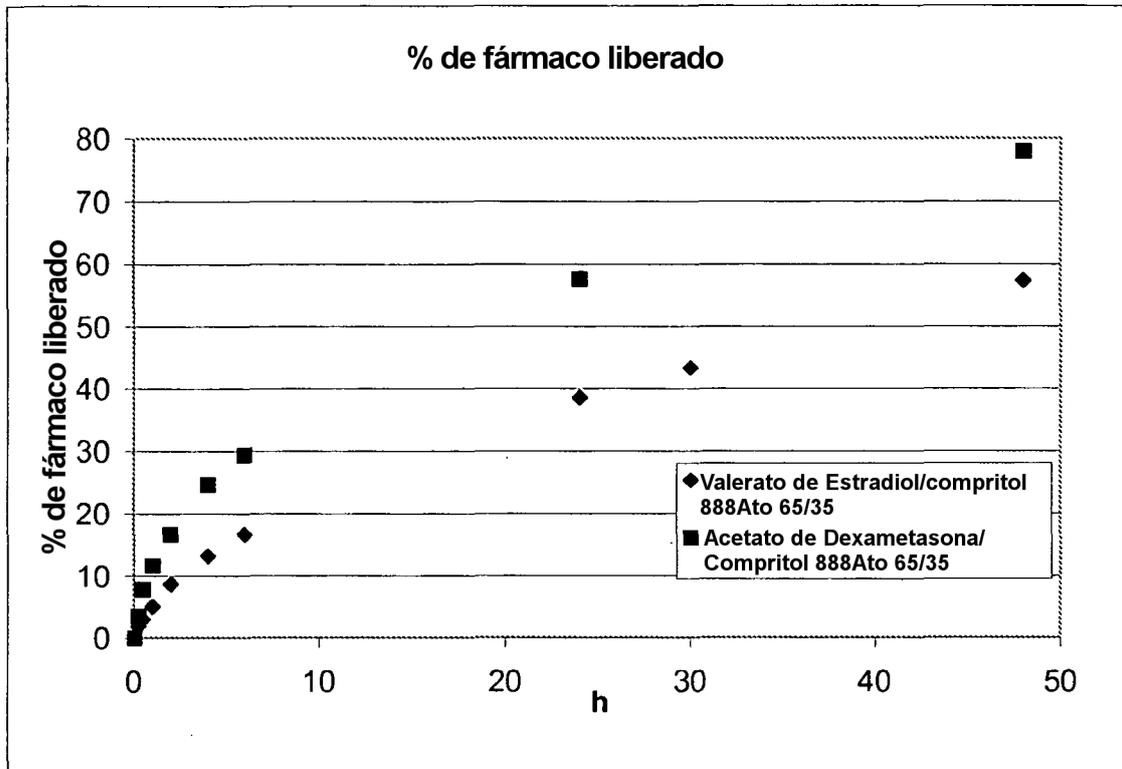


Figura 5