

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 043**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2005 E 05803287 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 1768718**

54 Título: **Combinación de un agente antiproliferativo y antiinflamatorio para el tratamiento de trastornos vasculares**

30 Prioridad:

30.06.2004 US 882506

24.03.2005 US 90507

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

16.02.2015

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)
3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

**STEWART, GORDON;
ZHANG, GINA;
KIRSTEN, NANCY;
CONSIGNY, PAUL;
DUGAN, STEPHEN;
PARK, GENE;
FEEZOR, CHRISTOPHER;
ROORDA, WOUTER y
HOSSAINY, SYED F.A.**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 529 043 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

Combinación de un agente antiproliferativo y antiinflamatorio para el tratamiento de trastornos vasculares

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5 **[0001]** La presente invención hace referencia generalmente a una combinación de fármacos entre los que se incluyen fármacos antiproliferativos como everolimus y un agente antiinflamatorio tal como clobetasol para el tratamiento de un trastorno tal como reestenosis y placa vulnerable.

Descripción de los antecedentes

10 **[0002]** Las placas han estado asociadas con la estenosis y la reestenosis. Aunque los tratamientos de estenosis y reestenosis inducidas por placa han avanzado de forma significativa durante las últimas décadas, la morbilidad y la mortalidad asociadas a las placas vasculares siguen siendo significativas. Los últimos estudios sugieren que la placa puede encuadrarse generalmente en dos tipos diferentes generales: placas estenóticas convencionales y placas vulnerables. La placa estenótica, a la que a veces se le denomina placa resistente a la trombosis, puede tratarse normalmente de forma eficaz mediante conocidas técnicas de abertura de lumen intravascular. Aunque
15 las placas inducen la estenosis, estas propias placas ateroscleróticas a veces son benignas y se trata de una enfermedad que se puede tratar de forma eficaz.

[0003] Desafortunadamente, a medida que la placa madura, el estrechamiento de un vaso sanguíneo mediante una proliferación de células del músculo liso, síntesis de la matriz y acumulación de lípidos puede tener como resultado la formación de una placa que es bastante diferente a una placa estenótica convencional. Dicha placa aterosclerótica se vuelve propensa a la trombosis y puede ser altamente peligrosa. Esta placa propensa a la trombosis o vulnerable puede ser una causa frecuente del síndrome coronario agudo.

20

[0004] Aunque los procedimientos conocidos para tratar la placa han adquirido una amplia aceptación y han mostrado buena eficacia para el tratamiento de placas estenóticas convencionales, pueden ser ineficaces (y quizás peligrosos) cuando afecciones trombóticas se superponen en placas ateroscleróticas. Concretamente, las fuerzas mecánicas provocadas por tratamientos primarios como procedimientos transluminales percutáneos (PTP), tal como la implantación de un *stent*, pueden en realidad desencadenar la liberación de fluidos y/o sólidos de una placa vulnerable en el torrente sanguíneo, provocando así de forma potencial una oclusión trombótica coronaria. Por ejemplo, actualmente se cree que la ruptura de la capa fibrosa que cubre el núcleo necrótico trombogénico juega un papel importante en episodios isquémicos agudos, tal como un derrame cerebral, un ataque isquémico transitorio, un infarto de miocardio y angina inestable (Virmani R, *et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 1262-1275 (2000)). Existen pruebas de que la capa fibrosa puede rasgarse durante el despliegue del *stent*. Datos de seres humanos de diferentes fuentes han indicado que lesiones ecolúcidas y/o remodeladas de forma positiva y/o ricas en lípidos en aterosclerosis coronaria sintomática presentan una mayor probabilidad de reestenosis (Véase, por ejemplo, *J. Am. Coll. Cardiol.* 21(2):298-307 (1993); *Am. J. Cardiol.* 89(5):505 (2002); *Circ.* 94(12):3098-102 (1996)). Por lo tanto, se necesita un tratamiento para placas vulnerables y reestenosis. WO 03/082368 describe *stents* revestidos de everolimus combinados con agentes activos adicionales.

25
30
35

[0005] Además, puede ser recomendable para los tratamientos PTP utilizar dispositivos médicos implantables biodegradables. En muchas aplicaciones del tratamiento, la presencia de un *stent* en el cuerpo puede ser necesaria durante un periodo de tiempo limitado hasta que se complete su función prevista, por ejemplo, mantener la permeabilidad vascular y/o liberación de fármacos. Por lo tanto, los *stents* fabricados a partir de materiales biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerosionables tal como polímeros bioabsorbibles deberían configurarse para que se erosionen completamente después de que su utilidad clínica haya terminado.

40

[0006] Sin embargo, uno de los principales retos clínicos de los *stents* bioabsorbibles es la adecuada supresión de respuestas inflamatorias crónicas o agudas desencadenadas por la degradación del *stent*. La respuesta vascular a un *stent* completamente bioabsorbible puede ser muy diferente a la de un *stent* revestido de polímero o metal. Los fármacos antiproliferativos bastan normalmente para reducir la formación neointimal, pero no son capaces de suprimir de forma adecuada la inflamación. Esto se refleja mediante el gran número de granulomas que se ven normalmente en estudios porcinos crónicos con *stents* liberadores de fármacos.

45

[0007] Las formas de realización de la presente invención se dirigen a estas y otras necesidades.

50 SUMARIO DE LA INVENCION

[0008] En el presente documento se describe un sistema de liberación de fármacos. El sistema de liberación de

fármacos presenta dos o más fármacos para tratar un trastorno vascular. Los fármacos son una combinación de al menos un agente antiproliferativo, que es everolimus, al menos un agente antiinflamatorio y, de forma opcional, un tercer agente bioactivo. El agente antiinflamatorio es clobetasol.

[0009] Por consiguiente, la invención proporciona un sistema de liberación de fármacos que comprende:

- 5 (a) una cantidad eficaz de everolimus y
(b) una cantidad eficaz de clobetasol,

en el que la combinación de (a) y (b) está destinada a utilizarse en el tratamiento o prevención de un trastorno vascular.

10 **[0010]** Se presenta además el uso de (a) everolimus y (b) clobetasol, en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento o prevención de reestenosis de un vaso sanguíneo o placa vulnerable de un vaso sanguíneo.

[0011] Se presenta además una combinación que comprende (a) everolimus y (b) clobetasol para utilizarse en un método para tratar o prevenir la reestenosis de un vaso sanguíneo o la placa vulnerable de un vaso sanguíneo.

15 **[0012]** En una forma de realización, el tratamiento de reestenosis o placa vulnerable de un vaso sanguíneo incluye las etapas de administrar a un paciente una cantidad eficaz del agente antiproliferativo, everolimus y permitir que una cantidad eficaz del agente antiinflamatorio, clobetasol, se eluya en un vaso sanguíneo dentro de una estructura corporal de un dispositivo médico implantable. La combinación del agente antiproliferativo, everolimus, y del agente antiinflamatorio, clobetasol, se utiliza para el tratamiento o prevención de un trastorno vascular.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0013]

La fig. 1 representa una ilustración de un *stent*.

La fig. 2 representa una ilustración de una sección de un *stent*.

25 Las figs. 3A-B representan secciones transversales de un puntal que ilustra las geometrías de los depósitos. Las figs. 4A-B representan secciones transversales de un puntal con un revestimiento.

La fig. 5 muestra los resultados de la angioplastia coronaria cuantitativa (QCA por sus siglas en inglés) de 28 días de un estudio de implante porcino sobre sistemas de liberación de fármacos descritos en el presente documento.

30 La fig. 6 muestra los datos de la histología de 28 días de un estudio de implante porcino sobre sistemas de liberación de fármacos descritos en el presente documento.

La fig. 7 muestra los datos de la morfometría de 28 días de un estudio de implante porcino sobre sistemas de liberación de fármacos descritos en el presente documento. La fig. 8 muestra los resultados de la angioplastia coronaria cuantitativa (QCA por sus siglas en inglés) de 28 días de un estudio de implante porcino sobre sistemas de liberación de fármacos descritos en el presente documento.

35 La fig. 9 representa un análisis de proliferación que muestra una inhibición dependiente de la dosis de la proliferación del músculo liso vascular. La fig. 10 representa un análisis de proliferación con Everolimus que muestra también una inhibición de la proliferación del músculo liso vascular.

La fig. 11 representa los resultados de un análisis de proliferación con relaciones de everolimus y clobetasol que varían.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Agentes antiproliferativos y agentes antiinflamatorios

45 **[0014]** En el presente documento se describe un sistema de liberación de fármacos. El término "tratamiento" incluye prevención, reducción, retraso o eliminación del trastorno vascular. En algunas formas de realización, el tratamiento también incluye la reparación de daño provocado por el trastorno y/o la intervención mecánica. El sistema de liberación de fármacos presenta dos o más fármacos para tratar un trastorno vascular. Los fármacos pueden ser una combinación de al menos un agente antiproliferativo, al menos un agente antiinflamatorio y, de forma opcional, un tercer agente bioactivo.

50 **[0015]** En una forma de realización, la composición descrita en el presente documento incluye una cantidad eficaz de al menos un agente antiinflamatorio y una cantidad eficaz de un agente antiproliferativo. En otra forma de realización, la composición descrita en el presente documento incluye una cantidad eficaz de un agente que es eficaz tanto como agente antiinflamatorio como agente antiproliferativo.

[0016] El agente antiproliferativo es everolimus (disponible bajo el nombre comercial Certican™, Novartis Pharma AG, Alemania) y el agente antiinflamatorio es clobetasol (disponible bajo el nombre comercial Temovate™, Glaxosmithkline, Reino Unido).

5 **[0017]** El agente antiproliferativo y el agente antiinflamatorio pueden estar en forma de revestimiento con y/o sin una matriz polimérica sobre un dispositivo médico o al menos uno de los agentes puede administrarse en una dosis separada tal como una dosis por bolo de un fármaco libre, opcionalmente con colorante fluoroscópico o una dosis por bolo de un gel que encapsula un fármaco. El sistema de liberación de fármacos o composición pueden incluir además un tercer agente tal como una lipoproteína de alta densidad mimética (HDL-mimética). Por ejemplo, un agente antiinflamatorio clobetasol puede liberarse junto con la liberación por catéter de una HDL mimética mientras se administra everolimus mediante un *stent*.

10

[0018] El sistema de liberación de fármacos o composición expuesto en el presente documento puede utilizarse para tratar o prevenir un trastorno tal como trombosis, colesterol alto, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión crónica total, claudicación, proliferación anastomótica para injertos artificiales y venosos, obstrucción del conducto biliar, obstrucción de la uretra, obstrucción por tumor, reestenosis y progresión de aterosclerosis en subconjuntos de pacientes que incluyen diabéticos de tipo I, diabéticos de tipo II, síndrome metabólico y síndrome X, lesiones vulnerables que incluyen aquellas con lesiones fibroateromatosas de la capa fina, infecciones sistémicas que incluyen gingivitis, heliobacteria y citomegalovirus y combinaciones de estos.

15

Inflamación al implantar un stent en un vaso sanguíneo

20 **[0019]** Un trastorno común asociado con la modificación mecánica de un vaso sanguíneo tal como un balón o la implantación de un *stent* es la reestenosis. Se ha propuesto un número de mecanismos celulares que llevaban a la reestenosis de un vaso sanguíneo. Dos de estos mecanismos son (1) la migración y proliferación de células del músculo liso hacia el lugar de la lesión o en el lugar de lesión y (2) la respuesta inflamatoria aguda y crónica a la presencia de un cuerpo extraño y a la lesión.

25 **[0020]** La inflamación es una respuesta biológica defensiva a la lesión, infección o cambio abrupto en la homeostasis del tejido. La inflamación puede darse en cualquier lugar en el cuerpo y la mayoría de las veces está limitada a esa parte del cuerpo. Conocidos indicadores de la inflamación son el dolor, la rojez, el calor, la hinchazón y la pérdida de función. En la naturaleza, las respuestas inflamatorias están diseñadas para destruir, diluir y aislar agentes dañinos y, a continuación, llevar a la recuperación y reparación del tejido afectado. La intensidad de una respuesta inflamatoria puede variar desde una que sea autolimitadora, que requiere una menor intervención terapéutica, a otra que sea potencialmente mortal, que requiere una intervención intensa. Una desventaja del proceso inflamatorio es su capacidad de volverse progresivo, es decir, el daño en el tejido sigue después de que el estímulo se haya neutralizado o eliminado.

30

[0021] La inflamación vascular es la primera etapa de la respuesta inflamatoria y se desarrolla tras el contacto inicial con el estímulo y a veces continúa durante varios días. La presencia de un agente estimulador en la sangre o en el tejido desencadena la respuesta del cuerpo a través de las células endoteliales. La capa de células endoteliales es la capa más interna de los vasos sanguíneos más grandes y la única capa celular de los vasos sanguíneos más pequeños, los capilares. Las células endoteliales producen sustancias denominadas quimioquinas que atraen neutrófilos y otros glóbulos blancos al lugar de la lesión. Dentro del lugar, los neutrófilos y el endotelio transmiten información de un lado a otro por las membranas celulares hasta la presentación de citocinas y moléculas de adhesión. La intercomunicación celular promueve la interacción física entre el neutrófilo "inflamado" y el endotelio "inflamado".

35

40

[0022] De forma adicional, la presencia de un cuerpo extraño biodegradable, tal como un dispositivo médico implantable biodegradable (p. ej., un *stent*) en un vaso sanguíneo puede llevar a una respuesta inflamatoria o agravarla, provocando así un proceso reestenótico más agresivo. La biodegradación se refiere normalmente a cambios en propiedades físicas y químicas que se dan (p. ej., en un polímero) tras la exposición a fluidos corporales como en un medio vascular. Los cambios en las propiedades pueden incluir una disminución en el peso molecular, deterioro de propiedades mecánicas y disminución en la masa debido a la erosión o absorción. La disminución en el peso molecular puede estar provocada por reacciones químicas de fluidos corporales con el polímero, por ejemplo, la hidrólisis y/o procesos metabólicos. Los derivados de tales reacciones de degradación pueden ser responsables de provocar la inflamación. Por ejemplo, los derivados de la hidrólisis se producen cuando las moléculas de polímero se escinden en partes componentes mediante la adición de agua. Se sabe que diferentes derivados de la degradación de polímeros biodegradables provocan una respuesta inflamatoria. Por ejemplo, se sabe que el ácido láctico, un derivado de la degradación de polímeros de ácido poliláctico provoca una respuesta inflamatoria.

45

50

55

[0023] Además, la liberación de derivados en el cuerpo a partir de un dispositivo biodegradable se da de forma continua desde el momento de la primera exposición a fluidos corporales hasta el momento en el que el

dispositivo se degrada completamente y se elimina o extrae del cuerpo. Por consiguiente, durante todo este marco de tiempo, el cuerpo está expuesto de forma continua a los derivados que provocan la inflamación. Por lo tanto, se recomienda realizar una liberación prolongada de un agente antiinflamatorio desde un dispositivo implantado que se degrada durante todo este marco de tiempo.

5 **[0024]** Otra característica patológica importante de la inflamación vascular es la hinchazón de las células endoteliales. Esta acción reduce el diámetro del vaso sanguíneo funcional de forma que la velocidad del flujo sanguíneo se reduce de forma significativa y el vaso sanguíneo se congestiona. Cuando predominan estas afecciones, se induce a los neutrófilos inflamados a taponar el vaso sanguíneo. Como resultado, las células endoteliales pierden sus uniones herméticas y permiten que los neutrófilos transmigren al tejido circundante.

10 **[0025]** Tras unas horas después del estímulo inicial, los neutrófilos comienzan a entrar en el tejido y pueden continuar la transmigración durante muchos días. La aparición de células inflamatorias en el tejido circundante marca el inicio del daño en el tejido. En algunas afecciones inflamatorias, el daño en el tejido se provoca mediante lesión directa de los vasos sanguíneos y se amplía mediante el posterior reclutamiento de neutrófilos en el tejido.

15 **[0026]** Activados por mediadores locales, los neutrófilos y los macrófagos de tejido accionan para liberar agentes que eliminan toxinas y limpian las células muertas en el área. Desafortunadamente, estos mismos agentes pueden también provocar daño colateral a células sanas, que se extiende además a los límites de la destrucción de tejido inicial.

20 **[0027]** La reparación de tejido es la tercera y última etapa de la inflamación. Puede llevar varios días que la destrucción del tejido recupere su total intensidad antes de ir disminuyendo. Hasta entonces, se retrasa el proceso de reparación de tejido que consiste en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y en la entrada de monocitos para limpiar los restos. Los fibroblastos también entran en el tejido local para reemplazar la matriz extracelular y el colágeno. El proceso de reparación del tejido se controla de forma rigurosa dentro del lugar del tejido. Si el proceso deja de estar regulado, una inadecuada reparación del tejido llevará a una excesiva
25 formación de cicatrices. Dependiendo del tejido y de la intensidad/duración de la afección inflamatoria, la cantidad de cicatrices puede ser significativa.

[0028] Un ejemplo de trastornos en los que se da inflamación de vasos sanguíneos es la ruptura de la placa vulnerable (PV). Estudios previos han demostrado que la inflamación promueve la proliferación en los lugares de colocación del *stent* y de angioplastia de balón en cerdos (Kornowski, *et al.*, *Coron Artery Dis.* 12(6):513-5 (2001)). Puesto que los lugares de placa vulnerable presentan una mayor densidad de macrófagos y linfocitos que otros tipos de lesiones ateroscleróticas, se espera que estos sitios, al implantar el *stent*, produzcan cantidades elevadas de citocinas (IL-1, TNF-alfa) que promuevan la proliferación de células del músculo liso.

30 **[0029]** Otro ejemplo de trastornos en los que se da inflamación de vasos sanguíneos es la diabetes. Estudios han demostrado que los pacientes con diabetes de tipo 2 presentan índices de reestenosis más altos que la población general. Los pacientes diabéticos en estado proinflamatorio pueden aumentar la reestenosis puesto que las lesiones diabéticas contienen un número mayor de células inflamatorias (p. ej., macrófagos, linfocitos, etc.).

Dispositivos médicos implantables

40 **[0030]** El término "dispositivo médico implantable" pretende incluir *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles de balón, injertos por *stent* e injertos. Un dispositivo médico implantable incluye una estructura corporal, sustrato o andamiaje. La estructura del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. Un *stent*, por ejemplo, puede incluir un modelo o red de elementos estructurales o puntales interconectados. La fig. 1 representa un ejemplo de una vista tridimensional de un *stent* 10. El *stent* puede presentar un modelo que incluye un número de elementos o puntales interconectados 15. Las formas de realización expuestas en el presente documento no
45 están limitadas a los *stents* o modelos de *stent* ilustrados en la fig. 1. Por ejemplo, la sección transversal de un puntal puede ser rectangular, (como se representa en la fig. 1), circular, oval, etc.

[0031] Los puntales del *stent* en la fig. 1 pueden describirse además con caras (externas) fuera del lumen 20, caras del lumen (internas) 25 y bandas laterales 30. Las formas de realización se aplican fácilmente a otros modelos y a otros dispositivos. En general, las variaciones en la estructura de modelos son prácticamente
50 ilimitadas. Tal y como se muestra en la fig. 1 la geometría o forma de los *stents* varía en toda su estructura.

[0032] En algunas formas de realización, un *stent* puede formarse a partir de un tubo mediante el corte con láser del modelo de los puntales en el tubo. El *stent* también puede formarse mediante el corte con láser de una hoja metálica o polimérica, enrollando el modelo con la forma de un *stent* cilíndrico y proporcionando una soldadura longitudinal para formar el *stent*. Otros métodos para formar *stents* son conocidos e incluyen las etapas de grabar
55 de forma química una hoja y enrollarla y, a continuación, soldarla para formar el *stent*. También puede enrollarse

un cable metálico o polimérico para formar el *stent*. El *stent* puede formarse mediante moldeado por inyección de un termoplástico o un moldeado por inyección de reacción de un material polimérico termoendurecible. Los filamentos del polímero compuesto pueden extrudirse o tornearse en estado de fusión. A continuación, estos filamentos pueden cortarse, formarse en elementos de anillo, soldarse de forma conjunta, corrugarse para formar coronas y, a continuación, soldar las coronas mediante calor o solvente para formar el *stent*. Por último, se pueden cortar aros o anillos de un conjunto de tubos, troquelar los elementos de tubo para formar coronas y conectar las coronas mediante fundición o fusión por láser con el fin de formar el *stent*.

[0033] La estructura subyacente o sustrato de un dispositivo médico implantable, tal como un *stent*, puede estar hecha completamente o al menos en parte de un polímero biodegradable o de una combinación de polímeros biodegradables, un polímero bioestable o una combinación de polímeros bioestables, o una combinación de polímeros biodegradables y bioestables. Además, un revestimiento basado en polímeros para la superficie de un dispositivo puede ser un polímero biodegradable o una combinación de polímeros biodegradables, un polímero bioestable o una combinación de polímeros bioestables, o una combinación de polímeros biodegradables y bioestables.

Agentes antiproliferativos

[0034] El agente antiproliferativo es everolimus. Everolimus actúa uniéndose en primer lugar a FKBP12 para formar un complejo (Neuhhaus, P., *et al.*, *Liver Transpl.* 2001 7(6):473-84 (2001) (Review)). El complejo everolimus/FKBP12 se une a continuación a mTOR y bloquea su actividad (Id.). Al bloquear la actividad de mTOR, las células no son capaces de pasar por G1 del ciclo celular y como resultado, se inhibe la proliferación. También se ha demostrado que la inhibición de mTOR inhibe la migración del músculo liso vascular.

Agentes antiinflamatorios

[0035] El agente antiinflamatorio es clobetasol. Clobetasol es un corticosteroide que se une a receptores de corticosteroides, una clase de receptor nuclear. La unión de clobetasol al receptor de corticosteroide modifica por consiguiente la expresión génica de tal forma que se inhibe la inflamación. Por ejemplo, los corticosteroides inhiben la activación de NFκB, el factor nuclear que es responsable de los cambios en la expresión génica que promueven la inflamación. La reducción en la inflamación puede también inhibir los mecanismos que promueven la proliferación en exceso de pequeñas células musculares (SMC por sus siglas en inglés). Esto se demuestra ya que la dexametasona, un glucocorticoide menos potente en comparación con clobetasol, reduce la producción de PGDF y, por lo tanto, presenta propiedades antiproliferativas. Clobetasol actúa por medio de vías similares y es más potente que la dexametasona.

Dosificación

[0036] La dosificación o concentración de los agentes antiproliferativos y antiinflamatorios necesaria para producir un efecto terapéutico favorable debería ser inferior al nivel en el que agente bioactivo produce efectos tóxicos y superior al nivel en el que se obtienen resultados no terapéuticos. La dosificación o concentración de los agentes requeridos puede depender de factores tales como las circunstancias específicas del paciente, la naturaleza del trauma, la naturaleza de la terapia deseada, el tiempo que el ingrediente administrado reside en el sitio vascular y si se utilizan otros agentes activos, la naturaleza y el tipo de la sustancia o combinación de sustancias. Las dosificaciones terapéuticas eficaces pueden determinarse de forma empírica, por ejemplo, infundiendo vasos sanguíneos a partir de sistemas de modelos animales adecuados y utilizar métodos de microscopía de electrones, inmunohistoquímica o de fluorescencia para detectar el agente y sus efectos o mediante la realización de estudios *in vitro* adecuados.

[0037] En una forma de realización, los agentes bioactivos pueden incorporarse en un revestimiento polimérico con un porcentaje de carga de entre 0,01 % y menos de un 100 % en peso, más preferiblemente entre 5 % y 50 % en peso de la carga del fármaco total que incluye más del 0 % a 100 % del agente antiproliferativo y menos de 100 % a más del 0 % del agente antiinflamatorio. La cantidad relativa del agente antiproliferativo y del agente antiinflamatorio puede determinarse mediante el tipo de lesiones a tratar. Por ejemplo, cuando se utiliza everolimus como el agente antiproliferativo y se utiliza clobetasol como agente antiinflamatorio, la cantidad relativa de everolimus y clobetasol puede variarse para los diferentes tipos de lesiones, es decir, la cantidad relativa de everolimus puede ser superior para lesiones más proliferativas y, por otro lado, la cantidad relativa de clobetasol puede ser superior para lesiones más inflamatorias.

Otros agentes bioactivos

[0038] En algunas formas de realización, se pueden utilizar otros agentes junto con el agente antiproliferativo y los agentes antiinflamatorios. Estos agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Estos agentes pueden también presentar propiedades antiproliferativas y/o antiinflamatorias o pueden presentar otras propiedades tal como agentes antineoplásicos, antiplaquetarios,

anticoagulantes, antifibrinos, antitrombónicos, antimitóticos, antibióticos, antialérgicos, antioxidantes así como citostáticos. Entre los ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados se incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácido nucleico ARN y ADN con actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que se unen a ADN complementario para inhibir la transcripción y ribozimas. Otros ejemplos de otros agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos receptores, enzimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación sanguínea, inhibidores o agentes de disolución de coágulos tal como estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno, antígenos para la inmunización, hormonas y factores del crecimiento, oligonucleótidos tal como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para utilizarse en la terapia génica. Entre los ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos se incluyen metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluoruracilo, clorhidrato de doxorubicina (p. ej., Adriamycin® de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (p. ej., Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Entre los ejemplos de antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas se incluye sodio, heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista receptor de glucoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante, inhibidores de trombina tal como Angiomax a (Biogen Inc., Cambridge, Mass.), bloqueadores de canales de calcio (tal como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento fibroblástico (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de reductasa HMG-CoA, un fármaco que reduce el colesterol, nombre comercial Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tal como aquellos específicos para los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista PDGF), óxido nítrico o donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, superóxido dismutasa mimética, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticancerígenos, complementos dietéticos tal como diferentes vitaminas y una combinación de estos. Entre los ejemplos de tales sustancias citostáticas se incluyen angiopeptina, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina tal como captopril (p. ej., Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (p. ej., Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ). Un ejemplo de un agente antialérgico es potasio de pemirolast. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser adecuados incluyen alfa-interferon y células epiteliales diseñadas genéticamente. Las sustancias anteriores se enumeran a modo de ejemplo y no pretenden tener carácter limitativo. Se pueden utilizar de igual forma otros agentes activos que están disponibles actualmente o que puedan desarrollarse en el futuro.

Formulación de liberación

[0039] La composición que comprende tanto el agente antiproliferativo como el agente antiinflamatorio puede formularse en cualquier formulación adecuada para la liberación mediante cualquier modo de liberación. Por ejemplo, la composición puede formarse en un revestimiento sobre un dispositivo médico implantable con el fin de proporcionar la liberación controlada del agente antiproliferativo y el agente antiinflamatorio. La composición también puede formularse en otras formulaciones adecuadas, por ejemplo, dosis por bolo del fármaco libre, opcionalmente con un colorante fluoroscópico o una dosis por bolo de un fármaco encapsulado en gel.

[0040] El gel puede formarse como polímero o material gelificante tal como ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, pectina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, óxido de polietileno, acacia, tragacanto, goma guar, goma xantán, goma de algarrobilla, polímero carboxi ácido Carbopol™, policarbofil, óxido de polietileno, poli(hidroxialquil metacrilato), complejos polielectrolitos, acetato de polivinilo reticulado con enlaces hidrolizables, polisacáridos láctámicos N-vinilo hinchables con agua, goma natural, agar, agarosa, alginato de sodio, carragenano, fucoidan, furcellerano, laminaranos, hypnea, eucheuma, goma arábica, gum ghatti, goma karaya, arbinoglactano, amilopectina, gelatina, coloides hidrofílicos tal como goma carboximetilcelulosa o goma alginato, incluyendo tanto gomas alginato reticuladas y no reticuladas, donde las gomas alginato reticuladas pueden estar reticuladas con iones divalentes o trivalentes, polioles tal como propilenglicol u otros agentes reticulantes, poli(acrilamidas Cyanamer™, ácido poli(acrilato) Good-rite™, copolímeros de injerto de almidón, polímero acrilato Aqua-Keeps™, poliglucano reticulado con éster, y similares, y combinaciones de estos. Algunos de los materiales gelificantes se detallan en las patentes estadounidenses nº 3.640.741, 3.865.108, 3.992.562, 4.002.173, 4.014.335 y 4.207.893. Los hidrogeles también se detallan en *Handbook of Common Polymers*, de Scott y Roff, publicado por Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio. Para cualquier polímero o material gelificante, el uso de un material con un peso molecular medio superior proporciona una mayor viscosidad en soluciones acuosas de cualquier concentración. Por lo tanto, el uso de un peso molecular superior permite generalmente el uso de una cantidad inferior de polímero para conseguir el retraso necesario de la disolución. En algunas formas de realización, el polímero o material gelificante puede ser metilcelulosa hidropropilica con una sustitución de metoxil de 19-24 % y una sustitución de hidroxipropil de 7-12 % y un número de peso molecular medio de al menos 20.000. Tales polímeros incluyen aquellos comercializados por Dow Chemical Co. con los nombres comerciales Methocel K4M, Methocel K15M y Methocel K100M.

Modos de liberación

- 5 **[0041]** En una forma de realización, el fármaco antiinflamatorio tal como clobetasol se formula en una dosis por bolo del fármaco libre, opcionalmente con un colorante fluoroscópico. El fármaco antiproliferativo tal como everolimus puede formularse como composición de revestimiento con un material polimérico y, a continuación, revestirse sobre un dispositivo implantable (p. ej., *stent*). La dosis por bolo del fármaco antiinflamatorio se administra en primer lugar y, a continuación, el fármaco antiproliferativo se libera del dispositivo implantable tal como un *stent* para liberación de fármaco. La composición puede incluir además un tercer agente tal como una HDL (lipoproteína de alta densidad) mimética según se describe en la patente estadounidense nº 6.367.479. De forma alternativa, se puede liberar HDL mimética mediante *stent*.
- 10 **[0042]** En otra forma de realización, el fármaco antiinflamatorio tal como clobetasol se formula en una dosis por bolo de gel. El fármaco antiproliferativo tal como everolimus puede formularse como composición de revestimiento con un material polimérico y, a continuación, revestirse sobre un dispositivo implantable. La dosificación por bolo del fármaco antiinflamatorio se administra en primer lugar y, a continuación, el fármaco antiproliferativo se libera del dispositivo implantable tal como un *stent* para liberación de fármacos.
- 15 **[0043]** En una forma de realización adicional, el fármaco antiinflamatorio y el fármaco antiproliferativo pueden incluirse en una matriz polimérica y, a continuación, revestirse sobre un dispositivo médico tal como un *stent*. El revestimiento del dispositivo médico puede diseñarse para que presente una variedad de diferentes parámetros de liberación para cada uno de los fármacos incluidos en el revestimiento.
- 20 **[0044]** Tal y como se indica anteriormente, la liberación de los derivados que provocan la inflamación en el cuerpo a partir de un dispositivo biodegradable puede darse de forma continua mientras el dispositivo se degrada dentro del cuerpo. Por lo tanto, se describen las formas de realización de un sistema de liberación de fármacos con una liberación prolongada de un agente antiinflamatorio de un dispositivo implantado.
- 25 **[0045]** Determinadas formas de realización de un sistema de liberación de fármacos pueden incluir una cantidad eficaz de un agente antiproliferativo. El sistema de liberación de fármacos puede incluir además una estructura corporal de un dispositivo médico implantable. En algunas formas de realización, la estructura corporal puede ser un sustrato o andamiaje de un dispositivo médico implantable, tal como un *stent*. El sustrato o andamiaje puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible. Una forma de realización del sistema de liberación de fármacos puede incluir además una cantidad eficaz de un agente antiinflamatorio esteroideo o un agente antiinflamatorio no esteroideo dentro de la estructura corporal del dispositivo. Un agente antiinflamatorio dentro de una estructura corporal biodegradable puede permitir la liberación prolongada del agente inflamatorio a través del proceso de degradación de la estructura corporal.
- 30 **[0046]** En una forma de realización, al menos parte del agente antiproliferativo puede estar contenida en un revestimiento en la estructura corporal del dispositivo. El revestimiento puede ser un agente puro o prácticamente puro o mezclado o dispersado en una matriz polimérica bioabsorbible o bioestable. De forma alternativa, al menos parte del agente antiproliferativo puede liberarse de otra forma local o de manera sistemática.
- 35 **[0047]** Una forma de realización de un método para tratar la reestenosis o la placa vulnerable de un vaso sanguíneo puede incluir la administración a un paciente de una cantidad eficaz de un agente antiproliferativo ya sea mediante un revestimiento sobre un dispositivo, de forma sistemática y/o mediante otro método local. El método puede incluir además el hecho de permitir que una cantidad eficaz de un agente antiinflamatorio esteroideo o un agente antiinflamatorio no esteroideo se eluya en un vaso sanguíneo desde una estructura corporal del dispositivo. Al menos una parte del agente antiinflamatorio en al menos un depósito y/o agente antiinflamatorio mezclado o dispersado dentro la estructura corporal puede eluirse de una superficie de la estructura corporal. En algunas formas de realización, el agente antiinflamatorio puede eluirse a través de un revestimiento que contiene al menos una parte del agente antiproliferativo. Al menos una parte del agente antiinflamatorio puede eluirse de la estructura corporal y reprimir la inflamación de un vaso sanguíneo durante toda la degradación de la estructura corporal o parte de ella.
- 40 **[0048]** Además, las propiedades del revestimiento, tal como el grosor y la porosidad, pueden influir en la tasa de liberación del agente antiinflamatorio del dispositivo. Algunas formas de realización pueden incluir el control de la tasa de liberación del agente antiproliferativo mediante la modificación de las propiedades del revestimiento.
- 45 **[0049]** En una forma de realización, al menos una parte del agente antiinflamatorio dentro de la estructura corporal puede estar contenido en al menos un depósito o cavidad en al menos una parte de una superficie de la estructura corporal. El agente en el depósito puede ser un agente puro o prácticamente puro. De forma alternativa, el agente en el depósito puede mezclarse o dispersarse en una matriz polimérica.
- 50 **[0050]** Se admiten numerosas formas de realización de dispositivos médicos implantables con depósitos configurados para contener un agente. Los depósitos pueden colocarse en una o más ubicaciones arbitrarias en
- 55

un dispositivo. En algunas formas de realización, los depósitos pueden distribuirse de forma selectiva en un dispositivo o en partes cercanas que están contiguas a regiones de un dispositivo que necesita tratamiento para la inflamación. Por ejemplo, en lesiones duraderas, la parte central de la lesión puede estar más inflamada que los extremos de la lesión. La mayor inflamación puede surgir de una concentración superior de productos de degradación más cercanos al centro del *stent* que los extremos del *stent*. Por lo tanto, el centro de la lesión puede requerir más agente antiinflamatorio que los extremos de la lesión. De forma alternativa, los extremos de la lesión pueden estar más inflamados debido a fuerzas mecánicas que provocan irritación o daño a los extremos de la lesión. Por lo tanto, un *stent* puede incluir depósitos o más depósitos en regiones de un *stent* adyacente a partes de una lesión con más inflamación.

[0051] De forma adicional, los depósitos pueden disponerse de forma selectiva en las caras externas al lumen, las caras del lumen y/o bandas laterales de un *stent*. Por ejemplo, puede ser recomendable presentar depósitos en las caras externas al lumen puesto que pueden estar en contacto con las partes inflamadas de un vaso sanguíneo. Sin embargo, los depósitos pueden colocarse en cualquier ubicación en un *stent* que podría ser beneficioso clínicamente en el tratamiento de la reestenosis. La fig. 2 representa una sección 50 del *stent* 10 de la fig. 1. En la sección 50, los depósitos 55 se disponen sobre una cara externa al lumen 20 y los depósitos 60 se disponen en una banda lateral 30.

[0052] De forma adicional, los parámetros geométricos que caracterizan los depósitos tal como el tamaño (p. ej., la profundidad, el diámetro, etc.) y la forma pueden configurarse para facilitar el tratamiento de una respuesta inflamatoria. Por ejemplo, la geometría de los depósitos puede configurarse para maximizar la liberación prolongada del agente antiinflamatorio a través de la degradación de un dispositivo para contrarrestar el efecto inflamatorio de los derivados de la degradación.

[0053] Se puede formar un único depósito o una pluralidad de depósitos como una zanja o zanjas por láser en un cuerpo de un dispositivo médico implantable tal como un *stent* 10 mediante la exposición de una superficie del dispositivo a una descarga de energía de un láser, tal como un láser excimer. Entre los métodos alternativos para formar depósitos se incluyen, sin carácter limitativo, técnicas de grabado físico o químico. Las técnicas de grabado o fabricación por láser para formar depósitos son conocidas para alguien experto en la técnica. Los depósitos pueden formarse con prácticamente cualquier estructura de *stent* y no únicamente la estructura descrita anteriormente.

[0054] Las figs. 3A-B representan secciones transversales de un puntal que ilustra las geometrías de los depósitos. En referencia a la fig. 3A, el depósito 70 presenta una forma generalmente cilíndrica. El depósito 70 presenta una profundidad D_1 y un diámetro D_2 . Los valores adecuados para D_1 y D_2 dependen de factores tal como la cantidad eficaz de agente, la integridad mecánica del puntal, la densidad de los depósitos y el marco de tiempo de liberación del agente activo deseado. Por ejemplo, cuanto mayor sea la cantidad eficaz de agente, mayor tendrá que ser la profundidad D_1 o el diámetro D_2 , o ambos. Una densidad superior de los depósitos dispuestos en un puntal puede disminuir una cantidad de agente requerida en un puntal individual y, por tanto, un tamaño necesario de un depósito. Además, según aumenta el tamaño y la densidad de los depósitos, la fuerza mecánica del puntal puede disminuir. De forma adicional, una liberación prolongada más duradera del agente activo puede facilitarse mediante una profundidad D_1 mayor. Un diámetro D_2 de depósito cilíndrico 70 puede presentar un intervalo de 10 % a 95 %, de 20 % a 80 %, de 30 % a 70 % o de 40 % a 60 % de ancho W_1 .

[0055] La fig. 3B ilustra un depósito 75 que presenta una forma generalmente cónica. El depósito con forma cónica 75 presenta un extremo abierto 80 y un extremo cerrado 85. El extremo abierto 80 es el extremo que entra en contacto con la superficie de un tejido puesto que el extremo abierto 80 se encuentra en la cara externa al lumen 20. Se muestra que un diámetro D_3 del depósito con forma cónica 75 disminuye desde el extremo cerrado 85 al extremo abierto 80. El diámetro más largo D_3' se encuentra en el extremo cerrado 85 del depósito con forma cónica 75. D_3' puede presentar un intervalo de 10 % a 95 %, de 20 % a 80 %, de 30 % a 70 % o de 40 % a 60 % de ancho W_1 . El diámetro más pequeño D_3'' en el extremo abierto 80 del depósito con forma cónica 75 puede presentar un intervalo de 1 % a 70 %, de 5 % a 70 %, de 15 % a 60 %, de 30 % a 50 % de ancho W_1 . El tamaño reducido de la abertura 80 del depósito con forma cónica 75, comparado con el del depósito con forma cilíndrica 70, puede reducir la tasa a la que se libera el agente antiinflamatorio una vez que se implanta el *stent* en la ubicación de tratamiento deseada. Los depósitos pueden presentar una variedad de formas geométricas, tal como zanjas alargadas (no mostradas).

[0056] En otras formas de realización, al menos una parte del agente antiinflamatorio dentro de la estructura corporal puede mezclarse o dispersarse dentro de la estructura corporal del dispositivo. El agente antiinflamatorio mezclado o dispersado dentro de una estructura corporal biodegradable puede eluirse en un vaso sanguíneo con prácticamente la misma tasa a la que se degrada la estructura corporal. En una forma de realización, el agente antiinflamatorio puede estar incorporado (mezclado o dispersado) dentro de la estructura corporal durante la fabricación del dispositivo. Por ejemplo, el agente puede mezclarse con el polímero en estado fundido antes, durante y/o después del proceso de fabricación, tal como moldeado por inyección o extrusión. Sin embargo, es importante controlar la temperatura de un polímero fundido que contiene el agente durante el proceso de mezcla

con el fin de inhibir o prevenir la degradación del agente activo. La temperatura de un polímero fundido puede controlarse para que esté por debajo de una temperatura de degradación o intervalo de temperaturas de degradación. Algunos agentes tienden a degradarse a temperaturas superiores a aproximadamente 80 °C. Otras pueden tender a degradarse por encima de 100 °C.

5 **[0057]** Las figs.4A-B representan secciones transversales de puntales con agente antiinflamatorio que está por debajo de un revestimiento 105 y 115. El revestimiento 105 y 115 puede incluir un agente antiproliferativo. En la fig. 4A, se deposita en el depósito 70 una composición 100 que es un agente antiinflamatorio puro o un agente antiinflamatorio dispersado dentro de una matriz polimérica. El agente antiinflamatorio se configura para que eluya a través del revestimiento 105 con el fin de tratar las partes inflamadas de los vasos sanguíneos. La fig. 4B representa un agente antiinflamatorio 110 dispersado en el puntal. El agente antiinflamatorio 110 está configurado para eluir a través del revestimiento 115 con el fin de tratar partes inflamadas de los vasos sanguíneos.

15 **[0058]** Un antiinflamatorio puede presentar un perfil de liberación o una combinación de estos que incluya una liberación pulsátil, una liberación rápida o de ráfaga y una liberación prolongada. De forma similar, el fármaco antiproliferativo puede presentar un perfil de liberación o una combinación de estos que incluya una liberación pulsátil, una liberación rápida o de ráfaga y una liberación prolongada desde el *stent*. En algunas formas de realización, la combinación puede liberarse de forma simultánea o al menos durante el periodo de tratamiento con fármacos existe al menos parte de solapamiento entre la liberación de los fármacos. En algunas formas de realización, el antiinflamatorio puede liberarse completamente antes de la liberación del antiproliferativo o puede liberarse parcialmente con parte de solapamiento o con un solapamiento significativo entre la liberación de ambos fármacos. La "liberación pulsátil" generalmente hace referencia a un perfil de liberación de un fármaco que se caracteriza por un aumento repentino de la tasa de liberación del fármaco. A continuación, el aumento de la tasa de liberación del fármaco desaparecería dentro de un periodo de tiempo. Se puede encontrar una definición más detallada del término en *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Edith Mathiowitz, Ed., Culinary and Hospitality Industry Publications Services.

25 **[0059]** El término "liberación rápida" se emplea en el presente documento en una forma de realización para hacer referencia a un perfil de liberación de un fármaco que se caracteriza por una tasa de liberación en el intervalo entre 15 y 40 µg al día para un *stent* de 18 mm, de 10 µg a 27 µg al día para un *stent* de 13 mm y de 6,7 µg a 17,2 µg al día para un *stent* de 8 mm. Un experto en la técnica puede derivar perfiles equivalentes para *stents* que tengan otros tamaños. En otra forma de realización, el término "liberación rápida" hace referencia a aproximadamente un 20 % de liberación en 24 horas de un fármaco. El término "liberación rápida" se utiliza indistintamente con el término "liberación de ráfaga".

30 **[0060]** El término "liberación prolongada" se emplea en el presente documento para hacer referencia generalmente a un perfil de liberación de un fármaco que puede incluir liberación de tipo cero, descomposición exponencial, liberación con función por etapas u otros perfiles de liberación que se llevan a cabo durante un periodo de tiempo, por ejemplo, que varía desde varios días a varios años. Los términos "liberación de tipo cero", "descomposición exponencial" y "liberación con función por etapas" así como otros perfiles de liberación prolongada son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Edith Mathiowitz, Ed., Culinary and Hospitality Industry Publications Services).

35 **[0061]** En una forma de realización, al menos uno de los agentes antiinflamatorios (p. ej., clobetasol) y el agente antiproliferativo (p. ej., everolimus) se administra mediante un *stent* mientras que el otro se administra mediante otros medios locales de administración o de manera alternativa, el otro se administra de forma sistémica. En otras formas de realización, ambos se administran de forma local mediante medios diferentes al *stent*, o de manera alternativa de forma sistémica. La administración sistémica puede conseguirse por vía oral o parenteral incluyendo de forma intravascular, rectal, intranasal, intrabronquial o transdérmica. Los portadores líquidos que son suspensiones o soluciones estériles pueden inyectarse de manera intramuscular, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa. La administración rectal puede ser en forma de supositorio convencional. Para la administración mediante insuflación o inhalación intranasal o intrabronquial, el fármaco puede formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que puede utilizarse a continuación en forma de aerosol. El fármaco puede administrarse de forma transdérmica mediante el uso de un parche transdérmico y un portador que es inerte al componente activo y compatible mutuamente, no es tóxico para la piel y permite la liberación del fármaco para una absorción sistémica en el torrente sanguíneo mediante la piel. El portador puede adoptar cualquier número de formas tal como cremas, ungüentos, pastas y geles. Las cremas y los ungüentos puede ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas bien del tipo aceite en agua o bien agua en aceite. Las pastas a partir de polvos absorbentes dispersados en petróleo o petróleo hidrofílico con el componente activo también pueden ser adecuadas. Otros dispositivos capaces de liberar el fármaco en el torrente sanguíneo incluyen membranas semipermeables que cubren una reserva que contiene el fármaco, con o sin portador.

55 **[0062]** La administración local puede conseguirse mediante una variedad de técnicas que administran el componente activo en el sitio diana o cerca de él. Los siguientes ejemplos de técnicas de liberación local se

proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden tener carácter limitativo. Entre los ejemplos se incluyen catéteres de liberación local, portadores de sitio específico, implantes, aplicación directa o inyección directa. La liberación local mediante un catéter permite la administración del fármaco directamente al sitio diana.

5 **[0063]** La liberación local mediante portadores de sitio específico se lleva a cabo mediante la fijación del fármaco a un portador que dirigirá o unirá el fármaco a las células diana. Entre los ejemplos de esta técnica de liberación se incluye el uso de portador tal como un ligando proteína, un anticuerpo monoclonal o un enlazador sujeto a una membrana.

10 **[0064]** La liberación local por un implante (distinto a un *stent*) es la colocación de una matriz que porta el fármaco en el sitio. La matriz puede liberar el componente activo mediante, por ejemplo, difusión, degradación, reacción química, activadores de solvente, etc. Un ejemplo de liberación local por un implante puede incluir la inyección directa de vesículas o micropartículas. Estas micropartículas pueden estar compuestas de sustancias tal como proteínas, lípidos, carbohidratos o polímeros sintéticos. Las micropartículas pueden tener el fármaco impregnado en ellas y/o revestido sobre ellas. La aplicación por medio de implantes no está limitada a las rutas descritas anteriormente y un experto en la técnica también puede poner en práctica otras técnicas tal como injertos, microbombas o aplicación de un hidrogel o cola de fibrina que contiene el componente activo alrededor del exterior de una región determinada del vaso sanguíneo.

15 **[0065]** La liberación local mediante inyección directa describe la inyección de un portador líquido con el fármaco directamente en el sitio. El portador líquido debería ser inerte al fármaco y compatible mutuamente. El componente puede ser una solución real o suspendida en finas partículas en el portador. Un ejemplo adecuado de un portador inerte incluye una solución salina estéril.

Polímeros biocompatibles y bioabsorbibles

25 **[0066]** En general, los polímeros pueden ser bioestables, bioabsorbibles, biodegradables o bioerosionables. Bioestable hace referencia a polímeros que no son biodegradables. Los términos biodegradable, bioabsorbible y bioerosionable, así como degradado, erosionado y absorbido se utilizan indistintamente y hacen referencia a polímeros que son capaces de erosionarse o absorberse completamente cuando se exponen a fluidos corporales tal como sangre y pueden reabsorberse, absorberse y/o eliminarse por el cuerpo.

30 **[0067]** Los ejemplos representativos de polímeros que pueden utilizarse para fabricar un dispositivo médico implantable, para revestir un dispositivo médico implantable o para proporcionar una partícula de liberación de fármaco con el fármaco antiproliferativo y/o el fármaco antiinflamatorio incluyen, sin carácter limitativo, poli(N-acetilglucosamina) (quitina), quitosano, poli(3-hidroxiclivalerato), poli(láctico-co-glicólido), poli(3-hidroxiobutirato), poli(4-hidroxiobutirato), poli(3-hidroxiobutirato-co-3-hidroxiclivalerato), poliortoéster, polianhídrido, ácido poliglicólico, poliglicólido, ácido poli-L-láctico, poli(L-láctido), ácido poli-D,L-láctico, poli(D,L-láctido), poli(L-láctido-co-D,L-láctido), poli(caprolactona), poli(L-láctido-co-caprolactona), poli(D,L-láctido-co-caprolactona), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), amida de poliéster, ácido poliglicólico-co-carbonato de trimetileno, co-poli(éter-ésteres) (p. ej., PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (tal como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliéster, poliolefina, copolímeros de etileno-alfaolefina y poliisobutileno, copolímeros y polímeros acrílicos distintos a poliacrilatos, polímeros de haluro de vinilo y copolímeros (tal como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (tal como éter metilpolivinílico), haluros de polivinilideno (tal como cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo (tal como poliestireno), éteres de polivinilo (tal como acetato de polivinilo), copolímeros acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, poliamidas (tal como Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimididas, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, butirato acetato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa. Ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser especialmente adecuados para utilizarse en las formas de realización de la fabricación de dispositivos médicos implantables en el presente documento incluyen copolímero de etileno alcohol vinílico (comúnmente conocido por el nombre genérico EVOH o por el nombre comercial EVAL), poli(metacrilato de butilo), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno) (p. ej., SOLEF 21508, comercializado por Solvay Solexis PVDF, Thorofare, NJ), fluoruro de polivinilideno (también conocido como KYNAR, comercializado por ATOFINA Chemicals, Philadelphia, PA), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, acetato de polivinilo, copolímeros tribloque de estireno-isobutileno-estireno y polietilenglicol.

Método para revestir un dispositivo

55 **[0068]** El revestimiento descrito en el presente documento puede formarse mediante revestimiento por pulverización y cualquier otro proceso de revestimiento disponible en la técnica. Generalmente, el revestimiento supone disolver o suspender la composición o uno o más componentes de la misma, en un solvente o mezcla de solventes para formar una solución, suspensión o dispersión de la composición o uno o más componentes de la misma, aplicar la solución o suspensión a un dispositivo implantable y eliminar el solvente o mezcla de solventes para formar un revestimiento o una capa de revestimiento. Las suspensiones o dispersiones de la composición

descritas en el presente documento pueden aparecer en forma de látex o emulsión de micropartículas con un tamaño entre 1 nanómetro y 100 micrones, preferiblemente entre 1 nanómetro y 10 micrones. Se puede aplicar un tratamiento de presión y/o calor a cualquiera de las etapas implicadas en el proceso. Además, si se considera conveniente, el revestimiento descrito en el presente documento puede estar sujeto a un tratamiento de presión y/o calor adicional. Algunos procesos de ejemplo adicionales para revestir un dispositivo implantable que pueda utilizarse se describe en, por ejemplo, Lambert TL, *et al. Circulation*, 1994, 90: 1003-1011; Hwang CW, *et al. Circulation*, 2001; 104: 600-605; Van der Giessen WJ, *et al. Circulation*, 1996; 94: 1690-1697; Lincoff AM, *et al. J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 808-816; Grube E. *et al, J American College Cardiology Meeting*, Marzo 6 2002, ACCIS2002, poster 1174-15; Grube E, *et al, Circulation*, 2003, 107: 1, 38-42; Bullesfeld L, *et al. Z Kardiol*, 2003, 92: 10, 825-832; and Tanabe K, *et al. Circulation*, 2003, 107: 4, 559-64.

[0069] El término "solvente" se emplea en el presente documento para referirse a una sustancia líquida o composición que es compatible con el polímero y es capaz de disolver o suspender la composición polimérica o uno o más componentes de la misma con una concentración deseada. Entre los ejemplos representativos de solventes se incluye cloroformo, acetona, agua (solución salina tamponada), dimetilsulfóxido (DMSO), monometil éter de glicol propilénico (PM), alcohol isopropílico (IPA), alcohol n-propílico, metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), acetamida dimetílica (DMAC), benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, heptano, octano, nonano, decano, decalina, acetato etílico, acetato butílico, acetato isobutílico, acetato isopropílico, butanol, alcohol diacetónico, alcohol benzílico, 2-butanona, ciclohexanona, dioxano, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, tetracloroetano, clorobenceno, 1,1 1-tricloroetano, 1,1 2-tricloroetano, formamida, hexafluoroisopropanol, 1,1 1-trifluoroetanol y hexametilsforamida y una combinación de estos.

[0070] Entre los ejemplos de dispositivos implantables se incluyen *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles de balón, injertos por *stent* e injertos (p. ej., injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos y cables endocárdicos (p. ej., FINELINE y ENDOTAK, disponibles en Guidant Corporation, Santa Clara, CA). La estructura subyacente del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. El dispositivo puede estar hecho de un material metálico o una aleación tal como, sin carácter limitativo, aleación cobalto cromo (ELGILLOY), acero inoxidable (316L), acero inoxidable con alto contenido de nitrógeno, p. ej., BIODUR 108, aleación de cobalto cromo L-605, "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tántalo, aleación de níquel-titanio, aleación de platino-iridio, oro, magnesio o combinaciones de estas. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para las aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co., Jenkintown, PA. "MP35N" consiste en un 35 % cobalto, 35 % níquel, 20 % cromo y 10 % molibdeno. "MP20N" consiste en un 50 % cobalto, 20 % níquel, 20 % cromo y 10 % molibdeno. Los dispositivos hechos de polímeros bioabsorbibles o bioestables también podrían utilizarse con las formas de realización de la presente invención. En una forma de realización, el dispositivo implantable es un *stent*, que puede ser *stents* degradables, *stents* bioduraderos, *stents* con depósitos y *stents* metálicos tal como *stents* hechos a partir de acero inoxidable o nitinol. Los *stents* puede ser expandibles de balón o autoexpandibles.

Método de uso

[0071] De acuerdo con las formas de realización de la invención, un revestimiento de las diferentes formas de realización descritas puede formarse sobre un dispositivo implantable o prótesis, p. ej., un *stent*. Para revestimientos que incluyen uno o más agentes activos, el agente será retenido sobre el dispositivo médico tal como un *stent* durante la liberación y expansión del dispositivo, y liberado a una tasa deseada y durante una duración de tiempo predeterminada en el sitio del implante. Preferiblemente, el dispositivo médico es un *stent*. Un *stent* con el revestimiento descrito anteriormente es útil para una variedad de procedimientos médicos, entre los que se incluyen, a modo de ejemplo, el tratamiento de obstrucciones provocadas por tumores en el conducto biliar, esófago, tráquea/bronquios y otras vías biológicas. Un *stent* con el revestimiento descrito anteriormente es especialmente útil para tratar regiones ocluidas de los vasos sanguíneos debido a una migración inadecuada o anormal y a la proliferación de las células del músculo liso, trombosis y reestenosis. Los *stents* pueden colocarse en una amplia variedad de vasos sanguíneos, tanto arterias como venas. Entre los ejemplos representativos de sitios se incluyen la arteria ilíaca, renal y coronaria.

[0072] Para la implantación de un *stent*, se lleva a cabo en primer lugar un angiograma con el fin de determinar la posición adecuada para la terapia con *stent*. Un angiograma se consigue normalmente mediante la inyección de un agente de contraste radiopaco a través de un catéter insertado en una arteria o vena cuando se realiza una radiografía. A continuación, se avanza una guía por la lesión o sitio propuesto de tratamiento. Por encima de la guía se pasa un catéter de liberación que permite que se inserte en la vía un *stent* con su configuración plegada. El catéter de liberación se inserta bien de forma percutánea o bien mediante cirugía en la arteria femoral, arteria braquial, vena femoral o vena braquial y se avanza hacia el vaso sanguíneo adecuado dirigiendo el catéter por el sistema vascular bajo la guía fluoroscópica. Un *stent* con el revestimiento descrito anteriormente puede expandirse a continuación en el área de tratamiento deseada. Se puede utilizar un angiograma tras la inserción para confirmar la posición adecuada.

[0073] El dispositivo implantable que comprende un revestimiento descrito en el presente documento puede utilizarse para tratar un animal con una afección o trastorno que requiera un tratamiento. Dicho animal puede ser tratado mediante, por ejemplo, el implante de un dispositivo descrito en el presente documento en el animal. Preferiblemente, el animal es un ser humano. Entre los trastornos o afecciones de ejemplo que pueden tratarse mediante el método descrito en el presente documento se incluyen, sin carácter limitativo, trombosis, colesterol alto, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión crónica total, claudicación, proliferación anastomótica para injertos artificiales y venosos, obstrucción del conducto biliar, obstrucción de la uretra, obstrucción por tumor, reestenosis y progresión de aterosclerosis en subconjuntos de pacientes que incluyen diabéticos de tipo I, diabéticos de tipo II, síndrome metabólico y síndrome X, lesiones vulnerables que incluyen aquellas con lesiones fibroateromatosas de la capa fina, infecciones sistémicas que incluyen gingivitis, heliobacteria y citomegalovirus y combinaciones de estos.

EJEMPLOS

[0074] Las formas de realización de la presente invención se ilustrarán mediante los siguientes ejemplos detallados a continuación. Todos los parámetros y datos no han de interpretarse para que limiten de forma indebida el alcance de las formas de realización de la invención.

Ejemplo 1. Estudio de implante porcino

[0075] Descrito en el presente ejemplo se encuentra un estudio de implante porcino de 28 días que comparaba la dosis de 200 µg/cm² Lemans con un *stent* de liberación de clobetasol únicamente, un *stent* de everolimus únicamente y un *stent* de liberación de fármaco de la combinación everolimus-clobetasol. El estudio se llevó a cabo utilizando tres *stents* de liberación de fármacos diferentes, Arm 1, Arm 2 y Arm 3. Arm 1 es un *stent* Lemans (un *stent* comercializado por Guidant basado en PVDF-co-HFP) que incluía 105 µg de everolimus y se utilizó como control. Arm 2 se cargó con 185 µg de clobetasol únicamente, sin everolimus. Arm 3 se cargó con 105 µg de everolimus y 80 µg de clobetasol.

[0076] Los Arm 1, Arm 2 y Arm 3 se implantaron en un modelo estirado en exceso un 30 % . Un modelo estirado en exceso hace referencia a la técnica de expansión excesiva de las arterias de los animales hasta un 30 % (utilizando el *stent* y un balón) sobre su diámetro natural de forma que es más probable que el *stent* provoque daño y por tanto una mayor reestenosis. A veces esto ayuda a diferenciar entre la eficacia de diferentes sistemas de *stent*.

[0077] Se implantaron nueve muestras de cada *stent* Arm, una por cada arteria coronaria. Se recopilaron los datos de liberación de 24 h en suero porcino. Se recopilaron los datos del día 3, 7 y 28 de la liberación *in vivo* (de las arterias mamarias), así como la angioplastia coronaria cuantitativa de 28 días (QCA), histología y morfometría.

[0078] En este estudio, se utilizaron los *stents* Vision Small de 12 mm (comercializados por Guidant). Todas las soluciones de fármacos se pulverizaron en un 2 % Solef™ en una formulación acetona/ciclohexanona. Todos los *stents* presentaban un cebador PBMA 100 µg. La tabla 1 muestra el diseño de revestimiento de los *stents* utilizados en el presente estudio.

Tabla 1. Diseño de revestimiento

	Fármaco (D)	Polímero (P)	D:P	% Fármaco	Diana Everolimus (µg)	Diana Clobetasol (µg)	Diana Sólido (µg)
Arm 1	Everolimus	Solef™	1:3	25,0	105	-	420
Arm 2	Clobetasol	Solef™	1:4.2	19,2	-	185	962
Arm 3	Ever y Clob	Solef™	1:3,49	22,2	105	80	833

[0079] Los datos de la tasa de liberación se muestran en la tabla 2. Tal y como puede verse a partir de la tabla 2, un revestimiento basado en Solef™ es capaz de una liberación simultánea tanto de everolimus como de clobetasol.

Tabla 2. Datos de tasa de liberación

Arm	Día 3 <i>in vivo</i> % Liberación Clobetazol (n=2)	Día 7 <i>in vivo</i> % Liberación Clobetazol (n=3)	Día 28 <i>in vivo</i> % Liberación Clobetazol (n=4)	24 h <i>in vitro</i> % Liberación Clobetazol en PS (n=3)	Día 3 <i>in vivo</i> % Liberación Everolimus (n=2)	Día 7 <i>in vivo</i> % Liberación Everolimus (n=3)	Día 28 <i>in vivo</i> % Liberación Everolimus (n=4)	24 h <i>in vitro</i> % Liberación Everolimus en PS (n=3)
1 - Everolimus					37,6 %	49,3 %	66,7 %	30,0 %
2 - Clobetazol	32,5 %	43,1 %	60,6 %	26,7 %				
3 - Everolimus + Clobetazol	40,9 %	50,2 %	71,9 %	30,1 %	35,1 %	43,6 %	60,4 %	24,8 %

[0080] Los resultados de la QCA de 28 días se muestran en la fig. 5, los datos de la histología de 28 días se encuentran la fig. 6 y los datos de la morfometría de 28 días se muestran en la fig. 7 y se resumen en la tabla 3 a continuación.

- 5 **[0081]** El área neointimal es la cantidad total de neointima medida mediante una sección transversal del vaso sanguíneo. Esta es prácticamente el área dentro de la Lámina Elástica Interna (IEL pos sus siglas en inglés) menos el área total de lumen del vaso sanguíneo. La neointima se refiere al nuevo crecimiento intimal que se forma después de la colocación del *stent* que reside entre la IEL y el lumen del vaso sanguíneo. El grosor neointimal es la distancia media entre la IEL y el lumen. Se trata prácticamente del grosor medio de la nueva íntima que crece dentro del *stent* tras su implantación.
- 10 **[0082]** La calificación del daño es un sistema de calificación estandarizado que califica la cantidad de daño creado en el vaso sanguíneo por la implantación del *stent*. Actualmente, empleamos un intervalo de 0 a 4 donde 0 significa ningún daño y 4 es el daño más alto. Existen criterios cuantitativos y cualitativos específicos para asignar una calificación determinada a un vaso sanguíneo.

Tabla 3. Datos de la morfometría de 28 días de la fig. 7

	MEDIA					DESVIACIÓN ESTÁNDAR					
	Área media (mm ²)	Área neointimal (mm ²)	% estenosis	Grosor neointimal (mm)	Calificación Daño		Área media (mm ²)	Área neointimal (mm ²)	% estenosis	Grosor neointimal (mm)	Calificación Daño
Everolimus	1,21	1,81	27,83	0,28	1,83	Everolimus	0,23	0,72	13,18	0,11	0,23
Ciobetasol	1,09	1,73	24,86	0,29	1,79	Ciobetasol	0,18	1,57	23,27	0,23	0,22
Ciobetasol/ Everolimus	0,97	0,82	12,39	0,14	1,62	Ciobetasol/ Everolimus	0,18	0,39	7,54	0,04	0,29

[0083] Los valores p de una prueba t de los datos de la fig. 7 se resumen en la tabla 4.

[0084] Una "prueba t" devuelve la probabilidad asociada a una prueba t de Student que determina si dos muestras pueden venir de las mismas dos poblaciones subyacentes que presentan la misma media. El valor obtenido a partir de la prueba, "p", es la probabilidad de que los dos grupos de datos provienen de la misma población. Los valores p inferiores o iguales a 0,10 o 0,05 se consideran generalmente significativos (Zar, JH. *Biostatistical Analysis*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall Inc, 1974. pp 101-108).

Tabla 4. Los valores p de una prueba t de los datos de la fig. 7

Comparación Arm		Área media	Área neointimal	% estenosis	Grosor neointimal	Calificación daño
EVER	COMB	0,05	0,01	0,02	0,01	0,18
EVER	CLOB	0,29	0,90	0,77	0,93	0,78
COMB	CLOB	0,24	0,18	0,22	0,14	0,25

Ejemplo 2. Estudio de implante porcino

[0085] Descrito en el presente ejemplo se encuentra un estudio de implante porcino de 28 días que comparaba un *stent* de everolimus únicamente, un *stent* de liberación de fármaco de la combinación everolimus-clobetasol y un *stent* de clobetasol únicamente. Los fármacos se dispersaron en una matriz polimérica Solef, comercializada por Solvay Solexis PVDF, Thorofare, NJ. El estudio se llevó a cabo utilizando tres *stents* de liberación de fármacos diferentes Arm 1, Arm 2 y Arm 3. Arm 1 es un *stent* Lemans (un *stent* comercializado por Guidant basado en PVDF-co-HFP) que incluía 64 µg de everolimus con una relación de fármaco-polímero de 1:4,9 que se utilizó como control. Arm 2 se cargó con 64 µg de everolimus y 32 µg de clobetasol con una relación de fármaco-polímero de 1:4. Arm 3 se cargó con 32 µg de clobetasol únicamente con una relación de fármaco 1:4 sin everolimus. La tabla 5 muestra el diseño de revestimiento de los *stents* utilizados en el presente estudio.

[0086] Los *stents* Arm 1, Arm 2 y Arm 3 se implantaron en un modelo estirado en exceso un 30 % . Se implantaron nueve muestras de cada *stent* Arm, una por cada arteria coronaria. Se recopilaron los datos de liberación de 24 h en suero porcino. Se recopilaron los datos del día 3, 7 y 28 de la liberación *in vivo* (de las arterias mamarias), así como la angioplastia coronaria cuantitativa de 28 días (QCA), histología y morfometría. Se recogió la QCA de 28 días, histología y morfometría de las arterias coronarias.

[0087] En este estudio, se utilizaron los *stents* Vision Small de 12 mm (comercializados por Guidant). Todas las soluciones de fármacos se pulverizaron en un 2 % Solef™ en una formulación acetona/ciclohexanona. Todos los *stents* presentaban un cebador PBMA 100 µg.

Tabla 5. Diseño de revestimiento

	Fármaco (D)	Polímero (P)	D:P	% Fármaco	Diana Everolimus (µg)	Diana Clobetasol (µg)	Diana Sólido (µg)
Arm 1	Everolimus	Solef™	1:4,9	17,0	64	-	375
Arm 2	Clobetasol	Solef™	1:4.	20,0	64	32	480
Arm 3	Ever y Clob	Solef™	1:9.	10,0	-	32	320

[0088] Los datos de la tasa de liberación se muestran en la tabla 6. Tal y como puede verse a partir de la tabla 6, un revestimiento basado en Solef™ es capaz de una liberación simultánea tanto de everolimus como de clobetasol.

Tabla 6. Datos de tasa de liberación

Arm	24 h <i>in vitro</i>	Día 1 <i>in vivo</i>	Día 3 <i>in vivo</i>	Día 7 <i>in vivo</i>	Día 28 <i>in vivo</i>	24 h <i>in vitro</i>	Día 1 <i>in vivo</i>	Día 3 <i>in vivo</i>	Día 7 <i>in vivo</i>	Día 28 <i>in vivo</i>
	% Liberación Clobetasol en PS (n=3)	% Liberación Clobetasol (n=4)	% Liberación Clobetasol (n=4)	% Liberación Clobetasol (n=4)	% Liberación Clobetasol (n=3)	% Liberación Everolimus en PS (n=3)	% Liberación Everolimus (n=2)	% Liberación Everolimus (n=3)	% Liberación Everolimus (n=4)	% Liberación Everolimus en PS (n=3)
1 - Everolimus	---	---	---	---	---	30,4 %	33,1 %	45,6 %	62,2 %	82,9 %
2 - Everolimus + Clobetasol	35,1 %	33,9 %	45,8 %	55,4 %	81,2 %	28,4 %	31,9 %	40,0 %	48,3 %	71,1 %
3 - Clobetasol	34,2 %	40,9 %	48,0 %	60,5 %	85,0 %	---	---	---	---	---

[0089] Los resultados de los datos de morfometría de 28 días se muestran en la figura 8 y se resumen en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7. Datos de la morfometría de 28 días de la fig. 8

	MEDIA					DESVIACIÓN ESTÁNDAR				
	Área media (mm ²)	Área neointimal (mm ²)	Estenosis	Grosor neointimal (mm)	Calificación Daño	Área media (mm ²)	Área neointimal (mm ²)	% estenosis	Grosor (mm)	Calificación Daño
Ever 64 µg	1,22	2,30	30,38	0,34	1,64	0,26	2,06	25,32	0,33	0,59
Ev/Cl 64/32 µg	0,92	1,10	14,99	0,23	1,07	0,26	0,34	4,93	0,19	0,29
Clob 32 µg	1,21	3,26	43,04	0,46	1,47	0,12	1,54	22,13	0,23	0,30

[0090] Los valores p de una prueba t de los datos de la fig. 8 se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Los valores p de una prueba t de los datos de la figura 8

5

Comparación Arm		Área neointimal (mm ²)	% estenosis	Grosor neointimal (mm)	Calificación daño
Ever	Comb	0,15	0,13	0,41	0,03
Ever	Clob	0,36	0,37	0,46	0,49
Comb	Clob	0,03	0,05	0,09	0,04

10

[0091] Clobetasol no es tóxico incluso con las concentraciones más altas analizado normalmente en un cultivo celular (10^{-6} M) La fig. 9 representa un análisis de proliferación que muestra una inhibición dependiente de la dosis de la proliferación del músculo liso vascular y un valor bajo EC50 de 3×10^{-11} M. La eficacia del fármaco es 25 %.

15

[0092] Un análisis de proliferación es un análisis de cultivo celular en el que las células del músculo liso están expuestas a diferentes concentraciones de un fármaco determinado. El eje y es una medición del número total de hebras de ADN o núcleos celulares. Si las células se dividen (proliferan), la cantidad de ADN aumenta. EC50 es la concentración del fármaco que provoca la mitad del efecto total. Por ejemplo, si la mayor cantidad de la reducción de la proliferación una reducción del 60 % en comparación con la ausencia de fármaco, entonces el EC50 es la concentración del fármaco que provoca una reducción del 30 % en la proliferación. La eficacia se refiere a la efectividad del fármaco a la hora de impedir la proliferación de células del músculo liso.

20

[0093] La fig. 10 representa un análisis de proliferación únicamente con Everolimus, que muestra también una inhibición de la proliferación del músculo liso vascular. La eficacia del fármaco es del 62 %.

25

[0094] La fig. 11 representa los resultados de un análisis de proliferación con relaciones de everolimus y clobetasol que varían. La fig. 11 ilustra un gráfico de la eficacia de la inhibición de la proliferación del músculo liso vascular frente al logaritmo de la relación everolimus-clobetasol. La parte redondeada de la curva en la fig. 11 muestra que everolimus y clobetasol presentan un efecto sinérgico que tiene como resultado una mayor eficacia dentro de un intervalo de la relación de los dos fármacos.

Reivindicaciones

1. Un sistema de liberación de fármacos que comprende:
 - (a) una cantidad eficaz de everolimus y
 - (b) una cantidad eficaz de clobetasol,
 en el que la combinación de (a) y (b) está destinada a utilizarse en el tratamiento o prevención de un trastorno vascular.
2. Sistema de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizarse en dicha reivindicación, en el que el sistema de liberación de fármacos comprende además una estructura corporal de un dispositivo médico implantable, en el que el clobetasol se encuentra dentro de la estructura corporal del dispositivo médico implantable.
3. Sistema de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, en el que el sistema es un *stent*.
4. Sistema de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, en el que el sistema es un polímero o un revestimiento polimérico.
5. Uso de (a) everolimus y (b) clobetasol, en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento o prevención de reestenosis de un vaso sanguíneo o placa vulnerable de un vaso sanguíneo.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que, en dicho tratamiento o prevención de reestenosis de un vaso sanguíneo o placa vulnerable de un vaso sanguíneo, everolimus y clobetasol se liberan de forma simultánea.
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que, en dicho tratamiento o prevención de reestenosis de un vaso sanguíneo o placa vulnerable de un vaso sanguíneo, clobetasol se libera de forma completa o parcial antes de la liberación de dicho everolimus.
8. Una combinación que comprende (a) everolimus) y (b) clobetasol para utilizarse en un método para tratar y prevenir reestenosis de un vaso sanguíneo o placa vulnerable de un vaso sanguíneo.
9. Combinación de acuerdo con la reivindicación 8, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, en la que el clobetasol se encuentra dentro de una estructura corporal de un dispositivo médico implantable.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho everolimus está destinado a liberarse mediante un *stent* y el clobetasol se va a liberar mediante medios locales distintos a un *stent* o mediante medios sistémicos.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la combinación de los fármacos (a) y (b) se utiliza para la administración mediante un *stent* de liberación de fármacos.
12. Sistema de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, en el que el trastorno es reestenosis, placa vulnerable y/o progresión de aterosclerosis en subconjuntos de pacientes que incluyen diabéticos de tipo I y diabéticos de tipo II.
13. Sistema de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 2, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, que comprende además un revestimiento en la estructura corporal, revestimiento que comprende al menos parte del everolimus.
14. Sistema de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 13, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, en el que el revestimiento es bioabsorbible.
15. Sistema de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 2, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, que comprende además al menos un depósito en al menos una parte de una superficie de la estructura corporal, depósito que comprende al menos parte del clobetasol.
16. Sistema de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 15, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, en el que el clobetasol dentro del depósito se mezcla o se dispersa dentro de una

matriz de polímeros.

- 5
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho tratamiento o prevención de reestenosis o placa vulnerable de un vaso sanguíneo comprende la administración de una cantidad eficaz de dicho everolimus y el hecho de permitir que el clobetasol se eluya en un vaso sanguíneo dentro de una estructura corporal de un dispositivo médico implantable.
- 10
18. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 8, para utilizarse según se ha definido en dicha reivindicación, en la que dicho método para tratar o prevenir reestenosis o placa vulnerable de un vaso sanguíneo comprende la administración de una cantidad eficaz de dicho everolimus y el hecho de permitir que dicho clobetasol se eluya en un vaso sanguíneo dentro de una estructura corporal de un dispositivo médico implantable.
19. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el dispositivo es un *stent*.
20. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la estructura corporal es bioabsorbible.
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la estructura corporal es polimérica.
- 15
22. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que al menos una parte del everolimus se administra mediante elución a partir de un revestimiento en la estructura corporal del dispositivo.
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que al menos una parte del everolimus se administra mediante medios locales o medios sistémicos.
24. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que al menos una parte del clobetasol se eluye de al menos un depósito sobre al menos una parte de una superficie de la estructura corporal.
- 20
25. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que al menos una parte del clobetasol se mezcla o se dispersa dentro de la estructura corporal.
26. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que al menos una parte del clobetasol se eluye a través de un revestimiento que comprende al menos una parte del everolimus.
- 25
27. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la estructura corporal es biodegradable y en el que al menos una parte del clobetasol se eluye de la estructura corporal y elimina la inflamación de un vaso sanguíneo durante toda la degradación de la estructura corporal o la mayoría de ella.

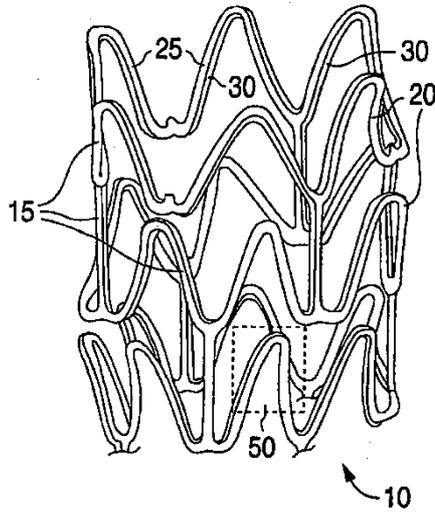


Figura 1

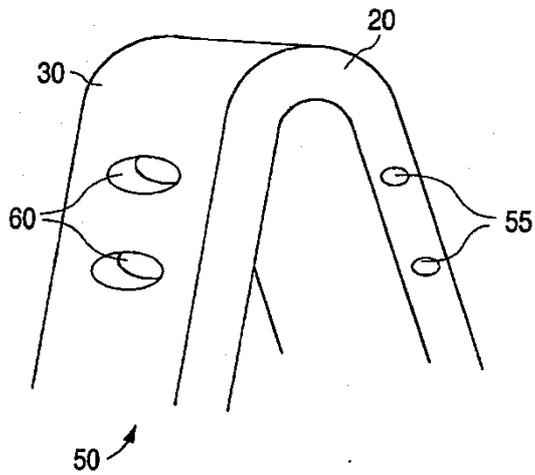


Figura 2

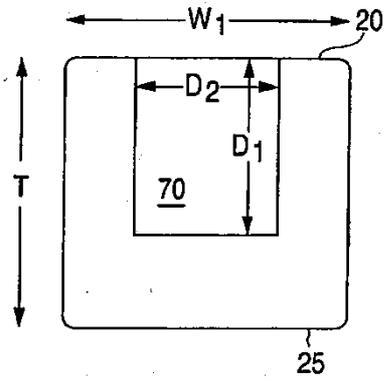


Figura 3A

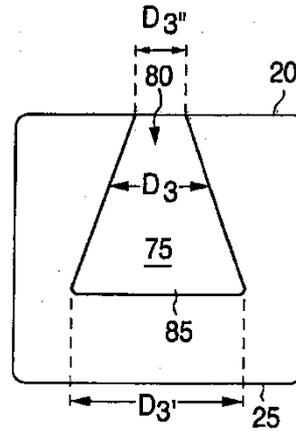


Figura 3B

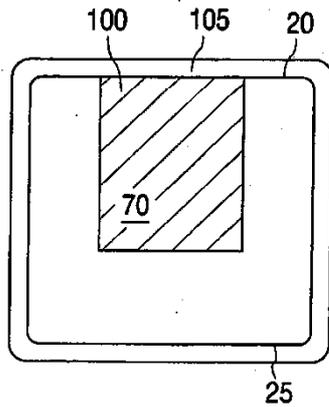


Figura 4A

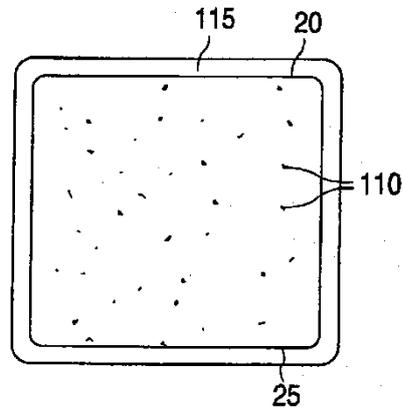


Figura 4B

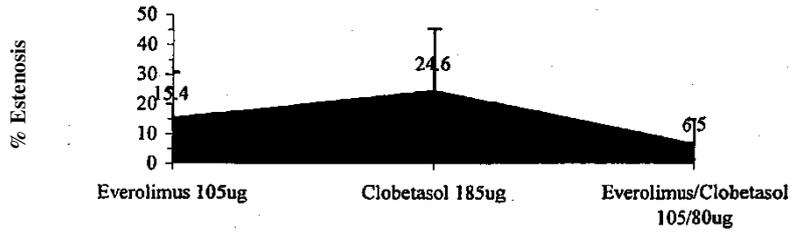


Figura 5

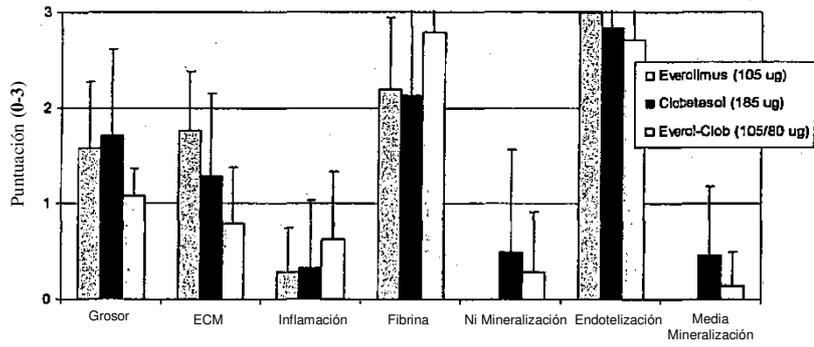


Figura 6

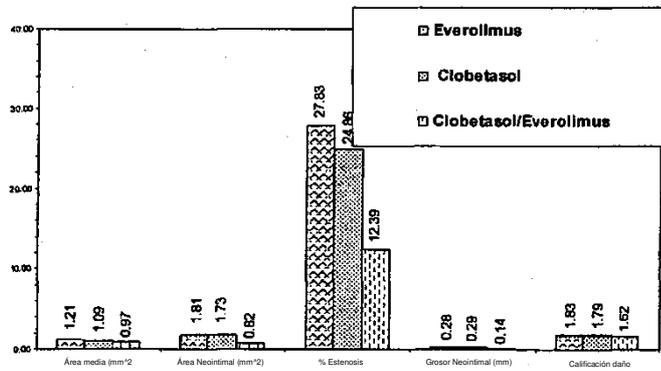


Figura 7

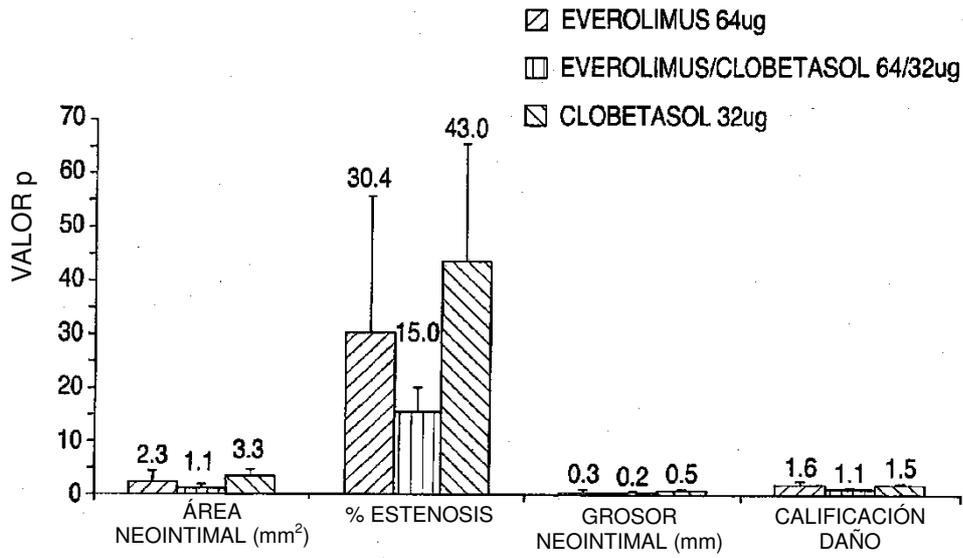


Figura 8

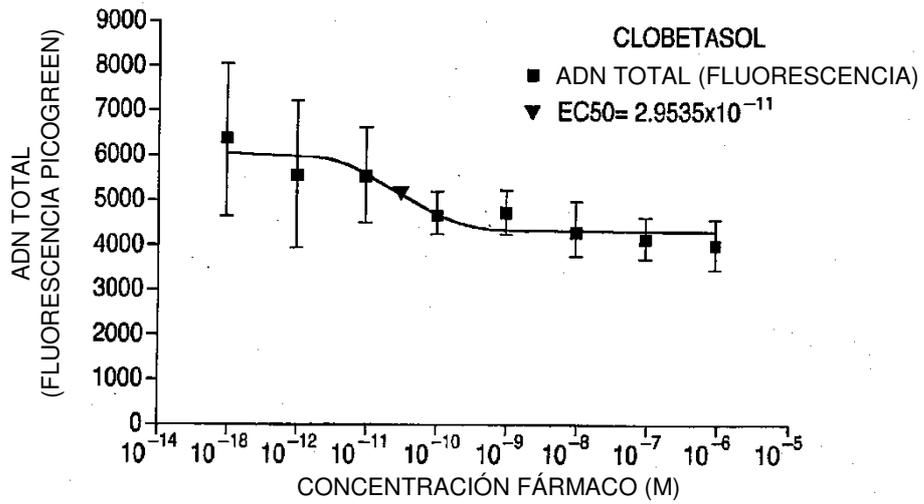


Figura 9

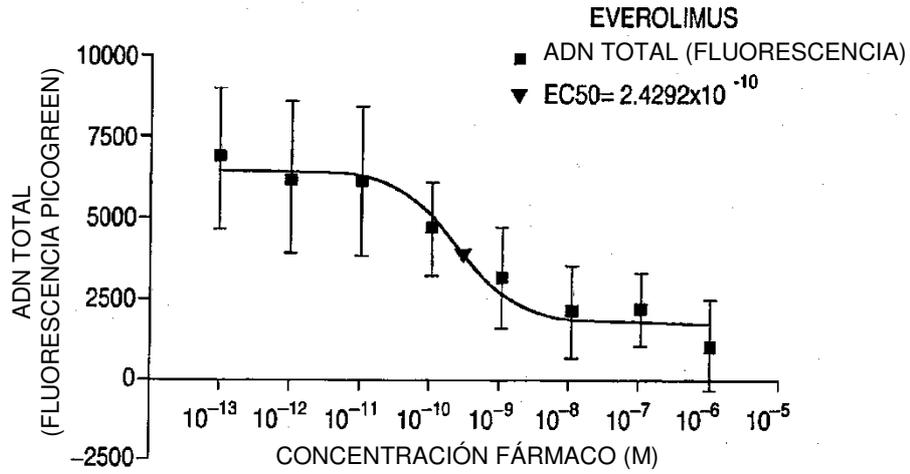


Figura 10

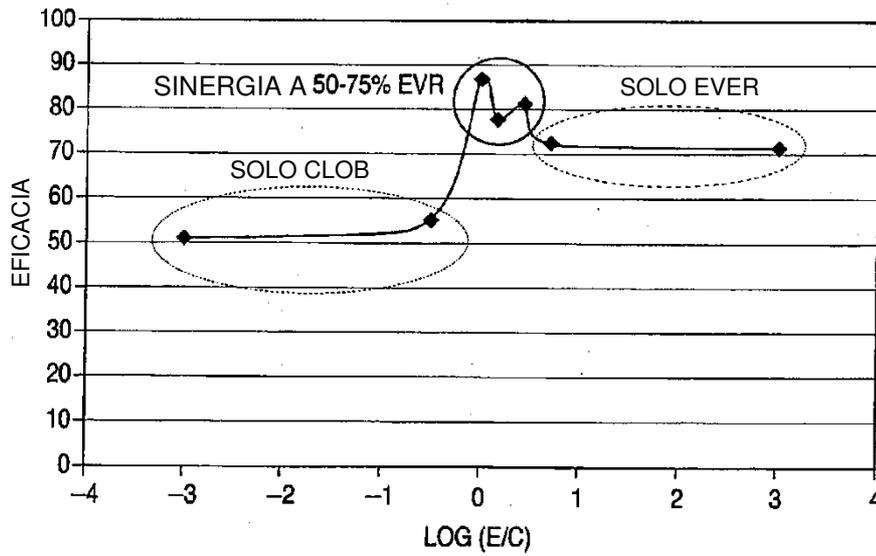


Figura 11