

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 277**

51 Int. Cl.:

A61F 2/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2003 E 03747310 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 1505930**

54 Título: **Endoprótesis vascular liberadora de fármaco**

30 Prioridad:

24.04.2002 US 133814

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

14.11.2014

73 Titular/es:

**BIOSENSORS INTERNATIONAL GROUP, LTD.
(100.0%)**

**Clarendon House, 2 Church Street
Hamilton HM 11, BM**

72 Inventor/es:

**SHULZE, JOHN E.;
BETTS, RONALD E. y
SAVAGE, DOUGLAS R.**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 522 277 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

Endoprótesis vascular liberadora de fármaco.

Ámbito de la invención

La presente invención se relaciona con una endoprótesis vascular liberadora de fármaco.

5 Antecedentes de la invención

10 Una endoprótesis es un tipo de implante endovascular, generalmente de forma tubular, que suele tener una construcción tubular conectada por alambres en forma de enrejado que es expandible con el fin de insertarlo de forma permanente en un vaso sanguíneo y proporcionarle apoyo mecánico, y así mantener o restablecer el flujo durante o después de la angioplastia. La estructura de apoyo de la endoprótesis está diseñada para evitar el colapso del vaso debilitado y dañado por la angioplastia. Se ha demostrado que la colocación de las endoprótesis impide la reestructuración negativa y el espasmo del vaso mientras cicatriza la pared vascular dañada a lo largo de un período de meses.

15 Durante el proceso de cicatrización, la inflamación causada por la angioplastia y la implantación de la endoprótesis causa a menudo una proliferación de la célula muscular lisa y un nuevo crecimiento dentro de la endoprótesis, lo que cierra parcialmente el flujo, y por ello reduce o elimina el efecto beneficioso de la angioplastia y de la colocación de la endoprótesis. Este proceso se llama restenosis. También pueden formarse coágulos sanguíneos dentro de la endoprótesis recién implantada debido a la naturaleza trombótica de sus superficies, incluso cuando se utiliza materiales biocompatibles para formar la endoprótesis.

20 Aunque pueden no formarse grandes coágulos durante la propia realización de la angioplastia ni inmediatamente después debido a la práctica corriente de inyectar fármacos antiagregantes potentes en la circulación sanguínea, siempre hay cierto grado de trombosis, al menos a nivel microscópico, sobre las superficies de la endoprótesis, y se cree que esta desempeña un papel significativo en las primeras fases de la restenosis al establecer una matriz biocompatible sobre las superficies de la endoprótesis a las cuales las células musculares lisas pueden después unirse y multiplicarse.

25 Se conocen cubiertas de la endoprótesis que contienen sustancias bioactivas diseñadas para reducir o eliminar la trombosis o la restenosis. Tales sustancias bioactivas pueden dispersarse o disolverse en una matriz de polímero bioduradera o bioerosionable que se une a la superficie de los alambres de la endoprótesis antes de implantarla. Después de esta, la sustancia bioactiva se difunde preferiblemente de la matriz de polímero al tejido vecino a lo largo de un período de al menos cuatro semanas, y en algunos casos de hasta un año o más, y lo ideal es que este período se corresponda con la evolución temporal de la restenosis, la proliferación de la célula muscular lisa, la trombosis o una combinación de ellas.

30 Si el polímero es bioerosionable, además de liberar el fármaco por medio de un proceso de difusión, la sustancia bioactiva también puede liberarse a medida que se degrada o disuelve el polímero, lo que deja la sustancia más fácilmente disponible para el ambiente tisular vecino. Se conocen endoprótesis bioerosionables y endoprótesis bioduraderas donde las superficies externas o incluso todo el volumen del material del polímero es poroso. Por ejemplo, la Publicación PCT n.º WO 99/07308, que se posee habitualmente junto a la presente solicitud, revela tale endoprótesis. Cuando se usan polímeros bioerosionables como cubiertas liberadoras de fármacos, se señala de forma variable que la porosidad colabora con el crecimiento interno del tejido, hace más predecible la erosión del polímero o regula o potencia la velocidad de liberación del fármaco como, por ejemplo, se revela en las Patentes EE.UU. n.º 6.099.562, 5.873.904, 5.342.348, 5.873.904, 5.707.385, 5.824.048, 5.527.337, 5.306.286 y 6.013.853.

35 Se conocen la heparina, así como otras cubiertas antiagregantes o antitrombolíticas, que se unen mediante enlaces químicos a la superficie de la endoprótesis para reducir la trombosis. Se sabe que una superficie heparinizada interfiere con la cascada de la coagulación sanguínea en los seres humanos y evita así la unión de las plaquetas (un precursor de la trombina) a la superficie de las endoprótesis. Se han descrito endoprótesis que comprenden una superficie de heparina y una sustancia activa almacenada dentro de una cubierta (v. Patentes EE.UU. n.º 6.231.600 y 5.288.711, por ejemplo).

40 Se han propuesto varias sustancias que inhiben de forma específica la proliferación de la célula muscular lisa, y con ello la restenosis, para que se liberen de las endoprótesis endovasculares. Como ejemplos, la Patente EE.UU. n.º 6.159.488 describe el uso de un derivado quinazolinona; la Patente EE.UU. n.º 6.171.609, el uso del taxol y la Patente EE.UU. n.º 5.176.98, el uso del paclitaxel, una sustancia citotóxica considerada el ingrediente activo del taxol. El metal plata se cita en la Patente EE.UU. n.º 5.873.904. El tranilast, una sustancia estabilizadora de la membrana a la que se atribuyen propiedades antiinflamatorias, se revela en la Patente EE.UU. n.º 5.733.327.

55 De forma más reciente se ha comunicado un inmunodepresor que suprime el crecimiento de la célula muscular lisa y de la célula endotelial y que ha mejorado la eficacia frente a la restenosis cuando se libera de una cubierta de polímero de una endoprótesis. Vea, por ejemplo, las Patentes EE.UU. n.º 5.288.711 y 6.153.252. Además, en la Publicación PCT n.º WO 97/35575 se han propuesto el compuesto inmunodepresor

trieno macrocíclico everolimus y compuestos relacionados para tratar la restenosis a través de su liberación sistémica.

De forma ideal, un compuesto seleccionado para inhibir la restenosis, mediante la liberación de fármacos de una endoprótesis, debería tener tres propiedades. Primera, como la endoprótesis debe tener un perfil bajo, lo que se traduce en una matriz de polímero fina, el compuesto debe ser lo suficientemente activo como para producir una dosis terapéutica continua durante un período mínimo de 4-8 semanas cuando se libere de una cubierta de polímero fina. Segunda, el compuesto debe poder, en una dosis baja, inhibir la proliferación de la célula muscular lisa. Finalmente, las células endoteliales que recubren la superficie interna de la luz del vaso se dañan normalmente en el proceso de la angioplastia y de la colocación de la endoprótesis. El compuesto debe permitir que crezcan de nuevo las células endoteliales dentro de la luz del vaso, que vuelva la homeostasis vascular y debe promover las interacciones normales y cruciales entre las paredes vasculares y el flujo sanguíneo a través del vaso.

WO 2002/26281 revela una endoprótesis expansible formada de varias bandas o filamentos; una cubierta liberadora de fármaco compuesta de hasta un 50% de rapamicina; una capa de imprimación o inferior de polímero para mejorar la adhesión de la endoprótesis a la cubierta que comprende la rapamicina.

EP 0950386 A2 revela una endoprótesis para la liberación de rapamicina que tiene una concentración de fármaco en una cubierta liberadora de polímero de hasta el 30% y menciona un polímero de poliácido entre muchos polímeros biodegradables y no reabsorbibles.

EP 0970711- A2 revela un método de cubrimiento de una endoprótesis que tiene aberturas entre las superficies externa e interna. El método consiste en cubrir la endoprótesis con una cubierta de polímero y, antes de que la cubierta se seque, crear un movimiento de líquido que salga de las aberturas de la endoprótesis para evitar que el polímero, una vez seco, las bloquee. La solución de fármaco-polímero aplicada a la endoprótesis puede ser un polímero de lactido y contener un fármaco como la rapamicina entre un 0,001 y 60% del peso de la cubierta,

EE.UU. 5.912.253 revela derivados demetoxi de la rapamicina.

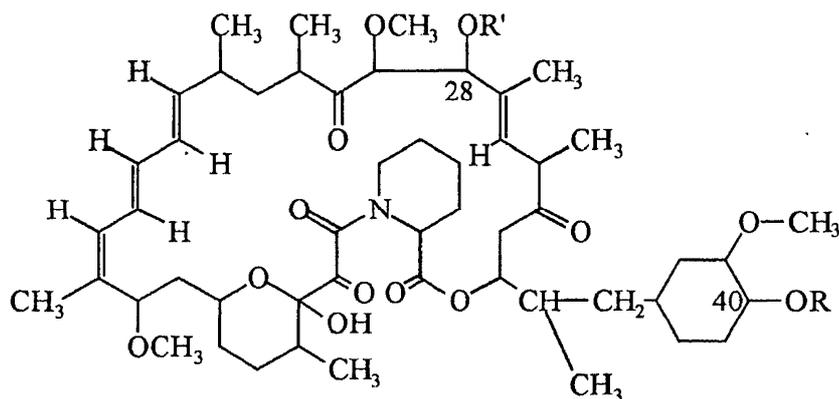
EE.UU. 4.650.803 revela profármacos hidrosolubles de la rapamicina.

Resumen de la invención

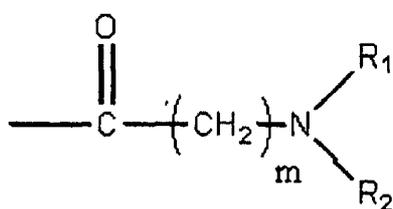
De acuerdo con la presente invención se proporciona una endoprótesis vascular para su colocación en una zona de lesión vascular con el fin de que libere un fármaco trieno macrocíclico a lo largo de un período prolongado tras colocar la endoprótesis en ese lugar, y en donde la endoprótesis consta de un cuerpo formado de filamentos metálicos que tienen regiones superior, lateral e interior en su superficie y una cubierta biodegradable de liberación de fármaco que cubre los filamentos formados de un polímero que contiene el fármaco trieno macrocíclico para su liberación de la cubierta. La endoprótesis comprende una cubierta de imprimación de polímero que tiene un espesor de entre 1 y 5 μm y una cubierta formada sobre ella solo en las regiones superior y lateral de la endoprótesis con un espesor de entre 3 y 20 μm y compuesta de entre un 40 y 80% del peso de un fármaco trieno macrocíclico y entre un 20 y 60% del peso de un polímero de ácido poli-l-láctico o poli-dl-láctico. La endoprótesis puede expandirse desde un estado contraído en el que puede llevarse a una zona de lesión vascular con un catéter a un estado expandido en el que la cubierta de la endoprótesis puede ponerse en contacto con el vaso en el lugar de la lesión. La cubierta de la endoprótesis libera una cantidad inhibitoria de la restenosis de un compuesto a lo largo de un período de al menos 4 semanas después de colocar la endoprótesis en el lugar de la lesión vascular.

En otro ejemplo, el compuesto contra la restenosis es un compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico, el cuerpo de la endoprótesis es una estructura de filamentos metálicos, la capa de imprimación está formada de un polímero de parileno y tiene un espesor de entre 0,5 y 5 micrones y la cubierta tiene un espesor de entre 2 y 10 micrones. El compuesto puede estar en la cubierta en una cantidad entre el 50 y el 75% del peso.

El compuesto inmunodepresor trieno macrocíclicos ejemplo tiene la forma general



donde a) R es H o $\text{CH}_2\text{-X-OH}$ y X es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 7 átomos de carbono, cuando R' es H (*R' sustituye a H en la posición O 28*) o b) al menos un R y R' tienen la forma

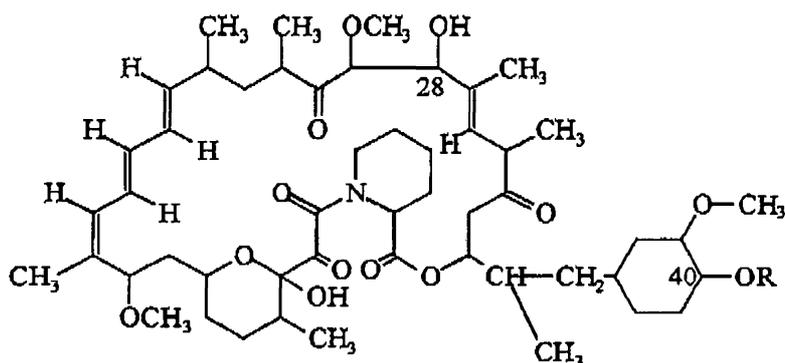


5

donde m es un número entero de 1 a 3 y R_1 y R_2 son cada uno un hidrógeno o un radical alquilo de uno a tres átomos de carbono o, como alternativa, donde R_1 y R_2 junto a un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene cuatro átomos de carbono. En un compuesto ejemplo, conocido como everolimus, R' es H y X es $-\text{CH}_2-$.

10 La endoprótesis anterior puede emplearse como un método para inhibir la restenosis en un lugar de lesión vascular. En el método, la endoprótesis se lleva hasta un lugar de lesión vascular y se expande para poner la cubierta de la endoprótesis en contacto con el vaso en el lugar de la lesión. La cubierta libera una cantidad inhibitoria de la estenosis del compuesto a lo largo de un período de al menos 4 semanas.

15 La endoprótesis puede estar compuestas de un miembro estructural o cuerpo formado de uno o más filamentos y llevar en el filamento(s) del cuerpo de la endoprótesis una cubierta liberadora de fármaco con un espesor de entre 3 y 25 micrones y compuesto de a) un 20 y 70% del peso de sustrato de polímero y b) un 30-80% del peso del compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico con la forma:



donde R es $\text{CH}_2\text{-X-OH}$ y X es un grupo lineal que contiene 1 a 7 átomos de carbono.

20 La endoprótesis es expandible desde un estado contraído en el que puede llevarse hasta un lugar de lesión vascular con un catéter hasta un estado expandido en el que la cubierta de la endoprótesis se pone en contacto con el vaso en el lugar de lesión. La cubierta libera una cantidad inhibitoria de la estenosis del compuesto a lo largo de un período de al menos 4 semanas después de colocar la endoprótesis en el lugar de la lesión vascular.

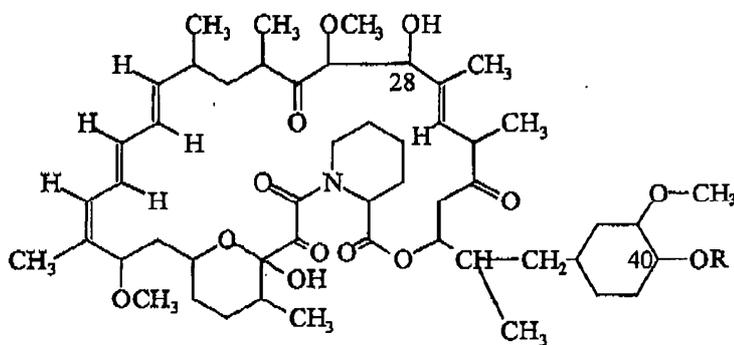
25 En varias realizaciones ejemplo, R es $\text{CH}_2\text{-X-OH}$ donde, X es $-\text{CH}_2-$, el cuerpo de la endoprótesis es una estructura de filamento de metal y el sustrato de polímero en la cubierta es un polimetilmetacrilato, etileno alcohol vinílico o polímero de poli-D-láctido.

En una realización ejemplo, el sustrato de polímero de la cubierta está formado de poli-*dl*-lactido bioerosionable con un espesor de entre 3 y 20 micrones y el compuesto está presente en la cubierta en una concentración inicial de entre el 20 y 70% del peso de la cubierta. En particular cuando la cantidad del compuesto en la cubierta es mayor de en torno al 40% del peso, la endoprótesis incluye además una capa de imprimación de polímero de parileno con un espesor de entre 1 y 5 micrones dispuesta entre los filamentos del cuerpo de la endoprótesis y el sustrato de poli-*dl*-lactido de la cubierta.

De forma alternativa, el cuerpo de la endoprótesis y el sustrato de la cubierta pueden estar formados de un polímero bioerosionable, como poli-*l*-lactido o poli-*dl*-lactido formando los filamentos del cuerpo de la endoprótesis y poli-*dl*-lactido formando el sustrato de la cubierta.

La cubierta de la endoprótesis puede estar construida para que contacte con el flujo de sangre a través de la endoprótesis cuando la endoprótesis se coloca en el lugar en su estado expandido. En esta realización, la cubierta puede contener además una sustancia bioactiva como una antiagregante, fibrinolítica o trombolítica en una forma cristalina soluble. Ejemplos de sustancias antiagregantes, fibrinolíticas o trombolíticas son la heparina, Aspirina, la hirudina, la tidopidina, la eptifibatida, la urocinasa, la estreptocinasa, el activador tisular del plasminógeno (TPA) o mezclas de ellos.

La endoprótesis de la invención puede usarse en un método para la restenosis en el lugar de lesión vascular mediante la colocación en el lugar una endoprótesis vascular diseñada para liberar un compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico a lo largo de un período largo. La mejora incluye el empleo como compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico un compuesto que tiene la fórmula:



donde R es $\text{CH}_2\text{-X-OH}$ y X es un grupo alquilo lineal que contiene 1 a 7 átomos de carbono. En un ejemplo de compuesto, X es $-\text{CH}_2-$.

Se ofrecieron antes varios ejemplos de realizaciones de la composición de la endoprótesis.

También se revela un método nuevo para cubrir los filamentos de un cuerpo de endoprótesis con una cubierta de polímero que contiene un fármaco. El método emplea un controlador automatizado para regular el flujo de un polímero o solución de polímero-fármaco en los filamentos de un cuerpo de endoprótesis con el fin de alcanzar una de las diversas características de la cubierta de la endoprótesis, como el espesor uniforme de la cubierta en uno o más lados de los filamentos del filamento del cuerpo de la endoprótesis, un mayor espesor de la cubierta en las superficies externas (o internas) del cuerpo de la endoprótesis que en el otro lado, cubiertas interna y externa con diferentes fármacos y gradientes de espesor de la cubierta o parches de cubierta separados sobre el cuerpo de la endoprótesis.

Estos y otros objetos y características de la invención quedarán más patentes cuando se lea la siguiente descripción detallada de la invención junto a los dibujos acompañantes.

Breve descripción de los dibujos

Las Figs. 1 y 2 ilustran una endoprótesis endovascular que tiene un cuerpo de filamentos metálicos y está formada de acuerdo con la idea del presente invento, y muestra la endoprótesis contraída (Fig. 1) y expandida (Fig. 2);

La Fig. 3 es una vista transversal aumentada de un filamento metálico con cubierta de la endoprótesis of Fig. 1;

La Fig. 4 es una vista transversal aumentada del polímero erosionable con cubierta de la endoprótesis;

Las Figs. 5A y 5B son ilustraciones esquemáticas de un método de cubrimiento con un polímero adecuado para producir la endoprótesis cubierta del invento;

La Fig. 6 muestra una endoprótesis de polímero bioerosionable construida de acuerdo con el presente invento, y montada en un catéter para su transporte al lugar vascular;

Las Figs. 7A y 7B son gráficos que muestran la liberación de everolimus de una endoprótesis construida de acuerdo con el invento;

La Fig. 8 es una vista transversal de una endoprótesis en el invento desplegada en una zona vascular;

5 Las Figs. 9A-9C son secciones histológicas de un vaso 28 días después de la implantación de una endoprótesis metálica desnuda;

Las Figs. 10A-10C son secciones histológicas de un vaso 28 días después de la implantación de una endoprótesis de filamento metálico con una cubierta de polímero;

Las Figs. 11A-11C y 12A-12C son secciones histológicas de un vaso 28 días después de la implantación de una endoprótesis de filamento metálico con una cubierta de polímero que contiene everolimus;

10 La Fig. 13 es una sección histológica aumentada de un vaso observado con un filamento de la endoprótesis desplegada en las Figs. 11A-11C, que ha sido invadido por el tejido nuevo formado en la pared vascular cicatrizada;

La Fig. 14 es un gráfico del área de estenosis a los 28 días de la implantación, en una función de la puntuación de la lesión, con diversas endoprótesis, incluidas las construidas de acuerdo con el invento; y

15 La Fig. 15 muestra un gráfico de correlación entre la puntuación de la lesión (eje Y) y la relación B/A (globo/arteria) en el momento de la implantación de la endoprótesis.

Descripción detallada de la invención

I. Endoprótesis vascular

20 Las Figs. 1 y 2 muestran una endoprótesis 20 construida de acuerdo con el invento, en los estados contraído y expandido de la endoprótesis, respectivamente. La endoprótesis comprende un miembro estructural o cuerpo 22 y una cubierta externa para el alojamiento y liberación de un compuesto contra la restenosis, como se describirá más adelante en referencia a las Figs. 3 y 4.

A. Cuerpo de la endoprótesis

25 En la realización mostrada, el cuerpo de la endoprótesis está formado por muchos miembros tubulares unidos por filamentos, como los miembros 24 y 26. Cada miembro tiene una estructura expansible en zigzag, dientes de sierra o sinusoidal. Los miembros están ligados por conexiones axiales, como las conexiones 28 y 30 uniendo los picos y valles de los miembros adyacentes. Como puede apreciarse, esta construcción permite a la endoprótesis pasar de un estado contraído, que se muestra en la Fig. 1, hasta un estado expandido, que se muestra en la Fig. 2, con poco o ningún cambio en su longitud. Al mismo tiempo, las conexiones relativamente infrecuentes entre los picos y los valles de los miembros tubulares adyacentes permiten a la endoprótesis acomodarse a una curva. Esta característica puede ser particularmente importante cuando la endoprótesis se coloca en un lugar del vaso en su estado contraído, o dentro o sobre un catéter. La endoprótesis tiene un diámetro típico en el estado contraído (Fig. 1) de entre 0,5 y 2 mm, preferible entre 0,71 y 1,65 mm, y una longitud entre 5 y 100 mm. En su estado expandido, mostrado en la Fig. 2, el diámetro de la endoprótesis es al menos de dos veces y hasta 8-9 veces el de la endoprótesis en su estado contraído. De esta forma, una endoprótesis con un diámetro contraído de entre 0,7 y 1,5 mm puede expandirse en sentido radial hasta un estado expandido seleccionado de entre 2 y 8 mm o más.

30 Se conocen endoprótesis que tienen esta arquitectura general del cuerpo de la endoprótesis de miembros tubulares expansibles, por ejemplo, como se describió en la publicación PCT n.º WO 99/07308. Se describen ejemplos adicionales en las patentes estadounidenses n.º 6.190.406, 6.042.606, 5.860.999, 6.129.755, o 5.902.317. De forma alternativa, el miembro estructural de la endoprótesis puede tener una construcción en cinta continua helicoidal, es decir, donde el cuerpo de la endoprótesis está formado de una sola espiral continua similar a una cinta. El requisito básico del cuerpo de la endoprótesis es que sea expansible, que se despliegue en el lugar de la lesión vascular y que sea adecuado para recibir una cubierta que contenga un fármaco en su superficie externa, con el fin de liberarlo en la pared del vaso (es decir, capas media, adventicia y endotelial del tejido) que recubre la zona diana vascular. Es preferible que el cuerpo tenga una estructura en enrejado o abierta, que permita a la pared de células endoteliales crecer «a través» de la endoprótesis de fuera adentro.

B. Cubiertas de la endoprótesis

De acuerdo con una característica importante del invento, los filamentos de la endoprótesis tienen una cubierta liberadora de fármaco compuesta de una matriz de polímero y un compuesto contra la restenosis (compuesto activo) distribuido dentro de la matriz para liberarse de la endoprótesis a lo largo de un período de al menos varias semana, habitualmente 4-8 semanas, y de forma óptima a lo largo de 2-3-meses o más.

55 La Fig. 3 muestra, en vistas transversales aumentadas, un filamento de la endoprótesis 24 con una cubierta 32 que cubre completamente el filamento por todos los lados, es decir, por arriba (el lado del filamento que forma la superficie externa del cuerpo de la endoprótesis), por abajo (el lado del filamento que forma la

superficie interna de la endoprótesis) y los lados opuestos. Como expondremos con más detalle más adelante, la cubierta tiene habitualmente un espesor de entre 3 y 20 micrones, dependiendo de la naturaleza del material de la matriz de polímero que forma la cubierta y de las cantidades relativas de matriz de polímero y de compuesto activo. Lo ideal es que la cubierta sea lo más fina posible, p. ej., 15 micrones o menos, para

5

minimizar el perfil de la endoprótesis en el vaso en la lesión vascular. La cubierta debe tener un espesor relativamente uniforme a lo largo de las superficies superiores (externas) para favorecer la distribución uniforme del fármaco liberado en la zona diana. Los métodos para producir un espesor de la cubierta relativamente homogéneo sobre los filamentos de la endoprótesis se expondrán más adelante en la Sección II.

10

Además, en la Fig. 3 se muestra una capa de imprimación de polímero 34 dispuesta entre el filamento de la endoprótesis y la cubierta. El objetivo de esta capa de imprimación es ayudar a unir la cubierta a los filamentos del cuerpo, es decir, ayudar a estabilizar la cubierta sobre los filamentos. Como veremos a continuación, esta función es particularmente valiosa allí donde la cubierta está formada de un sustrato de polímero que contiene un alto porcentaje de compuesto contra la restenosis, p. ej. entre un 35-80% del peso. Un polímero usado con este fin es el parileno, que se utiliza junto a un sustrato de polímero formado de material bioerosionable (poli-*dl*-lactido). Otros sustratos de polímero subyacentes son el etileno alcohol vinílico (EVOH), paryLAST^R, parileno, silicona, TEFLON^R y otros fluoropolímeros, que pueden depositarse en las superficies metálicas de la endoprótesis mediante el proceso de cubierta de plasma u otros procesos de cubrimiento o depósito. La capa inferior tiene un espesor típico de 1-5 micrones.

15

20

Un ejemplo de un polímero que forme el sustrato puede ser cualquier material de polímero biocompatible del que el compuesto atrapado puede liberarse por difusión o erosión de la matriz del polímero. Dos polímeros no erosionables bien conocidos para el sustrato de la cubierta son el polimetilmetacrilato y el etileno alcohol vinílico. Los métodos para preparar estos polímeros en una forma adecuada para su aplicación a un cuerpo de la endoprótesis se describen, por ejemplo, en EE.UU. 2001/0027340A1 y WO00/145763. En general, el límite de la adición del fármaco a los polímeros es de alrededor del 20 al 40% del peso.

25

Los polímeros bioerosionables, en particular el polímero poli-*dl*-lactido de la presente invención, son también adecuados como material de sustrato de la cubierta. En una realización general del invento, la cubierta es un sustrato de polímero bioerosionable de poli-*dl*-lactido, es decir, polímero de ácido poli-*dl*-lactico, que puede contener hasta un 80% del peso seco del compuesto activo distribuido dentro del sustrato de polímero. De un modo más general, la cubierta contiene un 40-80% del peso seco de compuesto activo y un 20-60% del peso seco de polímero. Ejemplos de cubierta son un 25-50% del peso seco de matriz de polímero y un 50-75% de peso seco de compuesto activo. El polímero se formula con el compuesto activo para su depósito en los filamentos de la endoprótesis como se detallará a continuación en la Sección II.

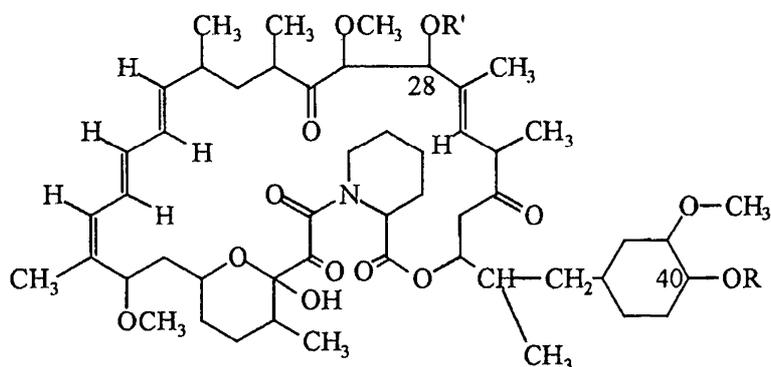
30

Pueden emplearse ejemplos de compuestos contra la restenosis, como los fármacos antiproliferativos del tipo compuestos taxol que bloquean la transcripción génica, la doxorubicina y, sobre todo en la invención, el compuesto inmunodepresor trieno macrocíclicos con la estructura general indicada a continuación. La última clase de compuestos, y su síntesis, se describen, por ejemplo en las patentes EE.UU. n.º 4.650.803, 5.288.711, 5.516.781, 5.665.772 y 6.153.252, en la publicación PCT n.º WO 97/35575 y en las solicitudes publicadas de patentes estadounidenses n.º 6273913B1, 60/176086, 20000212/17 y 2001002935/A1.

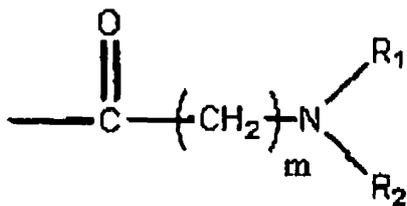
35

Los ejemplos de compuestos inmunodepresores macrocíclicos tienen la forma:

40



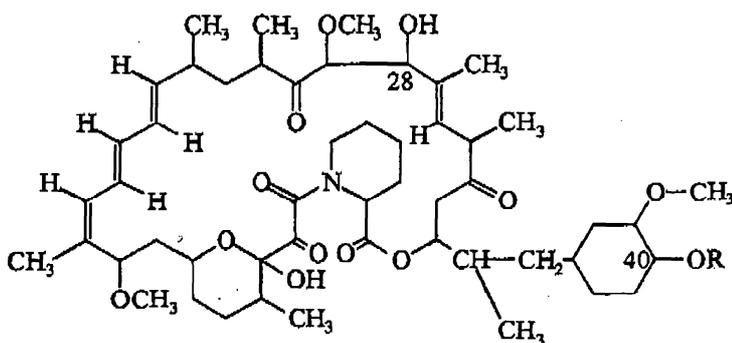
donde a) R es H o CH₂-X-OH y X es H o es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 7 átomos de carbono, donde R' es H (*R'* sustituye a H en la posición O 28) o b) al menos R y R' tienen la forma



donde m es un número entero entre 1 y 3 y R₁ y R₂ son cada uno hidrógenos o un radical alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono, o, alternativamente, donde R₁ y R₂ junto a un átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico saturado con cuatro átomos de carbono. En un compuesto característico, conocido como everolimus, R' es H y X es -CH₂.

Unas cubiertas favoritas están formadas de un 25-50% del peso de sustrato de polímero poli-*dl*-lactido y un 50-75% del peso del compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico, con un espesor de la cubierta entre 3 y 15 micrones. La capa de imprimación está formada de parileno y con un espesor entre 1 y 5 micrones. Esta realización contiene habitualmente un compuesto igual a unos 15 microgramos de fármaco/mm de longitud de endoprótesis.

En otro ejemplo, la cubierta está formada por un 20-35% del peso de un sustrato de polímero erosionable o no erosionable y un 65-80% del peso de un compuesto trieno macrocíclico. El espesor de la cubierta es preferiblemente de 10-30 micrones, y la endoprótesis incluye una capa de imprimación de polímero de 1-5 micrones, p. ej., de parileno. Esta realización contiene de forma habitual un compuesto igual a alrededor de 15 microgramos de fármaco/mm de longitud de endoprótesis. El compuesto activo tiene la forma



donde R es CH₂-X-OH y X es un grupo alquilo lineal que contiene 1 a 7 átomos de carbono. Un compuesto preferido es el everolimus, donde X=-CH₂. Los compuestos en los que X es un grupo alquilo de 2, 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos, bien solos o en combinación, así como la aplicación de ésteres de acetato de los compuestos precedentes, incluido el everolimus, son también adecuados para el invento.

La cubierta puede incluir además una segunda sustancia bioactiva eficaz para minimizar complicaciones sanguíneas, como la coagulación, que la lesión vascular original o la presencia de la endoprótesis pueden estimular o para mejorar la cicatrización vascular en la lesión vascular. Otras sustancias son los antiagregantes, los fibrinolíticos o los trombolíticos en forma cristalina soluble o los donantes de NO que estimulan la cicatrización de la célula endotelial y controlan el crecimiento de la célula muscular lisa. Antiagregantes, fibrinolíticos o trombolíticos son, por ejemplo, la heparina, Aspirina, la hirudina, la ticlopidina, la eptifibatida, la urocinasa, la estreptocinasa, el activador tisular del plasminógeno (TPA) o mezclas de ellos. La cantidad del segundo fármaco incluido en la cubierta de la endoprótesis se determinará por el período a lo largo del cual sea necesario proporcionar su beneficio terapéutico. Lo habitual es que el fármaco sea beneficioso a lo largo de los primeros días que siguen a la lesión vascular y a la implantación de la endoprótesis, aunque en el caso de algunos fármacos será necesario un período más largo de liberación.

El segundo fármaco puede incluirse en el preparado de la cubierta que se aplica a los filamentos del cuerpo de la endoprótesis, de acuerdo con métodos conocidos.

C. Endoprótesis bioerosionable

En otro ejemplo general, el cuerpo de la endoprótesis y la cubierta de polímero están formados de un polímero bioerosionable, lo que permite la resorción completa de la endoprótesis con el tiempo. La endoprótesis es preferiblemente una endoprótesis en forma de espiral expansible que tiene un filamento del tipo cinta helicoidal que forma el cuerpo de la endoprótesis (no mostrado). Las endoprótesis de espiral autoexpansibles se describen en EE.UU. 4.990.155 para su implantación en los vasos sanguíneos.

Una endoprótesis en espiral puede formarse usando una preforma con el diámetro final expandido de la preforma especificada ligeramente superior a la del tamaño de la luz interna del vaso sanguíneo a tratar con la espiral (diámetros externos de 3,5 mm \pm 1 mm serían frecuentes para una arteria coronaria). De forma más general, la endoprótesis puede formarse mediante moldeado, en su forma expandida, y colocarse en su estado contraído torsionándola alrededor del eje largo de la endoprótesis o forzando la endoprótesis en dirección radial en un estado contraído para su transporte hasta el vaso sanguíneo donde se monta en la punta de un catéter. La endoprótesis tiene un espesor total de preferiblemente entre unos 100 y 1.000 micrones, y una longitud total de entre 0,4 y 10 cm. De hecho, una ventaja importante de una endoprótesis bioerosionable de este tipo es que las endoprótesis relativamente largas, p. ej., las mayores de 3 cm de longitud, pueden llevarse fácilmente y desplegarse en el lugar de la lesión vascular

Se han descrito métodos para formar endoprótesis expansibles con globo producidas de un filamento de polímero bioerosionable anudado como el poli-*l*-láctido (EE.UU. 6.080.177). Una realización del dispositivo se ha adaptado para liberar fármacos (EE.UU. 5.733.327).

Un material de polímero preferido para formar la endoprótesis es poli-*l*-láctido o poli-*d*-láctido (US 6.080.177). Como se indicó anteriormente, el cuerpo de la endoprótesis y la cubierta pueden estar formados íntegramente como una endoprótesis de un solo filamento expansible que tiene un compuesto contra la restenosis. Alternativamente, puede aplicarse también una cubierta bioerosionable a un cuerpo bioerosionable preformado, como se detalla más adelante en la Sección II. En el último caso, el cuerpo de la endoprótesis puede formarse con un polímero bioerosionable, como polímero de poli-*l*-láctido, y la cubierta de un segundo polímero, como el polímero poli-*d*-láctido. La cubierta, si se aplica a una endoprótesis preformada, puede tener sustancialmente las mismas características en cuanto a composición y espesor descritas antes.

La Fig. 4. muestra una sección transversal de un filamento, p. ej., cinta helicoidal, en una endoprótesis bioerosionable del tipo que acabamos de describir, que tiene formados por separado el cuerpo y la cubierta. La figura muestra un filamento interno de endoprótesis bioerosionable 36 cubierto por todos los lados de una cubierta bioerosionable 38. Una cubierta empleada se forma de poli-*d*-láctido y contiene entre un 20 y 40% del peso de fármaco contra la restenosis, como un compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico, y un 60-80% del peso de sustrato de polímero. En otra realización general, la cubierta contiene un 45-75 % del peso de compuesto y un 25-55% del peso de matriz de polímero. Otros tipos de compuestos contra la restenosis, como los listados antes, pueden emplearse en cualquier realización.

La endoprótesis bioerosionable tiene la ventaja única de tratar todo el vaso con un solo dispositivo, bien en conjunción con la predilatación del vaso mediante angioplastia con globo si hay grandes obstrucciones o como un implante profiláctico en los pacientes con un riesgo alto de sufrir futuros bloqueos significativos. Dado que la endoprótesis es completamente biodegradable, no afecta a la posibilidad del paciente de someterse más adelante a una intervención quirúrgica sin complicaciones en el vaso, como hace una «chaqueta metálica», es decir, una secuencia de endoprótesis liberadoras de fármaco que contienen sustratos metálicos..

Puede incorporarse un fármaco secundario, como los indicados arriba, en la cubierta para que se libere de ella a lo largo de un período deseado tras la implantación. Alternativamente, si se utiliza un fármaco secundario, puede incorporarse al filamento del cuerpo de la endoprótesis si la cubierta que se aplica al cuerpo de la endoprótesis no cubre las superficies interiores del cuerpo de la endoprótesis. Los métodos de cubrimiento descritos más adelante en la Sección II con respecto al cuerpo de filamento metálico de la endoprótesis son también adecuados para cubrir el cuerpo de filamento de polímero de la endoprótesis.

II. Métodos de cubrimiento de la endoprótesis

Refiriéndonos ahora de forma más particular a los dibujos, las Figs. 5A y 5B son ilustraciones esquemáticas del proceso de cubrimiento de la cubierta de la endoprótesis. Se hace una solución de polímero 40 disolviendo un polímero en un disolvente compatible. Se añade al menos un compuesto contra la restenosis y, si se desea, un segundo compuesto a la solución, bien como suspensión o en solución usando el mismo disolvente o un disolvente diferente. La mezcla completada se coloca en el reservorio presurizable 42. Conectado al reservorio hay una bomba de presurización de líquido 44.

La bomba de presurización puede ser cualquier fuente de presión capaz de urgir a la mezcla del disolvente a moverse a una velocidad programada a través de un tubo de transporte de la solución 46. La bomba de presión 44 está bajo el control de un microcontrolador (no mostrado), como el que es bien conocido en el campo de los sistemas de dispensación de precisión. Por ejemplo, como un microcontrolador puede comprender los modelos Robot Dispensador de 4 ejes números I&J500-R y I&J750-R disponibles en I&J Fisnar Inc. de Fair Lawn, NJ, que pueden controlarse a través de una interfase de comunicación RS-232C con un ordenador personal, o sistemas de dispensación de precisión como Automove A-400, de Asymtek, de Carlsbad, Ca. Un programa informático adecuado para controlar una interfase RS232C puede ser el sistema Fluidmove, también disponible en Asymtek Inc. Carlsbad, Ca.

Unido al reservorio 42, por ejemplo, en su parte inferior, hay un tubo de salida de la solución 48 para transportar la mezcla de disolvente hasta la superficie de la endoprótesis. El reservorio presurizable 42 y el tubo de salida 48 se montan sobre un soporte móvil (no mostrado) que es capaz de mover el tubo de salida del

disolvente en pequeños pasos de 0,2 mm por paso, o de forma continua, a lo largo del eje longitudinal de la endoprótesis como ilustra la flecha X1. El soporte móvil para el reservorio presurizable 42 y el tubo de salida 46 son también capaces de mover la punta (extremo distal) del tubo de salida hacia la superficie del microfilamento o de alejarlo de ella en pequeños pasos como muestra la flecha Y1.

5 La endoprótesis sin cubrir está sujeta por un mandril rotatorio que contacta con la superficie interna de la endoprótesis al menos por un extremo. La rotación axial de la endoprótesis puede conseguirse en pasos de pocos grados, como 0,5 grados por paso, para recolocar la superficie más superior de la estructura de la endoprótesis con el fin de que sea cubierta por el tubo de salida mediante la unión de un motor de pasos al mandril, como se refleja en el arte. Si fuera deseable, la endoprótesis puede rotarse de forma continua. El método de colocación precisa de un dispositivo de reparto de un volumen bajo de líquido es bien conocido en el campo de los sistemas de dispensación de disolventes X-Y-Z y puede incorporarse al presente invento.

10 La acción de la bomba de presurización del líquido, la posición X1 y Y1 del tubo de salida del líquido y la posición R1 de la endoprótesis se coordinan habitualmente mediante un controlador digital y un programa informático, de modo que se deposite de modo preciso la cantidad requerida de solución allí donde se desee sobre las superficies de la endoprótesis, después de lo cual se permite al disolvente escapar, dejando una cubierta endurecida de polímero y sustancia sobre las superficies de la endoprótesis. Lo habitual es preparar la viscosidad de la mezcla variando la cantidad de disolvente y se sitúa entre 2 centipoises y 2.000 centipoises, y suele tener 300 a 700 centipoises. De forma alternativa, el tubo de salida puede mantenerse en una posición fija y, además del movimiento de rotación, la endoprótesis se mueve a lo largo de su dirección longitudinal para conseguir el proceso de cubrimiento.

15 La mesa de posicionado X-Y-Z y el soporte móvil pueden conseguirse en I & J Fisnar. Las dimensiones preferidas del tubo de salida de la solución se sitúan entre 18 y 28 hipotubos de acero inoxidable de calibre montados en un conector de bloqueo adecuado. Tales tubos de salida pueden conseguirse en EFD Inc de East Providence, RI. Consulte la guía de selección de EFD de puntas para objetivos especiales. Las puntas preferidas son las «puntas de acero inoxidable neutralizadas sin fresa con 1/4 de longitud para dispensación rápida de punta a punta de materiales llenos de partículas o espesos» # 5118-1/4-B a 5121-1/4-B, las «puntas de acero inoxidable ovales para aplicación de pastas espesas, selladores y epoxis en depósitos de cinta plana» # 51150VAL-B y la «obturación resistente de cianoacrilatos y proporción de adicional de control del depósito para líquidos de baja viscosidad, arrugados y recubiertos de teflón» # 5121-TLC-B a 5125-TLC-B. También está disponible un reservorio de solución presurizable desechable en EFD, número de almacén 1000Y5148 a 1000Y5152F. Otra punta para usar con el invento es vidrio microcapilar con un I. D. de entre unos 12,7 y 50,8 micrones (0,0005 a 0,002 pulgadas), como de unos 25,4 micrones (0,001 pulgadas), que está disponible en VWR, n.º de catálogo N.º 15401-560 «Tubos de microhematócrito», de 60 mm de longitud, I. D. 0,5-0,6 mm.

20 Los tubos se modelan de forma adicional con un quemador de Bunsen para conseguir la I. D. deseada con el fin de conseguir una aplicación precisa de la mezcla de polímero, fármaco y disolvente. El microcontrolador programable opera el motor en pasos, y la mesa XYZ está disponible en Asymtek, Inc. Para formar la cubierta es posible usar más de un tipo de tubo de salida del líquido en concierto o utilizar más de un reservorio móvil de la solución con diferentes puntas, o que contenga soluciones de diferente viscosidad o diferente composición química en el mismo proceso. El sistema del mandril y el motor de pasos pueden adquirirse en Edmund Scientific de Barrington, NJ.

25 Como se describió antes, la cubierta se aplica habitualmente de forma directa en la superficie(s) de apoyo externa de la endoprótesis, y puede o no cubrir toda la superficie(s) interna o una parte(s) de la endoprótesis dependiendo de cómo se aplique el control al anterior sistema de cubrimiento descrito, como se ilustra en las Figs. 5A y 5B. La última figura muestra la aplicación de un material de cubierta 52 a las regiones superior y lateral de un filamento 50. Alternativamente, la cubierta o la mezcla de cubierta puede aplicarse también directamente en la superficie interna de la endoprótesis. Una punta de administración fina puede penetrar a través de una o más zonas de corte (es decir, ventanas) en la pared de la estructura de la endoprótesis, y así aplicar la mezcla de la cubierta directamente en las superficies internas en las zonas deseadas. Con este método es posible aplicar diferentes materiales de cubierta con diferentes fármacos a los lados internos y externos de los filamentos. Por ejemplo, la cubierta de las superficies externas del filamento podría contener un compuesto contra la restenosis, y la cubierta de las superficies internas del filamento una de las sustancias secundarias anteriores, como un compuesto antitrombótico o anticoagulante. Si la endoprótesis tiene un diámetro suficientemente grande, puede insertarse una punta de administración fina en forma de L dentro de los extremos de abertura de la endoprótesis a lo largo del eje longitudinal de la endoprótesis con el objetivo de aplicar la cubierta a las superficies internas.

30 El polímero para usar con la endoprótesis de la invención es poli(ácido *d,l*-láctico) y poli(ácido *l*-láctico), y puede además incluir poli(ácido *d*-láctico), etileno alcohol vinílico (EVOH), ϵ -caprolactona, etirvinilo acetato hidroxilado (EVA), alcohol polivinilo (PVA), óxidos de polietileno (PEO) y copolímeros y mezclas de ellos, disueltos en cloroformo o acetona u otros disolventes adecuados. Estos polímeros tienen un registro de uso seguro y poco inflamatorio en la circulación sistémica.

35 También puede usarse una cubierta no polimérica como el everolimus que se ha unido por enlaces iónicos a la superficie metálica de la endoprótesis en la presente invención.

Usando el sistema de cubrimiento que se ha descrito se ha descubierto que es factible cubrir todas las superficies superior, laterales e interna de la endoprótesis. Mediante una selección cuidadosa de una relación adecuada entre el disolvente y el polímero, la viscosidad de la solución puede ajustarse de tal modo que parte de la solución migre hacia los lados del puntal y se aloje realmente en la superficie inferior antes de solidificarse, como se muestra en la Fig. 5B. Al controlar el tiempo de estancia en el tubo de salida cerca del borde de la endoprótesis, la cantidad de cubierta de polímero en los bordes o la parte inferior de la endoprótesis puede aumentarse o reducirse. En la realización ilustrada en la Fig. 3, se aplica una capa inferior 34 de polímero puro y disolvente a las superficies de la endoprótesis 24 usando en primer lugar el sistema de cubrimiento revelado, y se deja al disolvente evaporarse. Después se aplica una segunda capa de polímero 32 que contiene la sustancia bioactiva.

Como se indicó antes, puede incorporarse una sustancia secundaria a la mezcla de polímero. Por ejemplo, puede incorporarse una cubierta heparina en su forma cristalina. Los cristales de heparina se micronizan hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 1- 5 micrones y se añaden a la suspensión de la solución del polímero. Las formas adecuadas de heparina son aquellas de la forma cristalina que muestran actividad biológica en anfitriones mamíferos cuando se aplican siguiendo el proceso revelado, como las sales de heparina (es decir, heparina sódica y formas de heparina de masa molecular baja y sus sales). Tras el despliegue de la endoprótesis liberadora de fármaco en la pared del vaso, como se ve en la Fig. 8, los cristales de heparina cercanos a la superficie de la cubierta del polímero curado empiezan a disolverse, aumentando la porosidad del polímero. A medida que se disuelve lentamente el polímero, más heparina y sustancia bioactiva se libera de una forma controlada.

Debe apreciarse no obstante, con referencia a la Fig. 8, que no siempre es deseable cubrir las superficies internas de la endoprótesis. Por ejemplo, cubrir la superficie interna de la endoprótesis aumenta el perfil de salida arrugado del dispositivo, lo que la hace menos maniobrable en los vasos pequeños. Y, después de la implantación, las superficies internas son lavadas directamente por el flujo de sangre que pasa a través de la endoprótesis, lo que hace que cualquier fármaco liberado en la superficie interna se pierda para la circulación sistémica. Por tanto, en la realización mostrada en las Figs. 3 y 4, el grueso del polímero curado y el fármaco se despliegan sobre la circunferencia externa de la endoprótesis, y de forma secundaria en los laterales. En un ejemplo, solo una mínima cantidad del polímero y del fármaco se aplican en las superficies internas de la endoprótesis. De acuerdo con la invención, las superficies internas de la endoprótesis están sin cubrir o expuestas.

Además, la cubierta de las Figs. 3 y 4 puede colocarse sobre las superficies del filamento de la endoprótesis de forma selectiva. La profundidad de la sección cubierta puede corresponder al volumen de la cubierta bioactiva disponible para su presentación al tejido. Puede ser ventajoso restringir la cubierta en ciertas zonas, como aquellas que podrían incurrir en grados altos de tensión durante el despliegue de la endoprótesis.

Primero se coloca una capa de imprimación sobre la superficie de la endoprótesis para promover la adhesión de la cubierta que contiene la sustancia bioactiva o ayudar a estabilizar la cubierta de polímero sobre la endoprótesis. La capa de imprimación puede aplicarse utilizando cualquier de los métodos ya conocidos en el arte, o mediante el sistema de dispensación de precisión ya revelado. Es posible aplicar una capa de imprimación usando un material polímero diferente, tal como parileno (poli(dicloro-para-xilileno)), o cualquier otro material que muestre una buena adhesión al sustrato metálico de la base y a la cubierta que contiene la sustancia bioactiva. El parileno (poli(dicloro-para-xilileno)) puede ser depositado con plasma o con técnicas de depósito de vapor como se conoce bien en el arte (véase EE.UU. 6.299.604).

Cuando el fármaco constituye el 40-80% del peso de la cubierta en un sustrato metálico de la endoprótesis, es necesario formar una capa de imprimación en los filamentos de la endoprótesis para estabilizar y unir firmemente la cubierta al sustrato. La capa de imprimación puede procesarse de forma adicional, antes del depósito del material de la cubierta, hinchándola en un disolvente adecuado, p. ej., acetona, cloroformo, xileno o mezclas de ellos. Este método se describió en el ejemplo 5 para la preparación de una endoprótesis con una elevada relación entre el everolimus y el poli-*D*-láctido.

Aquí se forma una capa de imprimación de parileno sobre los filamentos de la endoprótesis mediante depósito de plasma, y se deja que esta capa se hinche con xileno antes del depósito final del material de la cubierta. El método consiguió una cubierta que contiene un 50% de fármaco en un caso y un 75% de fármaco en el otro en un sustrato de polímero de poli-*D*-láctido, con un espesor de cubierta de solo 5-10 micrones.

Es posible producir una endoprótesis completamente bioerosionable, como se señaló antes, usando el sistema de cubierta de la invención actual. Esto puede lograrse haciendo una preforma tubular en la forma de la endoprótesis que se va a formar, usando un canal helicoidal «en forma de C» abierto arriba en el que puede el sistema de dispensación puede depositar el polímero. La preforma está abierta en su diámetro externo de modo que el polímero pueda depositarse en la preforma, usando habitualmente un pase, pero también múltiples pases si es necesario, del tubo de dispensación; mientras se crean bordes uniformes de la estructura de la endoprótesis allí donde el polímero se constriñe a la preforma. La preforma es soluble en un disolvente que no disuelve la endoprótesis biodegradable así creado. Después de que el polímero se ha depositado y el disolvente de la solución de polímero se ha evaporado, el ensamblaje puede colocarse en el disolvente que disuelve la preforma para liberar la estructura completada de la endoprótesis. Un material típico para la preforma es la

sacarosa, que puede moldearse en la preforma deseada usando técnicas de moldeado por inyección estándar. Un disolvente típico para la preforma es el agua.

III Métodos de uso y características de funcionamiento

5 Esta sección describe los métodos terapéuticos vasculares para usar con las endoprótesis de la invención y las características del rendimiento de la endoprótesis de la invención.

A. Métodos

10 Los métodos se diseñaron para minimizar el riesgo o extensión de la restenosis en un paciente que ha sufrido una lesión vascular localizada o que tiene riesgo de presentar una oclusión vascular. Lo típico es que la lesión vascular se produzca durante una intervención angiográfica para abrir un vaso parcialmente ocluido, como una arteria coronaria o periférica. En la intervención angiográfica se coloca un catéter con globo en el lugar de la oclusión, y se infla y desinfla el globo del extremo distal una o más veces para forzar la apertura del vaso ocluido. Esta expansión vascular, en particular en la superficie traumatizada de la pared vascular donde la placa puede desprenderse, produce a menudo suficiente lesión localizada como para que el vaso responda con el tiempo con una proliferación celular y vuelva a ocluirse. No es sorprendente que la aparición o intensidad de la restenosis se relacionen a menudo con el grado de dilatación del vaso realizada en la intervención angiográfica. En particular, cuando la dilatación es del 35% o más, la restenosis es muy frecuente y a menudo de una intensidad sustancial, es decir, la oclusión vascular.

20 Al practicar el método, la endoprótesis se coloca en su estado contraído habitualmente en el extremo distal de un catéter dentro de su luz o en estado contraído sobre un globo situado en su extremo distal. El extremo distal del catéter se guía entonces hasta la lesión vascular, o la zona de potencial oclusión, y se libera del catéter, p. ej., usando un cable disparador para liberar la endoprótesis en ese lugar, si la endoprótesis es autoexpandible, o expandiendo la endoprótesis montada sobre un globo mediante el inflando del globo, hasta que la endoprótesis contacte con las paredes vasculares implantando, en efecto, la endoprótesis en la pared tisular en ese lugar.

30 La Fig. 6 muestra una realización de una endoprótesis completamente biodegradable del presente invento con un catéter de colocación para implantar el dispositivo en un vaso sanguíneo del sistema cardiovascular, por ejemplo, una arteria coronaria. El dibujo muestra la endoprótesis 53, referida como una «espiral con fármaco», en una posición parcialmente liberada. La endoprótesis, que es del tipo de espiral autoexpandible, está formada por ácido poliláctico y contiene una o más de las sustancias biológicas activas de la presente invención.

35 La espiral se crea usando una preforma como se describió, con un diámetro final expandida de la preforma especificado para que sea ligeramente mayor que el tamaño de la luz interna del vaso que va a tratarse con la espiral. Después de retirar la preforma, la espiral con el fármaco se fija girando los extremos en direcciones opuestas en una espiral de un radio menor y así se comprime a lo largo de toda su longitud debajo de una vaina deslizable hasta un diámetro de transporte de aproximadamente 1/3 de su diámetro expandido final a temperatura corporal. La espiral con el fármaco tiene un espesor suficientemente fino (aproximadamente 25-125 micrones) para curvarse en un radio más estrecho hasta formar una espiral comprimida hasta el diámetro interno de la vaina. La vaina se dispone mediante deslizamiento en un catéter de colocación 55 adecuado para transportar la endoprótesis en su estado comprimido hasta el vaso diana. La vaina 54 tiene un agarre 56 en su extremo proximal del cual el operador de la angioplastia puede tirar de la vaina y liberar completamente la espiral con el fármaco cuando la punta del catéter de colocación está en posición en el vaso.

45 El centro del catéter de colocación 55 tiene una luz de aproximadamente 4,27 mm (0,014 pulgadas) de diámetro en el que puede colocarse por deslizamiento un cable guía 57 con una punta flexible 58. El catéter de colocación tiene un cono Luer 59 para conectar la luz interna con un conector en Y y la válvula de hemostasia, como se conoce en la técnica de la angioplastia. El diámetro externo del catéter de colocación con vaina deslizable puede estar en los límites de 2-4 F. (tamaño francés) o más si se están tratando arterias periféricas.

50 Dado que la espiral con el fármaco es completamente biodegradable, no afecta a las posibilidades de los pacientes de someterse más tarde a una intervención quirúrgica sin complicaciones en el vaso, como hace la chaqueta metálica completa. Aunque a menudo se colocan espirales de metal desnudo en los vasos para crear una trombosis y completar el bloqueo en ciertas indicaciones neurovasculares, se ha determinado de forma sorprendente que el polímero biocompatible, ácido poli (*D*-láctico) (PDLA) y mezclas de ellos, proporciona en su configuración cerrada una resistencia mecánica adecuada para soportar el vaso dañado tras la angioplastia, y además no produce embolias y por ello es un material ejemplar para fabricar las espirales con fármacos de la presente invención.

60 Una vez desplegado en el lugar, la endoprótesis empieza a liberar el compuesto activo en las células que recubren la zona vascular y a inhibir la proliferación celular. La Fig. 7A muestra la cinética de liberación del everolimus a partir de dos endoprótesis construidas de acuerdo con el invento, cada una de aproximadamente 10 micrones de espesor de cubierta (cuadrados sólidos). Las cinéticas de liberación del fármaco se obtuvieron sumergiendo la endoprótesis en una solución de etanol al 25%, que acelera mucho la velocidad de liberación del

fármaco de la cubierta de la endoprótesis. Los gráficos indican el tipo de cinética de liberación del fármaco que puede esperarse en vivo, pero en una escala temporal mucho más larga.

La Fig. 7B muestra la liberación del fármaco everolimus de la cubierta del presente invento en sustratos metálicos de la endoprótesis. El grupo superior de curvas muestra la liberación del fármaco allí donde la cubierta se ha aplicado directamente a la superficie metálica. El grupo inferior de curvas (que muestra una liberación más lenta) se obtuvo aplicando una capa inferior o capa de imprimación de parileno a la superficie metálica de la endoprótesis, seguido del cubrimiento de la superficie con el sistema de cubrimiento del invento. Como se ve, la imprimación aumenta la adhesión mecánica de la cubierta a la superficie de la endoprótesis, lo que da lugar a una descomposición más lenta de la capa bioerosionable de fármaco. Tal configuración es útil allí donde se desee tener una cubierta de la endoprótesis fuertemente unida que pueda soportar abrasiones repetidas que se producen durante las maniobras intrincadas de las endoprótesis liberadoras de fármaco dentro del catéter guía y del vaso, o allí donde se desee reducir la velocidad de liberación del fármaco para un tratamiento prolongado de la enfermedad aterosclerótica en el lugar de implantación del dispositivo.

La Fig. 8 muestra en una sección transversal una región vascular 60 que tiene una endoprótesis implantada 62 cuyos filamentos cubiertos, como el filamento 64 con la cubierta 66, se ven en una sección transversal. La figura ilustra la liberación del compuesto contra la restenosis a partir de cada región del filamento en la región de la pared vascular que la rodea. Con el tiempo, las células musculares lisas que forman la pared vascular empiezan a crecer hacia el interior del enrejado o de las aberturas helicoidales de la endoprótesis, formando finalmente una capa celular interna continua que engulle la endoprótesis por los dos lados. Si la implantación de la endoprótesis ha tenido éxito, la extensión de la oclusión vascular tardía en la zona será menor del 50%, es decir, que el diámetro transversal del canal de flujo que queda dentro del vaso será al menos del 50% del diámetro de la endoprótesis expandida en el momento del implante.

Los ensayos realizados en modelos animales porcinos de restenosis como han descrito en general Schwartz y cols. («Restenosis After Balloon Angioplasty-A Practical Proliferative Model in Porcine Coronary Arteries», *Circulation* 82:(6) 2190-2200, Dec 1990.) demuestran la capacidad de la endoprótesis de este invento de limitar la extensión de la restenosis y las ventajas de la endoprótesis sobre las endoprótesis actualmente propuestas y probadas, en particular en los casos de lesión vascular grave, es decir, de más de 35% de dilatación del vaso. Los estudios se resumen en el Ejemplo 4.

Brevemente, los estudios comparan la extensión de la restenosis a los 28 días de la implantación de la endoprótesis en endoprótesis de metal desnudo, endoprótesis cubiertas de polímero y endoprótesis cubiertas de polímero que contiene concentraciones altas o bajas de sirolimús (rapamicina) y everolimus.

La Tabla 1 del Ejemplo 4 muestra que las endoprótesis de rapamicina (Rapa-alto o Rapa-bajo) y everolimus (C-alto o C-bajo) redujeron mucho los grados de restenosis, de modo que se observó la menor cantidad de restenosis en las endoprótesis con dosis altas de everolimus. Se obtuvieron resultados similares en estudios realizados en animales con lesión leve (Tabla 2).

Las Figs. 9A-9C son ejemplos de secciones transversales de la formación de neointima en endoprótesis a los 28 días en una endoprótesis S-Stent de metal desnudo (disponible en Biosensors International Inc. Newport Beach, CA). Las Figs. 10A-10C son ejemplos de la formación de neointima en endoprótesis S-Stent cubiertas de polímero (sin fármaco); y las Figs. 11A-11C y 12A-12C de la formación de neointima en endoprótesis cubiertas de everolimus/polímero. En general, los vasos con endoprótesis cubiertas de everolimus parecen estar bien cicatrizados con una capa endotelial bien establecida, signo de una cicatrización y homeostasis completas del vaso a los 28 días. La Fig. 13 es un ejemplo de una sección transversal del vaso con un aumento de 91x que muestra la cicatrización y el establecimiento de una capa endotelial sobre el lado interno de la luz del vaso a los 28 días del implante..

Las fotografías indican que la combinación más favorable para eliminar la restenosis a los 28 días es el preparado C-alta o C-Ubaja (v. Ejemplo 4), que contenían dosis de 325 microgramos y 275 microgramos de everolimus, respectivamente, en una endoprótesis de 18,7 mm de longitud. Los datos predicen una reducción del 50% en las restenosis comparada con una endoprótesis de metal desnudo actualmente en el mercado (la endoprótesis S-Stent) a los 28 días de seguimiento en cerdos jóvenes exogámicos. Los datos también muestran que el fármaco everolimus es mejor, o al menos equivalente, a la dosis de 180 microgramos de sirolimús en la misma plataforma de endoprótesis/polímero de liberación. Los análisis morfométricos apoyan estos resultados (Ejemplo 4).

La Fig. 15 muestra la relación existente entre la dilatación forzada con globo del vaso, medida por la relación globo/arteria (relación B/A), y la lesión vascular en el animal experimental. Estos datos muestran que el uso de un globo muy expandido de angioplastia para provocar una lesión vascular muy controlada es un método razonablemente preciso de creación de una lesión vascular predecible y conocida en el modelo porcino.

La Fig. 14 muestra las curvas de regresión lineal «mejor ajustadas» de las dosis elegidas de fármacos en los polímeros, cubiertas en la endoprótesis S-Stent, relacionando la puntuación de la lesión con el área de la estenosis en el seguimiento. El «área de la estenosis» es un indicador preciso de la formación de neointima que se determina con análisis morfométricos. Como puede verse en este gráfico, la endoprótesis con dosis altas de everolimus fue la única cubierta en el grupo de muestras probadas que exhibió una pendiente negativa frente a la puntuación de la lesión creciente. Este análisis indica que la cubierta C-alta podría controlar la restenosis en

una arteria coronaria lesionada, lo que es prácticamente independiente de la puntuación de la lesión. Ninguno de los otros preparados de a cubierta probados mostraron esta característica única.

De lo precedente puede verse cómo se cumplen varios objetos y características del invento. En un aspecto, el invento proporciona una cubierta bioerosionable de la endoprótesis con una relación fármaco/polímero alta, p. ej., 40-80% del peso de fármaco. Esta característica permite la liberación continua de un compuesto contra la restenosis a lo largo de un período largo desde una endoprótesis de perfil bajo. Al mismo tiempo, la cantidad total de componentes de rotura del polímero como el lactido y el ácido láctico liberados durante la bioerosión es relativamente pequeña, lo que minimiza los posibles efectos adversos, como la irritación, que puedan producirse por la bioerosión de la cubierta de la endoprótesis.

Un método mejorado de tratamiento o inhibición de la restenosis, que implica una nueva combinación de compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico en una cubierta de polímero de la endoprótesis, proporciona al menos la eficacia contra la restenosis de la mejor endoprótesis del arte previo, pero con la ventaja añadida sobre el arte previo de que la eficacia del método parece independiente de la extensión de la lesión, y el método puede ofrecer un mayor grado de endotelización del vaso portador de la endoprótesis.

Finalmente, el método proporciona una endoprótesis completamente bioerosionable que tiene las características ventajosas que acabamos de mencionar y un diseño de mayor flexibilidad que una endoprótesis con el cuerpo metálico, en particular en la longitud total de la endoprótesis y en las futuras opciones quirúrgicas del vaso tratado.

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la realización y uso de la endoprótesis inventada aquí. No pretenden limitar el ámbito del invento.

Ejemplo 1

Preparación de everolimus y sus derivados

PASO A. Síntesis de 2-(t-butildimetilsilil)oxietanol (TBS glicol).

Se agitan 154 ml de THF seco y 1,88 g de NaH en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 500 ml con condensador. Se añaden 4,4 ml de etilenglicol al matraz, lo que produce un gran precipitado pasados 45 minutos de agitación. Se añaden 11,8 g de cloruro de tert-butildimetilsilil al matraz y se continúa una agitación fuerte durante 45 minutos. La mezcla resultante se vierte en 950 ml de éter etílico. El éter se lava con 420 ml de solución salina y la solución se seca con sulfato de sodio. El producto se concentra por evaporación del éter al vacío y se purifica mediante cromatografía FLASH usando una columna de 27 x 5,75 cm cargada con gel de sílice usando un sistema disolvente de hexano/Et₂O (75:25 v/v). El producto se almacena a 0 °C.

PASO B. Síntesis de 2-(t-butildimetilsilil)oxietil triflato (TBS glicol Trif).

Se combinan 4,22 g de TBS glicol y 5,2 g de 2,6-lutidina en un matraz de doble cuello de 100 ml con condensador bajo atmósfera de nitrógeno con un agitado intenso. Se añaden lentamente al matraz 10,74 g de anhídrido sulfónico trifluorometano a lo largo de un período de 35-45 minutos hasta obtener una solución marrón amarillenta. La reacción se detiene entonces añadiendo 1 ml de solución salina, y la solución se lava 5 veces en 100 ml de solución salina hasta un valor final de pH entre 6 y 7. La solución se seca usando sulfato de sodio, y se concentra mediante la evaporación del cloruro de metileno en vacío. El producto se purifica usando una columna de cromatografía FLASH de aproximadamente 24 x 3 cm llena de gel de sílice usando el sistema disolvente hexano/ Et₂O (85:15 v/v) y después se almacena a 0 °C.

PASO C. Síntesis de 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil-rapamicina (TBS Rap).

Se combinan 400 mg de rapamicina, 10 ml de tolueno y 1,9 ml de 2,6-lutidina y se agitan en un matraz de 50 ml mantenido a 55-57 °C. En un vial separado de 3 ml se añaden 940 µl de 2,6-lutidina a 1 ml de tolueno seguido de la adición de 2,47 g de TBS glicol Trif. El contenido del vial se añade al matraz de 50 ml y se permite que se produzca la reacción durante 1,5 horas en agitación. Se añaden 480 µl de 2,6-lutidina y 1,236 g más de TBS glicol Trif al matraz de la reacción. La agitación se mantiene durante una hora más. Finalmente se añade una segunda porción de 480 µl de 2,6-lutidina y 1,236 g de TBS glicol Trif a la mezcla, y se deja a la mezcla en agitación durante 1-1,5 horas más. La solución marrón resultante se vierte a través de un filtro de vidrio poroso usando vacío. El precipitado cristalino se lava con tolueno hasta que se elimina todo el color. El filtrado se lava entonces dos veces con 60 ml de solución de NaHCO₃ saturada y después se lava de nuevo con solución salina. La solución resultante se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se utiliza una pequeña cantidad de disolvente hexano/EtOAc (40:60 v/v) para disolver el producto, y la purificación se consigue utilizando una columna de cromatografía FLASH de 33 x 2 cm llena de gel de sílice, y se revela con el mismo disolvente. El disolvente se elimina al vacío y el producto se almacena a 5 °C.

PASO D. Proceso de síntesis de 40-O-(2-hidroxil)etil-rapamicina (everolimus).

Una cubeta de cristal Pyrex (150 x 75 mm) se llena con hielo y se coloca en una agitadora. Se añade una pequeña cantidad de agua para conseguir un hielo desmenuzado. Primero se disuelven 60-65 mg de TBS-Rap en un vial de vidrio añadiendo 8 ml de metanol. Se añaden 0,8 ml 1N de HCl al vial, la solución se agita durante 45 minutos y después se neutraliza añadiendo 3 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Se añaden 5 ml de solución salina a la solución, seguido de 20 ml de EtoAc, lo que da lugar a la formación de dos fases. Después de mezclar las fases se utiliza un embudo para extraer la capa acuosa. El disolvente restante se lava con solución acuosa hasta un pH final de 6-7, y se seca con sulfato de sodio. El sulfato de sodio se retira utilizando un filtro de vidrio poroso, y el disolvente se elimina al vacío. El concentrado resultante se disuelve en EtoAc/metanol (97:3) y después se purifica usando una columna de cromatografía FLASH de 23 x 2 cm llena de gel de sílice, y se desarrolla usando el mismo sistema disolvente. El disolvente se elimina al vacío y el producto se almacena a 5 °C.

Ejemplo 2

Preparación de endoprótesis que contiene everolimus en una cubierta de poli-dl-láctido

Se disolvieron 100 mg de poli(dl-láctido) en 2 ml de acetona a temperatura ambiente. Se colocaron 5 mg de everolimus en un vial y se añadieron 400 µl de la solución de láctido. Se utilizó una bomba con jeringa controlada por un microprocesador para dispensar de forma precisa 10 µl del fármaco que contiene la solución de láctido en las superficies superiores del puntal de la endoprótesis. La evaporación del disolvente dejó sobre la endoprótesis una sola capa uniforme de polímero con el fármaco.

Se utilizó de forma similar un volumen de 15 µl para cubrir las superficies superior y laterales del puntal de la endoprótesis, lo que dio lugar a una sola capa de cubierta sobre los lados y la parte superior del puntal de la endoprótesis.

Ejemplo 3

Liberación *in vitro* del fármaco de la endoprótesis que contiene everolimus en una cubierta de poli-dl-láctido

La liberación *in vitro* del fármaco se realizó colocando la endoprótesis cubierta en 2 ml de solución salina tamponada con fosfato a un pH de 7,4 que contiene un 25% de ETOH, y se conservó con acida sódica al 0,05% (w/v) y se mantuvo a 37 °C. Se tomaron muestras periódicas extrayendo un volumen de tampón para la medida del fármaco que era reemplazado por un volumen similar de tampón fresco (inmersión infinita). La Fig. 7 ilustra la liberación del fármaco de dos endoprótesis similares cubiertas con una sola capa de polímero microdispensada de esta forma.

Ejemplo 4

Pruebas del implante en animales

A. Resultados en la QCA de la seguridad y estudios de búsqueda de la dosis en cerdos

Base lógica:

Se razonó que la situación terapéutica más desafiante para las endoprótesis liberadoras de fármacos es un vaso muy dañado, ya que se sabe que el grado de restenosis (formación de neointima) aumenta directamente con la extensión de la lesión vascular. Los experimentos se realizaron en cerdos, y un número importante de los vasos que fueron el objetivo de las endoprótesis cubiertas de fármaco se habían dañado mucho (media de aproximadamente un 36% de dilatación del vaso) con un globo de angioplastia. Esto causó un desgarro y estiramiento de las capas íntima y media del vaso, lo que dio lugar a una restenosis exuberante a los 28 días de la implantación. De esta forma fue posible evaluar la eficacia relativa de varias dosis del fármaco y de relaciones entre el fármaco y el polímero en la misma plataforma de endoprótesis metálica/polímero para reducir la restenosis a los 28 días de la implantación.

Abreviaturas:

«Endoprótesis desnuda» se refiere a una endoprótesis de 18,7 mm de metal desnuda con un diseño anular corrugado (es decir comercializada actualmente como «S-Stent» por Biosensors Intl., Inc).

«C-alto» se refiere a una endoprótesis de 18,7 mm de longitud que lleva 325 microgramos de everolimus en una cubierta de polímero PDLA (poli-dl-láctico).

«C-bajo» se refiere a una endoprótesis de 18,7 mm de longitud que lleva 180 microgramos de everolimus en una cubierta de polímero PDLA.

5 «Rapamicina-alto» se refiere a una endoprótesis de 18,7 mm de longitud que lleva 325 microgramos de sirolimús en una cubierta de polímero PDLA.

«Rapamicina-bajo» se refiere a una endoprótesis de 18,7 mm de longitud que lleva 180 microgramos de sirolimús en una cubierta de polímero PDLA.

10 «C-Ualta» se refiere a una endoprótesis de 18,7 mm de longitud que lleva 275 microgramos de everolimus en una cubierta de polímero PDLA ultrafina (relación fármaco:polímero del 37% en peso).

«C-Ubaja» se refiere a una endoprótesis de 18,7 mm de longitud que lleva 180 microgramos de everolimus o equivalente en una cubierta de polímero PDLA ultrafina (relación fármaco:polímero del 37% en peso).

15 «Endoprótesis de polímero» se refiere a una endoprótesis de 18,7 mm S-Stent cubierta solo de una cubierta de polímero PDLA.

«B/A» es la relación final globo inflado-arteria, una indicación de la extensión de la dilatación del vaso.

20 La «pérdida media de la luz» (MLL, del inglés *mean lumen loss*) se determina a partir de la media de tres medidas tomadas dentro de la luz interna de la endoprótesis en el momento de la implantación menos la media de tres medidas de la angiografía de seguimiento, e indica la cantidad de neointima que se ha formado dentro de la endoprótesis.

25 Métodos:

30 Se implantaron endoprótesis liberadoras de fármaco usando un andamiaje metálico en forma de malla de alambres con un diseño anular corrugado (es decir S-Stent) y cubierta de polímero en cerdos jóvenes exogámicos (alternativamente cerdos pequeños Yucatán para estudios de implantación de más de 28 días), usando diferentes dosis de los fármacos everolimus o sirolimús. En el momento de la implantación se realizó una angiografía coronaria cuantitativa (QCA, del inglés *quantitative coronary angiography*) para medir el diámetro del vaso antes y después de la implantación de la endoprótesis. A los 28 días, o más cuando se especifica en la tabla que se muestra a continuación, a los animales se les hizo una QCA en la zona de la endoprótesis, antes de sacrificarlos.

35 Tras el sacrificio de los animales de acuerdo con los protocolos aprobados, se extrajeron los corazones de los animales y se infundió una solución de formaldehído presurizada en las arterias coronarias. Los segmentos coronarios que contenían la endoprótesis se extirparon de la superficie del corazón mediante cirugía y después se fijaron en bloques de plástico acrílicos para su sección transversa con una sierra de diamante. Se pulieron secciones de 50 micrones de espesor del material acrílico que contenía las secciones transversales de los vasos localizadas en las zonas proximal, central y distal y se montaron en portas de microscopio.

40 Se utilizó un microscopio que contiene una cámara digital para generar imágenes de alta resolución de las secciones transversales del vaso que se habían montado en los portas. Las imágenes se sometieron a análisis histomorfométricos mediante el procedimiento que sigue:

45 Se utilizó el sistema de visualización computarizado Image Pro Plus 4.0 a través de un microscopio A G. Heinze para un sistema para PC destinado a tomar medidas histomorfométricas de:

50 1. El área transversal media y el espesor de la luz (área circunscrita por el borde íntima/neoíntima-luminal); la neoíntima (área entre la luz y la lámina elástica interna, LEI, y cuando faltaba la LEI, el área entre la luz y el resto de media o lámina elástica externa, LEE); la media (área entre la LEI y la LEE); el tamaño del vaso (área circunscrita por la LEE pero excluyendo el área de la adventicia); y el área de la adventicia (área entre los tejidos periadventiciales, el tejido adiposo y el miocardio, y la LEE).

2. La puntuación de la lesión. Para cuantificar el grado de lesión vascular se utilizó una puntuación basada en la cantidad y longitud del desgarró de diferentes estructuras parietales.

El grado de lesión se calculó como sigue:

- 0 = LEI intacta
- 1 = LEI rota con exposición a las capas mediales superficiales (lesión leve)
- 2 = LEI rota con exposición a capas mediales profundas (disección medial)
- 3 = LEE rota con exposición a la adventicia.

5 La siguiente tabla muestra los resultados del análisis con QCA (medida de la pérdida media de la luz debido a la restenosis) en la QCA de seguimiento. Los datos de las tablas que se muestran a continuación por debajo de la columna con el encabezamiento «Área de neoíntima» presentan los resultados del análisis morfométrico de las endoprótesis y los vasos extirpados de los cerdos en el seguimiento:

Tabla 1: Resultados del experimento de «lesión intensa»

Descripción del dispositivo	Relación B/A (media)	Días hasta el seguimiento	Pérdida media de la luz (mm)	Área de neoíntima (mm ²)	Números de endoprótesis
Endoprótesis de metal desnudo	1,33	28	1,69	5,89	31,39,40,45,47,50
Cubierta de polímero	1,36	28	2,10	5,82	32,41,43,48,51,60
Rapamicina-alta	1,30	28	1,07	3,75	42,44,49,65,69,73
Rapamicina-baja	1,42	28	0,99	2,80	52,56,61,64,68,72
C-alta	1,37	28	0,84	3,54	54,55,59,63
C-baja	1,36	28	1,54	3,41	53,57,58,62,66,70,74
C-Ualta	1,36	28	0,85	2,97	67,75,92,103

10

B. Estudios en lesión leve

Para determinar mejor qué dosis de everolimus sería mejor en un vaso levemente dañado, más típico del paciente con una enfermedad coronaria no complicada y una sola lesión nueva, se implantaron endoprótesis liberadoras de everolimus con el fin de crear una lesión moderada a leve por dilatación (aproximadamente del 15%). Se utilizaron cerdos de granja durante un experimento de 30 días y cerdos pequeños Yucatán adultos durante un estudio de seguridad de 3 meses. Los resultados angiográficos fueron los siguientes

15

Tabla 2: Resultados de la QCA en experimentos de «lesión leve»

Descripción del dispositivo	Relación B/A	Días después de la implantación	Pérdida media de luz (mm)	Área de neoíntima (mm ²)	Números de endoprótesis
Endoprótesis de metal desnudo	1,14	28	0,95	2,89	20,22,26,29
Endoprótesis de metal desnudo	1,13	90			76,80,84,87,91
C-Ualta	1,15	28	0,60	2,14	94,96,98,102
C-Ubaja	1,09	28	0,49	2,26	93,95,97,100,101
C-Ualta	1,15	90			77,81,85,86,90
Descripción del dispositivo	Relación B/A	Días después de la implantación	Pérdida media de luz (mm)	Área de neoíntima (mm ²)	Números de endoprótesis
Endoprótesis de metal desnudo	1,14	28	0,95	2,89	20,22,26,29
Endoprótesis de metal desnudo	1,13	90			76,80,84,87,91
C-Ualta	1,15	28	0,60	2,14	94,96,98,102

Los datos anteriores predicen que con dosis C-Ubaja o C-Ualta de everolimus se producirá una reducción del 45-48% en la formación de neointima en un vaso con una lesión leve a moderada.

C. Análisis morfométricos

5 El área transversal total de cada endoprótesis y el área transversal de tejido nuevo (neointima) que se ha formado dentro de la endoprótesis se midieron con un ordenador, y se calculó el porcentaje de área de estenosis. La puntuación de la lesión del vaso, el área de neointima y el porcentaje de área de estenosis medios en cada preparado del fármaco y del polímero, promediando tres cortes por endoprótesis, se muestran en la tabla siguiente.

10

Tabla 3: Resultados del experimento con «lesión intensa»

Descripción del dispositivo	Puntuación de la lesión	Días hasta el seguimiento	Área de neointima (mm ²)	Área de estenosis (%)	Números de endoprótesis
Endoprótesis de metal desnudo	1,9	28	5,89	0,72	31,39,40,45,47,50
Polímero de cubierta	2,11	28	5,82	0,70	32,41,43,48,51,80
Rapamicina-alta	2,10	28	3,75	0,55	42,44,49,65,69,73
Rapamicina-baja	1,90	28	2,80	0,43	52,56,61,64,68,72
C-alta	1,89	28	3,54	0,38	54,55,59,63
C-baja	2,1	28	3,41	0,53	53,57,58,62,66,70,74
c-Ualta	2,13	28	2,97	0,45	67,75,92,103

15 El análisis morfométrico se considera un método muy preciso de medida de la restenosis dentro de la endoprótesis en el modelo coronario porcino. En el modelo de lesión intensa, el preparado C-alto produjo las menores cantidades de formación de neointima a los 28 días; no obstante, el C-Ualta obtuvo la puntuación de lesión más alta del grupo, y aún consiguió un porcentaje de área de estenosis de 0,45. Por lo tanto, los datos confirman independientemente los hallazgos del análisis con QCA y apoyan la elección de C-Ualta como el preparado preferido para realizar los ensayos en seres humanos.

20

D. Análisis histológico

25 Los portaobjetos de C-Ualta y de sirolimús-baja se enviaron a un anatomopatólogo cardíaco experimentado que revisó las secciones transversales de los vasos en busca de signos de inflamación, fibrina y endotelización en la luz del vaso recién cicatrizada. No se encontraron diferencias entre los cambios histológicos causados por las endoprótesis liberadoras de sirolimús y everolimus. En general, los vasos aparecían bien cicatrizados con una capa endotelial bien establecida, signos de una cicatrización completa y una homeostasis vascular a los 28 días. La Fig. 13 es un ejemplo de sección transversal de un vaso a 91x de aumento que muestra la cicatrización y el establecimiento de una capa endotelial sobre el interior de la luz del vaso a los 28 días de la implantación.

30

E. Comparación de los resultados publicados

Carter y cols., han publicado los resultados de endoprótesis liberadoras de sirolimús mediante el uso de la endoprótesis metálica Palmaz Schatz en cerdos. A continuación se muestra una tabla que compara los resultados publicados de Carter con los resultados experimentales de Biosensors:

Tabla 4

DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO	Dilatación forzada del vaso (%)	Pérdida media tardía (mm)	Desviación estándar (mm)	Área transversal de neointima (mm ²)
Control de METAL DESNUDO S-Stent	33,5% ± 19,2%	1,80	±0,5	7,6

35

S-Stent cubierta solo de polímero	34,9% ±4,8%	2,02	±0,8	8,5
S-Stent Polímero/325 microgramos de rapamicina	32,9% ±10,1%	0,66	±0,2	3,27 (-57% frente a control)
S-Stent Polímero/325 microgramos de everolimus	36,8% ± 8,5%	0,74	±0,3	3,61 (-50% frente a control)
Endoprótesis PS DESNUDA* control	10-20%	1,19	—	4,5
Endoprótesis PS solo polímero	10-20%	1,38	—	5
Endoprótesis PS liberadora de rapamicina* de 166 microgramos	10-20%	0,70	—	29 (-35,5% frente a control)
Endoprótesis PS liberadora de rapamicina* de 166 microgramos (liberación lenta)	10-20%	0,67	—	28 (-37,7% frente a control)
Endoprótesis PS liberadora de rapamicina* de 450 microgramos	10-20%	0,75	—	3,1 (-31,1% frente a control)

Ejemplo 5

Preparación de endoprótesis con carga alta de fármaco

5 Se cubrieron endoprótesis anulares corrugadas metálicas tal y como se comercializan («S-Stent, diseño anular corrugado, Biosensors Intl) de 14,6 mm de longitud con una capa de unos 2 micrones de espesor de cubierta cebadora de parileno 'C' usando un proceso de depósito de plasma. Las endoprótesis cubiertas de parileno se colocaron en xileno una noche a temperatura ambiente. Se preparó una solución madre de ácido poli(d,l)-láctico con 50 µg/µl de ácido poliláctico (PDLA) disolviendo 100 mg de PDLA en 2 ml de acetona..

10 Para preparar la endoprótesis con una relación de fármaco:polímero del 50% se disolvieron 5 mg de everolimus en 100 µl de la solución madre de PDLA. Se añadieron 20 µl más de acetona para ayudar a dispersar la solución. Las endoprótesis se sacaron del xileno y se secaron con cuidado en papel secante para eliminar el disolvente. Se dispensaron un total de 5,1 µl de solución de cubierta en la superficie externa de cada endoprótesis. Las endoprótesis se secaron a temperatura ambiente y se pusieron en desecación toda la noche. Esto dio lugar a un total de 212 µg de everolimus en 212 µg de PDLA por endoprótesis.

15 Para preparar la endoprótesis con una relación fármaco:polímero del 75% se mezclaron 5 mg de everolimus y 33,3 µl de la solución madre de PDLA. Se añadieron 33,3 µl más de acetona y la mezcla se disolvió. Las endoprótesis se sacaron del xileno y se secaron en papel secante de forma similar a las anteriores. Se dispensaron un total de 2,8 µl de solución de cubrimiento en la superficie externa de cada endoprótesis. Las endoprótesis se secaron a temperatura ambiente y se pusieron en desecación toda la noche. Esto dio lugar a un total de 212 µg de everolimus en 70 µg de PDLA por endoprótesis.

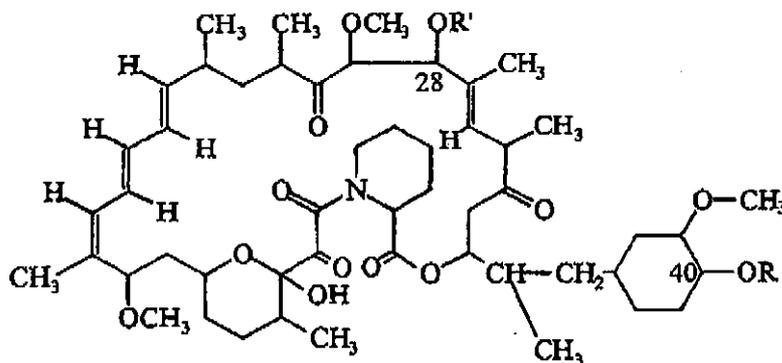
20 Las endoprótesis finalizadas mostraban un espesor de cubierta de aproximadamente 5 micrones de everolimus/PDLA, o un aspecto ligeramente lechoso, que se distribuía suavemente en las superficies superior y lateral y se unía firmemente a las superficies del puntal metálico.

Reivindicaciones

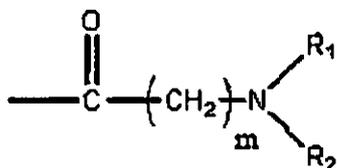
1. Una endoprótesis vascular (20) para colocar en un lugar de lesión vascular para que desprenda un fármaco trieno macrocíclico a lo largo de un período largo tras colocar allí la endoprótesis; y la endoprótesis comprende un cuerpo formado de filamentos metálicos (24,26,28,30) con regiones superior, lateral e interna en su superficie y una cubierta biodegradable liberadora de fármaco (32) que cubre los filamentos formados de un polímero que contiene el fármaco trieno macrocíclico para su liberación de la cubierta;

caracterizada en que la endoprótesis comprende una capa de imprimación (34) con un espesor entre 1 y 5 μm y una cubierta (32) formada sobre ella solo en las regiones superior y lateral de la superficie de la endoprótesis con un espesor entre 3 y 20 μm y compuesta de entre un 40 y 80% del peso del fármaco trieno macrocíclico y de entre el 20 y 60% del peso del polímero de poli-*l*-láctico o poli-*d*-láctico.

2. Una endoprótesis de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fármaco trieno macrocíclico mencionado tiene la fórmula:



donde a) R es H o $\text{CH}_2\text{-X-OH}$ y X es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 7 átomos de carbono, cuando R' es H, o b) al menos un R y R' tienen la fórmula:



donde m es un número entero de 1 a 3 y R₁ y R₂ son cada uno un hidrógeno, o un radical alquilo con uno a tres átomos de carbono, o, de forma alternativa, donde R₁ y R₂ junto a un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado con cuatro átomos de carbono.

3. Una endoprótesis de acuerdo con la reivindicación 2, donde R* es H, R es $\text{CH}_2\text{-X-OH}$ y X es CH_2 .
4. Una endoprótesis de acuerdo con la reivindicación 2 donde R' es H, R es $\text{CH}_2\text{-X-QH}$ y X es un grupo alquilo lineal que contiene de 1 a 7 átomos de carbono.
5. Una endoprótesis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, donde el fármaco trieno macrocíclico mencionado está presente en la cubierta en una cantidad de entre un 50 y 75% del peso.
6. Una endoprótesis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para inhibir la restenosis en un lugar de lesión vascular.
7. Una endoprótesis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la capa de imprimación de polímero está formada de un polímero de parileno.

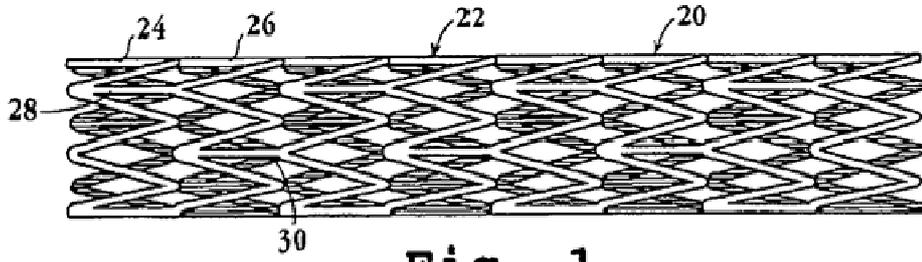


Fig. 1

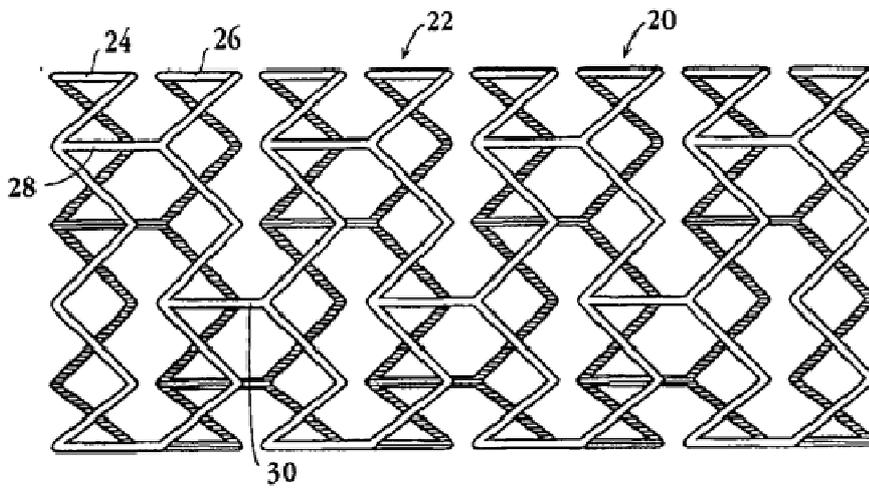


Fig. 2

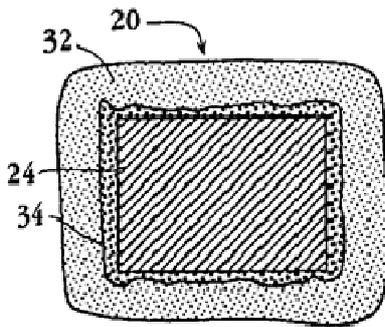


Fig. 3

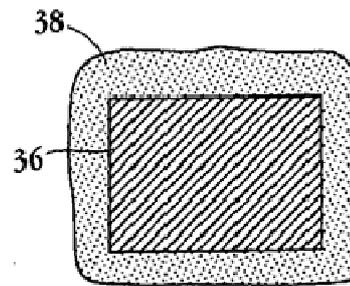


Fig. 4

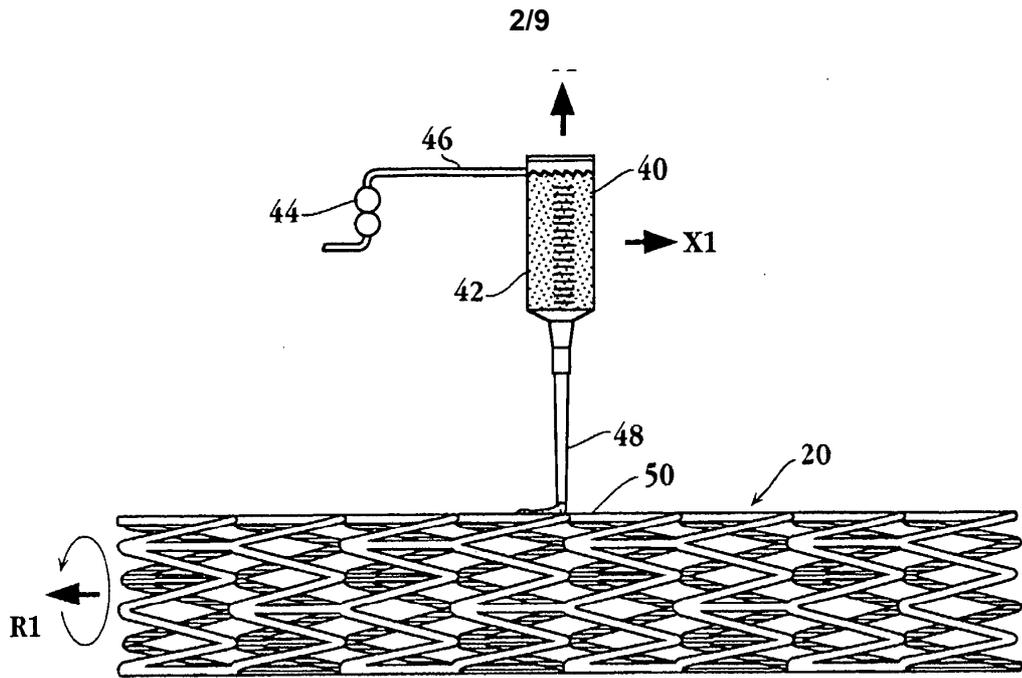


Fig. 5A

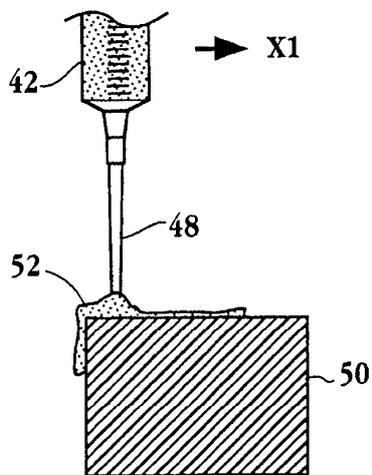


Fig. 5B

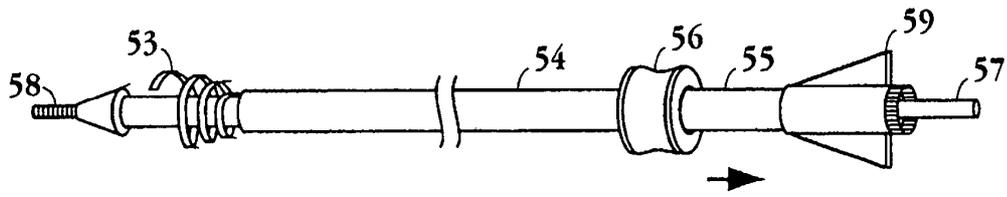


Fig. 6

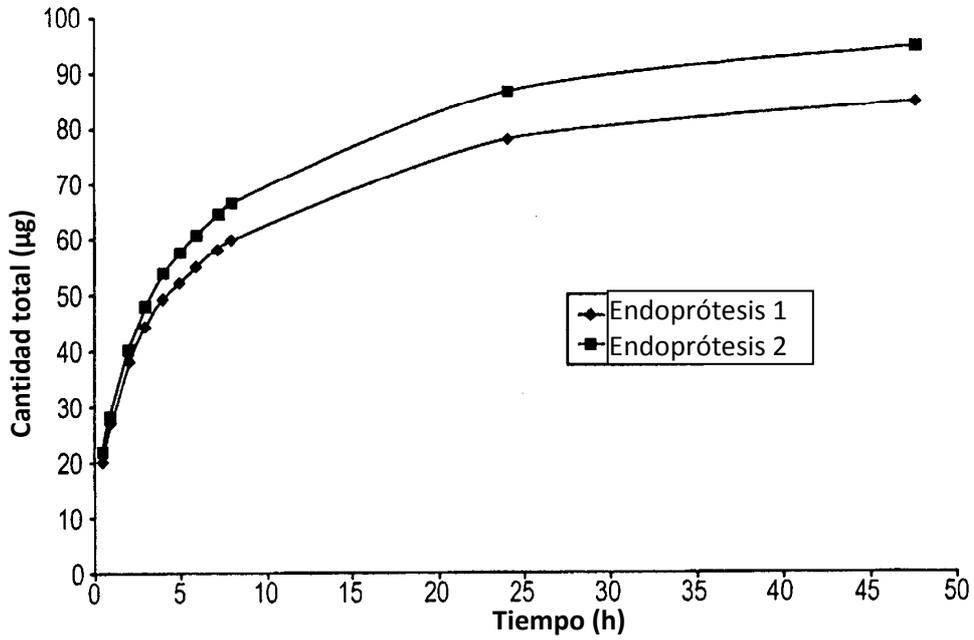


Fig. 7A

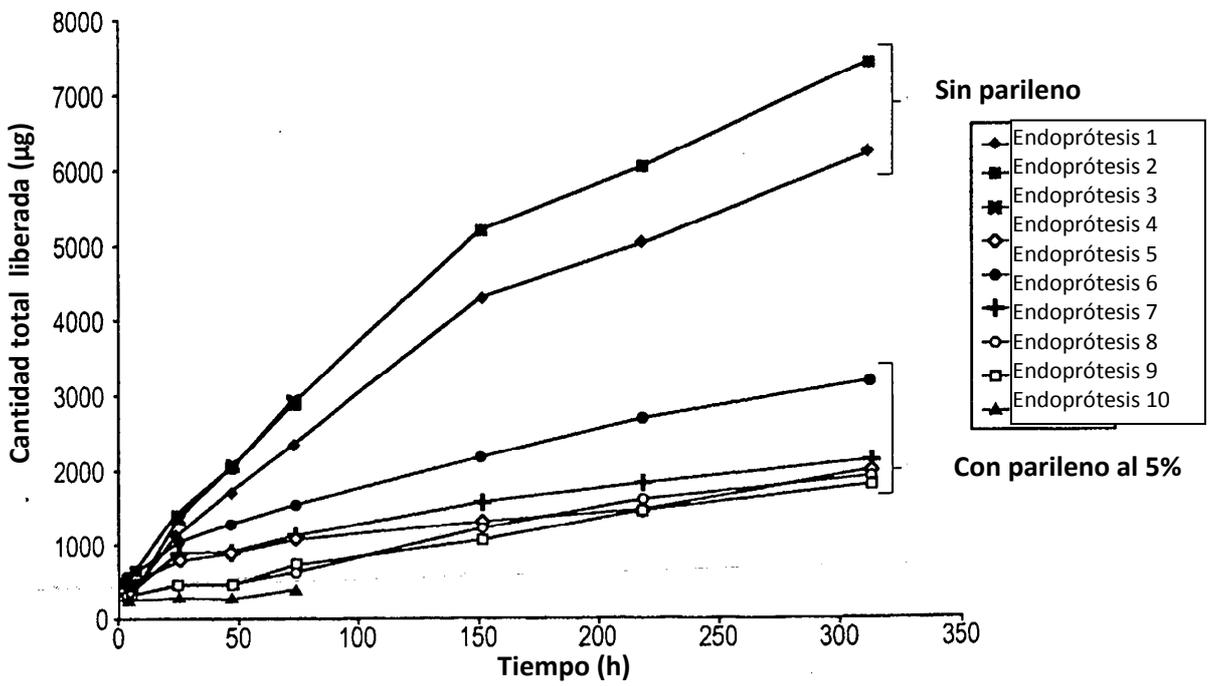


Fig. 7B

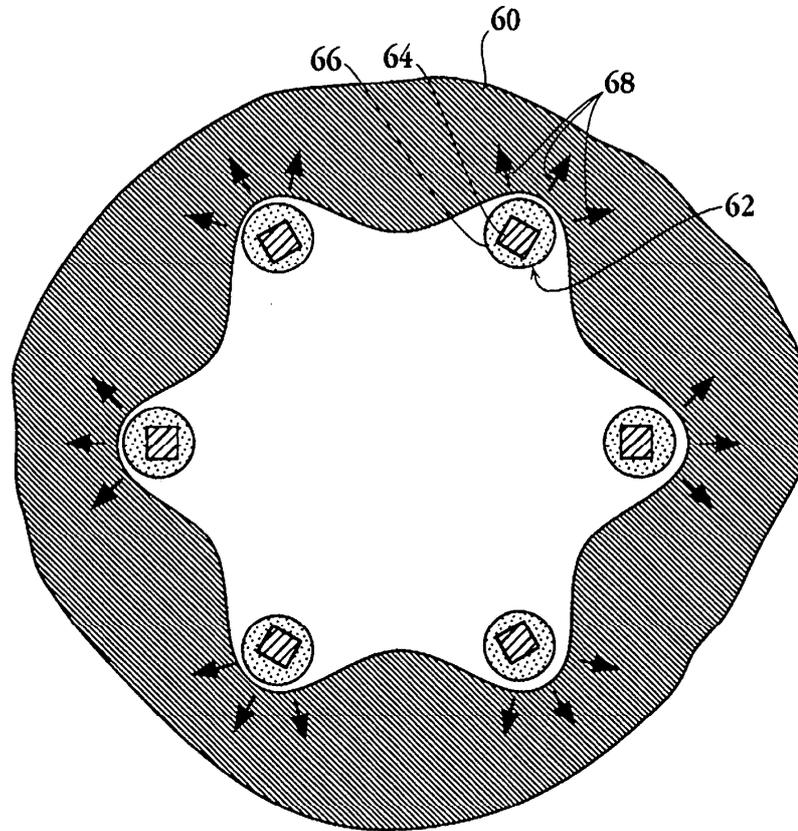


Fig. 8

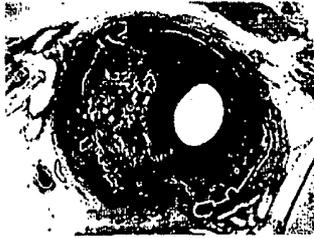


Fig. 9A

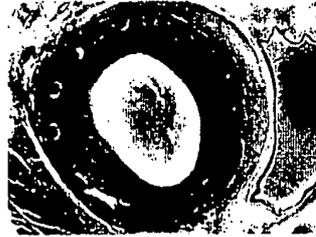


Fig. 10A

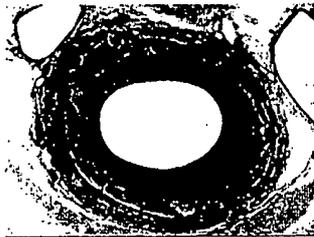


Fig. 9B

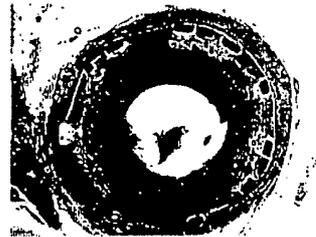


Fig. 10B



Fig. 9C

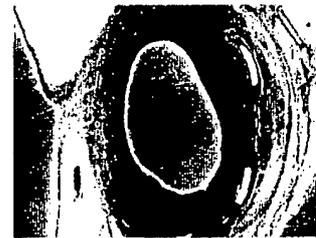


Fig. 10C

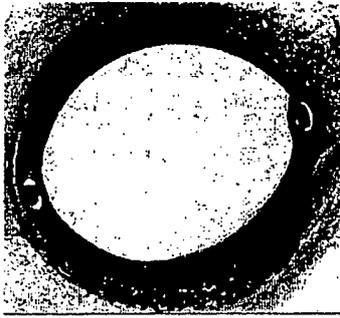


Fig. 11A



Fig. 12A

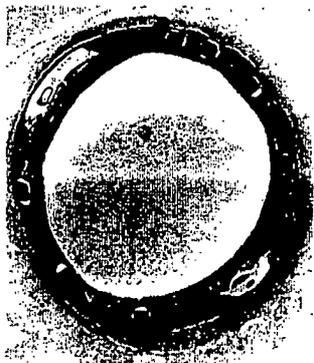


Fig. 11B

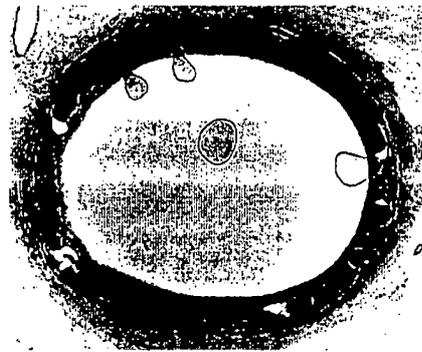


Fig. 12B

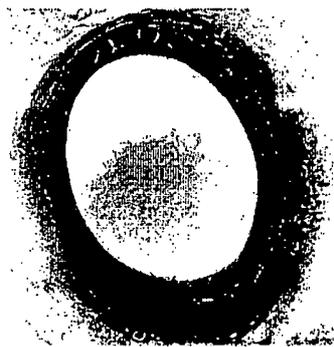


Fig. 11C

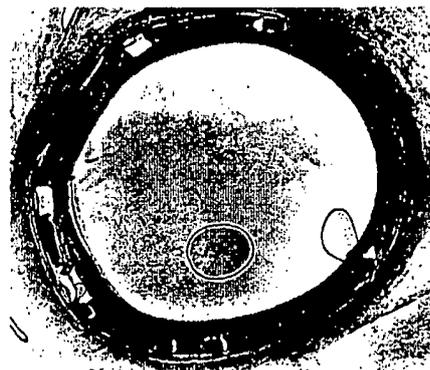


Fig. 12C



Fig. 13

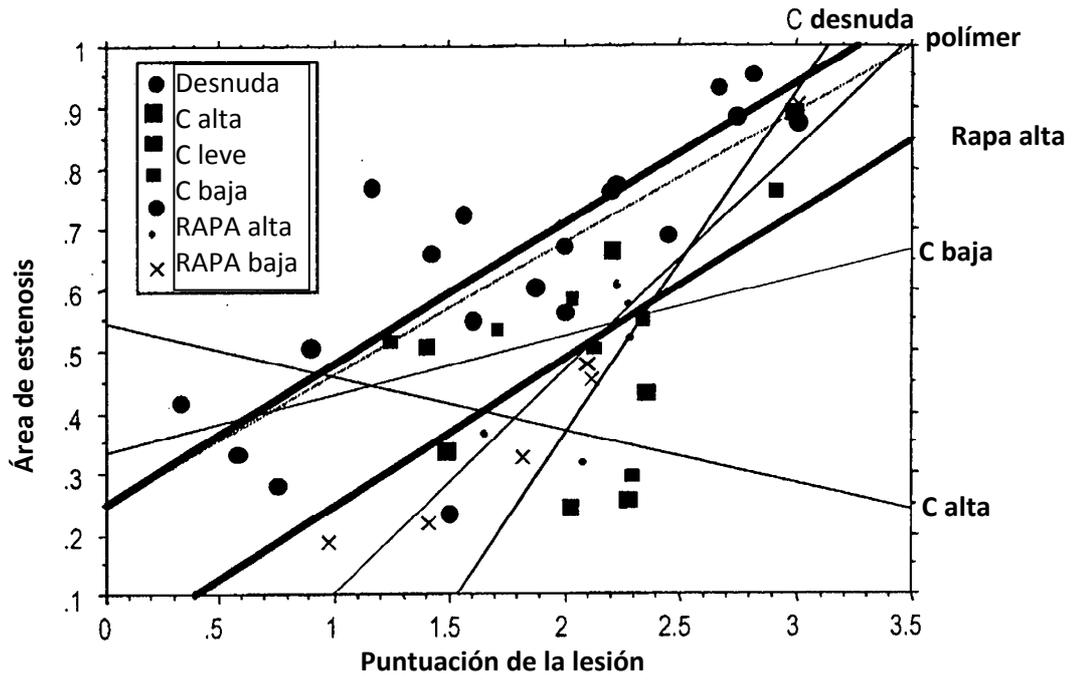


Fig. 14

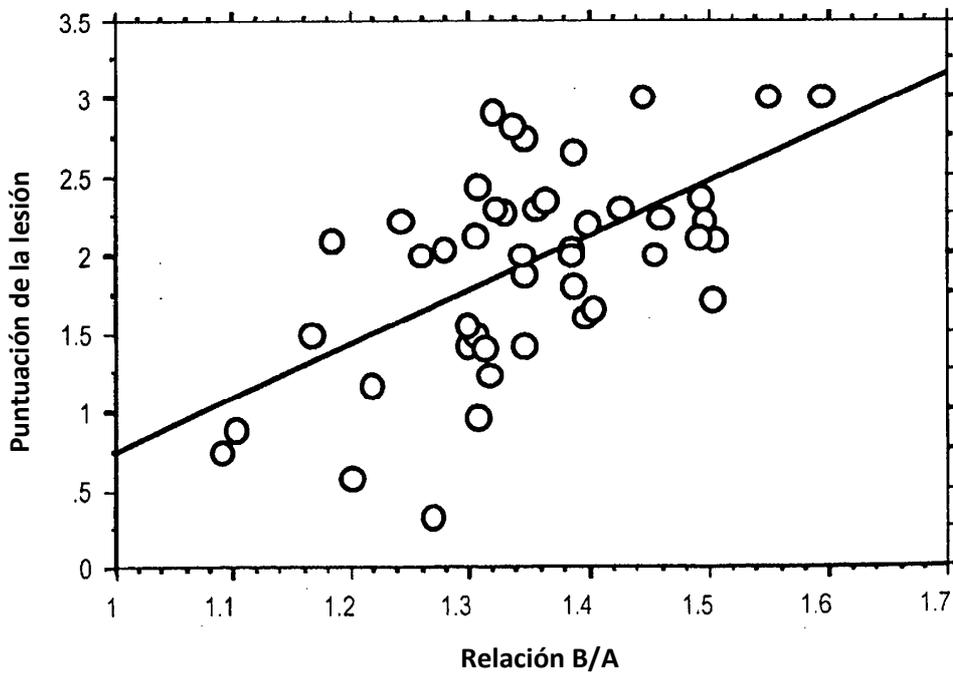


Fig. 15