

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 559**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2008** **E 12170409 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 2494996**

54 Título: **Implante que comprende un revestimiento bioabsorbible con hidrofobicidad regulada**

30 Prioridad:

01.08.2007 US 888807

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

10.04.2014

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 y
TANG, YIWEN**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 454 559 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

Implante que comprende un revestimiento bioabsorbible con hidrofobicidad regulada

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente invención hace referencia a los campos de la química orgánica, ciencia de polímeros, ciencia de materiales y dispositivos médicos. En concreto, hace referencia a un dispositivo médico que presenta un revestimiento bioabsorbible con hidrofobicidad sintonizable para el tratamiento de enfermedades vasculares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es un procedimiento común para el tratamiento de enfermedades del corazón. Un tratamiento asociado a la ACTP incluye la formación de colgajos de la íntima o revestimientos arteriales rasgados que pueden colapsar y ocluir el conducto una vez el balón se ha deshinchado. Además, se puede desarrollar trombosis y reestenosis de la arteria tras varios meses después del procedimiento, lo que puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una intervención quirúrgica de bypass. Con el fin de reducir la oclusión total o parcial de la arteria mediante el colapso del revestimiento arterial y con el fin de reducir la probabilidad de desarrollar trombosis y reestenosis, se implanta un stent en el lumen para mantener la permeabilidad vascular.

15 [0003] Los stents se utilizan no solo como una intervención mecánica sino también como vehículo para proporcionar terapia biológica. Como intervención mecánica, los stents actúan como andamios, funcionan para mantener abierta de forma física, y si se desea, para expandir la pared del conducto. La terapia biológica puede conseguirse medicando los stents. Los stents medicados mantienen la administración local de una sustancia terapéutica en el lugar deseado. La administración local produce menos efectos secundarios y consigue resultados más favorables.

20 [0004] Sin embargo, el uso de stents liberadores de fármacos (DES por sus siglas en inglés) ha tenido como resultado un nuevo problema, trombosis de stent tardía, formación de coágulos de sangre una vez el stent se ha colocado. Se dedujo que la formación de los coágulos de sangre se debía probablemente a la curación retrasada que se proponía como un efecto secundario del uso de fármacos citostáticos.

25 [0005] Otro defecto potencial del método anterior de los stents medicados es el control de la tasa de liberación de un agente terapéutico. El agente activo puede liberarse a partir de un stent bien mediante difusión o hinchazón seguido de difusión y degradación o erosión. La hidrofobicidad del polímero es importante a la hora de disolver el agente terapéutico. Los típicos agentes terapéuticos usados tienen una solubilidad baja o limitada lo que supone un obstáculo importante para la cinética de liberación de fármacos a partir de un stent. Por lo tanto, existe la necesidad de maximizar la solubilidad de un agente terapéutico en el polímero y de optimizar la tasa de liberación de un agente terapéutico.

30 [0006] Con el fin de abordar la situación anterior, los stents pueden fabricarse a partir de materiales que sean biocompatibles, biodegradables y, si se desea, bioabsorbibles. El objetivo es que el stent presente un revestimiento biocompatible que demuestre gran seguridad con respecto a la trombosis de stent. Idealmente, los revestimientos de stent deberían preferiblemente disminuir las tasas de trombosis aguda y subaguda. El material del revestimiento elegido no solo debe presentar suficientes propiedades mecánicas sino también mostrar una excelente integridad de
35 revestimiento. El problema anterior se ha mejorado al menos de forma parcial mediante el uso de cada vez más materiales biocompatibles y/o revestimiento biocompatible.

40 [0007] Lo que se necesita es un dispositivo médico implantable que incluya un revestimiento de polímero que maximice la solubilidad de un agente terapéutico en el polímero y optimice la tasa de liberación de un agente terapéutico. Aunque esto sería especialmente útil con respecto a los stents coronarios, también proporcionaría un beneficio considerable a cualquier manera de dispositivos médicos implantables. Tales dispositivos médicos implantables para usarse en sistemas de administración de fármacos también deberían demostrar propiedades mecánicas excelentes cuando se implanten en un paciente. La presente invención proporciona tales dispositivos médicos implantables.

SUMARIO DE LA INVENCION

45 [0008] Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención hace referencia a un dispositivo médico implantable, que comprende:

- un cuerpo de dispositivo;
- una capa de imprimación opcional dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo;
- una capa de reservorio de fármacos dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo o la capa de imprimación, si se optó por ella, en la que la capa de reservorio de fármacos comprende un polímero y el agente terapéutico everolimus y
50 en la que además la hidrofobicidad del polímero se une a la del agente terapéutico;

donde el polímero es poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), donde L-lactida y ε-caprolactona tienen una ratio de 70:30.

- [0009]** En un aspecto de la presente invención, el poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) tiene un peso molecular medio de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 500.000 Daltons.
- [0010]** En un aspecto de la presente invención, el poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) tiene un parámetro de solubilidad de Hildebrand de $22,19 \text{ (MPa)}^{1/2}$ ($10,85 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$).
- 5 **[0011]** En un aspecto de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos presenta un grosor de revestimiento desde $1 \text{ }\mu\text{m}$ a $10 \text{ }\mu\text{m}$.
- [0012]** En un aspecto de la presente invención, la ratio p/p entre fármaco y polímero es de 1,0:0,5 a 1,0:10,0.
- [0013]** En un aspecto de la presente invención, la dosis de fármaco es de 5-200 microgramos/cm² a preferiblemente de 20-100 microgramos/cm².
- 10 **[0014]** En un aspecto de la presente invención, el dispositivo médico implantable es un stent.
- [0015]** Otro aspecto de la presente invención es un dispositivo médico implantable como se define anteriormente, para usarse en el tratamiento de una enfermedad vascular.
- [0016]** En un aspecto de la presente invención, el poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) presenta un peso molecular medio de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 500.000 Daltons.
- 15 **[0017]** En un aspecto de la presente invención, el poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) tiene un parámetro de solubilidad de Hildebrand de $10,85 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$.
- [0018]** En un aspecto de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos presenta un grosor de revestimiento desde $1 \text{ }\mu\text{m}$ a $10 \text{ }\mu\text{m}$.
- [0019]** En un aspecto de la presente invención, la ratio p/p entre fármaco y polímero es de 1,0:0,5 a 1,0:10,0.
- 20 **[0020]** En un aspecto de la presente invención, la dosis de fármaco es de 5-200 microgramos/cm² a preferiblemente de 20-100 microgramos/cm².
- [0021]** En un aspecto de la presente invención, el dispositivo médico implantable es un stent.
- [0022]** En un aspecto de la presente invención, la enfermedad vascular es aterosclerosis.
- [0023]** En un aspecto de la presente invención, la enfermedad vascular es reestenosis.
- 25 **[0024]** En un aspecto de la presente invención, la enfermedad vascular es placa vulnerable.
- [0025]** En un aspecto de la presente invención, la enfermedad vascular es enfermedad vascular periférica.
- [0026]** En un aspecto de la presente invención, la enfermedad vascular es trombosis de stent tardía.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 30 **[0027]** El uso del singular en la presente memoria incluye el plural y viceversa a menos que se indique expresamente lo contrario. Es decir, "un/una" y "el/la" hace referencia a uno o más de lo que sea que modifica la palabra. Por ejemplo, "un agente terapéutico" incluye un agente, dos agentes, etc. Del mismo modo, "la capa" puede hacer referencia a una, dos o más capas y "el polímero" puede indicar un polímero o una pluralidad de polímeros. De igual forma, palabras como, sin limitación, "capas" y "polímeros" harían referencia a una capa o polímero así como a una pluralidad de capas o polímeros a menos que, de nuevo, se indique expresamente o sea obvio por el contexto que no se pretende de ese modo.
- 35 **[0028]** El término "dispositivo médico implantable" se refiere en el presente documento a cualquier tipo de aparato que se introduce de forma total o parcial, quirúrgica o médica, en el cuerpo de un paciente o mediante intervención médica en un orificio natural y que está destinado a permanecer ahí tras el procedimiento. La duración de la implantación puede ser básicamente permanente, es decir, destinada a quedarse en el lugar durante la esperanza de vida restante del paciente; hasta que el dispositivo se biodegrade o hasta que se elimine físicamente. Entre los ejemplos de dispositivos médicos implantables se incluyen, sin limitación, desfibriladores y marcapasos cardíacos implantables; cables y electrodos para los anteriores; estimuladores de órganos implantables tal como estimuladores de diafragma y esfínter, vejiga, nervio, implantes cocleares; próstatas, injertos vasculares, stents autoexpandibles, stents expandibles de balón, injertos de stent, injertos, válvulas de cardíacas artificiales y derivaciones de líquido cefalorraquídeo.
- 40

[0029] Un dispositivo médico implantable diseñado de forma específica y destinado únicamente a la administración localizada de un agente terapéutico está dentro del alcance de la presente invención.

[0030] El término “cuerpo de dispositivo” se refiere en el presente documento a un médico implantable completamente formado con una superficie externa a la que no se le ha aplicado ningún revestimiento o capa de material distinto de aquel a partir del cual se ha fabricado el propio dispositivo. Por “superficie externa” se indica cualquier superficie, sin embargo, orientada espacialmente que está en contacto con los fluidos o tejidos corporales. Un ejemplo común de un “cuerpo de dispositivo” es un BMS, es decir, un stent metálico no revestido, que, como su nombre indica, es un stent utilizable formado completamente que no ha sido revestido con una capa de cualquier material distinto del metal del cual está hecho sobre cualquier superficie que está en contacto con fluidos o tejidos corporales. Por supuesto, cuerpo de dispositivo se refiere no solo a BMS sino a cualquier dispositivo no revestido sin tener en cuenta de qué está hecho.

[0031] Los dispositivos médicos implantables hechos de prácticamente cualquier material, es decir, materiales actualmente conocidos que son útiles para la fabricación de dispositivos médicos implantables y materiales que se pueden hallar que sean como tal en el futuro, pueden utilizarse con un revestimiento de la presente invención. Por ejemplo, sin carácter limitativo, un dispositivo médico implantable útil con la presente invención puede realizarse de uno o más metales biocompatibles o aleaciones de los mismos que incluyen, sin carácter limitativo, aleación de cobalto-cromo (ELGILOY, L-605), aleación de cobalto-níquel (MP-35N), acero inoxidable 316L, acero inoxidable de nitrógeno alto, p. ej., BIODUR 108, aleación de níquel-titanio (NITINOL), tantalio, platino, aleación platino-iridio, oro y combinaciones de los mismos.

[0032] Los dispositivos médicos implantables también pueden realizarse de polímeros que sean biocompatibles y bioestables o biodegradables, incluyendo este último término bioabsorbible y/o bioerosionable.

[0033] El término “biocompatible” se refiere en el presente documento a un polímero que tanto intacto, como estado sintetizado como en su estado descompuesto, es decir, sus productos de degradación, no es tóxico al tejido vivo, o al menos lo es de forma mínima; no daña al tejido vivo, o lo hace al menos de forma mínima y reparable; y/o no provoca una reacción inmunológica en el tejido vivo, o al menos ocurre de forma mínima y/o controlable.

[0034] Entre los polímeros útiles biocompatibles, relativamente bioestables se encuentran, sin carácter limitativo, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliureas, poliuretanos, poliolefinas, halogenuros de polivinil, halogenuros de polivinilideno, poliviniléteres, polivinilaromáticos, polivinililésteres, poliacrilonitrilos, resinas alquídicas, polisiloxanos y resinas epoxi.

[0035] Entre los polímeros biodegradables y biocompatibles se incluyen polímeros que se dan de forma natural tal como, sin carácter limitativo, colágeno, quitosano, ácido algínico, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, dextrano, dextrina, ácido hialurónico, heparina, glicosaminoglicanos, polisacáridos y elastina.

[0036] Se pueden usar uno o más polímeros biodegradables, biocompatibles sintéticos o semisintéticos para fabricar un dispositivo médico implantable útil con la presente invención. Un polímero sintético se refiere en el presente documento a uno que se ha creado completamente en el laboratorio mientras que un polímero semisintético se refiere a un polímero que se da de forma natural y que ha sido modificado químicamente en el laboratorio. Entre los ejemplos de polímeros sintéticos se incluyen, sin carácter limitativo, polifosfacenos, polifosfoésteres, polifosfoester uretano, polihidroxiácidos, polihidroxicanoatos, polianhídridos, poliésteres, polioctoésteres, ácidos de poliamino, polioximetileno, poli(éster-amidas) y poliamidas.

[0037] También se pueden usar mezclas y copolímeros de los polímeros anteriores y se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Basándose en lo aquí expuesto, los expertos en la técnica reconocerán esos dispositivos médicos implantables y aquellos materiales a partir de los cuales pueden fabricarse que serán útiles con los revestimientos de la presente invención.

[0038] Actualmente, los dispositivos médicos implantables preferidos para usarse con los revestimientos de la presente invención son stents.

[0039] Un stent se refiere generalmente a cualquier dispositivo usado para sujetar el tejido en su lugar en el cuerpo de un paciente. Sin embargo, stents especialmente útiles son aquellos usados para el mantenimiento de la permeabilidad de un vaso sanguíneo en el cuerpo de un paciente cuando el vaso sanguíneo se estrecha o se cierra debido a enfermedades o trastornos entre los que se incluyen, sin carácter limitativo, tumores (en, por ejemplo, vías biliares, el esófago, la traquea/bronquios, etc.), enfermedad del páncreas benigna, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial carótida y enfermedad arterial periférica tal como aterosclerosis, reestenosis y placa vulnerable. Placa vulnerable (PV) se refiere a la acumulación de grasa en una pared arterial que se piensa se crea por inflamación. La PV se cubre mediante una delgada capa fibrosa que puede romperse lo que llevaría a la formación de coágulos de sangre. Se puede usar un stent para enderezar la pared del vaso sanguíneo en los alrededores de la PV y actuar como escudo contra dicha ruptura. Se puede usar un stent en, sin carácter limitativo, vasculatura neural, carótida, coronaria, pulmonar, aorta, renal, biliar, ilíaca, femoral y poplítea así como otras vasculaturas periféricas. Se puede usar un stent en el tratamiento o

prevención de trastornos tales como, sin carácter limitativo, trombosis, reestenosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica, obstrucción de la vía biliar y obstrucción de la uretra.

5 **[0040]** Además de los usos anteriores, los stents también pueden emplearse para la administración localizada de los agentes terapéuticos a lugares de tratamiento específicos en el cuerpo de un paciente. De hecho, la administración del agente terapéutico puede ser el único fin del stent o el stent puede estar destinado principalmente para otro uso tal y como aquellos expuestos anteriormente con administración de fármacos proporcionando un beneficio secundario.

10 **[0041]** Un stent usado para el mantenimiento de la permeabilidad se administra normalmente al lugar diana en un estado comprimido y, a continuación, se expande para encajar en el vaso sanguíneo en el que se ha insertado. Una vez en la ubicación diana, un stent puede ser autoexpandible o expandible de balón. En cualquier caso, debido a la expansión del stent, cualquier revestimiento en el mismo debe ser flexible y capaz de elongación.

15 **[0042]** El término “opcional” indica en el presente documento que el elemento modificado por el término puede o no estar presente. Por ejemplo, sin carácter limitativo, un cuerpo de dispositivo (cd) que presenta cubierto sobre el mismo una capa de imprimación (ci) “opcional” y una capa de reservorio de fármacos (rf) se refiere, sin carácter limitativo, a cualquiera de los siguientes dispositivos: cd + ci + rf y cd + rf.

20 **[0043]** El término una “capa de imprimación” se refiere en el presente documento a un revestimiento que consiste en un polímero o mezcla de polímeros que muestra buenas características de adhesión con respecto al material del cual se fabrica el cuerpo de dispositivo y buenas características de adhesión con respecto a cualquier material que ha de revestirse en 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 han de fijarse al cuerpo de dispositivo y, por lo tanto, se aplica directamente al cuerpo de dispositivo. Entre los ejemplos de imprimaciones se incluyen, sin carácter limitativo, polímeros de acrilato y metacrilato con poli(n-butil metacrilato) siendo una imprimación actualmente preferida. Algunos ejemplos adicionales de imprimaciones incluyen, sin carácter limitativo, poli(etileno-co-alcohol de vinilo), poli(acetato de vinilo-co-alcohol de vinilo), poli(metacrilatos), poli(acrilatos), polietilenimina, polialilamina, quitosano, poli(etileno-co-acetato de vinilo) y parileno C.

25 **[0044]** Un material que en el presente documento se describe como una capa “dispuesta sobre” un sustrato indicado, p. ej., sin carácter limitativo, un cuerpo de dispositivo u otra capa, se refiere a un revestimiento relativamente delgado del material aplicado, preferiblemente actualmente, de forma directa a básicamente toda la superficie expuesta del sustrato indicado. Los términos “superficie expuesta” indican la superficie del sustrato que, en uso, estaría en contacto con los fluidos o tejidos corporales. Sin embargo, los términos “dispuesto/a sobre” también pueden referirse a la aplicación de la delgada capa de material a una capa intermedia que se ha aplicado al sustrato, en la que el material se aplica de tal forma que, aunque la capa intermedia no estuviera presente, el material cubriría prácticamente toda la superficie expuesta del sustrato.

30 **[0045]** Los términos “capa de reservorio de fármacos” se refieren en el presente documento a una capa del agente terapéutico aplicada cerca o a una capa de polímero o mezcla de polímeros que ha dispersado dentro de su estructura tridimensional uno o más agentes terapéuticos. Una capa de reservorio de fármacos polimérica está diseñada de forma que, mediante un mecanismo u otro, p. ej., sin carácter limitativo, mediante elución o como resultado de la biodegradación del polímero, la sustancia terapéutica se libere desde la capa al ambiente circundante. Como fin de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos también actúa como capa que controla la tasa. Los términos “capa que controla la tasa” se refieren en la presente invención a una capa de polímeros que controla la liberación de agentes terapéuticos o fármacos en el medio, el polímero usado para crear una capa de reservorio de fármacos de la presente invención es poli(L-lactida-co-ε-caprolactona).

35 **[0046]** El término “hidrófobo” se refiere en el presente documento a un polímero que carece de afinidad para el agua. Es decir, tiende a repeler el agua, a no disolverse en ella, no mezclarse o mojarse con el agua o a hacerlo solo con un grado muy limitado y a no absorber agua o, de nuevo, hacerlo únicamente con un grado muy limitado. Con respecto a los polímeros, generalmente la hidrofobicidad aumenta al aumentar el contenido de alquilo en el esqueleto del polímero, es decir, cuanto mayor sea el contenido de alquilo en una o más de las unidades constitucionales del polímero. La hidrofobicidad de un polímero puede caracterizarse al determinar el ángulo de contacto estático de gotas de agua destilada en una superficie del polímero. Cuanto mayor sea el ángulo de contacto, más hidrófobo será el polímero. Generalmente, un ángulo de contacto mayor de 90° indica un polímero hidrófobo. Los detalles o tales mediciones no se presentarán aquí puesto que son conocidos por los expertos en la técnica.

40 **[0047]** El término “ángulo de contacto” se define en el presente documento como un ángulo en la tangente de una gota en una fase fluida que ha tomado una forma de equilibrio en una superficie sólida bajo condición ambiente.

45 **[0048]** Los polímeros hidrófobos biodegradables en el presente documento contienen enlaces lábiles de agua que interconectan las unidades constitucionales del polímero. Entre los enlaces lábiles de agua se incluyen, sin carácter limitativo, ésteres, ortoésteres, anhídridos e imidas. Otros enlaces tal como, sin limitación, éteres, amidas, uretanos, etc.

también pueden estar presentes en el polímero pero la tendencia del polímero a la erosión de la superficie en lugar de la erosión en masa hace referencia a la hidrofobicidad general del polímero y el contenido y reactividad de las uniones lábiles de agua en el polímero. Es decir, la naturaleza hidrófoba general del polímero excluye o al menos inhibe la incursión de agua en el interior del polímero mientras que las uniones lábiles de agua expuestas en la superficie del polímero se hidrolizan lo que tiene como resultado la degradación del polímero desde la superficie más externa del polímero en masa, sea este un dispositivo hecho del polímero de un revestimiento del polímero en un dispositivo, hacia dentro en lugar de mediante erosión en modo en masa.

[0049] Entre los polímeros hidrófobos adecuados se incluyen, sin carácter limitativo, acetato de polivinilo, poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(acetales de vinilo) tal como poli(butiral de vinilo) (p. ej., BUTVAR), poli(met)acrilatos, por ejemplo, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de *n*-propilo), poli(metacrilato de *iso*-propilo), poli(metacrilato de *n*-butilo), copolímeros de *n*-metacrilato de butilo con monómeros no polares (p. ej., poli(metacrilato de etilo-co-metacrilato de *n*-butilo)), poli(metacrilato de *iso*-butilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de etilo), poli(acrilato de *n*-propilo), poli(acrilato de *isopropilo*), poli(acrilato de *n*-butilo), poli(acrilato de *iso*-butilo), copolímeros tribloque de estirenobutadieno-estireno, copolímeros tribloque de estireno-etileno/butileno-estireno (p. ej., KRATON disponible en Shell Oil Co. de Houston, Texas), copolímeros tribloque de estireno-isobutileno-estireno, parileno C, polímeros de organosilicio (p. ej., ELASTEON) y polímeros halogenados (p. ej., fluorados o clorados) tal como poli(cloruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poli(fluoruro de vinilideno) (p. ej., KYNAR disponible en Atofina Chemicals, Inc. de Philadelphia, Pennsylvania), poli(hexafluoropropeno), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno) (p. ej., SOLEF disponible en Solvay, S.A. de Bruselas, Bélgica), poli(etileno-co-hexafluoropropeno) y diferentes grados de TEFLON amorfo, entre los que se incluye politetrafluoretileno (disponible en E.I. Du Pont de Nemours & Co. de Wilmington, Delaware), BUTVAR es un nombre comercial de butiral de polivinilo (disponible en Solutia, Inc. de St. Louis, Missouri), ELASTEON es el nombre comercial del copolímero de bloque de diisocianato de difenil metileno, 1,4-butanediol, poli-hexametilenglicol y un polidimetilsiloxano terminado en carbinol (fabricado por AorTech Biomaterials Co. de Chatswood, Australia), poli[trimellitilimido-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 ácido sebáceo anhídrido] 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(ácido L-láctico-co-ácido L-aspártico), p(LLA-LAspA), poli(ácido DL-láctico-co-ácido L-aspártico) p(DLLA-LAspA), poli(ácido L-láctico) p(LLA), poli(ácido DL-láctico) p(DLLA), poli(ácido L-láctico-co-etilenglicol) p(LLA-EG), poli(ácido DL-láctico-co-etilenglicol) p(DLLA-EG), poli(etilenglicol-co-tereftalato de butileno) p(EG-BT), poli(4-hidroxi-éster de L-prolina) p(HOXPE), poli(1,10-decanediol-co-ácido L-láctico) p(DCD-LLA), poli(1,10-decanodiol-co-ácido D,L-láctico) p(DCD-DLLA), poli(1,2,6-hexanetriol-co-trimetilortoacetato) p(HTOL-TMAC), poli(hidroxi-butirato) (PH B), poli(hidroxi-valerato) (PHV), poli(hidroxi-butirato-valerato) (PHBV), poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) y poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno).

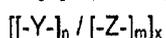
[0050] El término "alquilo" se refiere en el presente documento a un grupo hidrocarburo (carbono e hidrógeno solo) en cadena lineal o ramificada completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). Los grupos alquilo de la presente invención pueden variar de C₁ a C₂₀, preferiblemente de C₂ a C₁₀ y actualmente más preferiblemente C₃ a C₈. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, sin carácter limitativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

[0051] El término "alqueniilo" se refiere en el presente documento a un grupo alquilo que contiene en la cadena de hidrocarburo lineal o ramificada uno o más enlaces dobles. Los grupos alquilo de la presente invención pueden variar de C₂ a C₂₀, preferiblemente de C₂ a C₁₀ y actualmente más preferiblemente C₃ a C₈. Entre los ejemplos de grupos alqueniilo se incluyen, sin carácter limitativo, etenilo, propeniilo, isopropeniilo, buteniilo, isobuteniilo, buteniilo terciario, penteniilo, hexeniilo, hepteniilo, octeniilo, noneniilo y deceniilo.

[0052] El término grupo "cicloalquilo" se refiere en el presente documento a un grupo alquilo en el que los átomos de carbono extremos de la cadena alquilo se enlazan de forma covalente a otro en el anillo así formado. Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden variar de C₃ a C₈, preferiblemente de C₃ a C₆ y actualmente más preferiblemente C₃ a C₅. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, sin carácter limitativo, por ejemplo, grupo cicloalquilo C₃-C₈ se refiere a un anillo miembro tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho, es decir, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

[0053] El término "arilo" se refiere en el presente documento a un anillo carbocíclico (todo carbono) o dos o más anillos fundidos (anillos que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que presentan un sistema de electrones pi completamente deslocalizado y de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo(s). Los grupos arilo de la presente invención pueden variar de C₆ a C₁₄, preferiblemente de C₆ a C₁₂ y actualmente más preferiblemente C₆ a C₁₀. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen, sin carácter limitativo, benceno, naftaleno, antraceno y azuleno.

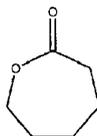
[0054] La siguiente representación gráfica de un polímero en el presente documento:



se refiere a un copolímero alternado regular, aleatorio o de bloque, preferiblemente actualmente aleatorio. Las letras “n” y “m” indican en el presente documento las fracciones molares de las unidades constitucionales Y y Z y $n+m=1$. La letra “x” indica multiplicidad de secuencia, es decir, el número de repeticiones de la entidad dentro de los paréntesis externos en el polímero.

5 **[0055]** El polímero usado en la presente invención es un copolímero consistente en dos monómeros. El primer monómero es L-lactida.

[0056] El segundo monómero es ϵ -caprolactona, de fórmula



Siendo el copolímero poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona).

10 **[0057]** Los términos “unidad constitucional” se refieren en el presente documento a una unidad componente de monómero de la fracción de polímero. La ratio molar de la unidad constitucional poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) para el presente polímero de la presente invención es de 70:30.

[0058] Los términos “fármaco” y “agente terapéutico” se usan indistintamente en el presente documento.

15 **[0059]** El término “tratamiento” se refiere en el presente documento 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. La expresión una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un agente terapéutico que tendrá un efecto beneficioso, que puede ser curativo o paliativo, en la salud y bienestar del paciente con respecto a la enfermedad vascular de la que se sabe o se conoce que se queja el paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse como un único bolo, como cargas de bolo intermitentes, como formulaciones de liberación mantenidas a corto, medio o largo plazo o cualquier combinación de estos. La expresión liberación mantenida a corto plazo se refiere en el presente documento a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico durante un periodo de aproximadamente varias horas a aproximadamente 3 días. La expresión liberación mantenida a medio plazo se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico durante un periodo de aproximadamente 3 días a aproximadamente 14 días y a largo plazo se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz durante cualquier periodo que exceda aproximadamente los 14 días.

20 **[0060]** El término una “enfermedad vascular” se refiere en el presente documento a una enfermedad de los vasos sanguíneos, principalmente arterias y venas, que transportan sangre desde y hacia el corazón, cerebro y órganos periféricos tal como, sin carácter limitativo, brazos, piernas, riñones e hígado. En concreto, “enfermedad vascular” se refiere al sistema arterial coronario, el sistema arterial carótido y el sistema arterial periférico. La enfermedad que puede tratarse es cualquiera que sea susceptible de tratamiento con un agente terapéutico, ya sea como el único protocolo de tratamiento o como un adjunto a otros procedimientos tal como la intervención quirúrgica. La enfermedad puede ser, sin carácter limitativo, aterosclerosis, placa vulnerable, reestenosis o enfermedad arterial periférica.

35 **[0061]** El término “aterosclerosis” se refiere al depósito de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho de las células, calcio y fibrina en el revestimiento interno o la íntima de una arteria. La proliferación de las células musculares lisas y la acumulación de lípidos acompañan al proceso de depósito. Además, se cree que las sustancias inflamatorias que tienden a migrar a regiones ateroscleróticas de una arteria exacerban la enfermedad. El resultado de la acumulación de sustancias en la íntima es la formación de placas fibrosas (ateromatosas) que ocluyen el lumen de la arteria, un proceso denominado estenosis. Cuando la estenosis se vuelve lo bastante grave, el suministro de sangre al órgano proporcionado por la arteria específica se reduce lo que tiene como resultado derrames cerebrales, si la arteria afectada es la arteria carótida, ataques cardíacos si la arteria es una arteria coronaria o pérdida de la función de órganos si la arteria es la periférica.

40 **[0062]** El término “reestenosis” se refiere al reestrechamiento o bloqueo de una arteria en el lugar en el que se ha realizado una angioplastia u otro procedimiento quirúrgico previamente para eliminar una estenosis o cerca de dicho lugar. Se debe normalmente a una proliferación de las células musculares lisas y, a veces, viene acompañado de trombosis. Antes de la aparición de los stents implantables para mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos abiertos por angioplastia, la reestenosis se daba en un 40-50 % de los pacientes en un periodo de 3 a 6 meses tras someterse al procedimiento. La reestenosis posterior a la angioplastia antes de los stents se debía principalmente a la proliferación de células musculares lisas. Existían también problemas de reoclusión aguda debido a vasoespasmo, disección y trombosis en el lugar del procedimiento. Los stents eliminaron la oclusión aguda del vasoespasmo y redujeron en gran medida complicaciones por las disecciones. Aunque el uso de fármacos antiplaquetarios IIb-IIIa tal

como abciximab y epifabatida, que son antitrombóticos, reducían el caso de coagulación tras el procedimiento (aunque la propia colocación del stent puede iniciar la trombosis). Los lugares de colocaciones del stent también pueden ser susceptibles de reestenosis debido al crecimiento de tejido anormal en el lugar del implante. Esta forma de reestenosis tiende también a darse de 3 a 6 meses tras la colocación del stent pero no se ve afectada por el uso de fármacos anticoagulantes. Por lo tanto, se buscan de forma continua terapias alternativas para mitigar, preferiblemente eliminar, este tipo de reestenosis. Los stents liberadores de fármacos (DES) que liberan una variedad de agentes terapéuticos en el lugar de colocación del stent han estado en uso durante algún tiempo. Hasta la fecha, estos stents comprendían interfaces de administración (longitudes) que son menores de 40 mm de largo y, en cualquier caso, presentan interfaces de administración que no pretenden, y a menudo no lo hacen, entrar en contacto con la superficie luminal del vaso sanguíneo en la región no afectada en la periferia de la región afectada.

[0063] La expresión “placa vulnerable” se refiere a la placa de ateroma que tiene la probabilidad de provocar un episodio trombótico y normalmente se caracteriza por una pared muy fina que la separa del lumen de una arteria. La delgadez de la pared hace que la placa sea susceptible a la ruptura. Cuando la placa se rompe, el núcleo interno de una placa normalmente rica en lípidos queda expuesto a la sangre, con la posibilidad de provocar un episodio trombótico potencialmente mortal mediante la adhesión y activación de plaquetas y proteínas de plasma a componentes de la placa expuesta.

[0064] El fenómeno de “placa vulnerable” ha creado nuevos retos en los últimos años para el tratamiento de enfermedades del corazón. A diferencia de las placas oclusivas que impiden el flujo de sangre, la placa vulnerable se desarrolla dentro de las paredes arteriales, pero normalmente lo hace sin el característico estrechamiento del lumen arterial que produce los síntomas. De ese modo, los métodos convencionales para detectar una enfermedad del corazón, tal como un angiograma, pueden no detectar el crecimiento de placa vulnerable en la pared arterial.

[0065] Las características histológicas intrínsecas que pueden caracterizar una placa vulnerable incluyen contenido de lípidos aumentado, macrófago aumentado, contenido de linfocitos T y células espumosas y contenido reducido de colágeno y células musculares lisas. A este tipo de fibroateroma de placa vulnerable se le denomina normalmente como “suave”, presentando un gran contenido de lípidos de lipoproteínas rodeado por una capa fibrosa. La capa fibrosa contiene principalmente colágeno, cuya reducida concentración combinada con degradación de enzima derivada de macrófago puede hacer que la capa fibrosa de estas lesiones se rompa bajo circunstancias impredecibles. Cuando se rompe, el contenido del núcleo lipídico, que se cree incluye el factor de tejido, entra en contacto con el torrente sanguíneo arterial, lo que hace que se forme un coágulo de sangre que puede bloquear completamente la arteria resultando en un episodio de síndrome coronario agudo (SCA). Este tipo de aterosclerosis se acuña como “vulnerable” debido a la tendencia impredecible de la placa a romperse. Se cree que las fuerzas cardíaca y hemodinámica, que producen tensión circunferencial, tensión cortante y tensión de flexión, pueden provocar disrupción de un tipo de fibroateroma de placa vulnerable. Estas fuerzas pueden surgir como resultado de simples movimientos, tal como levantarse de la cama por la mañana, además de fuerzas *in vivo* relacionadas con el flujo sanguíneo y el latido del corazón. Se cree que la vulnerabilidad de la placa en tipos de fibroateroma se determina principalmente por factores entre los que se incluyen: (1) tamaño y consistencia del núcleo lipídico; (2) grosor de la capa fibrosa que cubre el núcleo lipídico; e (3) inflamación y reparación dentro de la capa fibrosa.

[0066] El término “trombosis” se refiere a la formación o presencia de un coágulo de sangre (trombo) dentro de un vaso sanguíneo o cámara del corazón. Un coágulo de sangre que se desprende y viaja a otra parte del cuerpo se denomina émbolo. Si un coágulo bloquea un vaso sanguíneo que alimenta al corazón, provoca un ataque cardíaco. Si un coágulo bloquea un vaso sanguíneo que alimenta al cerebro, provoca un derrame cerebral.

[0067] Las enfermedades vasculares periféricas se provocan generalmente por cambios estructurales en los vasos sanguíneos provocados por tales condiciones como inflamación y daño en el tejido. Un subconjunto de la enfermedad vascular periférica es la enfermedad arterial periférica (PAD por sus siglas en inglés). PAD es una enfermedad que es similar a la enfermedad arterial coronaria y carótida porque se provoca por la acumulación de depósitos grasos en el revestimiento o la íntima de las paredes arteriales. Al igual 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 llevar a un flujo de sangre restringido a los riñones, estómago, brazos, piernas y pies.

[0068] El agente terapéutico de la invención es 40-O-(2-hidroxietilo) rapamicina (EVEROLIMUS®).

[0069] El término “hidrofobicidad” en el presente documento puede medirse usando el parámetro δ de solubilidad de Hildebrand. El término “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 como se muestra a continuación:

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

donde δ es el parámetro de solubilidad (cal/cm^3)^{1/2};
 ΔE es la energía de vaporización, cal/mol; y

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

[0070] Por consiguiente, para la práctica de la presente invención, que un material sea hidrófobo o hidrofílico es relativo. Entre los diferentes materiales, el que tenga un valor del valor (δ) de Hildebrand más bajo comparado con el valor δ del otro se designa como hidrófobo y el material con un valor del valor (δ) de Hildebrand más alto se designa como hidrofílico. En una forma de realización, el valor δ que define el límite entre hidrófobo e hidrofílico puede ser aproximadamente $11,5 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$. Según esta forma de realización, hidrófobo se define como un valor δ igual o por debajo de aproximadamente $11,5 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ e hidrofílico se define como un valor δ de aproximadamente $11,5 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ o mayor. También se pueden usar otras mediciones distintas al valor de Hildebrand para determinar la hidrofobicidad del material. Con respecto a la presente invención, poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) (70:30) es el polímero hidrófobo de la capa de reservorio de fármacos.

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

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

Tabla 1

Polímero o agente terapéutico	Parámetro de solubilidad Hildebrand, $(\text{MPa})^{1/2}$
Poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) (70:30)	22,19 (10,85 $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)
poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (70:30)	22,38 (10,94 $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)
Everolimus	22,58 (11,04 $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)

Con el fin de controlar la liberación de un agente terapéutico, se prefiere que exista al menos algo de miscibilidad. La liberación de un agente terapéutico se controla mejor mediante impregnación (el producto de solubilidad y difusividad del fármaco en el polímero). Si la carga del agente terapéutico excede la miscibilidad, se da la fase de separación. Cuando la cantidad del agente terapéutico excede el límite de percolación volumétrico, el mecanismo de liberación se ve afectado de forma adicional por un mecanismo poroso 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 da liberación excepto para el agente terapéutico que está en la superficie. Cuando la carga de agente terapéutico se acerca y excede la percolación, la liberación se da principalmente mediante un mecanismo de canal o poroso. Así, la hidrofobicidad del polímero es importante a la hora de disolver un agente terapéutico, tal como sin limitación, everolimus. Por ejemplo, la hidrofobicidad de los polímeros puede unirse a la hidrofobicidad de everolimus maximizando así la solubilidad de everolimus, y a su vez, optimizando la tasa de liberación de everolimus del stent.

EJEMPLOS

[0073] Las formas de realización de la presente invención pueden ilustrarse además por el siguiente conjunto de ejemplos a continuación. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no pretenden ni deberían interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención de ningún modo.

EJEMPLO 1

[0074] Se preparó una composición añadiendo poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) (0,12 g) en cloroformo (4,6848 g) y tricloroetano (1,17 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente. Se removió la mezcla a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió everolimus (0,0245 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se removió aún más a 500 rpm durante 2 minutos.

La primera composición se aplicó en el stent y se secó para formar una capa fármaco-polímero. La composición se aplicó en el stent mediante cualquier método convencional, por ejemplo, pulverización o inmersión. Se puede aplicar de forma opcional una capa de imprimación (p. ej., la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) en la superficie del stent no revestido antes de la aplicación de la capa fármaco-polímero. La ratio p/p entre fármaco y polímero es de 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente $100 \text{ microgramos}/\text{cm}^2$. El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es $6 \mu\text{m}$.

EJEMPLO 2

[0075] Se preparó una composición añadiendo poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) (0,12 g) en cloroformo (4,67 g) y tricloroetano (1,17 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente. Se removió la mezcla a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió everolimus (0,0408 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se removió aún más a 500 rpm durante 2 minutos.

La primera composición se aplicó en el stent y se secó para formar una capa fármaco-polímero. La composición se

5 aplicó en el stent mediante cualquier método convencional, por ejemplo, pulverización o inmersión. Se puede aplicar de forma opcional una capa de imprimación (p. ej., la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) en la superficie del stent no revestido antes de la aplicación de la capa fármaco-polímero. La ratio p/p entre fármaco y polímero es de 1:3. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es 4 µm.

EJEMPLO 3 (COMPARATIVO)

10 [0076] Se preparó una composición añadiendo poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,06 g) en tricloroetano (2,928 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente. Se removió la mezcla a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió everolimus (0,01224 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se removió aún más a 500 rpm durante 2 minutos.

15 La primera composición se aplicó en el stent y se secó para formar una capa fármaco-polímero. La composición se aplicó en el stent mediante cualquier método convencional, por ejemplo, pulverización o inmersión. Se puede aplicar de forma opcional una capa de imprimación (p. ej., la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) en la superficie del stent no revestido antes de la aplicación de la capa fármaco-polímero. La ratio p/p entre fármaco y polímero es de 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es 6 µm.

EJEMPLO 4 (COMPARATIVO)

20 [0077] Se preparó una composición añadiendo poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,06 g) en tricloroetano (2,928 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente. Se removió la mezcla a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió everolimus (0,01224 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se removió aún más a 500 rpm durante 2 minutos.

25 La primera composición se aplicó en el stent y se secó para formar una capa fármaco-polímero. La composición se aplicó en el stent mediante cualquier método convencional, por ejemplo, pulverización o inmersión. Se puede aplicar de forma opcional una capa de imprimación (p. ej., la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) en la superficie del stent no revestido antes de la aplicación de la capa fármaco-polímero. La ratio p/p entre fármaco y polímero es de 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 50 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es 6 µm.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable, que comprende:
 - un cuerpo de dispositivo;
 - una capa de imprimación opcional dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo;
 - 5 una capa de reservorio de fármacos dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo o la capa de imprimación, si se optó por ella, en la que la capa de reservorio de fármacos comprende un polímero y el agente terapéutico everolimus, en la que la hidrofobicidad del polímero se une a la del agente terapéutico, donde el polímero es poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona), donde L-lactida y ϵ -caprolactona presentan una ratio de 70:30.
- 10 2. Dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, en el que la capa de reservorio de fármacos presenta un grosor de revestimiento desde 1 μm a aproximadamente 10 μm .
3. Dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, en el que la ratio p/p entre fármaco y polímero es de aproximadamente 1,0:0,5 a aproximadamente 1,0:10,0.
4. Dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, en el que la dosis de fármaco es de 5 microgramos/cm² a 200 microgramos/cm².
- 15 5. Dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, en el que la dosis de fármaco es de 20 microgramos/cm² a 100 microgramos/cm².
6. Dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un stent.
7. Dispositivo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para usarse en el tratamiento de una enfermedad vascular.
- 20 8. Dispositivo para usarse según la reivindicación 7, en el que la enfermedad vascular es aterosclerosis, reestenosis, placa vulnerable, enfermedad vascular periférica o trombosis de stent tardía.