

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 870**

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 10185483 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014** **EP 2316377**

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:
02.12.2014

73 Titular/es:

BIOSENSORS INTERNATIONAL GROUP, LTD.
(100.0%)
Clarendon House, 2 Church Street
Hamilton HM 11, BM

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 523 870 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 refiere con una endoprótesis vascular liberadora de fármaco.

5 Antecedentes de la invención

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
10 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.

Durante el proceso de cicatrización, la inflamación causada por la angioplastia y la
15 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
20 de sus superficies, incluso cuando se utiliza materiales biocompatibles para formar la endoprótesis.

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,
25 al menos a nivel microscópico, sobre las superficies de la endoprótesis, y se cree que 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.

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 su implantación. Después de esta, la sustancia bioactiva se difunde de la matriz de polímero preferiblemente
30 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.

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
40 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
45 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.

Se conocen la heparina, así como otras cubiertas antiagregantes o antitrombóticas, 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).

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.

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.

El documento WO 0022 6162 revela una endoprótesis vascular que tiene una cubierta abluminal y un método para cubrirla.

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 suficientemente activo 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, a 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, el retorno de la homeostasis vascular y debe promover las interacciones normales y cruciales entre las paredes vasculares y el flujo sanguíneo a través del vaso.

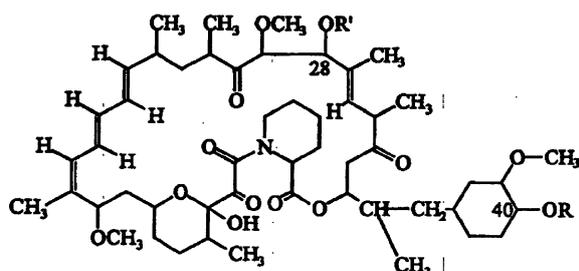
Resumen de la invención

La invención, como se señaló en la Reivindicación 1, comprende una endoprótesis vascular para su colocación en la zona de la lesión vascular con el fin de inhibir la restenosis en ese lugar. La endoprótesis está construida de un miembro estructural o cuerpo formado de uno o más filamentos, y sobre el filamento(s) del cuerpo de la endoprótesis lleva una cubierta bioerosionable que libera un fármaco de un espesor de entre 3 y 15 micrones y compuesta de (i) un 20 y 60% del peso de un sustrato de polímero de poli-*dl*-lactido y (ii) un 40-80% del peso de un compuesto contra la restenosis. Puede incluirse una capa de imprimación de polímero con un espesor de entre 1 y 5 micrones dispuesta entre los filamentos del cuerpo de la endoprótesis, y esta cubierta ayuda a estabilizar la cubierta de los filamentos de la endoprótesis. La endoprótesis es expandible desde un estado contraído, en el que la endoprótesis puede llevarse hasta un lugar de lesión vascular con un catéter, hasta un estado expandido en el que la cubierta de la endoprótesis puede colocarse en contacto con el vaso en la zona de la lesión. La cubierta de la endoprótesis libera la cantidad inhibidora de la restenosis 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.

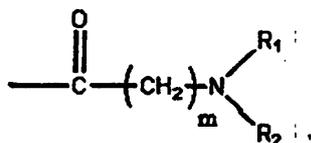
El compuesto contra la restenosis es un compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico, el cuerpo de la endoprótesis es una estructura de filamentos de metal, la capa de imprimación está formada por un polímero de parileno y tiene un espesor entre 0,5 y 5 micrones y la cubierta tiene un espesor de entre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

Los compuestos inmunodepresores trienos macrocíclicos tienen la forma general



10

donde (i) 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, donde R' es H (R' sustituye a H en la posición 28 O) o (ii) al menos R y R' tienen la forma



15

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, de forma 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 ejemplo de compuesto, conocido como everolimus, R' es H y X es $-\text{CH}_2$.

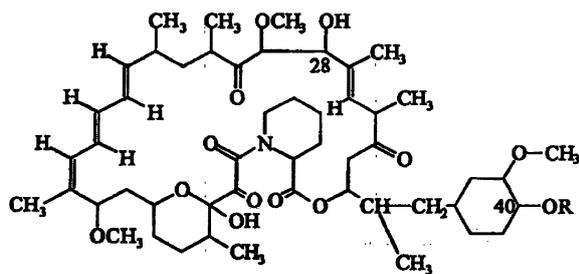
20

La endoprótesis anterior se emplea en un método para inhibir la restenosis en una lesión vascular. En el método, la endoprótesis se lleva al lugar de la lesión vascular y se expande para poner la cubierta de la endoprótesis en contacto con el vaso en la lesión. La cubierta libera una cantidad inhibitoria de la restenosis del compuesto sobre un período de al menos 4 semanas.

25

En otro aspecto, la invención comprende una endoprótesis vascular para su colocación en un lugar de lesión vascular con el fin de inhibir la restenosis en ese lugar. La endoprótesis está compuesta de un miembro estructural o cuerpo formado de uno o más filamentos, y los filamentos del cuerpo de la endoprótesis llevan una cubierta liberadora de fármaco de un espesor de entre 3 y 25 micrones y compuesta de (i) un 20 y 70% del peso del sustrato de polímero y (ii) un 30-80% del peso del compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico con la forma:

30



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

5 La endoprótesis es expandible desde un estado contraído en el que la endoprótesis puede llevarse hasta un lugar de lesión vascular con un catéter hasta un estado expandido en el que la cubierta de la endoprótesis pueda colocarse en contacto con el vaso en el lugar de la lesión. La cubierta libera la cantidad inhibidora de la restenosis del compuesto a lo largo de un período de al menos 4 semanas después de colocar la endoprótesis en la lesión vascular.

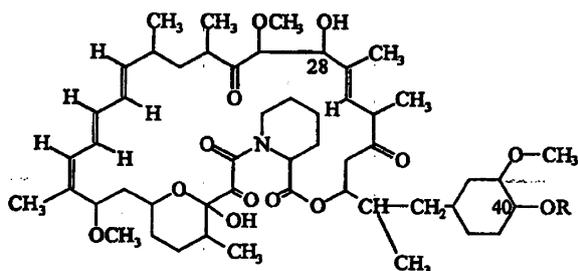
10 En varias versiones R es $\text{CH}_2\text{-X-OH}$ donde X es $-\text{CH}_2-$, el cuerpo de la endoprótesis es un estructura de filamentos metálicos y el sustrato de polímero de la cubierta es un polímero de polimetilmetacrilato, etileno vinil alcohol o poli-*dl*-lactido.

15 En una realización, el sustrato de polímero en la cubierta está formado de un poli-*dl*-lactido bioerosionable de un espesor de 3-20 micrones y el compuesto está presente en la cubierta en una concentración inicial de entre el 20 y el 70% del peso de la cubierta. En particular allí donde la cantidad del compuesto en la cubierta es mayor de alrededor del 40% del peso, la endoprótesis puede incluir una capa de imprimación de polímero de parileno de un espesor entre 1 y 5 micrones, dispuesta entre los filamentos del cuerpo de la endoprótesis y el sustrato de la cubierta de poli-*dl*-lactido.

20 De forma alternativa, tanto el cuerpo de la endoprótesis como 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.

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

35 En aún otro aspecto se revela una mejora en un método contra la restenosis en el lugar de la lesión vascular colocando allí una endoprótesis vascular diseñada para liberar un compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico a lo largo de un período largo. La mejora comprende el empleo del compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico, un compuesto con 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 -CH_2 .

Arriba se ofrecen varios ejemplos de composición de la endoprótesis.

5 Además se revela un nuevo método 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 sobre los filamentos del cuerpo de una endoprótesis con el fin de conseguir una
10 entre diversas características de la cubierta de la endoprótesis, como una cubierta de espesor uniforme sobre uno más lados de los filamentos del cuerpo de la endoprótesis, un mayor espesor de la cubierta sobre las superficies externas (o internas) del cuerpo de la endoprótesis que en el otro lado, unas cubiertas interna y externa con diferentes fármacos y gradientes de espesor de la cubierta o placas delimitadas de cubierta sobre el cuerpo de la endoprótesis.

15 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

20 Las Figs. 1 y 2 ilustran una endoprótesis vascular que tiene un cuerpo de filamentos de metal y formada de acuerdo con una realización de la presente invención, y que muestra la endoprótesis en sus estados contraído (Fig. 1) y expandido (Fig. 2);

La Fig. 3 es una vista transversal aumentada de un filamento de metal cubierto en una endoprótesis.

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

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

30 La Fig. 6 muestra una endoprótesis de polímero bioerosionable construida de acuerdo con la presente invención y montada en un catéter para su transporte a una zona vascular;

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

La Fig. 8 es una vista transversal de una endoprótesis en la invención desplegada en el lugar vascular;

35 Las Figs. 9A-9C son secciones histológicas de un vaso 28 días después de la implantación de una endoprótesis de metal desnudo;

Las Figs. 10A-10C son secciones histológicas de un vaso 28 días después de la implantación de una endoprótesis de filamentos metálicos 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 filamentos metálicos con una cubierta de polímero que contiene everolimus;

La Fig. 13 es una sección histológica aumentada de un vaso visto con un filamento de la endoprótesis empleada en las Figs. 11 A-11C, que ha aumentado de tamaño debido al nuevo tejido formado en una pared vascular cicatrizada;

La Fig. 14 es un gráfico del área de estenosis a los 28 días de la implantación en función de la puntuación de la lesión, con varias endoprótesis diferentes, incluidas aquellas construidas de acuerdo con la invención; y

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

Las Figs. 1 y 2 muestran una endoprótesis 20 construida de acuerdo con la invención en sus estados contraído y expandido, respectivamente. La endoprótesis incluye un miembro estructural o cuerpo 22 y una cubierta externa para la contención y liberación de un compuesto contra la restenosis.

A. Cuerpo de la endoprótesis

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

Se conocen endoprótesis que tienen esta arquitectura general de cuerpo de la endoprótesis de miembros tubulares conectados expansibles, por ejemplo, como se describió en la Publicación PCT n.º WO 99/07308. Se describen más ejemplos en las Patentes EE.UU. 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 helicoidal continua, es decir, donde el cuerpo de la endoprótesis está formado por una sola espiral continua en forma de cinta. El requisito básico del cuerpo de la endoprótesis es que sea expandible, tras desplegarla en la lesión vascular, y que sea adecuada para recibir una cubierta que contenga un fármaco en su superficie externa que pueda liberar en la pared vascular (es decir, capas media, adventicia y endotelial del tejido) que recubre el objetivo

vascular. Es preferible que el cuerpo tenga también una estructura en enrejado o abierta que permita a la célula endotelial crecer «a través» de la endoprótesis de fuera adentro.

B. Cubiertas de la endoprótesis

De acuerdo con una característica importante de la invención, los filamentos de la endoprótesis están cubiertos por 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 semanas, habitualmente de 4-8 semanas, y de forma óptima a lo largo de un período de 2-3 meses o más.

La Fig. 3 muestra, en una imagen transversal aumentada, un filamento 24 de la endoprótesis que no forma parte de la invención que contiene una cubierta 32 que cubre el filamento completamente por todos los lados, es decir, en la parte superior (el lado del filamento que forma la superficie externa del cuerpo de la endoprótesis), la parte inferior (el lado del filamento que forma la superficie interior de la endoprótesis) y los lados opuestos del filamento. Como expondremos con mayor detalle más adelante, la cubierta tiene habitualmente un espesor de entre 3 y 30 micrones, dependiendo de la naturaleza del material de la matriz de polímero que forme la cubierta y de las cantidades relativas de matriz de polímero y compuesto activo. Lo ideal es que la cubierta esté hecha lo más fina posible, p. ej., de 15 micrones o menos, para minimizar el perfil de la endoprótesis en el vaso en el lugar de la lesión.

La cubierta debe tener también un espesor relativamente uniforme a través de las superficies superiores (externas) para promover una distribución uniforme del fármaco liberado en el lugar diana. Más adelante se expondrán los métodos para conseguir un espesor de cubierta relativamente uniforme sobre los filamentos de la endoprótesis, en la Sección II.

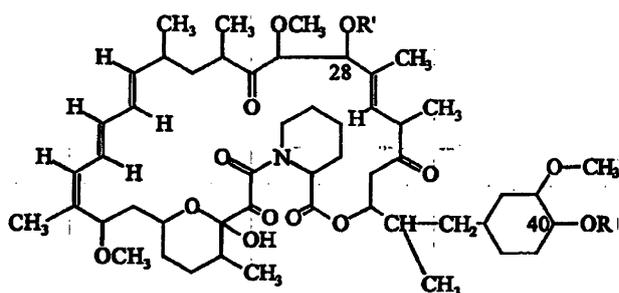
También se muestra en la Fig. 3 una capa de imprimación de polímero 34 dispuesta entre el filamento de la endoprótesis y la cubierta. El objetivo de la capa de imprimación es ayudar a ligar la cubierta a los filamentos del cuerpo de la endoprótesis, es decir, ayudar a estabilizar la cubierta sobre los filamentos. Como veremos más adelante, esta función es particularmente valiosa allí donde la cubierta se forma de un sustrato de polímero que contiene un elevado porcentaje de compuesto contra la restenosis, por ejemplo, entre el 35 y 80% del peso de compuesto. Un ejemplo de polímero de imprimación es el parileno usado junto a un sustrato de polímero formado de (poli-*dl*-lactido) bioerosionable. Otras capas de imprimación de polímero son el etileno vinil alcohol (EVOH), paryLAST^(TM), parileno, silicona, TEFLON^(TM) y otros fluoropolímeros, que pueden depositarse sobre las superficies metálicas de la endoprótesis mediante cubrimiento con plasma u otros procesos de cubrimiento o depósito. La capa de imprimación tiene un espesor típico de entre 1 y 5 micrones.

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

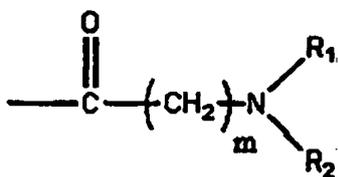
Los polímeros bioerosionables, en particular el polímero de poli-*dl*-lactido, son también adecuados para el sustrato de material de la cubierta. En una realización general de la invención, la cubierta es un sustrato de polímero bioerosionable de poli-*dl*-lactido, es decir, de polímero de poli-*dl*-láctico, que puede contener hasta un 80% del peso seco del compuesto activo distribuido dentro del sustrato de polímero. De una forma más general, la cubierta contiene un 35-80% del peso seco del compuesto activo y un 20-65% del peso

seco de polímero. Ejemplos de cubierta son un 25-50% del peso seco de matriz de polímero y un 50-75% del peso seco de compuesto activo. El polímero se formula con el compuesto activo para depositarse sobre los filamentos de la endoprótesis como se detallará en la Sección II más adelante.

- 5 El compuesto contra la restenosis empleado en la invención es un compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico que tiene la estructura general indicada más abajo. La última clase de compuesto, 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 la solicitud publicada de las Patentes EE.UU. n.º 6273913B1, 60/176086, 10 20000212/17 y 20010Q2935/A1. Los compuestos inmunodepresores trieno macrocíclicos tienen la forma:



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

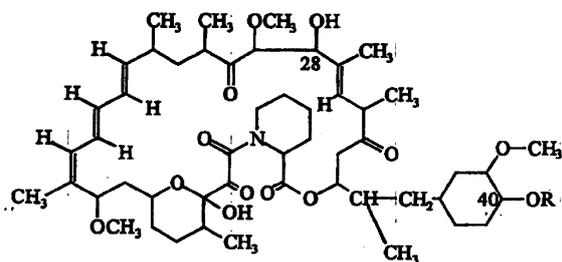


- 20 donde m es un número entero de 1 a 3 y R_1 y R_2 son un hidrógeno, o un radical alquilo que tiene uno de tres átomos de carbono, o, alternativamente, donde R_1 y R_2 junto a un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene cuatro átomos de carbono. En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

- 25 Una cubierta preferida está formada de un 25-50% del peso de sustrato de polímero de poli-DL-lactido y un 50-75% del peso de un compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico con un espesor de cubierta de entre 3 y 15 micrones, y con una capa de imprimación formada de parileno con un espesor de entre 1 y 5 micrones. Esta realización contiene de forma típica una cantidad de compuesto igual a unos 15 microgramos de fármaco/mm de longitud de la endoprótesis.

- 30 En otro ejemplo, la cubierta está formada por un 15-35% del peso de un sustrato de polímero erosionable o no erosionable y un 65-85% del peso de un compuesto trieno macrocíclico. El espesor de la cubierta es preferiblemente de 10-30 micrones, y la endoprótesis puede incluir una capa de imprimación de polímero de 1-5 micrones, por ejemplo, una imprimación de parileno. Esta realización contiene de forma típica una

cantidad del compuesto igual a unos 15 microgramos de fármaco/mm de longitud de endoprótesis. El compuesto activo tiene la forma



5

donde R es $\text{CH}_2\text{-X-OH}$ y X es un grupo alquilo lineal que contiene 1 a 7 átomos de carbono. Un compuesto preferido es everolimus, donde $\text{X}=\text{-CH}_2\text{-}$. Los compuestos en los que X es un grupo alquilo de 2, 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos, bien solos o en cualquier combinación, así como la aplicación de ésteres de acetato de los compuestos anteriores, incluido el everolimus, son también adecuados para la invención.

10

La cubierta puede incluir además una segunda sustancia bioactiva que minimice las complicaciones sanguíneas, como la coagulación, que puedan estimular la lesión vascular original y la presencia de la endoprótesis, o mejoren la cicatrización vascular en el lugar de la lesión. Ejemplos de sustancias secundarias son los antiagregantes, los fibrinolíticos o los trombolíticos en una 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. Ejemplos de sustancias antiagregantes, fibrinolíticas o trombolíticas son la heparina, Aspirina, la hirudina, la ticlopidina, la eptifibatida, la urocinasa, la estreptocinasa, el activador del plasminógeno tisular (TPA) o mezclas de ellos. La cantidad de la segunda sustancia incluida en la cubierta de la endoprótesis se determinará en función del período sobre el que la sustancia precise proporcionar su beneficio terapéutico. Habitualmente la sustancia será beneficiosa a lo largo de los primeros días siguientes a la lesión vascular y la implantación de la endoprótesis, aunque para algunas sustancias puede ser necesario un período más largo de liberación.

25

La segunda sustancia puede estar incluida 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

30

En otra realización general, tanto la endoprótesis como la cubierta de polímero están formados de un polímero bioerosionable que permite la resorción completa de la endoprótesis con el tiempo. La endoprótesis es preferiblemente una endoprótesis enrollada expandible que tiene un filamento helicoidal que forma el cuerpo de la endoprótesis (no mostrado). Se describen endoprótesis de hélice autoexpansibles en EE.UU. 4.990.155 para su implantación en los vasos sanguíneos.

35

Una endoprótesis helicoidal puede formarse usando una preforma cuyo diámetro final expandido sea algo superior que el tamaño interno de la luz del vaso sanguíneo que se va a tratar con la hélice (3,5 mm OD \pm 1 mm serían medidas frecuentes para una arteria coronaria). De una forma más general, la endoprótesis puede formarse moldeándola, en su forma expandida, y colocándola en su estado contraído haciéndola girar alrededor de su eje largo o forzando la endoprótesis en sentido radial en su estado contraído para su colocación en el vaso sanguíneo cuando se monte en la punta de un catéter. La endoprótesis tiene un espesor total preferiblemente entre 100 y 1000 micrones aproximadamente, y una longitud total de entre 0,4 y 10 cm. De hecho, una ventaja importante de una endoprótesis

40

bioerosionable de este tipo es que las endoprótesis relativamente largas, por ejemplo mayores de 3 cm de longitud, pueden llevarse y desplegarse con facilidad en una lesión vascular.

5 Se han descrito métodos para formar endoprótesis expansibles con globo constituidas de un filamento de polímero bioerosionable tejido como el poli-*l*-lactido (EE.UU. 6.080.177). También se ha adaptado una realización del dispositivo para liberar fármacos (EE.UU. 5.733.327).

10 Un material de polímero preferido para formar la endoprótesis es poli-*l*-lactido o poli-*dl*-lactido (EE.UU. 6.080.177). Como se indicó antes, el cuerpo de la endoprótesis y la cubierta pueden formarse de forma íntegra como una endoprótesis de filamento expansible único que tenga en ella un compuesto contra la restenosis. También puede aplicarse una cubierta bioerosionable a un cuerpo bioerosionable preformado, como se detalla en la Sección II más adelante. En este último caso, el cuerpo de la endoprótesis puede estar formado de un polímero bioerosionable, como el polímero poli-*l*-lactido, y la cubierta de un
15 segundo polímero, como el polímero poli-*dl*-lactido. La cubierta, si se aplica a una endoprótesis preformada, puede tener la misma composición y espesor descritos anteriormente.

20 La Fig. 4. muestra una sección transversal de un filamento, por ejemplo, cinta helicoidal, en una endoprótesis bioerosionable del tipo que acabamos de describir con el cuerpo y la cubierta formados de forma separada. La figura muestra un filamento interno 36 de una endoprótesis bioerosionable cubierta por todos los lados de una cubierta bioerosionable 38. Un ejemplo de cubierta está formada de poli-*dl*-lactido y contiene entre un 20-40% del peso de un fármaco contra la restenosis, como un compuesto inmunodepresor trieno macrocíclico, y un 60-80% del peso de sustrato de polímero. En otra
25 realización general, la cubierta contiene un 45-75% del peso del compuesto y un 25-55% del peso de la matriz de polímero.

30 La endoprótesis bioerosionable tiene la ventaja única de tratar todo el vaso con un solo dispositivo, bien junto a una predilatación del vaso mediante angioplastia con globo si hay grandes obstrucciones presentes o bien como un implante profiláctico en pacientes con un riesgo elevado de sufrir futuros bloqueos. Dado que la endoprótesis es completamente biodegradable, no influye en las opciones del paciente de someterse después a una operación quirúrgica sin complicaciones, a modo de «chaqueta metálica completa», es decir, una cadena de endoprótesis liberadoras de fármaco que contengan sustratos metálicos.

35 Puede incorporarse una sustancia secundaria, como la indicada anteriormente, a la cubierta para que se libere de ella a lo largo de un período deseado después de la implantación. Alternativamente, si se utiliza una sustancia secundaria, puede incorporarse al filamento del cuerpo de la endoprótesis si la cubierta aplicada al cuerpo de la endoprótesis no cubre las superficies interiores del cuerpo de la endoprótesis. Los métodos de
40 cubrimiento descritos más adelante en la Sección II con respecto al cuerpo de la endoprótesis de filamento metálico son también adecuados para cubrir un cuerpo de la endoprótesis de filamento de polímero.

II. Métodos de cubrimiento de la endoprótesis

45 Refiriéndonos ahora de forma más particular a los dibujos, las Figs. 5A y 5B son ilustraciones esquemáticas del proceso de cubrimiento de la endoprótesis de acuerdo con la invención. Se realiza una solución de polímero 40 disolviendo un polímero en un disolvente compatible. Se añade a la solución un fármaco inmunodepresor trieno macrocíclico inhibidor de la restenosis y, si se desea, una sustancia secundaria, bien en forma de suspensión o en solución usando el mismo disolvente o un disolvente diferente. La mezcla realizada se

coloca en un reservorio presurizable 42. Al reservorio se conecta una bomba de presurización de líquidos 44.

La bomba de presurización puede ser una fuente de presión capaz de estimular el movimiento de la mezcla del disolvente a una velocidad programada a través del tubo de salida de la solución 46. La bomba de presión 44 está bajo el control de un microcontrolador (no mostrado), como se conoce bien en el campo de los sistemas de salida de precisión. Por ejemplo, tal tipo de microcontrolador pueden comprender un Robot de salida de 4 ejes de los modelos número 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 mediante un ordenador personal, o sistemas de precisión como Automove A-400, de Asymtek, de Carlsbad, Ca. Un programa informático adecuado para controlar una interfase RS232C puede incluir 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 el transporte de 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 como 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 del reservorio presurizable 42 y del tubo de salida 46 es también capaz de acercarse a la punta (extremo distal) del tubo de salida a la superficie del microfilamento o de alejarla de ella en pequeños pasos como se muestra mediante la flecha Y1.

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 endoprótesis puede girarse en pasos de pequeños grados, como 0,5 grados por paso, con el fin de recolocar la superficie más superior de la estructura de la endoprótesis y efectuar el cubrimiento con el tubo de salida, uniéndola a un motor de pasos al mandril como se conoce bien en el arte. Si resulta deseable, la endoprótesis puede rotarse de forma continua. El método de colocación precisa de un dispositivo de salida de un volumen bajo de líquido es bien conocido en el campo de los sistemas de salida del disolvente X-Y-Z y puede incorporarse en la presente invención.

La acción de la bomba de presurización de líquido, posiciones X1 y Y1 del tubo de salida de líquido y la posición R1 de la endoprótesis, está habitualmente coordinada por un controlador digital y un programa informático, de modo que la cantidad requerida precisa de la solución se deposite donde se desee en las superficies de la endoprótesis, y se permita al disolvente salir dejando una cubierta endurecida de polímero y fármaco sobre las superficies de la endoprótesis. La viscosidad de la mezcla del disolvente se prepara de forma característica variando la cantidad de disolvente, y va desde los 2 centipoises a los 2.000 centipoises, habitualmente los 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 una dirección longitudinal para conseguir el proceso de cubrimiento.

La mesa de colocación X-Y-Z y el soporte móvil pueden obtenerse en I & J Fisnar. Las medidas preferidas del tubo de salida de la solución son entre 18 y 28 hipotubos de acero inoxidable de calibre montados en un conector de bloqueo adecuado. Tales tubos de salida pueden obtenerse 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 la invención es vidrio microcapilar con un I. D. de unos 12,7 a 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.

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 puede usarse 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 para formar la cubierta. El sistema del mandril y el motor de pasos puede adquirirse en Edmund Scientific de Barrington, NJ.

Como se describió antes, la cubierta se aplica habitualmente de forma directa en la superficie(s) de apoyo externa de la endoprótesis y puede no cubrir toda la superficie(s) interna de la endoprótesis, 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. 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.

El sustrato de polímero para la invención es un polímero de ácido poliláctico, por ejemplo, poli(ácido *d,l*-láctico), poli(ácido *l*-láctico) y poli(ácido *d*-láctico), que pueden mezclarse o copolimerizarse con etileno alcohol vinílico (EVOH), ϵ -caprolactona, etilvinilo acetato hidroxilado (EVA), alcohol polivinílico (PVA) y óxidos de polietileno (PEO) disueltos en cloroformo, acetona u otros disolventes adecuados. Estos polímeros tienen un registro de uso seguro y poco inflamatorio en la circulación sistémica.

Usando el sistema de cubrimiento que se ha descrito se ha descubierto que es factible cubrir todas las superficies superior, lateral 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, puede aumentarse o reducirse la cantidad de cubierta de polímero en los bordes o la parte inferior de la endoprótesis. 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 evaporar al disolvente. 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 heparina en su forma cristalina en la cubierta. 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 desplegar 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.

5 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 incrementa el perfil de salida arrugado del dispositivo, lo que lo hace menos maniobrable en los vasos pequeños. Y, después de la implantación, el flujo de sangre que pasa a través de la endoprótesis lava directamente las superficies internas, lo que hace que cualquier fármaco liberado en la superficie interna se pierda en la circulación sistémica. Por tanto, en los ejemplos mostrados 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 la lateral. Las superficies internas de la endoprótesis permanecen sin cubrir o expuestas.

15 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.

20 Puede colocarse primero 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. Está también dentro del ámbito de la invención 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 depositarse con plasma o con técnicas de depósito de vapor como se conoce bien en el arte (véase EE.UU. 6.299.604). En un ejemplo se forman islotes o una capa de una cubierta que contiene heparina en la superficie(s) interna de una endoprótesis y se forma una cubierta contra la proliferación que contiene los fármacos de la presente invención como se describió antes en la superficie(s) externa de la endoprótesis.

35 Allí donde se desea formar una cubierta con una relación alta de fármaco/polímero, p. ej., donde el fármaco constituye el 40-80% del peso de la cubierta en el sustrato metálico de una endoprótesis, resulta ventajoso formar una capa de imprimación sobre los filamentos de la endoprótesis con el fin de estabilizar y unir firmemente la cubierta al sustrato. La capa inferior puede procesarse de forma adicional, antes de depositar el 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 preparar una endoprótesis con una elevada relación entre el everolimus y el poli-*D*-lactido.

45 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*-lactido, con un espesor de cubierta de solo 5-10 micrones.

50 También está dentro del ámbito de la presente invención producir una endoprótesis completamente bioerosionable, como se señaló antes, usando el sistema de cubrimiento de la invención actual. Esto puede conseguirse haciendo una preforma tubular en la forma de la endoprótesis que se va a formar usando un canal helicoidal «en forma de C» con la parte superior abierta dentro del cual el sistema de dispensación puede depositar el polímero. La

5 preforma está abierta en su diámetro externo de modo que el polímero pueda depositarse dentro de la preforma, empleando 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 donde el polímero está constreñido por la preforma. La preforma es soluble en un disolvente que no disuelve la endoprótesis biodegradable creada de este modo. Después de que se ha depositado el polímero y se ha evaporado el disolvente de la solución de polímero, 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 moldeo por inyección estándar. Un disolvente típico para la preforma es el agua.

III. Métodos de uso y características de funcionamiento

Esta sección describe los métodos terapéuticos vasculares y las características del funcionamiento de la endoprótesis construida de acuerdo con la invención.

A. Métodos

15 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 relacione 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 con una intensidad sustancial, es decir, la oclusión vascular.

30 Al utilizarla, 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.

40 La Fig. 6 muestra una realización de una endoprótesis completamente biodegradable de la presente invención 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.

45 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 curvarla fácilmente en un radio más estrecho hasta formar una espiral comprimida al 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 puede tirar el operador de angioplastia y liberar completamente la espiral con el fármaco cuando la punta del catéter de colocación esté en posición en el vaso.

El centro del catéter de colocación 55 tiene una luz de aproximadamente 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 bien en el arte. La OD 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.

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 una chaqueta metálica completa. Aunque a menudo se colocan espirales de metal desnudo en los vasos para provocar 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.

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 la invención, 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 de la presente invención 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 cebadora de parileno a la superficie metálica de la endoprótesis, seguido del cubrimiento de la superficie con el sistema de cubrimiento de la invención. Como se ve, la capa de 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 durante las maniobras tortuosas 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 la 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 zona 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, y

5 forman 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.

10 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 esta invención de limitar la extensión de la restenosis, y las ventajas de la endoprótesis sobre las endoprótesis actualmente propuestas y probadas, en particular en casos de lesión vascular grave, es decir, de más de 35% de dilatación del vaso. Los estudios se resumen en el Ejemplo 4.

15 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.

20 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).

25 Las Figs. 9A-9C son ejemplos de secciones transversales de la formación de neoíntima 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 neoíntima en endoprótesis S-Stent cubiertas de polímero (sin fármaco); y las Figs. 11A-11C y 12A-12C de la formación de neoíntima 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.

30 Las fotografías indican que la combinación más favorable para eliminar la restenosis a los 28 días es el preparado C-alto o C-Uliger (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).

35 La Fig. 15 muestra la relación existente entre el estiramiento forzado con globo del vaso, medido 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 crear una lesión vascular muy controlada constituye un método razonablemente preciso de creación de una lesión vascular predecible y conocida en el modelo porcino.

40 La Fig. 14 muestra las curvas de regresión lineal «mejor ajustadas» de las dosis elegidas de fármacos en los polímeros, cubiertas de 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 neoíntima 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 cubierta probados mostró esta característica única.

De lo precedente puede verse cómo se cumplen varios objetos y características de la invención. En un aspecto, la invención proporciona una cubierta bioerosionable de 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 a partir de 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 pueden producirse por la bioerosión de la cubierta de la endoprótesis.

Un ejemplo de método, 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 que disfruta la mejor endoprótesis del arte previo, pero con la ventaja añadida sobre el anterior arte de que la eficacia del método parece independiente de la extensión de la lesión, y de que 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 de la invención.

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 10 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 triflato de 2-(t-butildimetilsilil)oxietilo (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 obtener un valor final de pH de 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]etilo-rapamicina (TBS Rap).

5 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
10 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
15 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 40-0-(2-hidroxil)etilo-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 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
25 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
30 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 contienen everolimus en una cubierta de poli-*dl*- lactido

Se disolvieron 100 mg de poli(*dl*-lactido) 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 lactido.
Se utilizó una bomba con jeringa controlada por un microprocesador para dispensar de
40 forma precisa 10 µl de la solución de lactido que contiene el fármaco 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 un volumen de 15 µl de una forma similar para cubrir las superficies
superior y lateral del puntal de la endoprótesis, lo que dio lugar a una sola capa de cubierta
45 sobre los lados y la parte superior del puntal de la endoprótesis.

Ejemplo 3

Liberación *in vitro* del fármaco de endoprótesis que contienen everolimus en una cubierta de poli-*dl*-lactido

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 azida 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 QCA de seguridad y estudios de búsqueda de la dosis en cerdos

Base lógica:

Se razonó que el estado terapéutico más desafiante para las endoprótesis liberadoras de fármacos es un vaso muy dañado, ya que se sabe que el grado de restenosis (formación de neoíntima) 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.

«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.

«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).

«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.

5 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.

Métodos:

10 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.

20 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. 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 se pulieron y montaron en portas de microscopio.

25 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:

30 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:

35 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).

40 2. La puntuación de la lesión. Para cuantificar el grado de lesión vascular se utilizó una puntuación basada en la cantidad y longitud del desgarro 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)
- 45 2 = LEI rota con exposición a capas mediales profundas (disección medial)
- 3 = LEE rota con exposición a la adventicia.

La siguiente tabla muestra los resultados del análisis 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:

5

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

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:

10

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	1,14	28	0,95	2,89	20,22,26,29

de metal desnudo					
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

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.

5 C. Análisis morfométrico

10 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.

Tabla 3: Resultados del experimento con «lesión intensa»

Descripción del dispositivo	Puntuación de la lesión	Días hasta el seguimiento	Área de neointima (mm²)	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	32,41,43,48,51,60
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

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 neoíntima 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 QCA y apoyan la elección de C-Ualta como el preparado preferido para realizar ensayos en seres humanos.

D. Análisis histológico

Los portas de C-Ualta y 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.

E. Comparación con 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 DISPOSITIVO	DEL	Dilatación forzada vaso (%)	del Pérdida media tardía (mm)	Desviación estándar (mm)	Área transversal de neoíntima (mm ²)
Control de DESNUDO S-Stent	METAL	33,5% ± 9,2%	1,80	±0,5	7,6
S-Stent cubierta solo de polímero		34,9% ± 4,8%	2,02	±0,8	8,5
S-Stent Polímero/325 microgramos rapamicina	de	32,9% ± 10,1%	0,66	±0,2	3,27 (-57% frente a control)
S-Stent Polímero/325 microgramos everolimus	de	36,8% ± 8,5%	0,74	±0,3	3,61 (-50% frente a control)
Endoprótesis DESNUDA* control	PS	10-20%	1,19	—	4,5
Endoprótesis polímero	PS solo	10-20%	1,38	—	5
Endoprótesis liberadora	PS de	10-20%	0,70	—	2,9 (-35,5% frente a

rapamicina* de 166 microgramos					control)
Endoprótesis liberadora de rapamicina* de 166 microgramos (liberación lenta)	PS de	10-20%	0,67	—	2,8 (-37,7% frente a control)
Endoprótesis liberadora de rapamicina* de 450 microgramos	PS de	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.

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona una endoprótesis vascular para su colocación en un lugar de lesión vascular con el fin de inhibir allí la restenosis y que comprende:

un cuerpo formado de uno o más filamentos,

sobre uno o más filamentos, una cubierta liberadora de fármaco compuesta de (i) un 20-60% del peso de un sustrato de polímero y (ii) un 40-80% del peso de un compuesto contra la restenosis, y

5 un polímero de imprimación dispuesto entre los filamentos del cuerpo de la endoprótesis y la cubierta mencionada,

siendo la endoprótesis mencionada expansible desde un estado contraído en el que la endoprótesis puede llevarse hasta un lugar de lesión vascular por medio de un catéter hasta un estado expandido en que la cubierta de la endoprótesis puede colocarse en contacto con el vaso en la lesión vascular,

10 siendo la cubierta mencionada capaz de liberar una cantidad del compuesto que inhiba la restenosis en ese lugar.

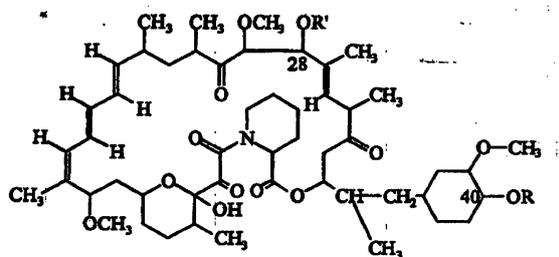
El cuerpo de la endoprótesis puede ser una estructura de filamentos metálicos, la capa de imprimación puede estar formada de un polímero de parileno y puede tener un espesor entre 1 y 5 micrones y la cubierta puede estar compuesta de un polímero biodegradable que puede tener un espesor de entre 3 y 30 micrones.

El cuerpo de la endoprótesis puede ser una estructura de filamentos metálicos, y la capa liberadora del fármaco puede estar formada por un polímero seleccionado entre un grupo formado por polímero de polimetilmetacrilato, etileno alcohol vinílico y poli-*dl*-lactido polímero.

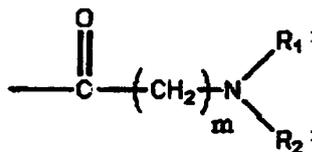
20 Otra posibilidad es que el cuerpo de la endoprótesis esté formado de un polímero de ácido poli-*l*-láctico o poli-*dl*-láctico y la cubierta liberadora de fármaco de poli-*dl*-lactido.

El compuesto contra la restenosis puede ser un compuesto trieno macrocíclico.

El compuesto puede tener la forma:



25 donde (i) R es H o CH₂-X-OH y X es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 7 átomos de carbono, cuando R' es H, o (ii) al menos un R y R¹ tiene la forma:

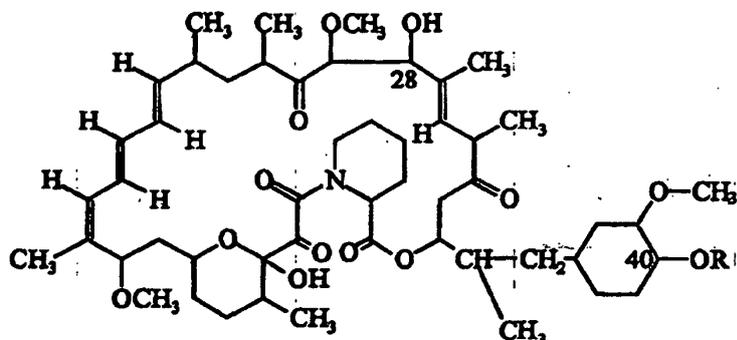


30 donde m es un número entero del 1 al 3 y R₁ y R₂ son cada uno un hidrógeno, o un radical alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono, o, alternativamente, donde R₁ y

R₂ junto a un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene cuatro átomos de carbono.

En ciertas versiones, R' es H, R es CH₂-X-OH y X es CH₂.

El compuesto puede tener la forma:



5

donde R es CH₂-X-OH y X es un grupo alquilo lineal que contiene 1 a 7 átomos de carbono.

El compuesto puede estar en la cubierta en una cantidad entre el 50 y el 75% del peso.

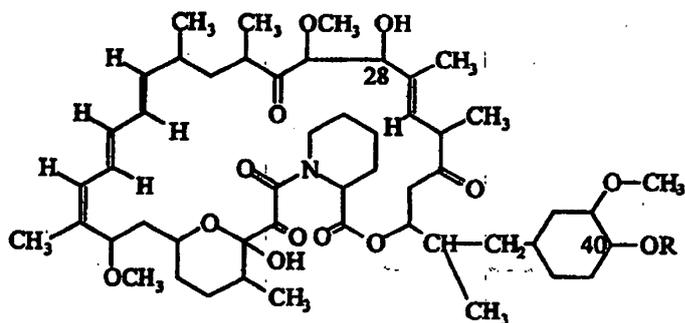
10 La endoprótesis puede estar para inhibir la restenosis en un lugar de lesión vascular.

La endoprótesis puede utilizarse allí donde se produzca la lesión vascular durante una intervención angiográfica en la que se dilate una región vascular al menos un 30% de su diámetro.

15 De acuerdo con otro ejemplo, se proporciona una endoprótesis vascular para su colocación en un lugar de lesión vascular con el fin de inhibir allí la restenosis que comprende:

un cuerpo formado de uno o más filamentos,

sobre uno o más filamentos, una cubierta liberadora de fármaco compuesta de un sustrato de polímero y un compuesto contra la restenosis con la fórmula:



20

donde R es CH₂-X-OH y X es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 7 átomos de carbono, y

un polímero de imprimación dispuesto entre los filamentos del cuerpo de la endoprótesis y la cubierta mencionada,

siendo la endoprótesis mencionada expansible desde un estado contraído en el que la endoprótesis puede llevarse hasta un lugar de lesión vascular por medio de un catéter hasta un estado expandido en que la cubierta de la endoprótesis puede colocarse en contacto con el vaso en la lesión vascular, siendo la cubierta mencionada capaz de liberar una cantidad del compuesto que inhiba la restenosis en ese lugar.

X puede ser CH₂.

REIVINDICACIONES

1. Una endoprótesis vascular para colocar en un lugar de lesión vascular con el fin de inhibir allí la restenosis, compuesta por un cuerpo tubular expandible de forma radial formado de un enrejado de filamentos conectados, y donde cada filamento tiene regiones superior y lateral y una superficie interna, y por una cubierta liberadora de fármaco formada por un sustrato de polímero de ácido poliláctico que contiene un fármaco trieno macrocíclico inhibidor de la restenosis; la capa mencionada se aplica como un compuesto líquido que cubre las regiones superior y lateral, pero no las superficies internas, de los filamentos mencionados.
2. La endoprótesis de la reivindicación 1 que comprende:
un cuerpo que tiene una estructura en enrejado abierta formada de filamentos conectados,
una cubierta liberadora de fármaco sobre los filamentos, teniendo la cubierta un espesor de entre 3 y 30 micrones y compuesta de (i) un 20 a 80% del peso de sustrato de polímero y (ii) un 20 a 80% del peso de un compuesto trieno macrocíclico;
siendo la endoprótesis mencionada expandible desde un estado contraído, en el que la endoprótesis puede llevarse hasta un lugar de lesión vascular por medio de 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;
siendo la cubierta mencionada eficaz para liberar una cantidad del compuesto que inhiba la restenosis en el lugar.
3. La endoprótesis de la reivindicación 1 o 2, donde la cubierta mencionada está compuesta de (i) un 20 a 80% del peso de sustrato de polímero y (ii) un 20 a 80% del peso del fármaco inhibidor de la restenosis.
4. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente, donde los filamentos mencionados están hechos de metal.
5. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente, donde las superficies internas del cuerpo de la endoprótesis mencionado están cubiertas de una segunda cubierta liberadora de fármaco que contiene un segundo fármaco.
6. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente, donde en la profundidad de la cubierta liberadora de fármaco mencionada situada sobre las superficies externas del filamento no es uniforme.
7. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente donde el sustrato de polímero se selecciona de un grupo que consta de ácido poli-dl-láctico, ácido poli-d-láctico y ácido poli-l-láctico, y de copolímeros de ellos.
8. Una endoprótesis de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde el sustrato de polímero de ácido poliláctico es un copolímero.
9. Una endoprótesis de acuerdo con la reivindicación 8 donde el sustrato de polímero de ácido poliláctico es un copolímero formado por un ácido poliláctico y uno de un grupo seleccionado entre el etileno vinil alcohol, ϵ -caprolactona, etil vinilo acetato, alcohol polivinílico y óxido de polietileno.

10. Una endoprótesis de acuerdo con la reivindicación 9 donde el sustrato de polímero de ácido poliláctico es un copolímero compuesto de ácido poliláctico y ϵ -caprolactona.

11. La endoprótesis de cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el sustrato de polímero es un sustrato de polímero bioerosionable.

5 12. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente compuesta además de una capa de imprimación de polímero dispuesta entre los filamentos del cuerpo de la endoprótesis y la cubierta liberadora de fármaco.

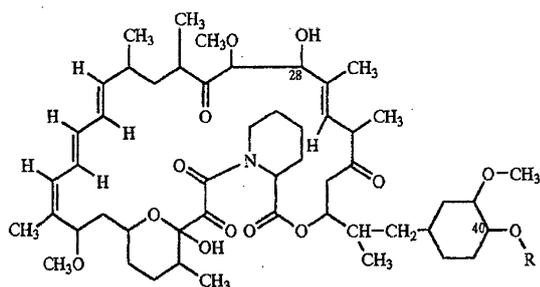
10 13. La endoprótesis de la reivindicación 12 donde la cubierta de imprimación de polímero está formada de un polímero seleccionado de un grupo que consta de etileno alcohol vinílico, parilast, silicona, un fluoropolímero y parileno.

14. La endoprótesis de las reivindicaciones 12 o 13 donde la cubierta de imprimación del polímero tiene un espesor de 1 a 3 micrones.

15 15. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente donde la cubierta liberadora de fármaco mencionada incluye además una sustancia bioactiva seleccionada de un grupo que consta de fármacos antiagregantes, fibrinolíticos y trombolíticos.

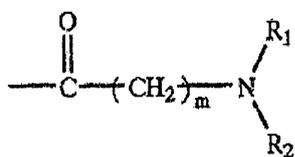
16. La endoprótesis de la reivindicación 15 donde la cubierta liberadora de fármaco mencionada incluye además heparina.

17. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente donde el fármaco mencionado es un compuesto trieno macrocíclico que tiene la fórmula:



20

donde (i) 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, donde R' es H (R' está en la posición 28 O) o (ii) al menos R o R' tienen la forma:



25

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 que tiene de uno a tres átomos de carbono o, de forma alternativa, donde R_1 y R_2 junto a un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado con cuatro átomos de carbono.

30

18. La endoprótesis de la reivindicación 17 donde R' es H y R es CH₂-CH₂-OH.

19. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente donde la endoprótesis mencionada es una endoprótesis de metal desnudo o una endoprótesis bioerosionable.

5 20. La endoprótesis de cualquier reivindicación precedente donde la composición líquida es una suspensión o solución.

10 21. Un método de formación de una endoprótesis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuyo método comprende el depósito en las superficies externas de los filamentos mencionados, pero no en sus superficies internas, de una composición líquida que se endurece, después de depositarse en los filamentos mencionados, para formar la cubierta liberadora de fármaco.

22. El método de la reivindicación 21, que incluye además uno o más de los siguientes pasos:

a) depósito de la composición mencionada sobre las superficies externa y lateral de los filamentos mencionados;

15 b) eyección presurizada de la composición líquida mencionada desde un tubo de salida directamente sobre las superficies externas del filamento, mientras se mueve el cuerpo de la endoprótesis respecto al tubo de salida;

c) aplicación de una segunda capa que contiene un segundo fármaco en las superficies externas de los filamentos del cuerpo de la endoprótesis; y

20 d) realización de los pasos de depósito para producir una cubierta no uniforme sobre las superficies externas de los filamentos del cuerpo de la endoprótesis.

23. El método de la reivindicación 22 donde en el paso b) el tubo mencionado se lleva sobre un brazo móvil y el movimiento del brazo está controlado por un ordenador.

25

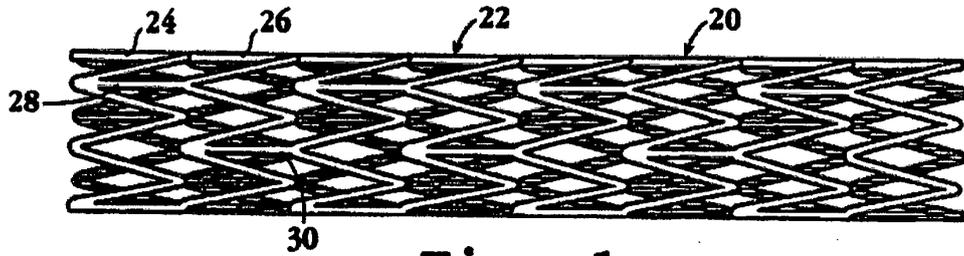


Fig. 1

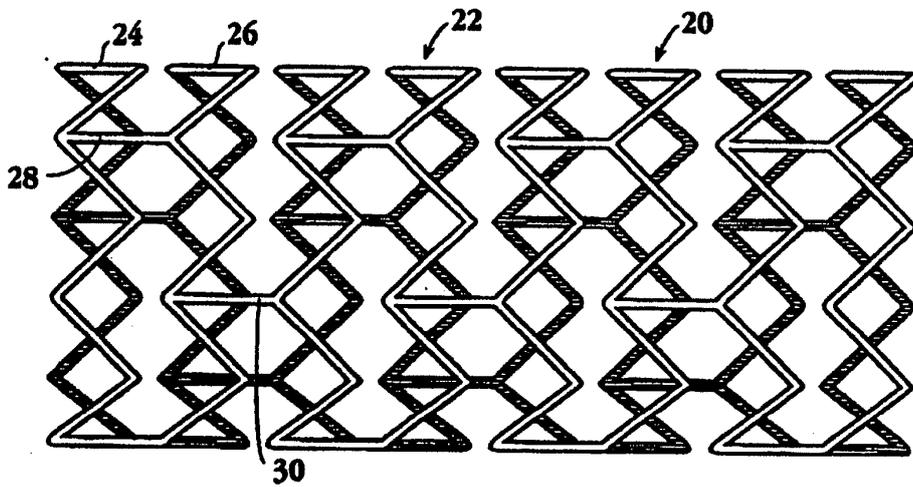


Fig. 2

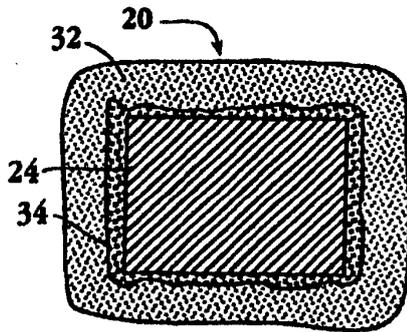


Fig. 3

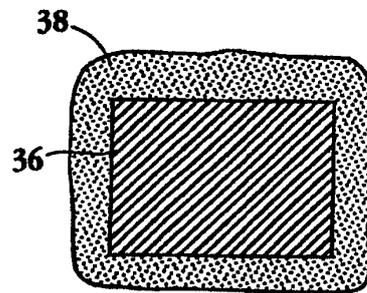


Fig. 4

2/9

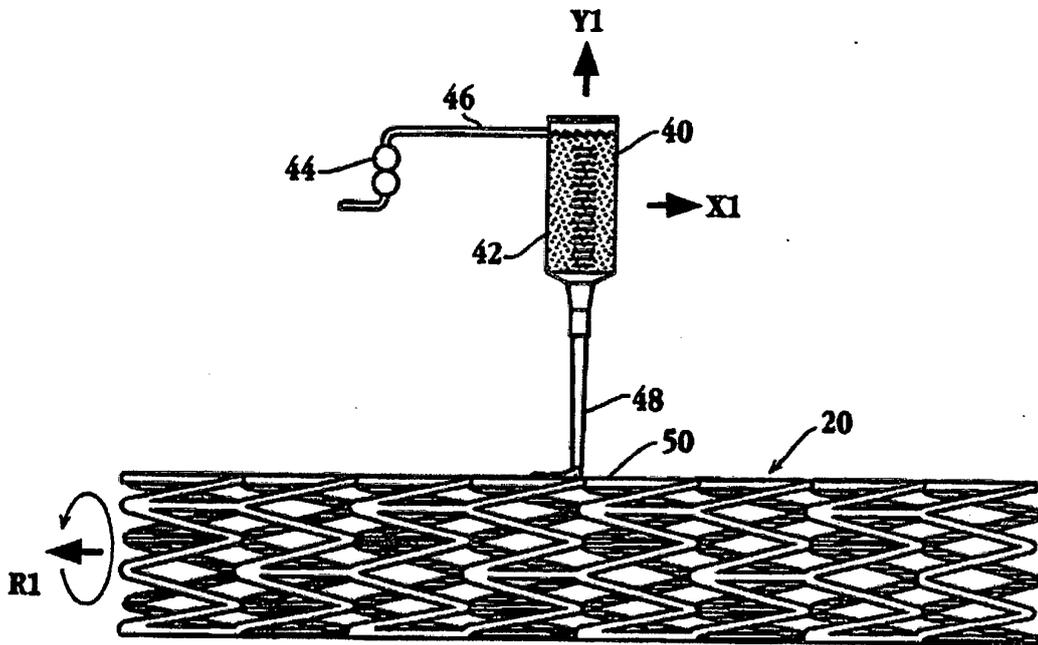


Fig. 5A

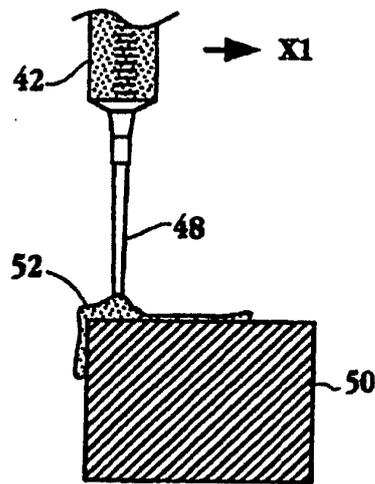


Fig. 5B

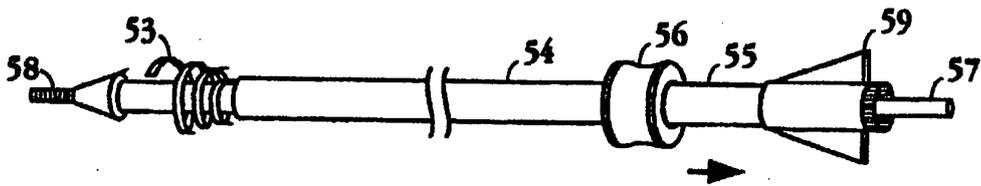


Fig. 6

4/9

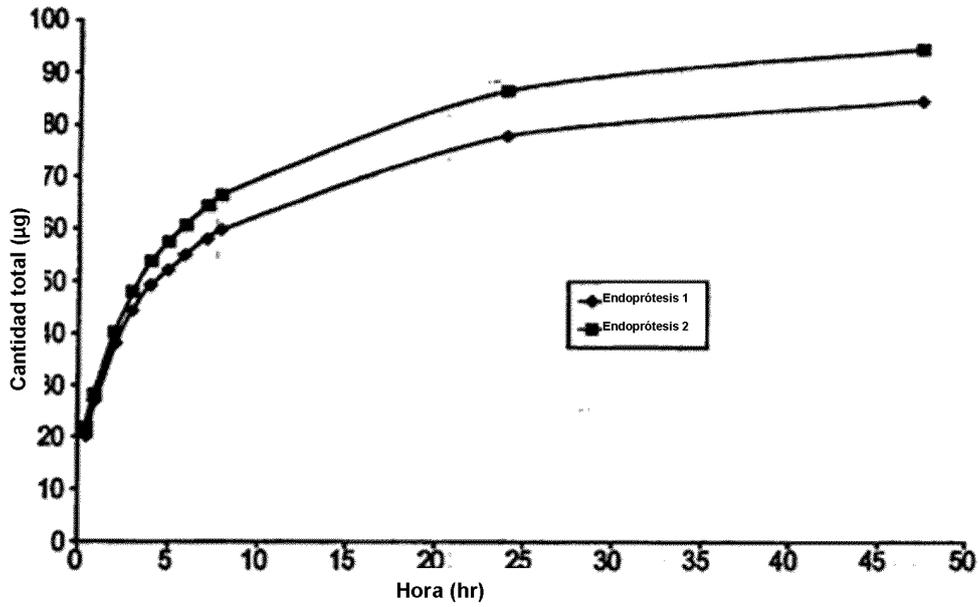


Fig. 7A

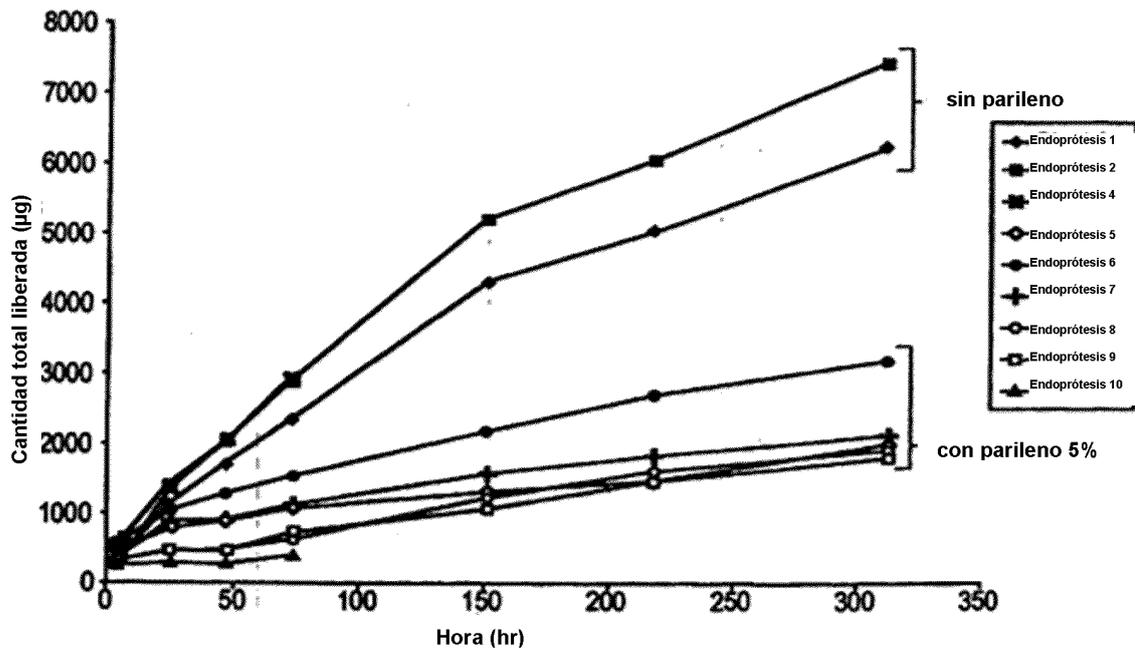


Fig. 7B

5/9

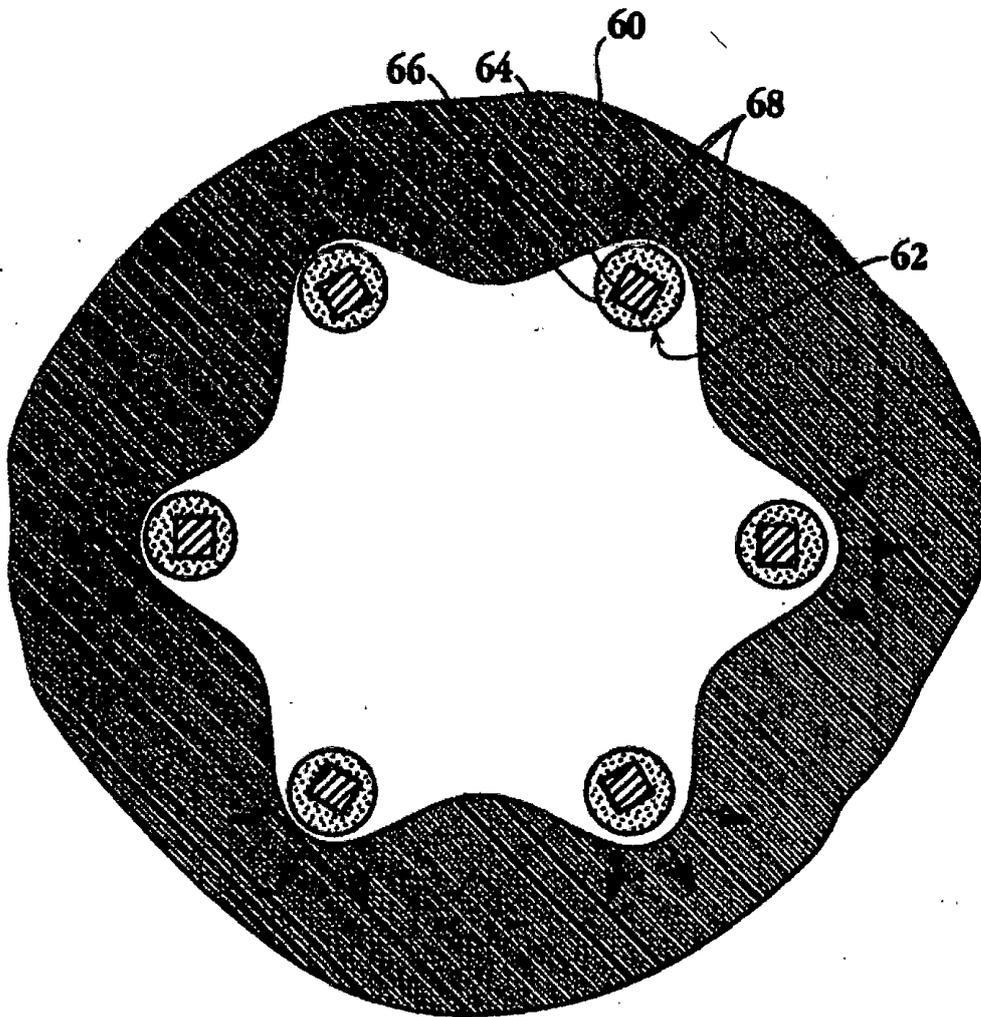


Fig. 8



Fig. 9A

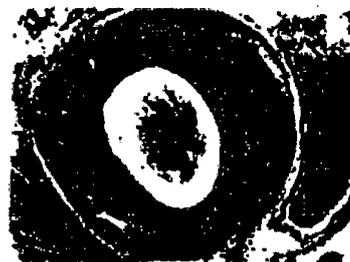


Fig. 10A

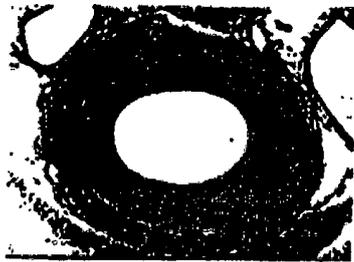


Fig. 9B



Fig. 10B



Fig. 9C



Fig. 10C

7/9

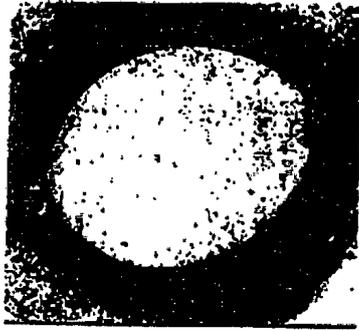


Fig. 11A



Fig. 12A



Fig. 11B

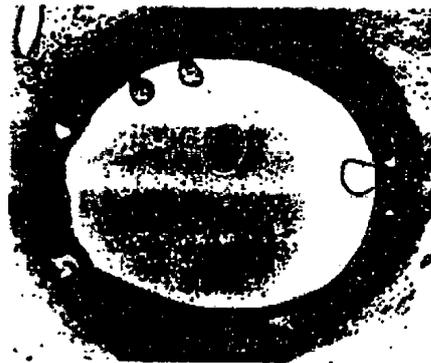


Fig. 12B

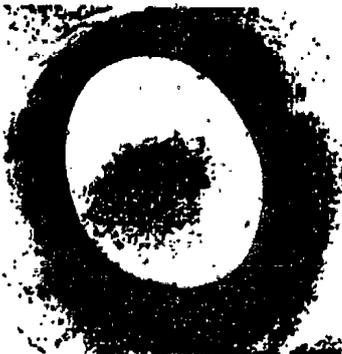


Fig. 11C



Fig. 12C

8/9



Fig. 13

9/9

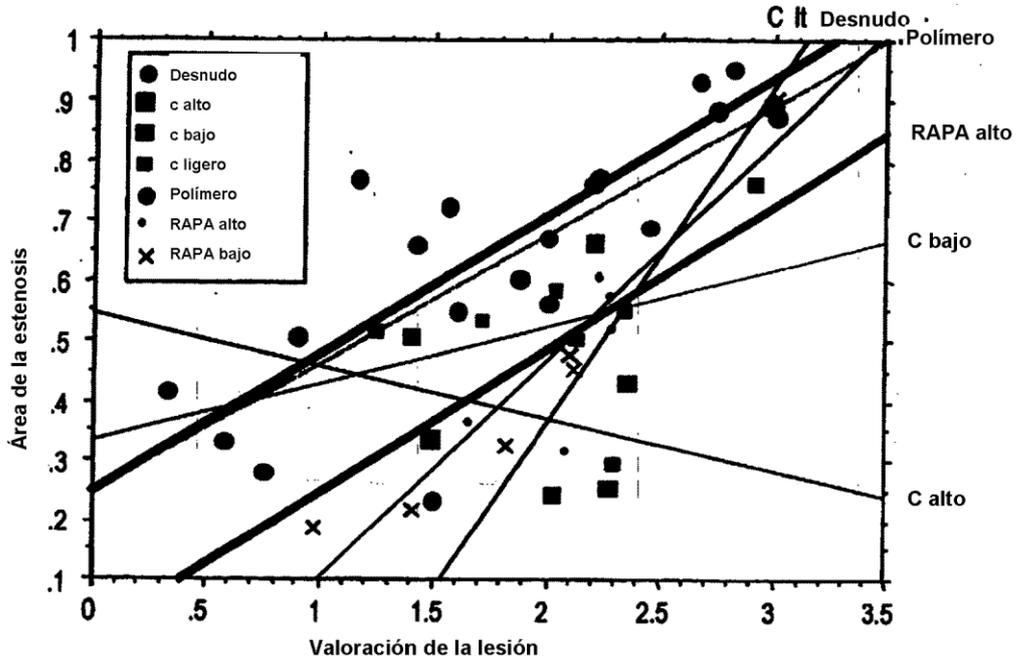


Fig. 14

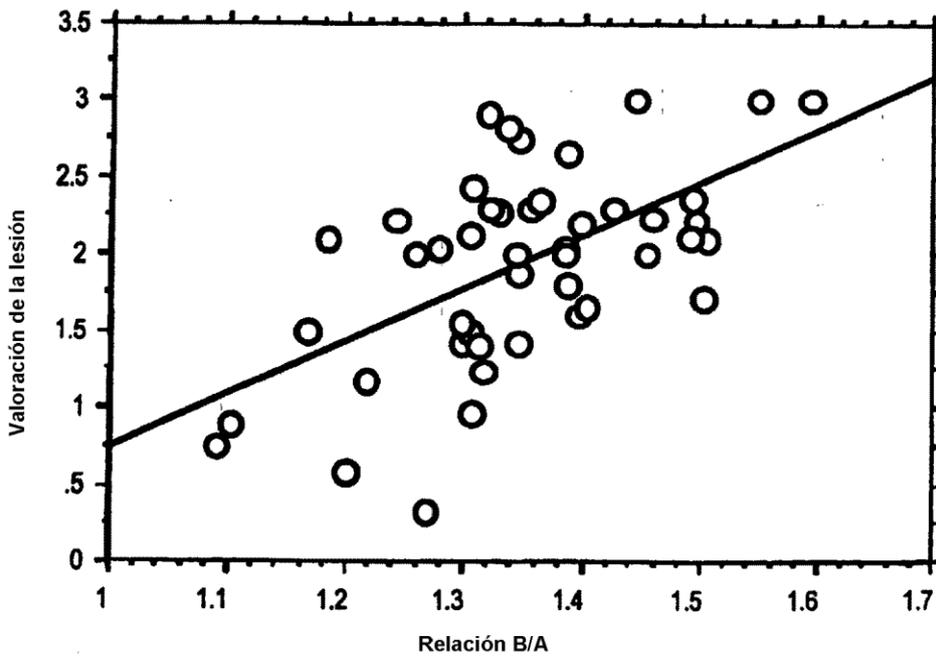


Fig. 15