

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 479 193**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

**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: **15.09.2009 E 09737224 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2349370**

54 Título: **Revestimientos incluyendo acetato de dexametasona y fármacos olimus**

30 Prioridad:

**29.09.2008 US 240917**

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

**23.07.2014**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.  
(100.0%)**

**3200 Lakeside Drive  
Santa Clara, CA 95054-2807, US**

72 Inventor/es:

**PACETTI, STEPHEN D.;  
TONER, JOHN L. y  
CROMACK, KEITH R.**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 479 193 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

Revestimientos incluyendo acetato de dexametasona y fármacos olimus

## CAMPO

5 [0001] Esta invención hace referencia al campo de dispositivos médicos implantables (IMDs), más en particular a los dispositivos médicos implantables con un revestimiento desde el que el/los fármaco(s) pueden liberarse en un lugar deseado en el cuerpo del paciente y más en particular a revestimientos que incluyen fármacos *olimus* y derivados y análogos de la dexametasona.

## ANTECEDENTES

10 [0002] El siguiente debate sólo pretende ayudar como información general a la comprensión de la invención aquí presente; nada en esta sección pretende ser, ni debe interpretarse como, una técnica anterior a esta invención.

15 [0003] Hasta mediados de los 80, el tratamiento aceptado para la aterosclerosis, es decir, el estrechamiento de las arterias coronarias era la cirugía de derivación coronaria. Pese a que es efectiva y ha evolucionado hasta alcanzar un grado relativamente alto de seguridad para un procedimiento tan invasivo, la cirugía de derivación todavía implica serias complicaciones potenciales y en el mejor de los casos un periodo de recuperación prolongado.

20 [0004] Con la llegada de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en 1977, la escena cambió por completo. Utilizando técnicas de catéter originalmente desarrolladas para la exploración cardíaca, se emplearon balones inflables para volver a abrir las regiones cerradas en arterias. El procedimiento era relativamente no invasivo, tardaba poco tiempo en comparación con la cirugía de derivación y el tiempo de recuperación era mínimo. Sin embargo, la ACTP introdujo otro problema, un retroceso elástico de la pared arterial estirada que podría deshacer mucho trabajo conseguido y además, la ACTP fracasó al no alcanzar una mejora satisfactoria de otro problema: la reestenosis, una obstrucción repetida de la arteria tratada.

25 [0005] La siguiente mejora, avanzada a mediados de los 80 fue el uso de un stent como estructura de las paredes de los vasos abiertas después de la ACTP. Esto puso fin al retroceso elástico a todos los efectos pero no resolvió por completo el problema de la reestenosis. Es decir, antes de introducir los stents, la reestenosis afectaba a entre un 30-50% de los pacientes que se sometían a la ACTP. El tratamiento con stent redujo estos porcentajes a entre el 15-30%, mucho mejor pero todavía mejorable.

30 [0006] En 2003, se introdujo el stent liberador de fármaco (o DES). Los fármacos empleados principalmente con DES eran compuestos citostáticos, compuestos que reducían la proliferación de células que contribuían a la reestenosis. Como resultado, la reestenosis se redujo entre 5-7%, un número relativamente aceptable. Hoy en día, el DES es una propuesta estándar en la industria para tratar la aterosclerosis y está ganando popularidad para tratar la estenosis de vasos sanguíneos diferentes a las arterias coronarias como por ejemplo para la angioplastia periférica de la arteria femoral superficial.

[0007] Una mejora en los DES es el DES de múltiples fármacos.

35 [0008] Los documentos relacionados con los stent liberadores de fármacos incluyen WO2005081655, que publica un dispositivo médico como un stent que comprende un revestimiento sobre su superficie, dicho revestimiento estando elaborado con un polímero como por ejemplo poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) y un biomaterial. Entre los posibles biomateriales se mencionan acetato de dexametasona y sirolimus.

40 [0009] US2006228452 publica un stent liberador de fármaco que comprende zotarolimus y dexametasona en un revestimiento polimérico.

[0010] US2005245637 publica un stent liberador de fármaco con un revestimiento polimérico, como una combinación de fluoruro de polivinilideno y poli hexafluoropropileno, comprendiendo uno o más agentes bioactivos, como dexametasona y everolimus.

45 [0011] US2007280991 publica un stent liberador de fármaco con un revestimiento, que puede ser polimérico o no, comprendiendo uno o más agentes bioactivos, como dexametasona y tacrolimus o pimecrolimus.

## SUMARIO

[0012] La presente invención está dirigida a los revestimientos para sustratos, particularmente a los dispositivos

médicos implantables revestidos y a los métodos de tratamiento que utilizan los dispositivos.

5 **[0013]** Así, en un aspecto, la presente invención hace referencia a un dispositivo médico incluyendo un cuerpo de dispositivo con una superficie externa y un revestimiento. El revestimiento incluye una o más capas de revestimiento dispuestas sobre la superficie, un polímero hidrofóbico, un fármaco *olimus* y un derivado o análogo de la dexametasona. El derivado o análogo de dexametasona en el revestimiento es sustancialmente amorfo.

**[0014]** Así, en otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar una afección médica en un paciente implantando en un paciente que lo necesita un dispositivo revestido según se ha descrito anteriormente.

10 **[0015]** En un aspecto de esta invención, la dosis de fármaco olimus se encuentra entre 10 y aproximadamente 600  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  y la dosis del derivado o análogo de dexametasona se encuentra entre 10 y aproximadamente 600  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

**[0016]** En un aspecto de esta invención, una capa de revestimiento comprende el fármaco olimus y el derivado o análogo de dexametasona.

15 **[0017]** En un aspecto de esta invención, la relación en masa de fármaco olimus al derivado o análogo de dexametasona está entre 1:1 y aproximadamente 1:4.

**[0018]** En un aspecto de esta invención, el dispositivo es un dispositivo médico implantable.

**[0019]** En un aspecto de esta invención, el dispositivo es un stent.

**[0020]** En un aspecto de esta invención, el dispositivo es un catéter de balón.

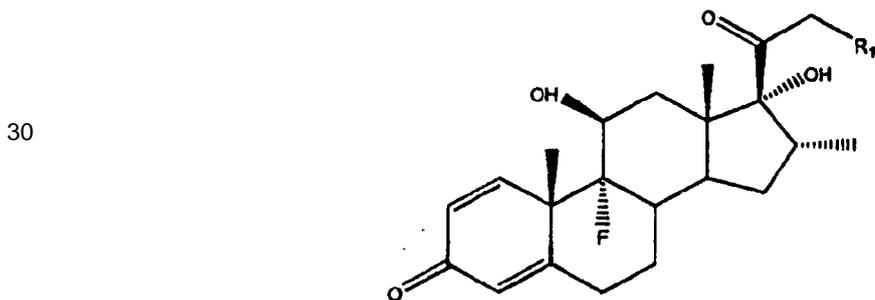
**[0021]** En un aspecto de esta invención, el polímero hidrofóbico es un fluoropolímero.

20 **[0022]** En un aspecto de esta invención, el polímero hidrofóbico es un fluoropolímero comprendiendo al menos un 25% de fluoruro de vinilideno en peso.

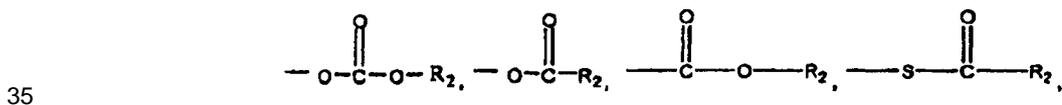
**[0023]** En un aspecto de esta invención, el polímero hidrofóbico es FVDF-HFP.

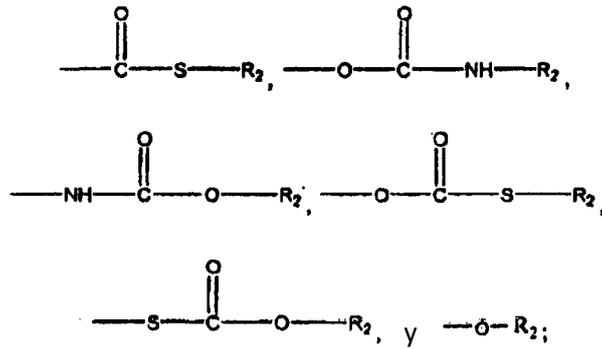
25 **[0024]** En un aspecto de esta invención, el fármaco olimus se selecciona de entre el grupo que consiste en sirolirus, everolimus, zotarolimus, biolimus A9, novolimus, temsirolimus, AP23573 y combinaciones de los mismos.

**[0025]** En un aspecto de esta invención, el derivado o análogo de la dexametasona es un compuesto de la fórmula o cualquier combinación de compuestos representados por la fórmula:



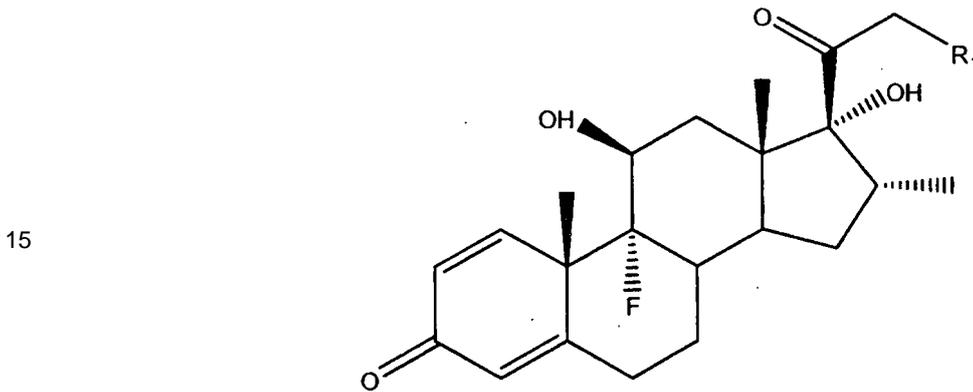
donde R<sub>1</sub> puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en



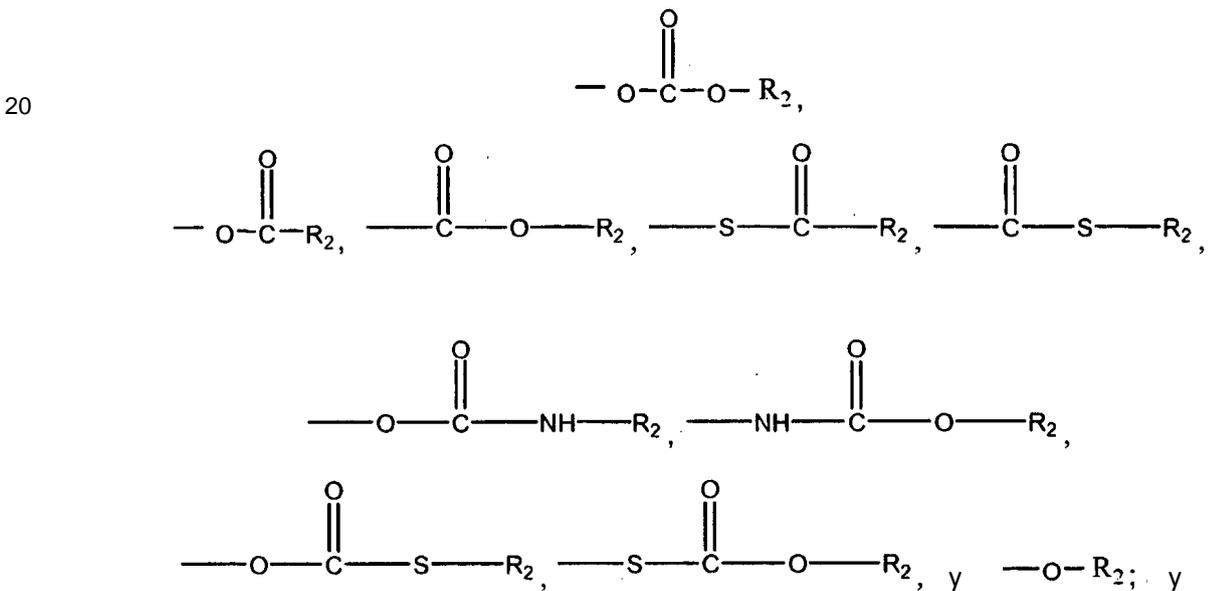


5 donde R<sub>2</sub> se selecciona de entre grupo que consiste en alquil(C1-C16), alquenil(C2-C16), alquinil(C2-C16), cicloalquil(C3-C10), fenil, ester, carbonato, eter, y cetona. Uno o más átomos de hidrógeno sobre el cicloalquil o el anillo aromático se sustituyen opcionalmente con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquil, alquenil y alquinil; y cualquier uno o más átomos de hidrógeno sobre R<sub>2</sub> se reemplazan opcionalmente con cloruro, fluoruro o una combinación de ellos. El número total de átomos de carbono en R<sub>2</sub> no es mayor a 16.

10 **[0026]** En un aspecto de esta invención, el derivado o análogo de la dexametasona es un compuesto de la fórmula o cualquier combinación de compuestos representados por la fórmula:



donde R<sub>1</sub> puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en



donde R<sub>2</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en metil, etil, n-propil, n-butil, tert-butil, n-pentil, n-hexil, fenil, benzil, pentadecano (C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>), tetrahidroftalato, 4-piridinio, dietil aminoacetato y metasulfobenzoato.

5 [0027] En un aspecto de esta invención, el derivado o análogo de dexametasona se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de dexametasona, palmitato de dexametasona, dietil aminoacetato de dexametasona, isonicotinato de dexametasona, *tert*-butilacetato de dexametasona, tetrahidroftalato de dexametasona y combinaciones de los mismos.

[0028] En un aspecto de esta invención, el derivado o análogo de dexametasona es acetato de dexametasona.

[0029] En un aspecto de esta invención, la liberación acumulativa de fármaco del fármaco olimus no es mayor al 50% del contenido total de fármaco olimus a las 24 horas.

10 [0030] En un aspecto de esta invención, la liberación acumulativa de fármaco del derivado o análogo de dexametasona no es mayor al 50% del contenido total de fármaco derivado o análogo de la dexametasona a las 24 horas.

[0031] En un aspecto de esta invención, el revestimiento incluye zotarolimus y acetato de dexametasona.

15 [0032] En otro aspecto, el revestimiento incluye everolimus y/o zotarolimus y acetato de dexametasona. La liberación acumulativa de fármaco de acetato de dexametasona no es mayor al 50% del contenido total de acetato de dexametasona a las 24 horas y la liberación acumulativa de fármaco de zotarolimus y/o everolimus no es mayor al 50% del contenido total de zotarolimus y/o everolimus a las 24 horas.

20 [0033] En un aspecto de esta invención, la afección médica a tratar se selecciona de entre reestenosis, aterosclerosis, trombosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral o combinaciones de estos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### Breve descripción de las figuras

#### [0034]

25 Las **figuras 1A y 1B** representan un stent revestido después de su esterilización con ampliaciones de 200 y 500, respectivamente.

Las **figuras 2A y 2B** representan un stent revestido antes de su esterilización con ampliaciones de 200 y 500, respectivamente.

30 Las **figuras 2C y 2D** representan un stent revestido después de su esterilización con ampliaciones de 200 y 500, respectivamente.

Las **figuras 3A y 3B** representan un stent revestido antes de su esterilización con ampliaciones de 100 y 200, respectivamente.

Las **figuras 3C y 3D** representan un stent revestido después de su esterilización con ampliaciones de 100 y 200, respectivamente.

35 La **figura 4** representa una imagen SEM de la superficie de stent revestido.

Las **figuras 5A y 5B** representan dos stents revestidos diferentes tras la esterilización con una ampliación de 100.

Las **figuras 6A y 6B** representan dos stents revestidos diferentes tras su esterilización con una ampliación de 100.

40 La **figura 7** representa un perfil de liberación acumulativa de un fármaco olimus y un derivado de dexametasona a partir de un stent revestido donde el revestimiento es un modo de realización de la presente invención.

La **figura 8** representa el % de estenosis para los diferentes stents revestidos en un estudio porcino preclínico de 28 días.

La **figura 9** representa la inflamación para los diferentes stents revestidos en un estudio porcino preclínico de 28 días.

La **figura 10** representa el % de granulomas para los diferentes stents revestidos en un estudio porcino preclínico de 28 días.

## 5 Análisis

**[0035]** La presente invención abarca un revestimiento dispuesto sobre la superficie de un sustrato, los sustratos revestidos y los métodos de tratamiento utilizando dispositivos médicos revestidos. El revestimiento incluye un polímero, un fármaco olimus y un fármaco seleccionado de entre derivados y análogos de la dexametasona. El polímero puede ser un polímero hidrofóbico, preferiblemente un fluoropolímero y más preferiblemente, un fluoropolímero con al menos un 25% de fluoruro de vinilideno en peso.

**[0036]** Según se ha descrito arriba, se ha introducido el DES para ayudar a reducir la reestenosis. Se han propuesto varios mecanismos celulares que conducen a la reestenosis de un vaso. Dos de estos mecanismos son (1) la migración y proliferación de células musculares lisas hacia y en el lugar de la lesión y (2) la respuesta inflamatoria aguda y crónica a la lesión y a la presencia de un cuerpo extraño.

**[0037]** El tratamiento con stent de una arteria puede conducir a una lesión vascular. Esto es parcialmente debido a una lesión mecánica inducida por el implante de stent que puede provocar una denudación endotelial y una lesión de vasos. La denudación endotelial está asociada directamente con la formación de lesiones en la pared del vaso que pueden incitar una respuesta inflamatoria. Cuando se inflaman, las células endoteliales que envuelven los vasos sanguíneos producen sustancias llamadas quimioquinas que atraen neutrófilos, monocitos y otras células blancas de la sangre al lugar de la lesión. La inflamación de las células endoteliales interrumpe las estrechas conexiones entre las células endoteliales, permitiendo a los neutrófilos y a los monocitos transmigrar al tejido cercano. El siguiente reclutamiento de neutrófilos y monocitos en el tejido es una parte normal del proceso de curación. Sin embargo, si la inflamación se vuelve crónica la residencia prolongada de neutrófilos, macrófagos y linfocitos puede inhibir realmente la curación y agravar el daño en el tejido desde la lesión original. Cuando se lleva a cabo una reparación de tejido puede ser desregular y cuando se combina con una inflamación prolongada, esto puede conducir a una formación excesiva de la neointima y de cicatrización.

**[0038]** La placa vulnerable (VP) hace referencia a una acumulación de grasa en una arteria culpable de la enfermedad de aterosclerosis crónica combinada con una acumulación de células lípidas y de estructura espumosa en la pared del vaso. La VP está cubierta con una fina tapa fibrosa que puede romperse provocando la formación de un coágulo de sangre. Ya que los lugares con VP tienen una densidad mayor de macrófagos y linfocitos que otros tipos de lesiones de aterosclerosis, se espera que en estos lugares, cuando se tratan con stent, se produzcan cantidades elevadas de las citocinas (IL-1, TNF-alfa) que promueven la proliferación de células musculares lisas. Estudios anteriores en animales (porcinos) han demostrado que la inflamación promueve la proliferación en los lugares de angioplastia de balón y en la colocación de stents (Kornowski, et al., Coron Artery Dis. 12(6):513-5 (2001)).

**[0039]** Para reducir la proliferación de células, algunos DES incluyen un compuesto citotóxico. Se espera que el paclitaxel, un compuesto citotóxico, inhiba de manera potente la migración endotelial y que la re-endotelialización potencialmente resultante sea una respuesta curativa (publicación de la solicitud de patente estadounidense 2008/0004694). En cambio, se ha mostrado que la dexametasona tiene un efecto positivo sobre la migración endotelial y puede promover la curación vascular cuando se administra al lumen de un vaso. Paclitaxel y zotarolimus, pero no dexametasona, inhiben la proliferación de células endoteliales. Además, el paclitaxel, pero no el zotarolimus o la dexametasona, inhiben la migración de células endoteliales de arteria coronaria in vitro. Comparado con el paclitaxel, se predice que una combinación de dexametasona y zotarolimus tiene menos inhibición para la re-endotelialización de regiones vasculares.

**[0040]** La adición de un fármaco anti-inflamatorio a un fármaco olimus como el zotarolimus suprimirá la respuesta inflamatoria al implante del stent más que en el caso de los stents que sólo transportan un fármaco olimus. En casos donde la inflamación está por encima de lo requerido para una curación normal y crónica, la adición del fármaco anti-inflamatorio puede ayudar con la curación. La respuesta inflamatoria por sí misma intensifica el crecimiento de la neointima. Las plaquetas activadas, los macrófagos y neutrófilos secretan citocinas pro-crecimiento. Un sistema de doble fármaco tanto con el fármaco olimus como con el fármaco antiinflamatorio puede tener un efecto anti-reestenosis más profundo que sólo el fármaco olimus debido a la inhibición de múltiples trayectorias para el crecimiento de la neointima. Este atributo puede aprovecharse para una curación mejorada reduciendo la dosis del fármaco olimus o la duración de la liberación del fármaco mientras mantiene un alto de nivel de eficacia.

**[0041]** Por lo tanto, una combinación de dexametasona y zotatrolimus en un único DES sería ventajosa y una combinación de ambos en una única capa de revestimiento sería incluso más ventajosa.

**[0042]** Los DES de múltiples fármacos presentan un desafío. Un DES que incluye everolimus ha sido aprobado para su uso en los Estados Unidos, pero la adición de dexametasona a este revestimiento provoca una significativa cristalización de la dexametasona dentro del revestimiento de polímero. La dexametasona pertenece al grupo de glucocorticoides o a la familia esteroidea de fármacos. Esta familia, en su totalidad, tiene una fuerte tendencia a cristalizarse. Esto se impulsa mediante la estructura anular rígida y lisa de cuatro miembros que proporciona a la molécula pequeños grados internos de libertad y les permite apilarse de manera muy eficaz. Los altos puntos de fusión para esta clase de compuestos son un indicador de estabilidad termodinámica de los cristales formados. La cristalización del fármaco dentro del revestimiento puede afectar la velocidad de liberación. Se cree que los cristales en la superficie también pueden suponer un peligro embólico. Además, los cristales sobre la superficie suponen problemas estéticos. Ya que sólo una parte de la dexametasona puede cristalizarse, un cambio en el grado de cristalinidad con el tiempo puede crear un problema de estabilidad. Un DES que contiene dexametasona puede elaborarse utilizando un polímero con algunos grupos hidrófilos. Sin embargo, el uso de dicho polímero en un revestimiento resulta en la liberación rápida de la dexametasona.

**[0043]** Se ha descubierto que un derivado o un análogo más lipofílico de la dexametasona en combinación con everolimus (o zotatrolimus) cuando se usa con el porcentaje de masas adecuado de fármaco en una capa de revestimiento incluyendo un polímero hidrofóbico, conduce a niveles más bajos de cristalización que la combinación de dexametasona y everolimus. Con el derivado o análogo más lipofílico de la dexametasona, la fuerza motriz para que el fármaco cristalice se reduce en los polímeros hidrofóbicos. Esto es debido a la solubilidad aumentada del derivado o análogo lipofílico de dexametasona en el polímero. La compatibilidad mejorada se mantiene incluso tras la esterilización del dispositivo con óxido etileno. Además, el polímero hidrofóbico provoca la liberación controlada tanto del fármaco olimus como del derivado o análogo de dexametasona.

**[0044]** A efectos de la presente invención, los revestimientos pueden aplicarse sobre un número de sustratos de los que el stent es un ejemplo. Pese a que puede hacerse referencia a "un fármaco olimus", "un derivado o análogo de dexametasona" y "un polímero" al referirnos a revestimiento o a sustratos revestidos, hay que tener en cuenta que los modos de realización de la presente invención abarcan uno o más fármacos olimus, uno o más derivados o análogos de dexametasona y uno o más polímeros. En algunos modos de realización, la eficacia clínica se obtiene mediante el uso de una combinación de fármacos donde la dosis de cada uno de los fármacos individuales en la combinación no sería eficaz desde el punto de vista clínico si se hubieran utilizado por separado.

#### Definiciones

**[0045]** Según se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, cualquier palabra de aproximación como, sin carácter limitativo, "aproximadamente", "esencialmente", "sustancialmente" y similares significan que el elemento al que modifican no tiene por qué ser exactamente lo descrito sino que puede variar a partir de la descripción hasta un 15% sin salirse del alcance de esta invención.

**[0046]** Según se utiliza aquí, un "fármaco" hace referencia a cualquier sustancia que, cuando se administra en un cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico a un paciente que sufre una enfermedad o afección, tiene un efecto terapéutico beneficioso sobre la salud y el bienestar del paciente. Un efecto terapéutico beneficioso sobre la salud y el bienestar de un individuo incluye, pero no se limita a: (1) curar la enfermedad o afección; (2) ralentizar el progreso de la enfermedad o afección; (3) provocar que la enfermedad o afección retroceda; o (4), aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección.

**[0047]** Según se utiliza aquí, un fármaco también incluye cualquier sustancia que cuando se administra a un paciente, conocido por o sospechoso de ser particularmente susceptible a una enfermedad, en una cantidad efectiva desde el punto de vista profiláctico, tiene un efecto profiláctico beneficioso sobre la salud y el bienestar del paciente. Un efecto profiláctico beneficioso sobre la salud y el bienestar de un paciente incluye, pero no se limita a: (1) evitar o retrasar el establecimiento de la enfermedad o afección en primer lugar; (2) mantener una enfermedad o afección en un nivel retrocedido una vez que se ha alcanzado dicho nivel mediante una cantidad efectiva de una sustancia desde el punto de vista terapéutico, que puede ser la misma o diferente a la sustancia utilizada en una cantidad efectiva desde el punto de vista profiláctico; o (3) evitar o retrasar la reaparición de la enfermedad o afección después de concluir un ciclo de tratamiento con una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de una sustancia, que puede ser la misma que o diferente a la sustancia usada en una cantidad efectiva desde el punto de vista profiláctico.

**[0048]** Según se utiliza aquí, "fármaco" también hace referencia a los derivados farmacológicamente activos

aceptables desde el punto de vista farmacéutico de aquellos fármacos mencionados de manera específica aquí, incluyendo, pero no limitándose a, sales, ésteres, amidas y similares.

5 [0049] Según se utiliza aquí, un material que se describe como "dispuesto sobre" un sustrato indicado hace referencia a, p.ej., una capa de revestimiento del material depositado directa o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie del sustrato. El depósito directo significa que la capa de revestimiento se aplica directamente sobre la superficie del sustrato. El depósito indirecto significa que la capa de revestimiento se aplica sobre una capa intermedia que ha sido depositada directa o indirectamente sobre el sustrato. Una capa de revestimiento se sujeta por la superficie del sustrato, tanto si la capa de revestimiento se deposita directa o indirectamente sobre la superficie del sustrato. Los términos "capa" y "capa de revestimiento" se utilizarán aquí de manera intercambiable. Según se utiliza aquí, el término "revestimiento" hace referencia a una o más capas depositadas sobre un sustrato.

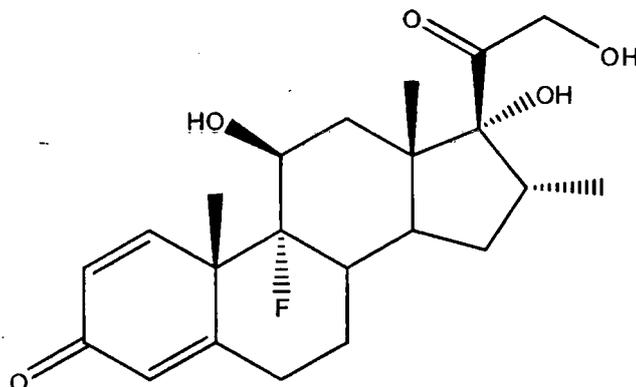
10 [0050] Según se utiliza aquí, "niveles insignificantes de cristales" y "cristalización insignificante" significa que el número de cristales visibles es 100 o menor por  $\text{cm}^2$  o, de manera alternativa, el porcentaje de fármaco cristalizado, según se determina mediante la cristalografía de rayos x, la calorimetría diferencial de barrido, la RMN de estado sólido, o el análisis IR, si son necesarios, es de aproximadamente un 10% o menos. La inspección del dispositivo mediante una microscopía de reflectancia con polarizadores cruzados es un método efectivo para visualizar los cristales de fármacos. Mediante este método, los cristales brillan con fuerza haciéndolos susceptibles de cuantificar mediante el cálculo manual o mediante el análisis de imagen.

#### Derivados y análogos de la dexametasona

20 [0051] Los modos de realización de la presente invención abarcan derivados y análogos de la dexametasona que son más lipofílicos que la dexametasona y cualquier combinación de estos derivados y análogos de la dexametasona.

[0052] La dexametasona es un compuesto de la siguiente fórmula:

25

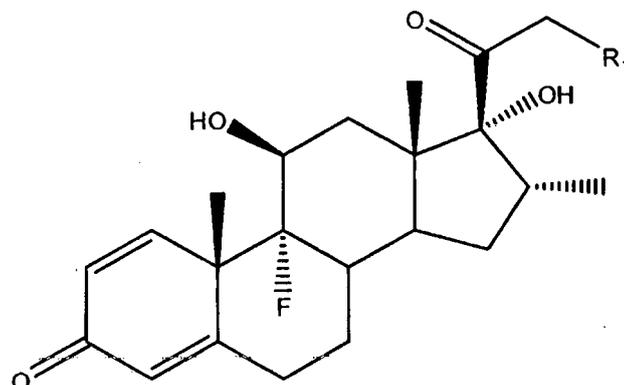


30

La dexametasona tiene un peso molecular de 392,45 y un punto de fusión de aproximadamente 262 a 264 °C.

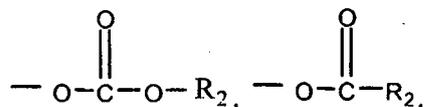
[0053] Según se utiliza aquí, el término "derivados y análogos de la dexametasona" abarca compuestos de la siguiente fórmula:

35

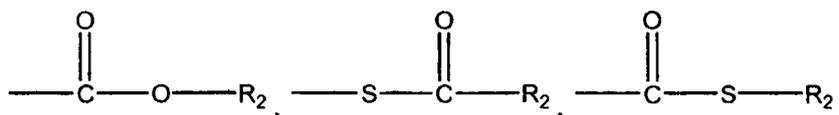


40

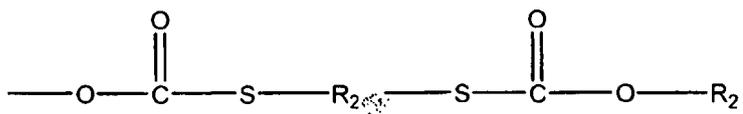
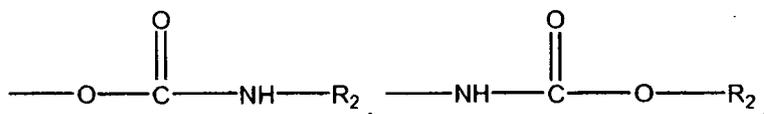
donde R<sub>1</sub> es uno de los siguientes:



5



10



o -O-R<sub>2</sub>, y donde R<sub>2</sub> puede ser una fracción hidrofóbica como se describe abajo.

**[0054]** Según se utiliza aquí, "alquil" hace referencia a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada completamente saturado (sin enlaces dobles ni triples). Los ejemplos de grupos alquil incluyen, sin carácter limitativo: metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, butil terciario, pentil, hexil, etenil, propenil, butenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil. Según se utiliza aquí, "alquil" incluye los grupos "alquileo", que hacen referencia a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado completamente saturado con dos valencias abiertas en lugar de una para enlazarse a otros grupos. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, sin carácter limitativo: metileno, -CH<sub>2</sub>-, etileno, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, propileno, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, n-butileno, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, sec-butilerie, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- y similares.

**[0055]** Según se utiliza aquí "de Cm a Cn" donde m y n son números enteros, hace referencia al número de posibles átomos de carbono en el grupo indicado. Es decir, el grupo puede contener desde "m" hasta "n", inclusive, átomos de carbono. Por ejemplo, sin carácter limitativo, un grupo alquil de esta invención puede consistir en de 3 a 8 átomos de carbono, en cuyo caso se nombraría grupo alquil(C3-C8). Los números son inclusivos e incorporan todas las estructuras de cadena lineal o ramificada con el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, sin carácter limitativo, un grupo "alquil de C1 a C4" hace referencia a todos los grupos alquil que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, es decir: CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH-,

**[0056]** Según se utiliza aquí, un grupo cicloalquil hace referencia a un grupo alquil en el que los átomos de carbono finales de la cadena alquil están enlazados de forma covalente los unos a los otros. Los números "m" y "n" hacen referencia al número de átomos de carbono en el anillo formado. Así, por ejemplo, un grupo cicloalquil (C3-C8) hace referencia a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros, que son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

**[0057]** Según se utiliza aquí, "alquenoil" hace referencia a un grupo hidrocarburo que contiene uno o más enlaces dobles.

**[0058]** Según se utiliza aquí, "alquiniil" hace referencia a un grupo hidrocarburo que contiene uno o más enlaces triples.

**[0059]** Según se utiliza aquí, "aromático" hace referencia a un compuesto hidrocarburo que comprende un anillo

benceno que se representa mediante



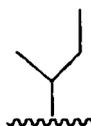
5 **[0060]** Las denominaciones abreviadas estándar conocidas por aquellos especialistas en la técnica se utilizan a lo largo de esta solicitud. De esta manera, la estructura intencionada será fácil de reconocer para aquellos especialistas en la técnica basándose en la valencia necesaria de cualquier átomo en particular con el conocimiento de que se proporcionan todos los átomos de hidrógeno necesarios. Por ejemplo, -COR o -C(O)R, porque el carbono es tetravalente, debe referirse a la estructura

10

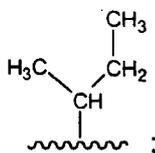


y esa es la única manera en la que el carbono puede ser tetravalente sin añadir hidrógeno u otros átomos no mostrados en la estructura.

15 **[0061]** De manera similar, se entiende por aquellos especialistas en las técnicas químicas que la estructura llamada de palo, ejemplificada por



representa la estructura

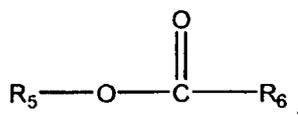


20

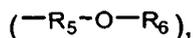
es decir, cada término está tapado con un grupo CH<sub>3</sub> y el vértice de cada ángulo es un átomo de carbono con el número necesario de átomos de hidrógeno adherido.

**[0062]** La fracción R<sub>2</sub> del sustituyente R<sub>1</sub> arriba puede ser cualquier fracción que contenga hidrógeno, carbono y oxígeno, pero si el oxígeno está presente es parte de un éster

25

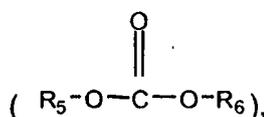


un eter

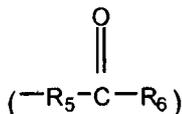


un carbonato

30



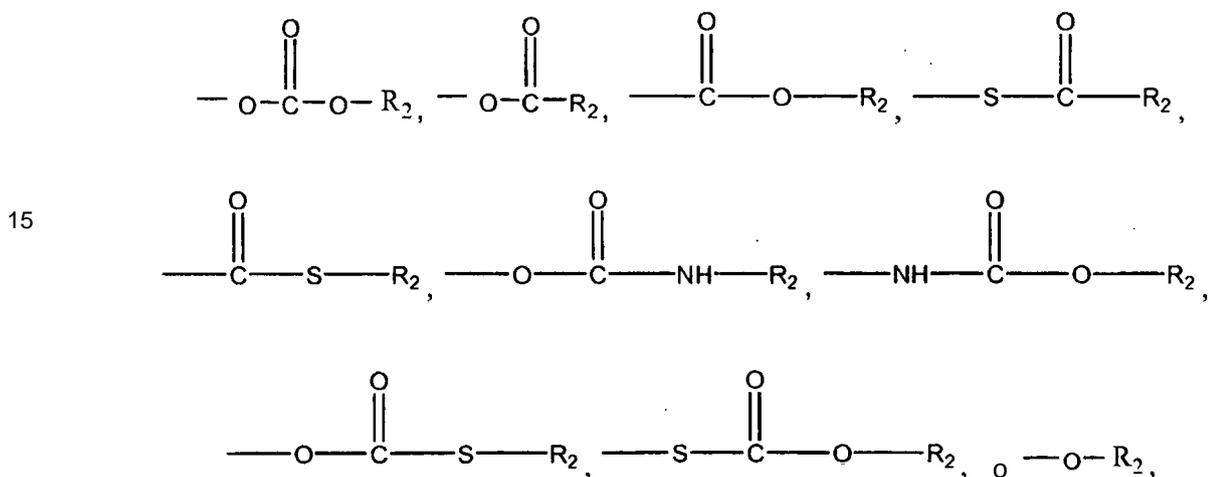
y/o una cetona



5 donde los sustituyentes R5 y R6 contienen cada uno al menos un átomo de carbono que se conecta con los grupos éster, carbonato y cetona (es decir R5 y R6 no son H o -OH). El número total de átomos de carbono en R<sub>2</sub> no es mayor a 16.

10 **[0063]** La fracción R<sub>2</sub> puede ser un hidrocarburo que contiene entre 1 y 16 átomos de carbono incluyendo un hidrocarburo saturado como alquil C1 - C16, o un hidrocarburo insaturado, es decir alquencil C2 - C16, un alquencil C2 - C16, o una fracción que contiene enlaces tanto dobles como triples carbono-carbono. La fracción R<sub>2</sub> puede ser una cadena lineal o ramificada. La fracción R<sub>2</sub> puede incluir un cicloalifático, como el cicloalquil C3 - C10, un grupo aromático y/u otra estructura de anillo hidrocarburo que contenga uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples carbono-carbono. Uno o más grupos sustituyentes pueden adherirse opcionalmente al anillo.

**[0064]** Si la fracción R<sub>2</sub> incluye un anillo entonces el anillo puede conectarse a



directamente o mediante un grupo sustituyente.

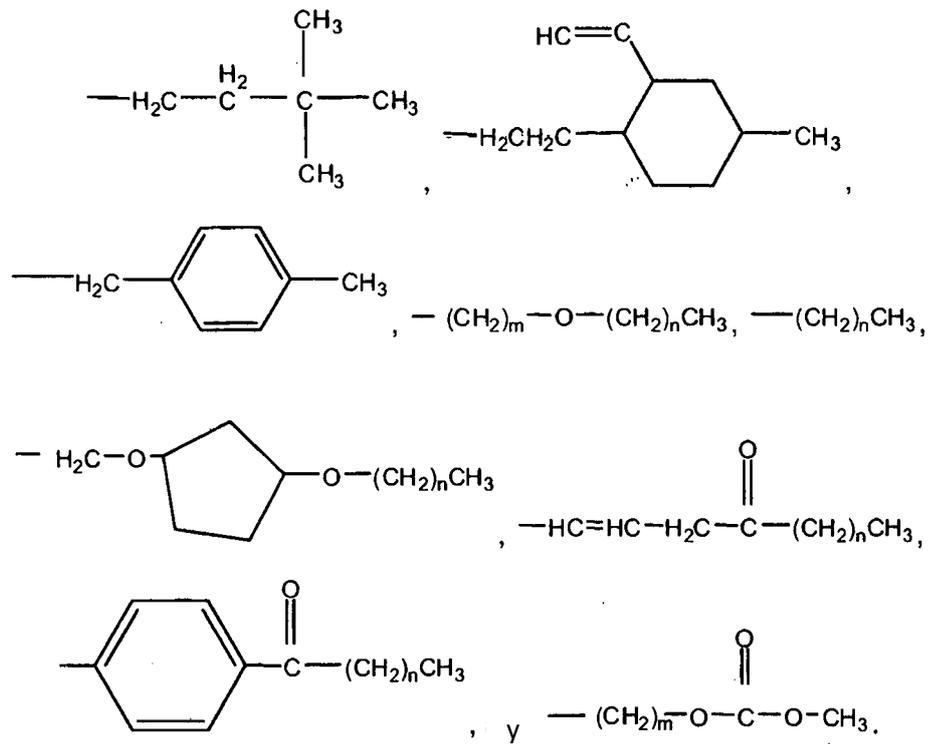
20 **[0065]** La descripción anterior de la fracción R<sub>2</sub> también es aplicable a las fracciones R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> y cualquier sustituyente opcional en un anillo, excepto porque el número de átomos de carbono en cada uno está limitado ya que el número total de átomos de carbono en la fracción R<sub>2</sub> no es mayor a 16. Así, pueden existir múltiples grupos éster, carbonato y/o cetona presentes en la fracción R<sub>2</sub> y cualquiera o más de estos puede estar presente en un grupo sustituyente. En otras palabras, las fracciones R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> también pueden incluir uno o más grupos seleccionados de manera independiente a partir de éster, carbonato y/o cetona, siempre que a cada lado de cada grupo éster, carbonato y/o cetona se adhiera a un átomo de carbono. Los sustituyentes sobre el anillo pueden formar otro anillo.

25

**[0066]** La fracción R<sub>2</sub> también puede ser benzilo, tetrahydroftalato, 4-piridinio, dietilaminometileno, o metasulfobenzoato.

30 **[0067]** En cualquiera de las posibles fracciones R<sub>2</sub>, uno o más átomos de hidrógeno pueden reemplazarse con un átomo halógeno como, sin carácter limitativo, fluoruro y/o cloruro.

**[0068]** Los ejemplos no limitativos de grupos R<sub>2</sub> incluyen los siguientes:



5

En los ejemplos anteriores, m y n representan números enteros.

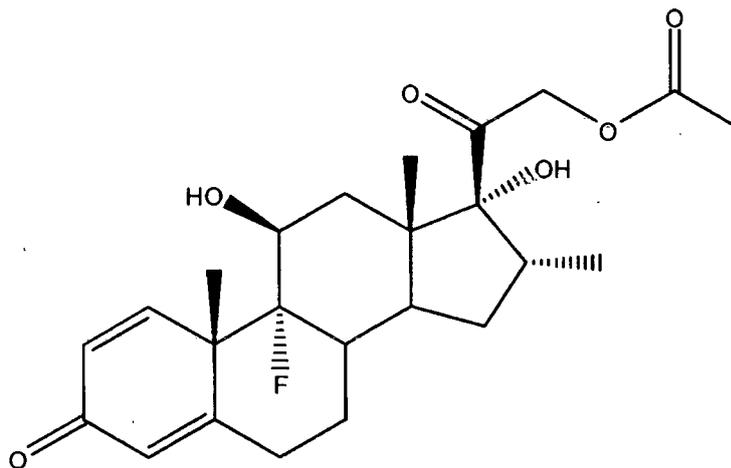
**[0069]** Una lista preferida de fracciones  $R_2$  incluye: metil, etil, n-propil, n-butil, tert-butil, n-pentil, n-hexil, fenil, bencil, pentadecano ( $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ ), tetrahidroftalato, 4-piridinio, dietilaminometileno y metasulfobenzoato.

10

**[0070]** Según se utiliza aquí, el término "derivados y análogos de la dexametasona" también abarca derivados o análogos de la dexametasona con un parámetro de solubilidad menor a o igual a  $10 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ .

**[0071]** Según se utiliza aquí, el término "derivados y análogos de la dexametasona" también abarca los siguientes compuestos específicos, sin limitación:

15

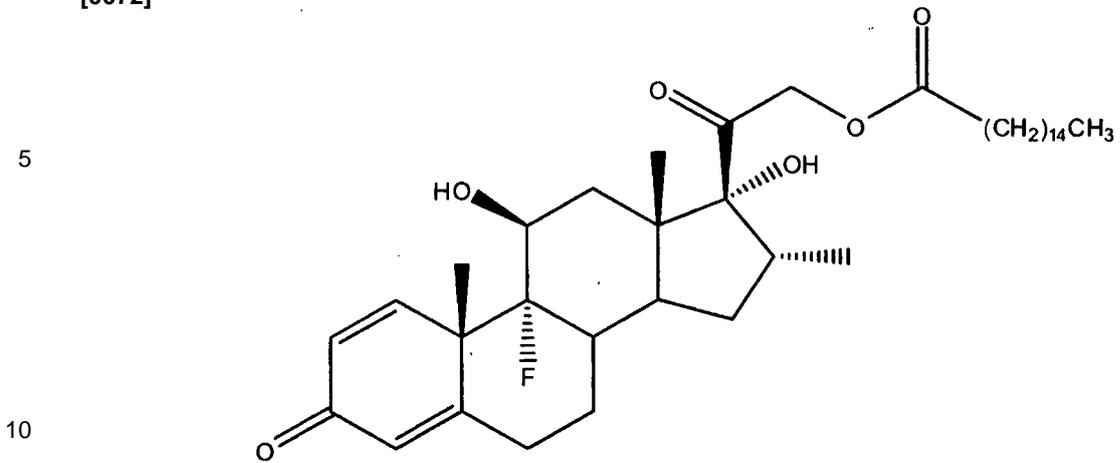


20

Acetato de dexametasona

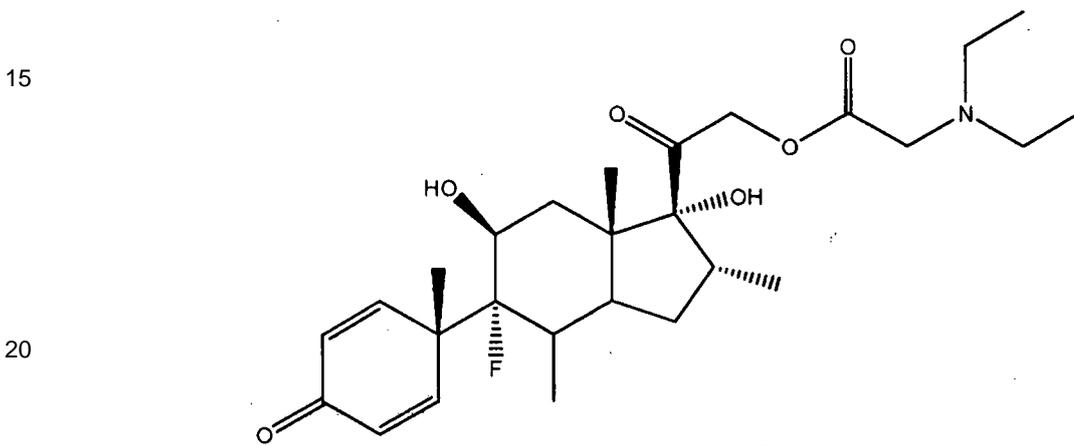
25

[0072]



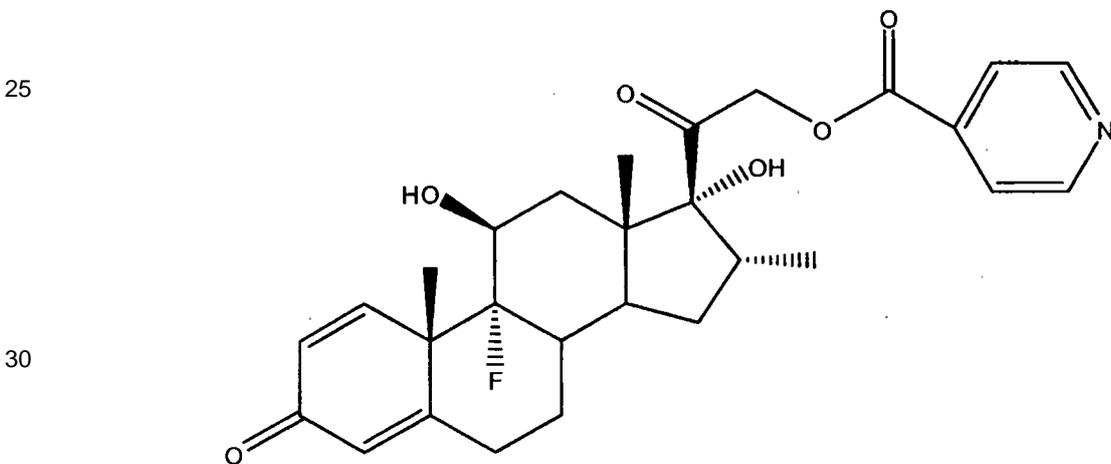
Palmitato de dexametasona (limethasone)

[0073]



Dietil aminoacetato de dexametasona (SOLU-FORTE-CORTIN®)

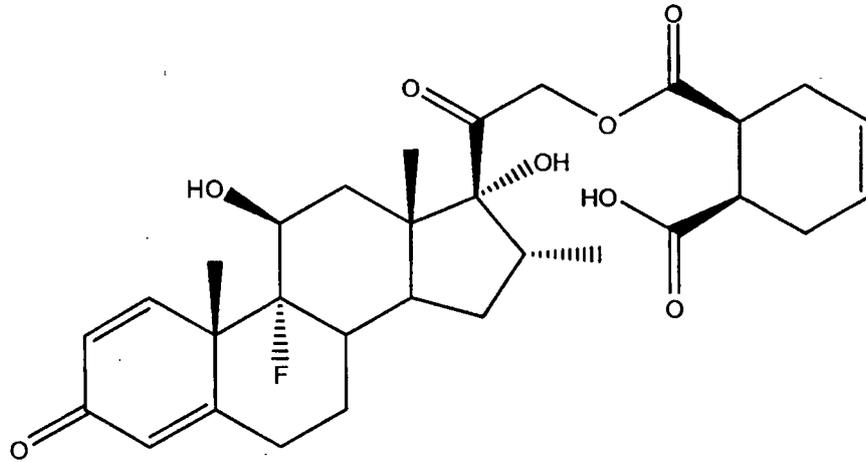
[0074]



Isonicotinato de dexametasona

[0075]

5

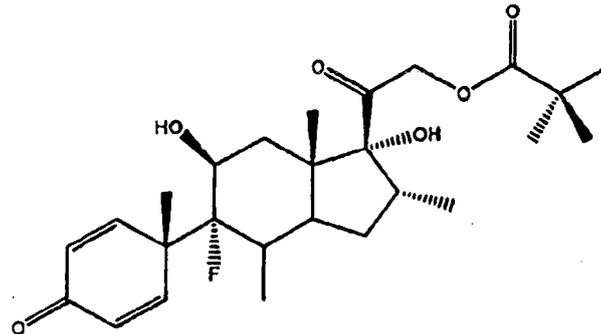


10

Tetrahidroftalato de dexametasona

[0076]

15



20

Tert-butilacetato de dexametasona

[0077] La dosis del derivado o análogo de dexametasona puede oscilar entre 10 - 600  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , preferiblemente entre 20 y 400  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , y más preferiblemente entre 30 y 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

25 Fármacos olimus

[0078] Los modos de realización de la presente invención incluyen uno o más fármacos olimus. Según se utiliza aquí, el término "fármaco olimus" hace referencia a la rapamicina (sirolimus) y sus derivados funcionales o estructurales. Estos derivados incluyen, sin carácter limitativo: Biolimus A9 (Biosensors International, Singapore), deforolimus, AP23573 (Ariad Pharmaceuticals), tacrolimus, temsirolimus, pimecrolimus, novolimus, zotarolimus (ABT-578), 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3- hidroxipropil)rapamicina (un derivado estructural de la rapamicina), 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina (un derivado estructural de la rapamicina), 40-O-tetrazolilrapamicina y 40-epi-(N1-tetrazoli)-rapamicina. También se incluyen en los fármacos olimus aquellos compuestos con un sustituyente en el carbono correspondiente con el carbono 42 o 40 de rapamicina.

30

[0079] La dosis del fármaco olimus puede oscilar entre 10 - 600  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , preferiblemente entre 20 y 400  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , y más preferiblemente entre 30 y 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

35

Polímeros hidrofóbicos

[0080] Los modos de realización de la presente invención abarcan uno o más polímeros hidrofóbicos. También

pueden incluirse los polímeros que no están caracterizados como "polímeros hidrofóbicos" en los revestimientos de la presente invención.

5 **[0081]** Según se utiliza aquí, un "polímero" es una molécula hecha de la repetición de una unidad más simple, aquí referida como "unidad constitucional", donde las unidades constitucionales derivan de la reacción de los monómeros. Un ejemplo no limitante es  $\text{CH}_2=\text{CH}_2$  o etileno, es un monómero que puede polimerizarse para formar un polietileno, como  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , donde la unidad constitucional es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , etileno después de perder el enlace doble como resultado de la reacción de polimerización. Un polímero de esta invención puede derivar de la polimerización de varios monómeros diferentes y así puede comprender varias unidades constitucionales diferentes. Dichos polímeros se denominan "copolímeros". Aquellos especialistas en la técnica, dado un polímero particular, sabrán reconocer fácilmente las unidades constitucionales de ese polímero y reconocerán de la misma manera la estructura del monómero del cual derivan las unidades constitucionales. Los polímeros de esta invención pueden ser polímeros alternados regulares, polímeros alternados aleatorios, polímeros de bloque regulares, polímero de bloque aleatorios o polímeros puramente aleatorios a no ser que se indique lo contrario. Los polímeros pueden estar entrecruzados para formar una red.

15 **[0082]** Según se utiliza aquí, un "polímero hidrofóbico" es uno para el que la absorción de agua por el polímero no es mayor a un 5% en peso, medido con o cerca de unas condiciones fisiológicas de aproximadamente 37°C, presión atmosférica normal (aproximadamente 1 atmósfera) y aproximadamente un pH 7,4.

20 **[0083]** En algunos modos de realización, el polímero hidrofóbico utilizado puede ser uno para el que la absorción de agua a 37°C y la presión atmosférica no sera mayor al 2% en peso, o más precisamente no mayor al 1% en peso, o incluso más precisamente no mayor al 0,5% en peso, o más precisamente no mayor al 0,1 % en peso.

**[0084]** En algunos modos de realización, el polímero hidrofóbico puede ser uno con un parámetro de solubilidad menor o igual a aproximadamente  $11,5 \text{ (cal/cm}^3\text{)}^\circ$ .

25 **[0085]** En algunos modos de realización, el polímero hidrofóbico es un fluoropolímero. Un fluoropolímero es aquel que contiene átomos de fluoruro, generalmente en lugares donde uno o más átomos de hidrógeno existirían en el equivalente no fluoropolímero. Algunos ejemplos no limitantes de fluoropolímeros incluyen poli(fluoruro de vinilideno)("PVDF"), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno)("PDVF-HFP"), poli(tetrafluoroetileno) ("PTFE," o TEFLON®), poli(etileno-co-propileno) fluorado ("FEP"), poli(hexafluoropropeno), poli(clorotrifluoroetileno) ("PCTFE"), poli(fluoruro de vinilideno-co-tetrafluoroetileno)("PVDF-TFE"), poli(tetrafluoroetileno-co-hexafluoropropileno), poli(tetrafluoroetileno-co-vinil alcohol), poli(tetrafluoroetileno-co-vinil acetato), poli(tetrafluoroetileno-co-propeno), poli(hexafluoropropileno-co-vinil alcohol), poli(tetrafluoroetileno-co-fluorometilvinil eter), poli(etileno-co-tetrafluoroetileno) ("ETFE"), poli(etileno-co-hexafluoropropeno), poli(fluoruro de vinilideno-co-clorotrifluoroetileno), siliconas fluoradas, perfluoroalquil vinil eter y tetrafluoroetileno copolímero ("PFA"), un copolímero de vinilideno difluoruro, hexafluoropropileno y tetrafluoroetileno("TFE"), fluoruro de polivinilo ("PVF"), un copolímero de poli(tetrafluoroetileno) y eter fluorometilvinilo, poli(vinilideno fluoruro-co-etileno), poli(vinilideno fluoruro-co-etileno), poli(vinilideno fluoruro-co-tetrafluoroetileno), poli(tetrafluoroetileno-co-etileno)m poli(vinilideno fluoruro-co-trifluoroetileno) ("PVDF-TrFE"), y poli(vinilideno fluoruro-co-tetrafluoroetileno). Otros fluoropolímeros incluyen un polímero que contiene fluoroalcoxil, una mezcla de silicona y un fluoropolímero. Puede utilizarse cualquier combinación de los fluoropolímeros arriba mencionados.

40 **[0086]** Las clases preferidas de polímeros son los fluoropolímeros incluyendo al menos un 25% en peso de fluoruro de vinilideno y los compolímeros PDVF-HFP. Un grupo de polímeros más preferido son los polímeros PDVF-HFP con al menos un 25% en peso de fluoruro de vinilideno.

#### Construcciones de revestimiento

45 **[0087]** Según se utiliza aquí, una "capa base" hace referencia a una capa de revestimiento que incluye un polímero o combina los polímeros que muestran buenas características de adhesión con respecto al material con el que se construye el sustrato y cualquier material que deba revestir el sustrato. Por lo tanto, una capa base sirve como capa adhesiva intermediaria entre un sustrato y materiales a transportar en el sustrato y por lo tanto se aplica directamente sobre el sustrato.

50 **[0088]** Según se utiliza aquí, "capa de reserva de fármaco" hace referencia a una capa que incluye uno o más fármacos. La capa puede comprender uno o más fármacos aplicados puros, aplicados con un excipiente como un aglutinante, o como un componente de una matriz de polímero. Una capa de reserva de fármaco polimérico se diseña para que, mediante un mecanismo u otro, por ejemplo, sin carácter limitativo, por elución o como resultado de la biodegradación del polímero, el fármaco se libera desde la capa hacia el entorno que le rodea.

**[0089]** Los modos de realización de la presente invención abarcan construcciones de revestimiento que incluyen un polímero hidrofóbico, un derivado o análogo de dexametasona y un fármaco olimus en una capa de revestimiento, a la que se le llama de aquí en adelante "capa de reserva de fármaco DD/OD". En algunos modos de realización, la capa de reserva de fármaco DD/OD es la única capa de revestimiento sobre el sustrato, mientras que en un modo de realización preferido existe una capa base además de la capa de reserva de fármaco DD/OD. En algunos modos de realización, el fármaco olimus y el derivado o análogo de dexametasona puede aplicarse en capas de revestimiento separadas cada una de las cuales incluye opcionalmente uno o más polímeros. El fármaco olimus y/o el derivado o análogo de dexametasona puede aplicarse en una o dos capas de reserva de fármaco no polimérico con una capa incluyendo un polímero hidrofóbico sobre esta(s) capa(s). La capa superior puede ser una capa que incluye un fármaco olimus y/o un fármaco del grupo de derivados o análogos de dexametasona, y/o la capa puede ser una capa de reserva de fármaco DD/OD.

**[0090]** Los modos de realización de la invención incluyen una o más capas de reserva de fármaco, cualquier número de capas de revestimiento (incluyendo cero) debajo de la(s) capa(s) de reserva de fármaco, cualquier número de capas de revestimiento entre las múltiples capas de reserva de fármaco, si hay más de una capa de reserva de fármaco y cualquier combinación de las anteriores.

**[0091]** Cualquier capa puede contener opcionalmente otro fármaco diferente al fármaco olimus y/o al derivado o análogo de dexametasona, incluyendo cualquier capa de reserva de fármaco que incluye un fármaco olimus y/o un fármaco en el grupo de los derivados o análogos de dexametasona. Para múltiples capas de reserva de fármaco, existen diferentes tipos de polímeros, fármacos olimus y/o diferentes fármacos del grupo de los derivados o análogos de dexametasona utilizados en las diferentes capas.

**[0092]** El porcentaje de masa de fármaco olimus en la capa de reserva puede estar entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 90% si la capa de reserva de fármaco incluye un polímero, preferiblemente entre aproximadamente un 4% y un 50% en masa y más preferiblemente entre un 5% y un 25% en masa.

**[0093]** El porcentaje en masa del derivado o análogo de dexametasona en la capa de reserva del fármaco puede ser entre un 1% y aproximadamente un 90% si la capa de reserva del fármaco incluye un polímero, preferiblemente entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 50% en masa y más preferiblemente entre un 4% y aproximadamente un 20% en masa.

**[0094]** Para las capas de reserva de fármaco no polimérico, el porcentaje de masa tanto del fármaco olimus, del derivado o análogo de dexametasona y/o de la combinación de los mismos, puede ser de aproximadamente 100%, o puede ser entre un 75% y hasta aproximadamente un 100%, preferiblemente entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 90%, y más preferiblemente entre aproximadamente un 10% y un 75% en masa.

**[0095]** El porcentaje en masa del polímero hidrofóbico en la capa de reserva puede ser entre aproximadamente un 10% y un 98% en masa, con un intervalo preferido entre aproximadamente 30% y 90% y un intervalo aun más preferido entre aproximadamente 50% y aproximadamente 85%. En algunos modos de realización, la capa de reserva de fármaco incluye esencialmente sólo polímero y fármaco(s). En otros modos de realización, polímero y fármaco(s) son al menos un 80% o al menos un 90% en peso de la capa de reserva de fármaco.

**[0096]** Los modos de realización de la presente invención abarcan un total de grosor de revestimiento entre 0,2 micrones y 50 micrones, preferiblemente entre 0,5 micrones y 25 micrones y más preferiblemente entre 1 micrón y 15 micrones. Para una capa de revestimiento individual, el grosor puede oscilar entre 0,2 micrones y 50 micrones, preferiblemente entre 0,5 micrones y 25 micrones y más preferiblemente entre 1 micrón y 15 micrones.

**[0097]** En algunos modos de realización, el revestimiento puede disponerse sobre toda, sustancialmente toda, la superficie del sustrato, como la superficie exterior del cuerpo de dispositivo de un dispositivo médico implantable. En algunos modos de realización de la presente invención, el revestimiento puede disponerse sólo por encima de parte o de porciones del sustrato. Como ejemplo no limitante, el lado luminal y el lado abluminal de un stent pueden revestirse de manera selectiva.

#### Compatibilidad mejorada

**[0098]** Según se ha mencionado arriba, se cree que un dispositivo médico implantable incluyendo tanto dexametasona como everolimus (o zotarolimus o cualquier otro fármaco olimus) proporciona ventajas clínicas. También según se ha especificado en el ejemplo 7, en un estudio de seguridad de 28 días con porcinos domésticos de granja (cerdos), un stent incluyendo tanto zotarolimus como acetato de dexametasona mostró un alcance menor de la estenosis que el DES de control consistiendo en la misma plataforma de stent revestida con el mismo polímero pero conteniendo sólo el fármaco everolimus.

**[0099]** Los modos de realización de la presente invención abarcan un fármaco con una relación de polímero en

el intervalo entre aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1.6 sobre la base de masas, o preferiblemente entre aproximadamente 1:1,5 y aproximadamente 1:5, o más preferiblemente entre aproximadamente 1:2,3 y aproximadamente 1:4 en una capa de reserva de fármaco, incluyendo una capa de reserva de fármaco DD/OD. La relación de polímero a fármaco según se utiliza aquí hace referencia a la relación del fármaco total que es la suma de uno o más fármacos olimus y uno o más fármacos seleccionados del grupo de derivados y análogos de dexametasona, al polímero total en la capa.

**[0100]** Según se ha comentado arriba, se ha descubierto que un subconjunto de derivados y análogos de dexametasona, si se utiliza junto con un fármaco olimus como el everolimus o el zotanolimus en una capa de revestimiento con un polímero hidrofóbico, permite la producción de una capa de revestimiento con un derivado o análogo de dexametasona que es sustancialmente amorfo.

**[0101]** Según se utiliza aquí, "sustancialmente amorfo" hace referencia aproximadamente al 10% de cristalinidad o menos según se mide mediante la cristalografía de rayos x, la calorimetría diferencial de barrido, la RMN de estado sólido, o el análisis IR medida en el momento del uso, como, por ejemplo, el momento de despliegue o implante de un dispositivo médico implantable.

**[0102]** La relación de masas del fármaco olimus al derivado o análogo de dexametasona puede ser entre 10:1 y 1:10, preferiblemente entre 6:1 y 1:6 y más preferiblemente entre 1:2 y 1:4. La relación molar del fármaco olimus y el derivado o análogo de dexametasona puede ser entre 5:1 y 1:25, preferiblemente entre 2:1 y 1:12 y más preferiblemente entre 1:3 y 1:9.

**[0103]** En algunos modos de realización, una reserva de fármaco DD/OD muestra un alcance de cristalización no mayor a un 25% en peso del derivado o análogo de dexametasona presente, preferiblemente no mayor al 15% en peso y preferiblemente una cristalización insignificante.

**[0104]** Durante la esterilización por óxido de etileno, el dispositivo médico se expone a la fase gaseosa del óxido de etileno que esteriliza mediante una reacción de alquilación que evita que los organismos se reproduzcan. El óxido de etileno penetra el dispositivo y después el dispositivo se airea para asegurar unos niveles residuales muy bajos de óxido de etileno ya que es altamente tóxico. Por lo tanto, la esterilización por óxido de etileno suele llevarse a cabo a temperaturas elevadas para acelerar el proceso.

**[0105]** La combinación de temperatura elevada, humedad y gas de óxido de etileno durante la esterilización (EtO) puede afectar la recristalización del fármaco. Una temperatura elevada puede aumentar la cinética de la recristalización de fármaco o elevar el revestimiento por encima de su temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>). En la fase elástica, la cinética de la cristalización de fármaco puede acelerarse. La fracción también puede plastificar algunos polímeros que no son hidrofóbicos mientras que el óxido de etileno puede plastificar muchos polímeros hidrofóbicos. Las gotas de agua sobre la superficie de revestimiento también pueden actuar como núcleos para la cristalización de fármaco.

**[0106]** Por lo tanto, en algunos modos de realización, la reserva de fármaco DD/OD muestra un alcance de cristalización no mayor al 25% en peso del derivado o análogo de dexametasona presente, preferiblemente no mayor al 15% en peso y más preferiblemente, una cristalización insignificante tras la esterilización con óxido de etileno. En algunos modos de realización, una reserva de fármaco DD/OD muestra un alcance de cristalización no mayor al 25% en peso del derivado o análogo de dexametasona presente, preferiblemente no mayor al 15% en peso y más preferiblemente una cristalización insignificante, tras la esterilización con óxido de etileno a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente 30 y aproximadamente 55°C y una duración de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.

#### Velocidades de liberación

**[0107]** Según se ilustra en el ejemplo 6, las capas de revestimiento de la presente invención permiten una liberación controlada tanto del fármaco olimus como del fármaco que pertenece al grupo de derivados y análogos de dexametasona. Una medida de la velocidad de liberación de fármaco *in vivo* puede alcanzarse *in vitro* mediante el uso de un medio relevante biológicamente, como el suero porcino, a 37°C. Así, en algunos modos de realización, el fármaco olimus y el derivado o análogo de dexametasona tienen cada uno una liberación acumulativa *in vitro* (según se mide para los sustratos revestidos en el estado sin esterilizar) no mayor al 50% del contenido total de fármaco a las 24 horas y el periodo de tiempo para la liberación del 80% del fármaco es de 7 días o mayor. En un modo de realización preferido, para cada fármaco, la liberación *in vitro* a las 24 horas no excede el 40% del contenido total de fármaco y el periodo de tiempo para el 80% del fármaco a liberar es 7 días o mayor.

**[0108]** En algunos modos de realización, cada uno el fármaco olimus y el derivado o análogo de dexametasona tienen una liberación acumulativa *in vivo* (en animales incluyendo seres humanos) no mayor al 50% del

contenido total de fármaco a las 24 horas y el periodo de tiempo para la liberación del 80% de fármaco es de 7 días o mayor. En un modo de realización preferido, para cada fármaco, la liberación in vivo a las 24 horas no excede el 40% del contenido total de fármaco y el periodo de tiempo para liberar el 80% de fármaco es de 7 días o mayor.

- 5 **[0109]** En algunos modos de realización, sólo uno de los dos fármacos puede satisfacer los criterios de liberación acumulativa arriba mencionados.

Sustratos

- 10 **[0110]** Los revestimientos incluidos en los varios modos de realización de la presente invención pueden aplicarse a cualquier sustrato para el que un revestimiento es beneficioso o deseable. Los sustratos preferidos son dispositivos médicos y especialmente dispositivos médicos implantables.

- 15 **[0111]** Según se utiliza aquí, un "dispositivo médico implantable" hace referencia a cualquier tipo de aparato que se introduce total o parcialmente, de manera quirúrgica o médica, en el cuerpo de un paciente o mediante una intervención médica en un orificio natural y que pretende permanecer ahí después del procedimiento. La duración del implante puede ser esencialmente permanente, es decir, destinada a permanecer en el lugar durante el resto de esperanza de vida del paciente; hasta que el dispositivo se biodegrade; o hasta que se extraiga físicamente. Los ejemplos de dispositivos médicos implantables incluyen, sin carácter limitativo, marcapasos cardíacos y desfibriladores implantables; cables y electrodos para los anteriores; estimuladores de órgano implantables como nervio, vejiga, esfínter y estimuladores de diafragma, implantes cocleares; prótesis, injertos vasculares, stent auto expansibles, stents de balón expansible, injertos-stent, injertos, válvulas cardíacas artificiales, dispositivos de cierre de foramen oval, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, dispositivos de fijación ortopédica y dispositivos intrauterinos. Mientras que los dispositivos anteriores tienen todos una función primaria, como función secundaria pueden revestirse con un revestimiento de esta invención, un dispositivo médico implantable específicamente diseñado y dedicado únicamente para la administración localizada de un fármaco también se encuentra dentro del alcance de esta invención.

- 25 **[0112]** Un dispositivo médico implantable preferido es un stent. Un stent hace referencia generalmente a cualquier dispositivo utilizado para mantener el tejido en el lugar en el cuerpo del paciente. Sin embargo, son stents particularmente útiles aquellos utilizados para mantener la permeabilidad de un vaso en el cuerpo de un paciente cuando el vaso se estrecha o cierra debido a enfermedades o trastornos. Por ejemplo, sin carácter limitativo, un stent puede utilizarse para fortalecer la pared del vaso cercano a la placa vulnerable (VP) y actuar como escudo frente a la ruptura. Según se ha descrito arriba, la VP está cubierta con una fina tapa fibrosa que puede romperse provocando la formación de un coágulo de sangre. Un stent puede utilizarse, sin carácter limitativo, en vasculaturas neural, carótida, coronaria, pulmonar, aórtica, renal, biliar, ilíaca, femoral y popliteal así como en otras vasculaturas periféricas.

- 35 **[0113]** Según se utiliza aquí con respecto a un dispositivo médico implantable "cuerpo de dispositivo" se refiere a un dispositivo médico implantable en un estado práctico totalmente formado con una superficie externa sobre la que no se ha aplicado ninguna capa de material diferente a aquel con el que el dispositivo está fabricado. La "superficie exterior" se refiere a cualquier superficie que esté orientada de cualquier manera espacial que entre en contacto con los tejidos o fluidos corporales. Un ejemplo común de un "cuerpo de dispositivo" es un BMS, es decir, un stent solo de metal que, como su nombre implica, está formado completamente por un stent utilizable que no se ha revestido con una capa de ningún material diferente al metal del que está hecho o sobre ninguna superficie que esté en contacto con tejidos o fluidos corporales. Por supuesto, el cuerpo de dispositivo se refiere no sólo a los BMS sino también a cualquier dispositivo sin revestir a no ser que lo esté del mismo material de su construcción.

- 45 **[0114]** Los dispositivos médicos implantables pueden elaborarse de prácticamente cualquier material incluyendo metales y/o polímeros. Los dispositivos elaborados con polímeros bioabsorbibles y/o bioestables también pueden utilizarse con los modos de realización de la presente invención. El dispositivo puede ser, por ejemplo, un stent bioabsorbible. El material con el que se fabrica el dispositivo no supone una limitación con respecto a la presente invención.

- 50 **[0115]** Según se utiliza aquí, un "balón" hace referencia a un dispositivo conocido en la técnica, normalmente asociado con un catéter vascular, que comprende un material relativamente fino flexible o elastomérico que al situarse en una ubicación en particular en un vaso del paciente puede expandirse o inflarse hasta un diámetro exterior que es esencialmente el mismo que el diámetro interior o de lumen del vaso en el que se sitúa. El hinchado del balón puede ejercerse mediante cualquier medio conocido o según se ponga en conocimiento en la técnica. Con respecto a la presente invención, el diseño particular del balón no es significativo y pueden utilizarse una amplia variedad de diseños.

**[0116]** En general, el revestimiento puede aplicarse sobre una superficie del sustrato, que puede ser la superficie exterior del cuerpo de dispositivo para un dispositivo médico implantable o la superficie exterior de un catéter de balón, que es la superficie en contacto con fluidos o tejidos corporales. Para otros dispositivos la superficie exterior, u otra superficie apropiada, puede ser revestida. Para un stent la superficie exterior incluye las superficies luminal, pared lateral y abluminal.

#### Realización

**[0117]** El típico proceso de fabricación para el revestimiento de stent (ejemplo de sustrato) consiste en disolver o dispersar un polímero, opcionalmente con otros aditivos, y un fármaco, en un solvente (un fluido) y disponer la solución de revestimiento resultante sobre el stent mediante procedimientos como pulverizar o sumergir el stent en la solución. Dichos procedimientos de revestimiento son conocidos en la técnica.

**[0118]** En algunos aspectos de la presente invención, la aplicación de la solución de revestimiento sobre el stent se consigue pulverizando una solución sobre el stent, la solución estando atomizada con un gas comprimido (ejemplos no limitantes de gases comprimidos incluyen: aire, nitrógeno, argón o cualquier otro gas inerte, o un fluido en estado supercrítico puede utilizarse). Los aspectos importantes del proceso de pulverización del revestimiento incluyen la presión del gas atomizador y la boquilla pulverizadora para marcar la distancia. Pueden necesitarse múltiples pases bajo el pulverizador y el secador para obtener una capa de revestimiento.

**[0119]** Después de haber dispuesto la solución sobre el stent, el solvente se elimina o se elimina sustancialmente por evaporación. Cuando se elimina el solvente, lo que queda es la capa sólida que comprende las sustancias disueltas en la solución de revestimiento. El proceso de eliminación de solvente puede acelerarse utilizando una temperatura elevada y/o utilizando un flujo de gas o un fluido en estado supercrítico por encima o pasando por el stent. La capa residual después de haber eliminado sustancialmente el solvente puede incluir una pequeña cantidad de solvente residual ya que la eliminación total del solvente resulta muy difícil.

**[0120]** Las operaciones múltiples de pulverización y secado pueden requerir formar una capa de revestimiento.

**[0121]** Los modos de realización de la presente invención abarcan revestimientos en los que la capa de revestimiento, o los materiales incluidos en la capa de revestimiento como un polímero y/o fármacos, no están enlazados de forma covalente o enlazados de manera química a la superficie sobre la que se aplica el revestimiento (la superficie de sustrato, o una capa de revestimiento aplicada anteriormente).

#### Método para tratar o prevenir trastornos

**[0122]** Los modos de realización de la presente invención abarcan métodos para tratar un paciente (animal, incluyendo seres humanos) con un dispositivo médico revestido donde el revestimiento puede ser cualquiera de los modos de realización, o cualquier combinación de modos de realización de la presente invención. En particular, un dispositivo implantable con un revestimiento según se describe aquí puede utilizarse para tratar, evitar, mitigar, reducir o diagnosticar varios trastornos o afecciones, o para proporcionar un efecto curativo. Los ejemplos no limitadores de dichas afecciones o trastornos incluyen: enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de arteria carótida, enfermedad de arteria periférica, aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, foramen oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de vena e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosa, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter, enfermedad pancreática benigna y tumores de obstrucción tumoral (en, por ejemplo, el esófago, la tráquea/bronquios, etc.).

**[0123]** En un modo de realización preferido, el método de tratamiento abarca el tratamiento de una enfermedad o afección vascular con un stent que incluye zotarolimus y acetato de dexametasona y en un modo de realización más preferido, el zotarolimus y el acetato de dexametasona se incluyen en la misma capa de revestimiento sobre el stent que también incluye fluoropolímero.

#### Otros fármacos

**[0124]** Otros fármacos que pueden resultar adecuados para su uso en los modos de realización de la presente invención dependiendo, por supuesto, de la enfermedad específica a tratar, incluyen, sin limitación, fármacos antireestenosis, pro o antiproliferativo, antiinflamatorio, antineoplásico, antimitótico, antiplaquetario, anticoagulante, antifibrina, antirombina, citoestático, antibiótico, antienzimático, antimetabólico, angiogénico, citoprotector, inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonista de los receptores de la angiotensina II y/o cardioprotector.

**[0125]** El término "antiproliferativo" según se utiliza aquí, hace referencia a un fármaco que funciona para bloquear la fase proliferativa del rechazo celular agudo. El fármaco antiproliferativo puede ser una sustancia

natural proteínica como una citotóxina o una molécula sintética. Otros fármacos incluyen, sin carácter limitativo, sustancias antiproliferativas como la actinomicina-D o derivados y análogos de las mismas (fabricadas por Sigma-Aldrich 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233; o COSMEGEN comercializado por Merck) (los sinónimos de actinomicina-D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I1, actinomicina X1 Y  
 5 actinomicina C1), todos los taxoides como el taxol, docetaxel y paclitaxel, derivados de paclitaxel, rapamicina (sirolimus) y sus derivados funcionales o estructurales y los derivados funcionales o estructurales de everolimus (descritos arriba con fármacos olimus), inhibidores de mTOR mediado por FKBP-12 y pirfenidona. Ejemplos adicionales de fármacos citostáticos o antiproliferativos incluyen, sin carácter limitativo, angiopeptina y antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).

10 **[0126]** Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios incluyen tanto antiinflamatorios esteroideos como no esteroideos (NSAID) como por ejemplo, sin carácter limitativo, clobetasol, alclofenaco, dipropionato de  
 15 alclometasona, algestona acetónida, amilasa alfa, amcinafal, amcinafida, amfenaco de sodio, clorhidrato de amiprilosa, anakinra, aniolac, anitrazafen, apazona, balsalazida disódica, bendazaco, benoxaprofeno, clorhidrato de bencidamina, bromelaínas, broperamol, budesonida, carprofeno, cicloprofeno, cintazona, cliprofeno, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, clopirac, propionato de cloticasona, acetato de  
 20 cormetasona, cortodoxona, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, dipropionato de dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de dexametasona, mometasona, cortisona, acetato de cortisona, hidrocortisona, acetato de prednisona, betametasona, acetato de betametasona, diclofenac potásico, diclofenac sódico, diacetato de diflorasona, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, dimetilsulfóxido, drocinonida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, eprizol, etodolac, etofenamato, felbinaco,  
 25 fenamol, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fendosal, fempipalona, fentiazaco, flazalona, fluazacort, ácido flufenámico, flumizol, acetato de flunisolida, flunixinina, meglumina de flunixinina, butilo de fluocortina, acetato de fluorometolona, fluquazona, flurbiprofeno, fluretofeno, propionato de fluticasona, furaprofeno, furobufeno, halcinonida, propionato de halobetasol, acetato de halopredona, ibufenac, ibuprofeno, aluminio ibuprofeno,  
 30 ibuprofeno piconol, ilonidap, indometacina, indometacina sódica, indoprofeno, indoxol, intrazol, isoflupredona acetato, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, lofemizol clorhidrato, lornoxicam, loteprednol etabonato, meclofenamato sódico, ácido meclofenámico, meclorisona dibutirato, ácido mefenámico, mesalamina, meseclazona, metilprednisolona suleptanato, morniflumato, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, naproxol, nimazona, olsalazina sódica, orgoteína, orpanoxina, oxaprozina, oxifenbutazona, paranilina clorhidrato,  
 35 pentosano polisulfato sódico, fenbutazona sódica glicerato, pirfenidona, piroxicam, piroxicam cinnamato, piroxicam olamina, piroprofeno, prednazato, prifelona, ácido prodólico, proquazona, proxazol, proxazol citrato, rimexolona, romazarita, salcolex, salnacedina, salsalato, cloruro de sanguinario, seclazona, sermetacina, sudoxicam, sulindac, suprofen, talmetacina, talniflumato, talosalato, tebufelona, tenidap, tenidap sódico, tenoxicam, tesicam, tesimida, tetridamina, tiopinac, tixocortol pivalato, tolmetina, tolmetina sódica, triclónida, triflumidato, zidometacina, zomepirac sódico, aspirina (ácido acetilsalicílico), ácido salicílico, corticosteroides, glucocorticoides, tacrolimus y pimecrolimus.

**[0127]** De manera alternativa, el fármaco antiinflamatorio puede ser un inhibidor biológico de moléculas de señalización proinflamatorias. Los fármacos antiinflamatorios pueden ser sustancias bioactivas incluyendo anticuerpos a dichas moléculas de señalización inflamatoria biológica.

40 **[0128]** Los ejemplos de antineoplásicos y antimetabólicos incluyen, sin limitación: paclitaxel, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracil, clorhidrato de doxorubicina y mitomicina.

**[0129]** Los ejemplos de fármacos antiplaquetario, anticoagulante, antifibrina y antitrombina incluyen, sin carácter limitativo, heparina, heparina sódica, heparinas de peso molecular bajo, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolin, vapiprost, prostaciclina dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona, dipiridamol, anticuerpo antagonista  
 45 del receptor GP IIb/IIIa plaquetario, hirudina recombinante y trombina, inhibidores de trombina como ANGIOMAX<sup>®</sup> (bivalirudina), bloqueadores de los canales de calcio como nifedipina, colchicina, aceite de pescado (ácido graso Omega 3), antagonistas de la histamina, lovastatina, anticuerpos monoclonales como aquellos específicos para los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides,  
 50 inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina, óxido nítrico o donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, superóxido dismutasa mimético y 4-amino-2,2,6,6-tetrametil- piperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO).

**[0130]** Los ejemplos de inhibidores de ACE incluyen, sin carácter limitativo, quinapril, ramipril, captopril, benazepril, trandolapril, fosinopril, lisinopril, moexipril y enalapril.

55 **[0131]** Los ejemplos de antagonistas del receptor de la angiotensina II, sin carácter limitativo, irbesartán y losartán.

**[0132]** Otros fármacos incluyen, sin carácter limitativo, estradiol, 17 $\beta$ -estradiol, donantes de óxido nítrico,

superóxido dismutasas, imitadores de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO),  $\gamma$ -hiridun mometasona, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato y ácido fenofíbrico.

5 **[0133]** Otros fármacos que no se han especificado en la lista también pueden utilizarse. Algunos fármacos pueden entrar dentro de más de una de las categorías arriba mencionadas. Profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, combinaciones de los mismos fármacos arriba listados también se abarcan en varios modos de realización de la presente invención.

## EJEMPLOS

10 **[0134]** Los ejemplos presentados en esta sección se proporcionan como medio de ilustración de la presente invención sólo y no pretenden ni tienen la intención de limitar el alcance de esta invención de ninguna manera. Cada uno de los ejemplos siguientes se relaciona con el revestimiento de stent de 3 mm X 12 mm VISION® (Abbott Cardiovascular Systems Inc.), que tiene una superficie revestible de 0,557 cm, o con los resultados de los experimentos utilizando los stents revestidos.

### Ejemplo 1

15 **[0135]** Todos los stents se limpiaron mediante la aplicación de ultrasonidos en alcohol isopropílico seguido por el tratamiento con un plasma de gas argón para preparar la superficie. Al pulverizar, una capa base de 2% (p/p) poli(n-butil metacrilato) (PBMA) se aplicó a partir de acetona/ciclohexanona (70/30) (p/p) en una serie de pases. Después de hornear a 80°C durante 30 minutos, dio como resultado aproximadamente 50  $\mu$ g de PBMA depositados en el stent. Se elaboró una fórmula de reserva de fármaco en acetona/ciclohexanona (70/30) (p/p) con 2% (p/p) PVDF-HFP y una relación en peso de everolimus (Novartis) a dexametasona (Sigma, USP),  
20 de 1:2 con una relación total de fármaco/polímero (p/p) de 1:4. Esta solución se aplicó sobre el stent con una serie de pases de pulverización-secado para obtener el peso deseado de revestimiento de reserva de fármaco sobre el stent (una capa de revestimiento puede requerir múltiples pases bajo el sistema de revestimiento). La operación de pulverización se llevó a cabo con un sistema de revestimiento pulverizador personalizado equipado con una boquilla pulverizadora, una boquilla de secado y un medio para rodar y trasladar el stent bajo las  
25 boquillas utilizando los parámetros de procesamiento descritos en la Tabla 1. Después del revestimiento, todos los stents se hornean en un horno de convección con aire forzado a 50°C durante 60 minutos. Después de hornear el revestimiento, los stents se montan sobre catéteres de 3,0 X 12 mm VISION, situados en bobinas tubulares de protección y después se sellan en bolsas TYVEK™. Los stents se esterilizaron mediante una esterilización de óxido etileno utilizando un ciclo con 60-90 minutos de suministro de vapor a 95-125°F seguido  
30 por la inyección de EtO con tres horas de tiempo de permanencia. Después de la esterilización con EtO, las bolsas TYVEK™ se encontraban envueltas en láminas de bolsa y termoselladas bajo argón.

**Tabla 1: Parámetros de procesamiento pulverizador del revestimiento de reserva de fármaco.**

<b>Cabezal pulverizador</b>	
Distancia entre la boquilla pulverizadora y el stent (mm)	11
Caudal de solución (ml/min)	0,06
Presión de atomización (psi)	10
<b>Boquilla de secado térmico</b>	
Temperatura de la boquilla de secado (°C)	Ambiental
Presión de la boquilla de secado (psi)	20
Distancia entre la boquilla pulverizadora y el stent (mm)	11
<b>Caudal y peso del revestimiento</b>	
Caudal deseado en $\mu$ g/pase	20
Peso deseado ( $\mu$ g)	960

45 **[0136]** La relación total de masas del fármaco al polímero era 1:4 y la relación de masas del everolimus a la dexametasona era 1:2 con una dosis deseada de everolimus a dexametasona de 100 y 200  $\mu$ g/cm<sup>2</sup>, respectivamente. Las figuras 1A y 1B son micrográficas ópticas tomadas en modo de reflectancia con

polarizadores cruzados en ampliaciones de 200X y 500X, respectivamente, de un stent revestido tras su esterilización. Según se muestra en las Figuras 1A y 1B la cristalización es significativa.

### Ejemplo 2

5 [0137] Los stents revestidos con doble fármaco se prepararon según se describe en el ejemplo 1. Los stents se esterilizaron con óxido de etileno. La relación total de masas del fármaco al polímero era 1:4 y la relación de masas de everolimus a dexametasona era 1:2 con una dosis deseada de everolimus a dexametasona de 100 y 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , respectivamente. Las figuras 2A y 2B son ampliaciones de 200X y 500X, respectivamente, de un stent revestido antes de su esterilización. Las figuras 2C y 2D se tomaron con ampliaciones de 200X y 500X, respectivamente, de un stent revestido tras la esterilización. Según se ha visto en las Figuras 2A - 2D, la  
10 cristalización de dexametasona es significativa y aumenta tras la esterilización por óxido etileno.

### Ejemplo 3

[0138] Los stents se limpiaron, revistieron con una capa base y después se revistieron con una capa de fármaco-polímero según se describe en el ejemplo 1 excepto porque el solvente utilizado para la aplicación de la capa de revestimiento era 100% acetona. Los stents se esterilizaron con óxido etileno. La relación total de masas del fármaco y el polímero era 1:4 y la relación de masas de everolimus y dexametasona era 1:2. Las figuras 3A y 3B se tomaron con ampliaciones de 100X y 200X, respectivamente, o una esterilización antes del stent revestido. Las figuras 3C y 3D son ampliaciones de 100 y 200, respectivamente, de un stent revestido tras su esterilización. Según se muestra en las figuras 3A-3D, la cristalización de la dexametasona es significativa y aumenta después de la esterilización por óxido etileno.

20 [0139] La figura 4 es una micrografía SEM de la superficie de un stent del ejemplo 1 tomada con una ampliación de 5000X. Según se muestra en la figura 4, los cristales de dexametasona se forman en la superficie del revestimiento así como en el grueso.

### Ejemplo 4

[0140] Los stents se revistieron con una capa de revestimiento incluyendo acetato de dexametasona en lugar de dexametasona. Los stents se limpiaron, revistieron con la capa base y después se revistieron con una capa de fármaco-polímero según se describe en el ejemplo 1, utilizando para la aplicación de la capa de revestimiento una mezcla de solvente de acetona/ciclohexanona 70/30 (p/p). Los stents se esterilizaron con óxido de etileno. La relación total de masas de fármaco y polímero era 1:4 y la relación de masas de everolimus y acetato de dexametasona era 1:2, con una dosis deseada de everolimus y acetato de dexametasona de 100 y 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , respectivamente. Las figuras 5A y 5B son micrografías ópticas bajo polarizadores cruzados tomadas con una ampliación de 100X de dos stents revestidos diferentes tras la esterilización EtO. Según se ve en las figuras 5A y 5B, el número de cristales de fármaco se reduce significativamente.

### Ejemplo 5

[0141] Los stents se revistieron con una capa de revestimiento incluyendo acetato de dexametasona en lugar de dexametasona y zotarolimus en lugar de everolimus. Los stents se limpiaron, revistieron con la capa base y después se revistieron con una capa de fármaco-polímero según se describe en el Ejemplo 1, utilizando para la aplicación de la capa de revestimiento un sistema de solvente 100% acetona. La relación total de masas de fármaco y polímero era 1:4 y la relación de masas de zotarolimus y acetato de dexametasona era 1:2, con una dosis deseada para el zotarolimus y el acetato de dexametasona de 100 y 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , respectivamente. Las figuras 6A y 6B son ampliaciones de 100 de dos stents revestidos diferentes tras la esterilización. Según se muestra en las figuras 6A y 6B, el número de cristales de fármaco se reduce significativamente.

### Ejemplo 6

[0142] Un número de stents se revistieron con varias relaciones de zotarolimus y acetato dexametasona y relaciones de fármaco y polímero. Se utilizaron stents de 12 mm Small VISION™. Todos los stents se limpiaron y después se trataron con plasma. Los stents se revistieron con una capa base de aproximadamente 51  $\mu\text{g}$  of poli(butil metacrilato) (PBMA) pulverizando a partir de una solución del 2% (p/p) polímero en 2-butanona. Se requirieron más de un pase bajo el sistema de revestimiento para obtener el peso deseado de polímero sobre el stent. La operación de pulverización se llevó a cabo según se describe en el ejemplo 1 con los parámetros de procesamiento descritos en la Tabla 2. Después del revestimiento, todos los stents se hornearon en un horno de  
45 convección con aire forzado a 80°C durante 30 minutos.  
50

Tabla 2: Parámetros de procesamiento pulverizador del revestimiento de capa base

Base		
Cabezal pulverizador		
5	Distancia entre la boquilla pulverizadora y el stent (mm)	11 6 1
	Caudal de solución	~ 4 ml/hr
	Presión de atomización (psi)	8
Boquilla de secado térmico		
10	Temperatura de la boquilla de secado (°C)	ambiental
	Presión de la boquilla de secado (psi)	20
Caudal y peso del revestimiento		
	Peso deseado (mg)	51

[0143] Después de extraerlos del horno y pesarlos, los stents se revistieron con una solución de polímero, PDVF-HFP y zotarolimus (Abbott Labs) y acetato de dexametasona (AK Scientific, USP grade). La dosis de fármaco y la relación de fármaco y polímero variaron con cada grupo de estudio y las relaciones deseadas se resumen en la Tabla 3. La operación de pulverización se llevó a cabo de la misma manera que para la operación de pulverización base con los parámetros descritos en la Tabla 4. Se requirió más de un pase bajo el sistema de revestimiento para obtener el peso deseado de polímero y fármaco sobre el stent. Tras revestir con la capa de fármaco los stents se hornearon en un horno de convección con aire forzado a 50°C durante 60 minutos. Todas las unidades revestidas con fármaco se inspeccionaron en busca de defectos de superficie y de cristalización de acetato de dexametasona tras el horneado en el horno por microscopía de polarización de reflectancia. Algunos stents utilizados en ensayos analíticos como el contenido total de fármaco y la velocidad de liberación de fármaco no estaban sujetos a más pasos de procesamiento anteriores al ensayo.

25

Tabla 3: Fármaco deseado y composiciones de polímero para revestimientos

Grupo	Zotarolimus: Acetato de dexametasona Dosis (mg/cm <sup>2</sup> )	Fármaco:Polímero Relación (p/p)	Dosis total (mg/cm <sup>2</sup> )	Días deseados para el 80% de liberación	
A1	35:70	1: 3,58	105	28	
30	A2	35:70	1: 2,71	105	7
	A3	35:140	1: 3,55	175	28
	A4	35:140	1: 2,88	175	7
	A5	100:200	1: 2,96	300	28
	A6	20:40	1:2,30	60	1

35

**Tabla 4: Parámetros de procesamiento pulverizador del revestimiento de capa de fármaco**

Capa de fármaco	
Cabezal pulverizador	
Distancia entre la boquilla pulverizadora y el mandril (mm)	11 ± 1
Caudal de solución (ml/hr)	4,1-6,5 (grupo dependiente)
Presión de atomización (psi)	6
Nódulo de secado por aire caliente	
Temperatura de la boquilla de secado (°C)	ambiental
Presión de la boquilla de secado (psi)	20
Caudal y peso del revestimiento	
Peso deseado (mg)	Dependiendo de la dosis

**[0144]** Después de hornear el revestimiento, los stents se montaron sobre catéteres de 3,0 X 12 mm VISION, situados en bobinas tubulares de protección y después se sellaron en bolsas TYVEK™ y se esterilizaron con óxido de etileno ("EtO esterilizado"). Después de que las unidades se esterilizaran con óxido de etileno, se envolvieron en láminas de bolsa y rellenas con argón. Algunos stents esterilizados se utilizan en estudios animales y otros se utilizan para ensayos analíticos. Los stents se revistieron y procesaron en dos lotes de proceso diferentes (construcciones preclínicas).

**[0145]** La liberación acumulativa tanto del zotarolimus como del acetato de dexametasona se determinó utilizando una muestra de la Farmacopea de Estados Unidos tipo VII en suero porcino con azida sódica 0,1% (w/v) añadida como medio de disolución. La liberación acumulativa expresada es uno menos la cantidad fraccional del fármaco restante sobre el stent dividido por la cantidad teórica de fármaco por stent. Antes la prueba de frecuencia de liberación, los stents de cada grupo se analizaron para descubrir el contenido total de fármaco. Utilizando el peso de revestimiento de reserva de fármaco actual para cada stent, se calculó el porcentaje de la reserva de fármaco que es fármaco. Los valores de varios stents se midieron. Multiplicando este porcentaje de la reserva de fármaco que es un fármaco por el peso de revestimiento de la reserva para un stent da un contenido de fármaco gravimétrico teóricamente. Este contenido de fármaco gravimétrico teóricamente se calculó entonces para cada stent sometido a la prueba de frecuencia de liberación basada en el peso de revestimiento de reserva de fármaco para ese stent.

**[0146]** Los resultados del ensayo analítico se resumen en la Tabla 5 y 6 para el contenido total de fármaco y la liberación acumulativa, respectivamente. Según se muestra en la Tabla 5, existe una disminución modesta en el contenido total de fármaco tras la esterilización con óxido etileno.

**Tabla 5: Ensayo analítico del contenido total de fármaco**

Grupo	No estéril		EtO esterilizado	
	Zotarolimus	Acetato de	Zotarolimus	Acetato de Dex
A1	98,1% ± 5,0%	95,7% ± 1,7%	94,0% ± 0,4%	94,9% ± 0,4%
A2	95,0% ± 0,2%	98,4% ± 0,7%	93,6% ± 0,8%	97,1% ± 0,8%
A3	100,7% ± 2,5%	95,9% ± 0,7%	94,5% ± 1,1%	96,5% ± 0,7%
A4	91,4% ± 1,3%	96,7% ± 0,7%	92,0% ± 0,9%	98,0% ± 1,3%
A5	104,7% ± 0,6%	96,8% ± 0,2%	96,7% ± 0,6%	98,4% ± 1,3%
A6	90,0% ± 1,4%	96,3% ± 1,3%	89,9% ± 1,0%	95,3% ± 0,8%
Acetato de dexametasona <sup>1</sup>				

[0147] La tabla 6 abajo ilustra que para algunos revestimientos de stent se obtuvo la liberación controlada de ambos fármacos.

**Tabla 6: Resultados de liberación acumulativa para stents revestidos no estériles medidos in vitro en suero porcino.**

Grupo	1 día		3 días		7 días	
	Zot <sup>1</sup>	Dex A <sup>2</sup>	Zot	Dex A	Zot	Dex A
A1	21,8% ± 0,4%	34,0% ± 1,5%	34,4% ± 2,5%	52,9% ± 1,8%	43,6% ± 3,0%	64,0% ± 1,9%
A2	41,9% ± 4,6%	65,6% ± 4,8%	68,2% ± 7,7%	91,0% ± 2,9%	86,3% ± 4,8%	97,9% ± 0,6%
A3	21,5% ± 3,0%	29,1% ± 1,8%	25,1% ± 1,0%	38,3% ± 0,5%	33,0% ± 3,4%	52,5% ± 5,6%
A4	30,1% ± 2,5%	68,8% ± 2,1%	50,1% ± 2,4%	90,7% ± 1,2%	72,2% ± 10,5%	97,8% ± 0,6%
A5	21,3% ± 2,5%	23,0% ± 1,7%	27,2% ± 1,0%	37,7% ± 0,9%	43,0% ± 3,0%	59,3% ± 3,6%
A6	78,6% ± 2,3%	92,6% ± 0,8%	---	---	---	---

<sup>1</sup>Zot = Zotarolimus  
<sup>2</sup>Dex A = Acetato de dexametasona

[0148] La figura 7 muestra los perfiles de liberación acumulativa tanto para el acetato de dexametasona como para el zotarolimus a partir del stent del grupo 1, con una dosis de fármaco total de 105 µg/cm<sup>2</sup>, 35 µg/de zotarolimus y 70 µg/cm<sup>2</sup> de acetato de dexametasona.

**Ejemplo 7**

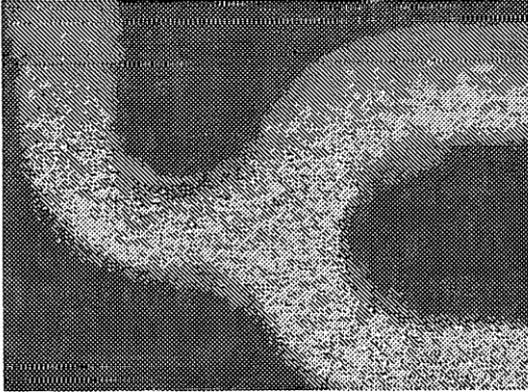
[0149] Los stents revestidos en el Ejemplo 6 se utilizaron en un estudio de seguridad porcino preclínico. Seis grupos de estudio utilizaron los stents descritos como grupos 1 - 6 en el ejemplo 6. El grupo 7 era de control, un stent coronario VISION<sup>®</sup> eluyendo everolimus con una dosis de 100 µg/cm<sup>2</sup> y una velocidad de liberación de aproximadamente un 80% a los 28 días. El estudio suponía el implante de stents revestidos en una granja doméstica porcina ("cerdos") con tres stents por animal, cada uno de los cuales se situó sobre una arteria coronaria. El periodo de duración del implante fue de 28 días. Después de los 28 días, los animales fueron sometidos a eutanasia y se llevaron a cabo ensayos de histopatología.

[0150] La figura 8 ilustra el %estenosis para los siete grupos del estudio. Los datos presentados aquí excluyen artefactos del procesamiento. Los datos indican que una diferencia estadística (valor-p menor a o igual a 0,05) existe para todos los grupos comparados con el grupo de control excepto para el grupo 6.

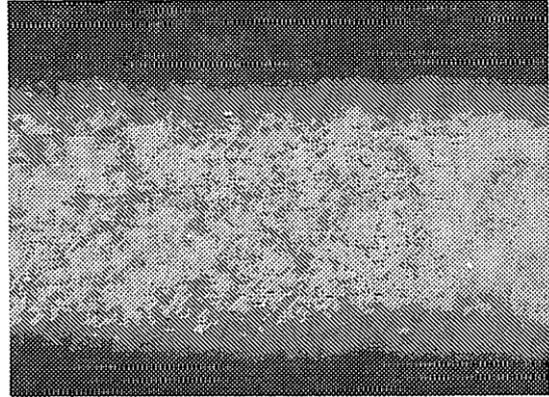
[0151] Las figuras 9 y 10 ilustran los niveles de inflamación y el % de granulomas para los grupos de estudio. La figura 9 incluye todos los datos excepto los artefactos de procesamiento. Si se excluyen los stents con granulomas graves, además de excluir los artefactos de procesamiento, el grupo de control sólo con everolimus no muestra ninguna diferencia estadística en el nivel de inflamación en comparación con los grupos de doble fármaco. Para los datos en la figura 9 no existe una diferencia estadística entre los 7 grupos para el nivel de inflamación de la íntima. Sin embargo, para el nivel de inflamación de la adventicia, se alcanzó la relevancia estadística para los grupos A1, A3 y A5 en contral del grupo de control (basado en un análisis de subgrupo Wilcoxon/Kruskal-Wallis utilizando un valor-p de 0,00833). Según muestra la figura 10, el porcentaje de granulomas es el más alto para el grupo de control sólo con everolimus. Estos niveles de granulomas no se traducen necesariamente en otras especies animales o en el entorno clínico. Los granulomas son mucho más comunes en cerdos que en otras especies animales, como los conejos. Sin embargo, el efecto de la inclusión de dexametasona, un antiinflamatorio, se ilustra claramente al mostrar el nivel más alto de granulomas el grupo de control que no incluye ningún fármaco antiinflamatorio.

**REIVINDICACIONES**

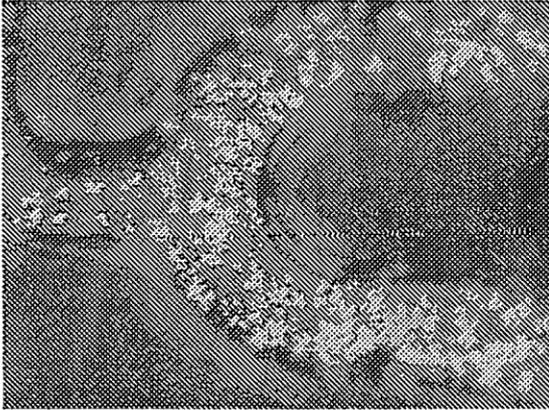
1. Un dispositivo médico comprendiendo:
  - un cuerpo de dispositivo con una superficie exterior;
  - un revestimiento comprendiendo
- 5 una o más capas de revestimiento dispuestas sobre la superficie;
  - un poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno)(PVDF-HFP); everolimus o zotarolimus; y
  - acetato de dexametasona con 10% de cristalinidad o menos según se mide por la cristalografía de rayos x, la calorimetría diferencial de barrido, el RMN de estado sólido o un análisis IR que midieron en el momento del uso;
- 10 donde la relación de masas del everolimus o del zotarolimus y el acetato de dexametasona se encuentra entre 1:2 y 1:4; y la relación de fármaco y polímero es entre 1:2,3 y 1:4 en una capa de reserva.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, donde la dosis de everolimus o zotarolimus se encuentra entre 10 y 600  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  y la dosis de acetato de dexametasona se encuentra entre 10 y 600  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .
3. El dispositivo de la reivindicación 1, donde una capa de revestimiento comprende everolimus o zotarolimus y acetato de dexametasona.
- 15 4. El dispositivo de la reivindicación 1, donde la relación molar de everolimus o zotarolimus y acetato de dexametasona es entre 1:3 y 1:9.
5. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el dispositivo es un dispositivo médico implantable, un stent, un catéter de balón o una combinación de un stent y un catéter de balón.
- 20 6. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el polímero PVDF-HFP comprende al menos un 25% de fluoruro de vinilideno en peso.
7. Un dispositivo según se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una afección médica, donde la afección médica consiste en reestenosis, aterosclerosis, trombosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica en injertos de vena y artificiales, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral o combinaciones de estas.
- 25 8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la liberación acumulativa de fármaco de everolimus o zotarolimus no es mayor al 50% del contenido total de everolimus o zotarolimus a las 24 horas o donde la liberación acumulativa de fármaco del acetato de dexametasona no es mayor al 50% del contenido total de dexametasona a las 24 horas, o ambos.
- 30



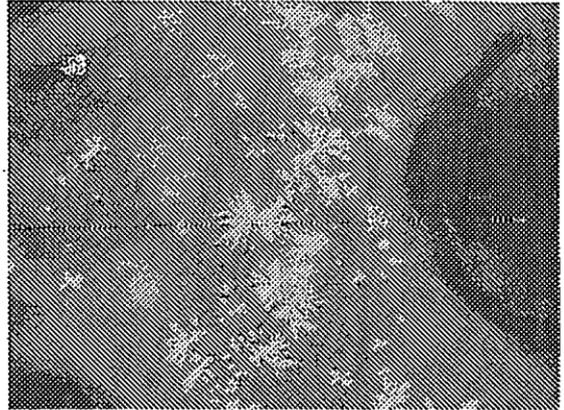
**Figura 1A**



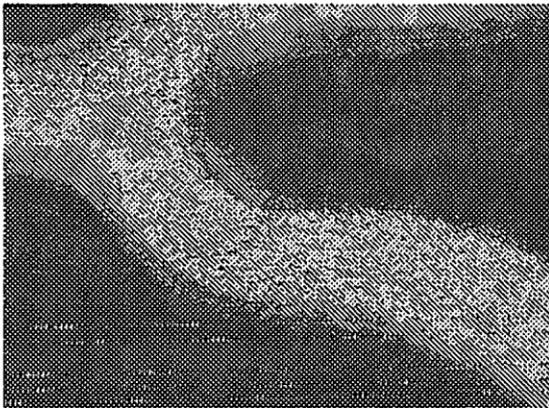
**Figura 1B**



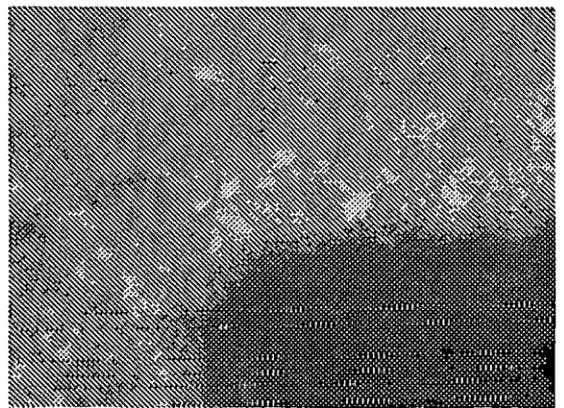
**Figura 2A**



**Figura 2B**



**Figura 2C**



**Figura 2D**

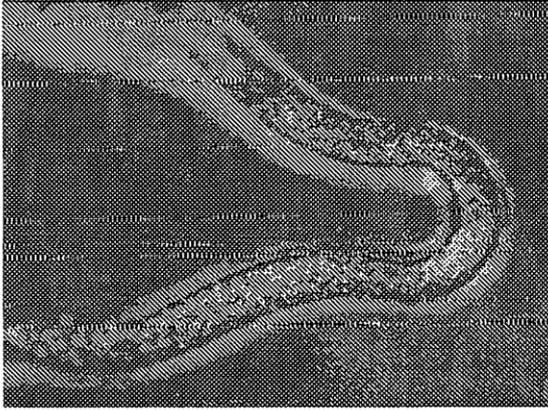


Figura 3A

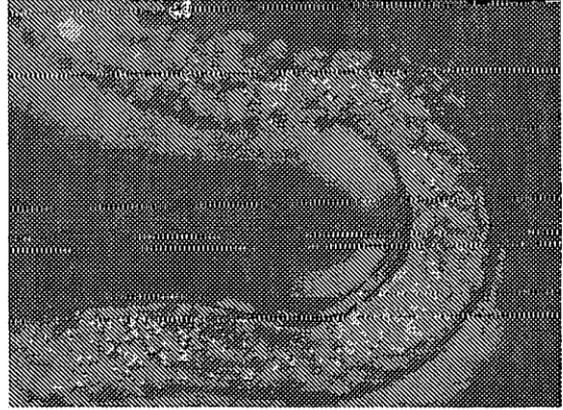


Figura 3B

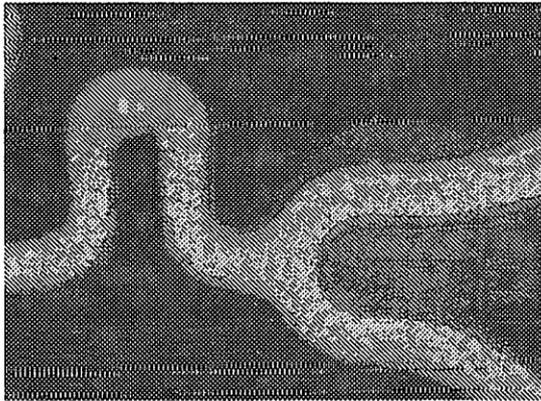


Figura 3C

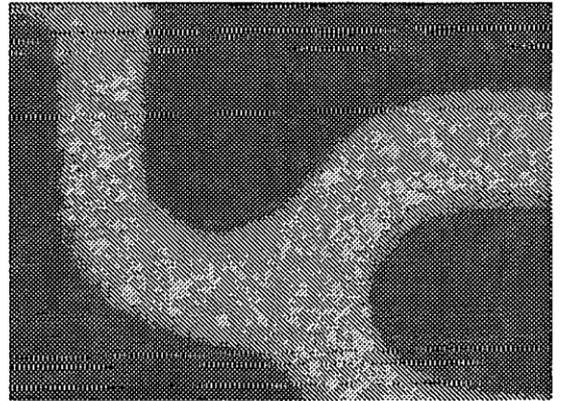
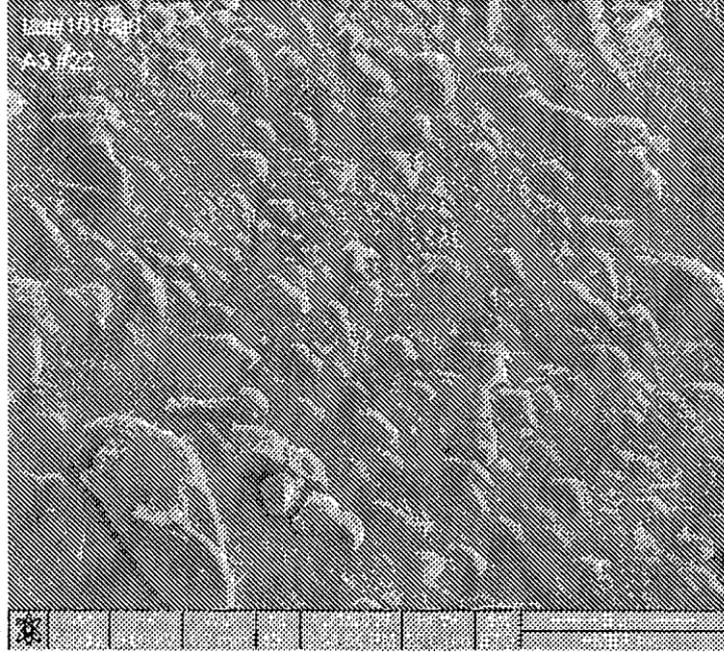
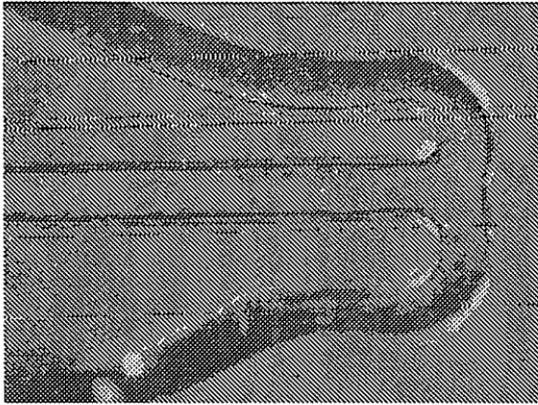


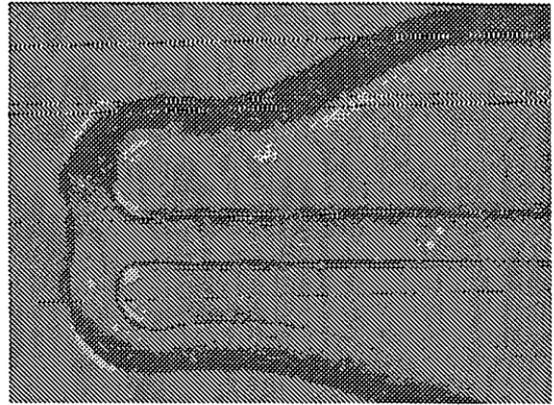
Figura 3D



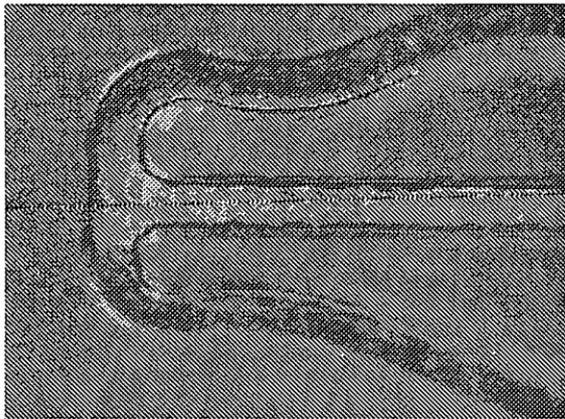
**Figura 4**



**Figura 5A**



**Figura 5B**



**Figura 6A**



**Figura 6B**

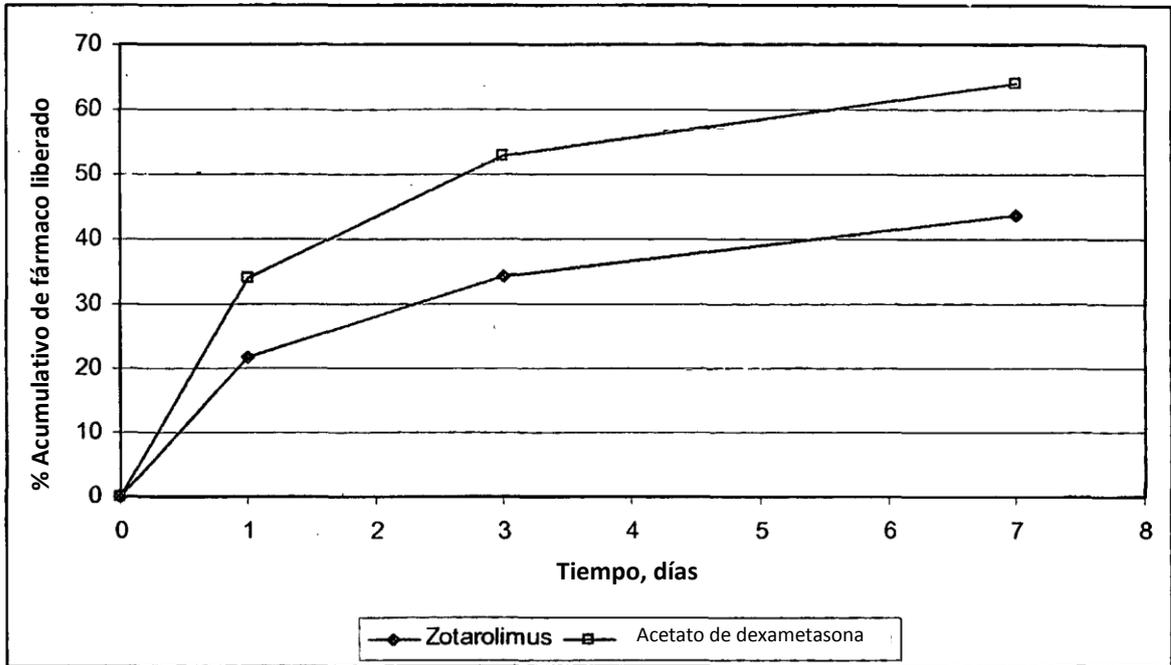


Figura 7

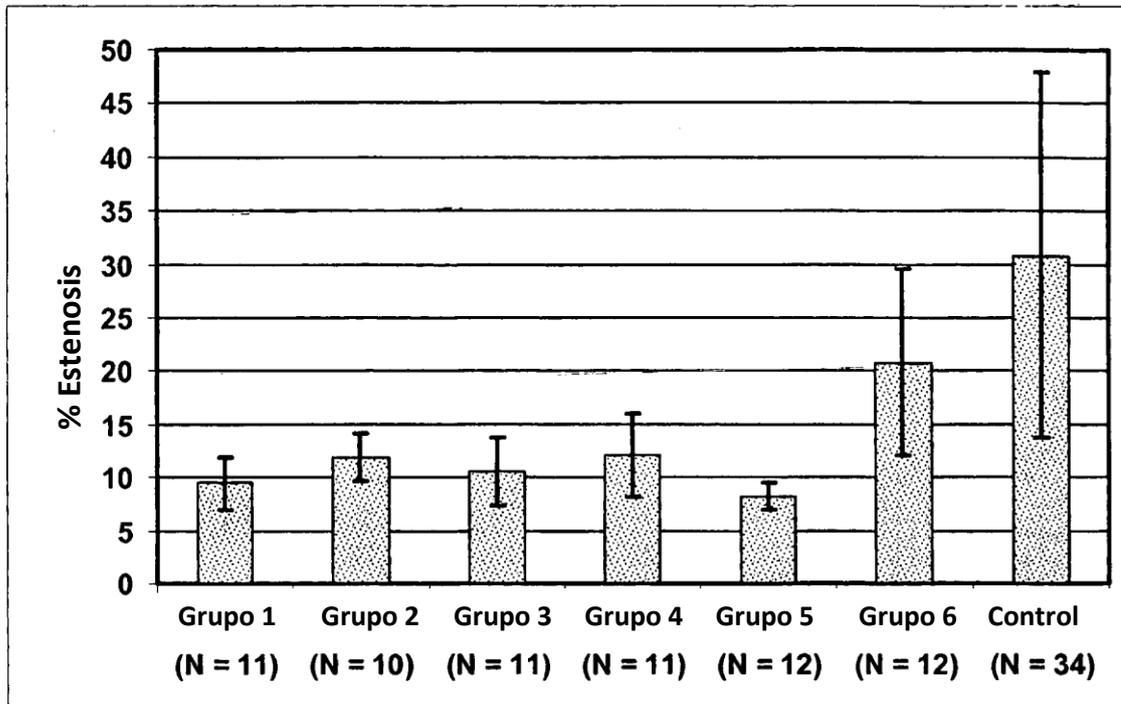


Figura 8

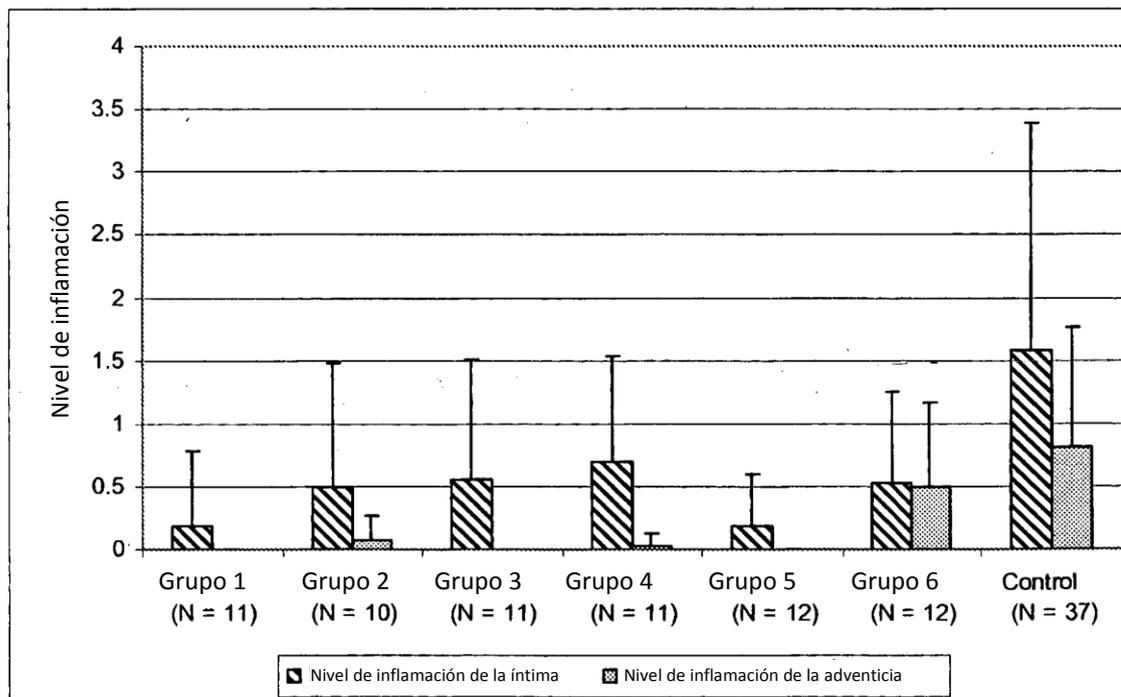


Figura 9

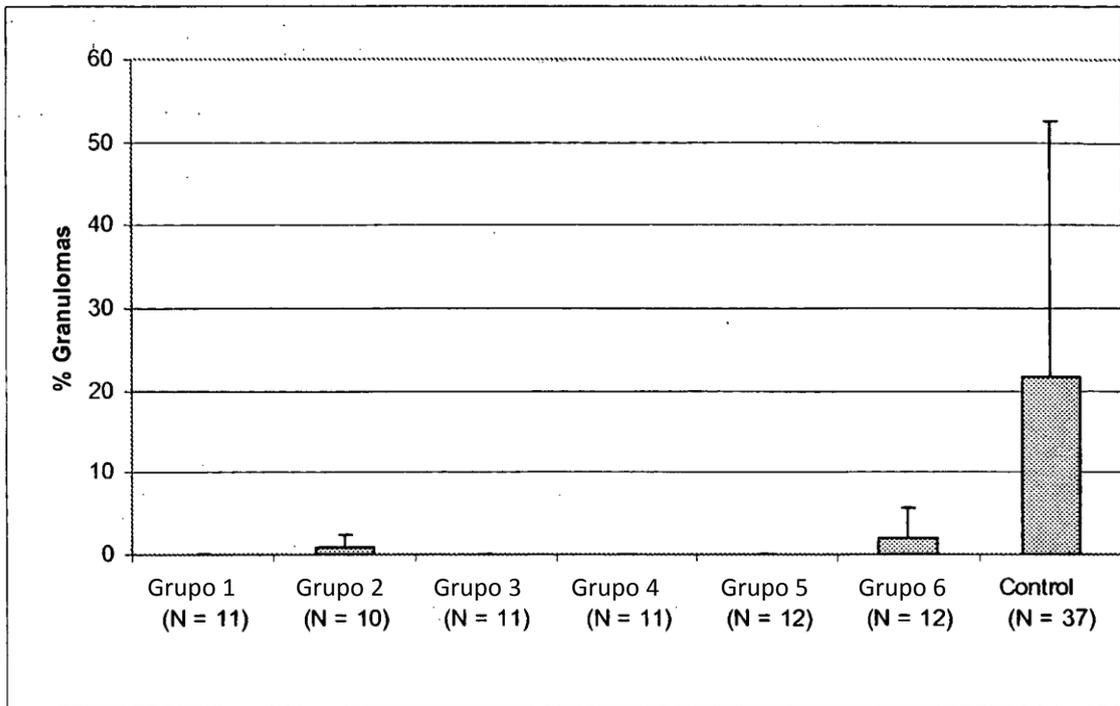


Figura 10