

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 934**

51 Int. Cl.:

A61F 2/82 (2013.01)

A61F 2/91 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2005** **E 10006773 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015** **EP 2229919**

54 Título: **Fármaco antirreestenótico para ser usado en un método con un stent biorreabsorbible con depósitos**

30 Prioridad:

08.04.2004 US 822063

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

30.04.2015

73 Titular/es:

**INNOVATIONAL HOLDINGS, LLC (100.0%)
1 Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933 , US**

72 Inventor/es:

**SHANLEY, JOHN F.;
LITVACK, FRANK;
PARKER, THEODORE L. y
DIAZ, STEPHEN H.**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 534 934 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

Fármaco antirreestenótico para ser usado en un método con un stent biorreabsorbible con depósitos

5 **Antecedentes de la Invención**

10 [0001] Las defunciones relacionadas con las arterias coronarias son en su mayoría causadas por lesiones ateroscleróticas que limitan u obstruyen el flujo de sangre coronaria al tejido cardíaco. Para hacer frente a la enfermedad de las arterias coronarias, los médicos a menudo recurren a la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) o al injerto de bypass de las arterias coronarias (CABG). La PTCA es un procedimiento en el cual un pequeño catéter de balón se pasa por una arteria coronaria estrechada y luego se expande para reabrir la arteria. La principal ventaja de la angioplastia es la de que los pacientes en los que es exitoso el procedimiento no necesitan someterse al más invasivo procedimiento quirúrgico del injerto de bypass de arteria coronaria. Una importante dificultad que se tiene con la PTCA es el problema del cierre del vaso postangioplastia, tanto inmediatamente después de la PTCA (reoclusión aguda) como a largo plazo (reestenosis).

20 [0002] Los stents coronarios se usan típicamente en combinación con PTCA para reducir la reoclusión de la arteria. Los stents son introducidos por vía percutánea y transportados transluminalmente hasta quedar posicionados en una ubicación deseada. Estos dispositivos son entonces expandidos ya sea mecánicamente, tal como por medio de la expansión de un mandril o balón posicionado dentro del dispositivo, o bien se expanden por sí mismos mediante la liberación de energía almacenada al ser activados dentro del cuerpo. Una vez expandidos dentro del lumen, estos dispositivos, llamados stents, quedan encapsulados dentro del tejido corporal y permanecen ahí como implante permanente.

25 [0003] La reestenosis es una complicación importante que puede surgir a continuación de intervenciones vasculares tales como la angioplastia y la implantación de stents. Definida en términos sencillos, la reestenosis es un proceso de curación de una herida que reduce el diámetro del lumen del vaso mediante deposición de matriz extracelular, hiperplasia neointimal y proliferación celular del músculo liso vascular, y que puede finalmente redundar en un reestrechamiento o incluso en una reoclusión del lumen. A pesar de la introducción de técnicas quirúrgicas, dispositivos y agentes farmacéuticos mejorados, sigue registrándose un porcentaje de reestenosis global situado dentro de la gama de porcentajes que va desde un 25% hasta un 50% dentro de un periodo de tiempo de seis a doce meses tras un procedimiento de angioplastia. Para tratar esta condición, frecuentemente se requieren adicionales procedimientos de revascularización, viéndose con ello incrementado el trauma y el riesgo para el paciente.

35 [0004] Mientras que los exactos mecanismos de reestenosis están aún siendo determinados, ciertos agentes han demostrado reducir la reestenosis en los humanos. Un ejemplo de un agente del que se ha demostrado que reduce la reestenosis al ser aportado desde un stent es el paclitaxel, que es un compuesto perfectamente conocido que es comúnmente usado en el tratamiento de tumores cancerosos. Sin embargo, los stents que están actualmente disponibles y en desarrollo para el aporte de agentes antirreestenóticos usan recubrimientos superficiales con efectos secundarios y perfiles de liberación del agente subóptimos. En un ejemplo, más del 90% del agente total cargado en el stent es retenido permanentemente en el stent y nunca es aportado al tejido.

45 [0005] Hay dos tipos de stents que están siendo utilizados en la actualidad: los stents permanentes y los stents biorreabsorbibles. Un stent permanente está destinado a mantenerse en un lumen corporal por espacio de una indeterminada cantidad de tiempo. Los stents permanentes están típicamente diseñados para proporcionar soporte a largo plazo a los tejidos parietales del lumen dañados o traumatizados. Hay numerosas aplicaciones convencionales para stents permanentes, entre las que se incluyen las aplicaciones cardiovasculares, periféricas, urológicas, gastrointestinales y ginecológicas.

50 [0006] Los stents biorreabsorbibles pueden ventajosamente ser eliminados de los lúmenes corporales tras un predeterminado y clínicamente apropiado periodo de tiempo, tal como por ejemplo después de haberse curado los tejidos traumatizados del lumen y cuando un stent ya no siga siendo necesario para mantener la patencia del lumen.

55 [0007] Es sabido que los stents metálicos pueden quedar incrustados, encapsulados, endotelializados o integrados en el tejido corporal. Los stents metálicos posiblemente podrían ocasionar irritación de los tejidos circundantes en un lumen debido al hecho de que los metales son típicamente mucho más duros y rígidos que los tejidos circundantes en un lumen, lo cual puede redundar en una desadaptación anatómica o fisiológica, dañando con ello el tejido o provocando indeseadas respuestas biológicas.

60 [0008] Es conocida la técnica de usar materiales bioabsorbibles y biorreabsorbibles para fabricar stents. Los materiales bioabsorbibles o biorreabsorbibles convencionales de los cuales se hacen los stents son seleccionados para reabsorberse o degradarse a lo largo del tiempo, eliminando con ello la necesidad de posteriores procedimientos quirúrgicos para quitar el stent del lumen corporal si surgen problemas. Sin embargo, la formación de un stent bioabsorbible con un fármaco dentro del stent es difícil porque los procesos de termoconformación que son necesarios

para la formación del stent bioabsorbible a menudo no son tolerados por el fármaco. Además, como se ha expuesto anteriormente, los recubrimientos superficiales sobre los stents bioabsorbibles, como los recubrimientos sobre stents metálicos permanentes, difícilmente logran controlar la liberación del fármaco debido a las limitaciones de un recubrimiento superficial.

[0009] Es además conocida por la US 2002/0007209 A1 la técnica de usar un fármaco antirreestenótico en un método para la reducción de la reestenosis previendo un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco con una dosificación del fármaco antirreestenótico en una matriz polímera biorreabsorbible dispuesta dentro de una pluralidad de aberturas previstas en el stent.

Breve Exposición de la Invención

[0010] La presente invención se refiere a un fármaco antirreestenótico destinado a ser usado en un método para reducir la reestenosis con un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco que comprende un stent expansible en sustancia cilíndrico hecho a base de un material biorreabsorbible y una pluralidad de depósitos formados en el stent y que contienen una matriz de agente beneficioso que comprende un polímero biorreabsorbible y un fármaco, dispuesta dentro de una pluralidad de aberturas previstas en el stent sin recubrir una superficie exterior del stent con el fármaco antirreestenótico, en donde el material biorreabsorbible del stent se degrada más lentamente que la matriz polímera biorreabsorbible y la matriz polímera biorreabsorbible está dispuesta en la pluralidad de aberturas de forma tal que no modifica la biorreabsorción del stent.

[0011] Un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco incluye un stent expansible y en sustancia cilíndrico hecho a base de una pluralidad de montantes de un material biorreabsorbible, una pluralidad de aberturas formadas en los montantes del stent, y una matriz de agente beneficioso cargada dentro de la pluralidad de aberturas, comprendiendo la matriz de agente beneficioso un fármaco de material de matriz biorreabsorbible.

[0012] Un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco incluye un cuerpo de stent expansible en sustancia cilíndrico hecho a base de un material biorreabsorbible y una pluralidad de aberturas formadas en el cuerpo del stent y que contienen una matriz de agente beneficioso que comprende un polímero biorreabsorbible y un fármaco, en donde el material biorreabsorbible del cuerpo del stent es un material distinto del polímero biorreabsorbible de la matriz de agente beneficioso.

[0013] Según la presente publicación, un método para reducir la reestenosis con un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco incluye los pasos de prever un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco que tiene una dosificación de fármaco antirreestenótico dispuesta dentro de una pluralidad de aberturas previstas en el stent sin recubrir una superficie exterior del stent con el fármaco antirreestenótico, implantar el stent dentro de una arteria de un paciente, y aportar el fármaco antirreestenótico del stent a la arteria a una mínima velocidad de liberación de un 1 por ciento de la dosificación total del fármaco en el stent por día a lo largo de un todo un periodo de administración desde el punto en el tiempo de implantación del stent hasta el punto en el tiempo en el que prácticamente todo el fármaco ha sido liberado desde el stent.

[0014] Adicionalmente según la presente publicación, un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco incluye un stent expansible en sustancia cilíndrico hecho a base de un material biorreabsorbible, una pluralidad de aberturas formadas en el stent, y una matriz de agente beneficioso cargada dentro de la pluralidad de aberturas, comprendiendo la matriz de agente beneficioso un fármaco. La matriz de agente beneficioso está dispuesta de forma tal que la matriz de agente beneficioso no impide el acceso de fluido de un ambiente que rodea al stent al material del stent biorreabsorbible.

Breve Descripción de los Dibujos

[0015] Se describe a continuación más detalladamente la invención haciendo referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales los elementos iguales llevan los mismos números de referencia, y en donde:

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un ejemplo de un stent según la presente publicación.

La FIG. 2 es una vista lateral de una parte del stent de la FIG. 1.

La FIG. 3 es una vista lateral de una parte de otro ejemplo de un stent tejido hecho a base de filamentos.

La FIG. 4 es una vista lateral de una parte de otro ejemplo de un stent que tiene la configuración de una malla.

La FIG. 5 es una vista lateral en sección de un ejemplo de una abertura prevista en un stent que muestra una matriz con un agente terapéutico y una capa de barrera.

La FIG. 6 es una vista lateral en sección de otro ejemplo de una abertura prevista en un stent que muestra una matriz con dos agentes terapéuticos.

Descripción Detallada

[0016] Un stent biodegradable o biorreabsorbible de aporte de fármaco como el ilustrado en las FIGS. 1-4 de la presente publicación incluye un stent expansible en sustancia cilíndrico hecho a base de un material biorreabsorbible y

una pluralidad de depósitos formados en el stent y que contienen una matriz de agente beneficioso. El material del stent biorreabsorbible puede ser una aleación metálica biorreabsorbible, un polímero biorreabsorbible, un material compuesto biorreabsorbible o un material similar que tenga una integridad estructural suficiente como para soportar un lumen, tal como el lumen de un vaso sanguíneo, por espacio de un predeterminado periodo de tiempo. Los depósitos que contienen la matriz de agente beneficioso permiten el aporte del agente beneficioso, tal como un fármaco antirreestenótico, por espacio de un periodo de administración que es en general igual a o menor que un espacio de tiempo durante el cual el stent biorreabsorbible es retenido en el lumen. La matriz de agente beneficioso puede incluir uno o varios polímeros biorreabsorbibles u otros materiales de matriz biorreabsorbibles en combinación con uno o varios fármacos o agentes terapéuticos.

[0017] Las siguientes expresiones que aquí se usan tendrán los significados siguientes:

Las expresiones “fármaco” y “agente terapéutico” se usan de manera intercambiable para hacer referencia a cualquier sustancia terapéuticamente activa que sea aportada a un ser viviente para producir un efecto deseado, habitualmente beneficioso.

La expresión “agente beneficioso” en el sentido en el que aquí se la usa está destinada a tener su interpretación más amplia posible y se usa para incluir a cualquier fármaco o agente terapéutico, así como a agentes inactivos tales como capas de barrera, capas de soporte, capas terapéuticas o capas protectoras.

Las expresiones “matriz” o “matriz biocompatible” se usan de manera intercambiable para hacer referencia a un medio o material que, al ser implantado en un sujeto, no provoca una respuesta perjudicial suficiente como para redundar en el rechazo de la matriz. La matriz puede contener o rodear a un agente terapéutico, y/o modular la liberación del agente terapéutico al interior del cuerpo. Una matriz es también un medio que puede simplemente proporcionar soporte, integridad estructural o barreras estructurales. La matriz puede ser polimérica, no polimérica, hidrofóbica, hidrofílica, lipofílica, anfifílica, cristalina y de naturalezas similares.

La expresión “biorreabsorbible” se refiere a un material como los aquí definidos que puede ser descompuesto por procesos químicos o físicos tras interacción con un ambiente fisiológico. El material biorreabsorbible puede erosionarse o disolverse. Un material biorreabsorbible sirve para desempeñar en el cuerpo una función temporal tal como la de soportar un lumen o la de efectuar un aporte de fármaco, y es luego degradado o descompuestos en componentes que son metabolizables o excretables a lo largo de un periodo de tiempo que va desde minutos hasta años, y que es preferiblemente de menos de un año, manteniendo al mismo tiempo la integridad estructural requerida dentro de ese mismo periodo.

La expresión “aberturas” incluye tanto a las aberturas pasantes como a los entrantes.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a la característica de ser atóxico para un huésped o paciente y adecuado para mantener la estabilidad de un agente terapéutico y permitir el aporte del agente terapéutico al tejido o a las células diana.

La expresión “polímero” se refiere a moléculas formadas a partir de la unión química de dos o más unidades que se repiten, que son los así llamados monómeros. En consecuencia, pueden estar incluidos dentro de la expresión “polímero”, por ejemplo, los miembros del grupo que consta de dímeros, trímeros y oligómeros. El polímero puede ser sintético, puede darse de manera natural, o bien puede ser semisintético. De manera preferida, la expresión “polímero” se refiere a moléculas que típicamente tienen un peso molecular M_w de más de aproximadamente 3.000 y preferiblemente de poco más o menos 10.000 y un M_w de menos de aproximadamente 10 millones, preferiblemente de menos de aproximadamente un millón, y con más preferencia de menos de aproximadamente 200.000. Los ejemplos de polímeros incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ésteres de poli- α -hidroxiácido tales como ácido poliláctico (PLLA o DLPLA), ácido poliglicólico, ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), ácido poliláctico-co-caprolactona; polímeros de poli(bloque-óxido de etileno-bloque-lactida-co-glicolida) (PEO-bloque-PLGA y PEO-bloque-PLGA-bloque-PEO); polietilenglicol y óxido de polietileno, poli(bloque-óxido de etileno-bloque-óxido de propileno-bloque-óxido de etileno); polivinilpirrolidona; poliortoésteres; polisacáridos y derivados de polisacáridos tales como ácido polihialurónico, poli(glucosa), ácido polialgínico, quitina, quitosano, derivados de quitosano, celulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, ciclodextrinas y ciclodextrinas sustituidas, tales como sulfobutiléteres de beta-ciclodextrina; polipéptidos y proteínas, tales como polilisina, ácido poliglutámico, albúmina; polianhídridos; polihidroxialcanoatos tales como polihidroxivalerato y polihidroxibutirato, y compuestos similares.

La expresión “primariamente” con respecto a un aporte direccional se refiere a una cantidad de más de aproximadamente un 50% de la cantidad total de agente terapéutico suministrada a un vaso sanguíneo.

La expresión “reestenosis” se refiere al reestrechamiento de una arteria a continuación de un procedimiento de angioplastia que puede incluir estenosis a continuación de una implantación de stent.

La expresión “perfil de liberación prácticamente lineal” se refiere a un perfil de liberación definido por un gráfico del fármaco acumulativo liberado referido al tiempo durante el cual tiene lugar la liberación en el cual el ajuste de mínimos cuadráticos lineales de un gráfico del perfil de liberación de este tipo tiene un valor del coeficiente de correlación r^2 de más de 0,92 para puntos temporales de datos después del primer día de aporte.

[0018] La FIG. 1 ilustra un ejemplo de un dispositivo médico implantable realizado en forma de un stent biodegradable o biorreabsorbible 10. La FIG. 2 es una vista aplanada ampliada de una parte del stent de la FIG. 1 que ilustra un ejemplo de una estructura de stent que incluye montantes 12 interconectados por medio de charnelas dúctiles 20. Los montantes 12 incluyen aberturas 14 que pueden ser aberturas indeformables que contengan un agente terapéutico. En la Patente U.S. N° 6.562.065 se muestra un ejemplo de una estructura de stent que tiene aberturas indeformables.

- 5 **[0019]** El stent biorreabsorbible 100 puede estar hecho de una aleación metálica biorreabsorbible o de un polímero biorreabsorbible. Las aleaciones metálicas biorreabsorbibles que son útiles para stents incluyen a los miembros del grupo que consta de aleaciones de cinc-titanio y aleaciones de magnesio, tales como aleaciones de litio-magnesio, sodio-magnesio y magnesio que contienen metales de las tierras raras. Están descritos en la Patente U.S. Nº 6.287.332 algunos ejemplos de aleaciones metálicas biorreabsorbibles. Los stents de aleaciones metálicas biorreabsorbibles pueden hacerse con la configuración que se ilustra en las FIGS. 1 y 2 mediante corte con láser. Al cortar stents de estas aleaciones, puede desearse una atmósfera inerte para minimizar la oxidación de la aleación durante el corte, en cuyo caso puede aplicarse durante el corte una corriente de gas helio u otra atmósfera inerte. Se usan aleaciones de magnesio en la industria aeronáutica, y los sistemas de procesamiento que se usan para la industria aeronáutica pueden también ser usados para formar los stents. Las aleaciones metálicas biorreabsorbibles proporcionan la necesaria resistencia estructural que se requiere para el stent, si bien es difícil incorporar un fármaco a la aleación metálica biorreabsorbible y es difícil liberar el fármaco si el mismo pudiera ser incorporado.
- 10 **[0020]** Y lo que es más importante: El uso sobre la superficie de la aleación metálica biorreabsorbible de recubrimientos que contengan un fármaco puede interferir en la biodegradación del stent. Por consiguiente, la presente invención que se basa en la idea de prever aberturas en el stent biorreabsorbible y llenar las aberturas con una matriz biorreabsorbible que contenga un fármaco proporciona una solución porque no hay necesidad de un recubrimiento sobre el stent.
- 15 **[0021]** Cuando el stent biorreabsorbible 10 se hace a base de un material polímero biorreabsorbible, pueden presentarse problemas similares al intentar añadir un fármaco al stent incorporando fármaco al polímero o aplicando fármaco como recubrimiento sobre el stent. Por ejemplo, los polímeros biorreabsorbibles que tienen resistencia suficiente como para ser usados como stent pueden no ser capaces de incorporar un fármaco y liberar el fármaco de una manera deseada. Además, los recubrimientos de fármaco requieren que se adhieran bien sin agrietarse o desconcharse durante el aporte y también que liberen el fármaco de una manera deseada. Adicionalmente, los stents de polímero tienden a tener un alto retroceso.
- 20 **[0022]** Otra dificultad para incorporar fármacos a stents de polímero es la de que los métodos para conformar stents de polímeros biorreabsorbibles tienden a ser procesos que se desarrollan a altas temperaturas y no son adecuados para muchos fármacos. En los stents de polímero, así como en las aleaciones metálicas biorreabsorbibles, un recubrimiento puede también interferir en la biorreabsorción del stent.
- 25 **[0023]** El stent biorreabsorbible de la presente solicitud proporciona una solución a estos problemas seleccionando un primer polímero biorreabsorbible para los montantes del stent y previendo en el stent aberturas que contienen una matriz de agente beneficioso. El polímero u otro material de matriz introducido en las aberturas no requiere ninguna de las propiedades estructurales del stent, y también requiere muy poca flexibilidad o adherencia, que son requeridas por un recubrimiento. Así, la selección del material de la matriz puede hacerse sobre la base de la capacidad del material para liberar el fármaco con un deseado perfil de liberación. Con depósitos puede también lograrse un aporte direccional de uno o varios fármacos, lo cual no puede lograrse fácilmente con recubrimientos o con impregnación o con otros métodos.
- 30 **[0024]** Los ejemplos de polímeros biorreabsorbibles que pueden ser usados para los montantes estructurales del stent 10 incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), copolímeros de PLA y PGA, poli-L-lactida (PL-LA), poli-D,L-lactida (PDLA), poli-ε-caprolactona (PCL), y combinaciones de los mismos. La Patente U.S. Nº 4.889.119 describe algunos de los polímeros biorreabsorbibles que son útiles en la presente invención.
- 35 **[0025]** Los ejemplos de polímeros biorreabsorbibles que pueden ser usados para la matriz de polímero/fármaco dentro de los depósitos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ácido poliláctico (PLA); ácido poliglicólico (PGA); copolímeros de PLA y PGA; ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA); poli-L-lactida (PLLA); poli-D,L-lactida (PDLA); poli-ε-caprolactona (PCL); polietilenglicol y óxido de polietileno, poli(bloque-óxido de etileno-bloque-óxido de propileno-bloque-óxido de etileno); polivinilpirrolidona; poliortoésteres, polisacáridos y derivados de polisacáridos tales como ácido polihialurónico, poli(glucosa), ácido polialgínico, quitina, quitosano, derivados de quitosano, celulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, ciclodextrinas y ciclodextrinas sustituidas, tales como sulfobutiléteres de beta-ciclodextrina; polipéptidos y proteínas, tales como polilisina, ácido poliglutámico, albúmina; y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el polímero contenido en el depósito se degrada a una velocidad que redunde en una degradación de la matriz que se produce prácticamente al mismo tiempo que la degradación del propio stent o antes de la misma.
- 40 **[0026]** Los stents de polímeros biorreabsorbibles pueden hacerse por métodos conocidos entre los que se incluyen los procesos de moldeo o de extrusión u otros procesos de termoconformación, el corte por láser y los métodos de fabricación de semiconductores entre los que se incluye la mecanización por microdescarga, o una combinación de estos procesos. El corte por láser de un tubo de polímero para hacer un stent 10 tal como el stent ilustrado en las FIGS. 1 y 2 puede llevarse a cabo con un láser UV, un láser de excímeros u otro láser conocido. El stent ilustrado en las FIGS.
- 45
- 50
- 55
- 60

1 y 2 es tan sólo un ejemplo del tipo de estructura de stent que puede hacerse. Pueden también usarse muchas otras configuraciones de stent entre las que se incluyen las de los stents tejidos y los stents helicoidales, las configuraciones en serpentina, las configuraciones en rombo y las configuraciones en cheurón u otras configuraciones, o las de los stents dentados o enclavables.

5

[0027] Los moldes para hacer stents de polímeros biorreabsorbibles pueden hacerse por una serie de métodos conocidos entre los que se incluyen los miembros del grupo que consta de fotolitografía, deposición metálica sin electrodo (EMD), otros procesos de fabricación de semiconductores, moldes degradables, moldeo a la cera perdida, o métodos similares. Por ejemplo, en un proceso puede crearse un molde de stent por fotolitografía, a partir del molde de stent puede hacerse un molde de caucho silicona, y el molde de caucho puede metalizarse para crear el molde de stent rígido que es útil para moldear los stents de polímero bajo alta presión. El stent 10 puede moldearse formando las aberturas 40 durante el paso de moldeo. Como alternativa, las aberturas 14 pueden hacerse en un paso posterior, tal como por medio de corte con láser.

10

15

[0028] El molde usado para formar el stent puede incluir un mandril o núcleo central y dos o más elementos de molde circundantes amovibles. Los stents moldeados pueden ser quitados del núcleo por uno de varios métodos entre los que se incluyen los de hacerlo mecánicamente quitando los mandriles o alambres, o neumáticamente mediante el paso de aire por debajo de los stents, o a base de hinchar el plástico mediante la aplicación de un líquido tal como un solvente a un material hinchable tal como un polímero reticulado. Como alternativa, el núcleo puede hacerse con una configuración plegable.

20

[0029] A pesar de que las aberturas 14 han sido ilustradas como agujeros pasantes, pueden formarse fácilmente mediante un proceso de moldeo otras aberturas de forma entre las que se incluyen los entrantes, las acanaladuras, los pocillos y las ranuras.

25

[0030] A pesar de que para la estructura del stent y la matriz de polímero/fármaco en las aberturas pueden usarse polímeros biorreabsorbibles similares, estos polímeros son conformados de distintas maneras. El polímero del stent es conformado por medio de un proceso de conformación a alta temperatura, pudiendo requerirse para conformar el stent por ejemplo temperaturas de más de 100 grados C y preferiblemente de más de 120 grados C. Sin embargo, puesto que estas altas temperaturas pueden ocasionar la degradación de la mayoría de fármacos, el polímero de la matriz de polímero/fármaco es conformado mediante un proceso distinto, tal como con el uso de un solvente a una temperatura más baja que es generalmente de menos de 100 grados C, y preferiblemente de menos de aproximadamente 75 grados C. La presente invención separa el paso de conformar la parte estructural del stent del paso de conformar la parte de aporte de fármaco del stent sin requerir un recubrimiento.

30

35

[0031] El material biorreabsorbible de la matriz y cualesquiera otros materiales que deban quedar dentro de los depósitos pueden ser aportados al interior de las aberturas en estado licuado, que puede lograrse ya sea mediante un solvente o bien a una temperatura elevada. Cuando se use un solvente para aportar la solución de matriz al interior de las aberturas, el solvente seleccionado debería ser un solvente que no degrade considerablemente el material biorreabsorbible del stent. Por ejemplo, un stent hecho de PLLA puede conformarse con aberturas que puedan ser llenadas con una solución que comprenda PLGA, DMSO y fármaco. El DMSO no degradará apreciablemente la PLLA del stent y se evaporará para formar la matriz de polímero/fármaco dentro de las aberturas. En otro ejemplo, el polímero del stent puede ser reticulado, recubierto o tratado de otro modo para impedir que el solvente degrade el polímero.

40

45

[0032] En otro ejemplo, un stent hecho de PLGA puede incluir aberturas que se llenan con un polímero hidrofílico (PEO, PVP, dextrina) y un fármaco hidrofílico (insulina) disuelto en agua.

[0033] Los stents de polímero biorreabsorbible y de aleación metálica biorreabsorbible pueden ser expansibles mediante balón o autoexpansibles. Por ejemplo, los stents de polímero autoexpansibles pueden conformarse con una configuración expandida y pueden ser comprimidos para su aporte dentro de un sistema de aporte que constriña al stent. Al ser eliminadas las constricciones del sistema de aporte, el stent recupera su tamaño expandido. En otro ejemplo, un stent de polímero autoexpansible puede ser retenido en un catéter de balón por un mecanismo de estreñimiento rompible o erosionable, tal como un hilo. Tras el aporte del catéter de balón a un deseado sitio de implantación dentro de un lumen, el balón es expandido, rompiendo así el hilo y permitiendo que el stent se expanda para soportar el lumen.

50

55

[0034] La FIG. 3 ilustra un ejemplo alternativo de un stent biorreabsorbible 40 que está tejido a base de un alambre biorreabsorbible. El alambre biorreabsorbible puede ser de cualquiera de las aleaciones metálicas biorreabsorbibles, de los materiales polímeros biorreabsorbibles o de otros materiales biorreabsorbibles anteriormente descritos. En el stent de malla, se forman depósitos en los alambres de la malla antes o después de tejer los alambres para formar la malla. Los depósitos pueden también ser llenados con la matriz de polímero/fármaco antes o después de la tejedur.

60

[0035] En un segundo ejemplo, el stent de malla de alambre biorreabsorbible 40 de la FIG. 3 puede ser tejido y luego comprimido aplicando calor para así transformar la malla en una sola capa de malla con huecos o aberturas con forma

de rombos entre los elementos de la malla. Estos huecos o aberturas son luego llenados con la matriz de aporte del fármaco biorreabsorbible para así formar el stent de aporte de fármaco.

[0036] La FIG. 4 ilustra otro ejemplo de un stent biorreabsorbible 50 que puede ser extrusionado, moldeado o cortado con láser con una estructura de malla. Las aberturas 52 pueden formarse en la estructura de malla del stent 50 ya sea durante el proceso de formar el stent o bien posteriormente. Las aberturas 52 son luego llenadas con la matriz de polímero/fármaco.

La Formación de la Matriz de Agente Beneficioso

[0037] Los stents biorreabsorbibles de la presente invención son configurados para liberar al menos un agente terapéutico desde la matriz contenida en depósitos previstos en el cuerpo del stent implantable. La matriz es formada de forma tal que la distribución del agente en la matriz polimérica así como las capas de barrera, las capas protectoras, las capas de separación y las capas superiores que forman parte de la matriz juntamente controlan la velocidad de elución del agente desde los depósitos.

[0038] En una realización, la matriz es un material polimérico que actúa como un aglutinante o soporte para contener el agente en el stent y/o modular la liberación del agente desde el stent. El fármaco quedará contenido dentro de los depósitos previstos en el stent en una matriz de aporte de fármaco que consta del fármaco y de un material polimérico u otro material y opcionalmente aditivos para regular la liberación del fármaco.

[0039] La matriz que contiene el agente terapéutico puede disponerse en el stent en varias configuraciones, incluso dentro de volúmenes definidos por el stent, tales como aberturas, agujeros, ranuras, acanaladuras o superficies cóncavas, como depósito de agente. Cuando la matriz de agente terapéutico se dispone dentro de aberturas practicadas en la estructura de montantes del stent para formar un depósito, las aberturas pueden ser parcial o completamente llenadas con matriz que contiene el agente terapéutico. Al estar fijada al stent, la matriz de agente beneficioso queda dispuesta de forma tal que no impide el acceso de fluido del ambiente circundante al stent biorreabsorbible ni de otro modo modifica apreciablemente la biorreabsorción del stent.

[0040] La matriz de agente beneficioso dentro de las aberturas puede ser formada por uno de los de una pluralidad de métodos. Un método de este tipo está descrito en la Solicitud de Patente U.S. Nº 10/668.125, presentada el 22 de setiembre de 2003. Según este método la matriz es cargada en el interior de las aberturas formando una solución de polímero, fármaco y solvente y aportando la solución al interior de las aberturas por medio de un dispensador piezoeléctrico en una pluralidad de pasos que forman una pluralidad de capas individuales o entremezcladas con distintas propiedades químicas y/o farmacológicas.

[0041] La FIG. 5 es una vista en sección de un montante del stent 10 y un vaso sanguíneo 100 que ilustra un ejemplo de una abertura pasante 14 dispuesta junto a la pared del vaso con una superficie mural 26 en contacto con la pared del vaso y una superficie luminal 24 opuesta a la superficie mural. La abertura 14 de la FIG. 3 contiene una matriz 40' con un agente terapéutico ilustrado mediante oes en la matriz. El lado luminal 24 de la abertura 14 del stent está provisto de una capa de barrera 30. La capa de barrera 30 se erosiona más lentamente que la matriz 40' que contiene el agente terapéutico, y por consiguiente hace que el agente terapéutico sea aportado primariamente al lado mural 26 del stent. La matriz 40' y el agente terapéutico son dispuestos de una manera programable para lograr la deseada velocidad de liberación y el deseado periodo de administración. Como puede verse en el ejemplo de la FIG. 5, la concentración del agente terapéutico (las oes) es máxima junto a la capa de barrera 30 del stent 10 y mínima en el lado mural 26 del stent. Esta configuración en la cual el fármaco puede disponerse con precisión dentro de la matriz permite que la velocidad de liberación y el periodo de administración sean seleccionados y programados según las necesidades de una aplicación particular. El método por medio del cual el fármaco puede ser dispuesto con precisión dentro de la matriz en las aberturas es un proceso de deposición por pasos y está más ampliamente descrito en la Solicitud de Patente U.S. Nº 10/777.283, presentada el 11 de febrero de 2014.

[0042] La FIG. 6 es una vista en sección de un montante del stent 10 que tiene una abertura 14 en la cual una matriz de polímero/fármaco 60 incluye un primer fármaco ilustrado mediante oes y un segundo fármaco ilustrado mediante triángulos ▽. Los dos fármacos pueden quedar situados en zonas separadas de la matriz o bien entremezclados (como se ilustra) para lograr distintos perfiles de liberación y periodos de administración para los dos fármacos.

[0043] Pueden hacerse muchas otras disposiciones útiles de la matriz y del agente terapéutico para lograr distintas velocidades de liberación, incluyendo una liberación prácticamente lineal, una liberación prácticamente de primer orden, una liberación pulsátil o cualquier otra liberación que se desee. La disposición del polímero y del agente en la matriz también controla el tiempo de liberación o la duración del periodo de administración, que puede ser una liberación de corta duración de 1-24 horas, una liberación de duración moderada de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 días, o una liberación prolongada de una duración de 7 o más días, y preferiblemente de poco más o menos 30 días. Cada una de las zonas de la matriz puede incluir uno o varios agentes en las mismas o en distintas proporciones de una zona

a la siguiente. La matriz puede ser sólida o porosa, o puede estar llenada con otros fármacos o excipientes. Los agentes pueden ser dispuestos homogéneamente o dispuestos heterogéneamente en distintas zonas de la matriz.

5 **[0044]** Cuando un agente antirreestenótico aportado por el método de la invención es paclitaxel, la cantidad total
 aportada (y cargada) es preferiblemente de entre 2 microgramos y 50 microgramos. En una realización preferida, la
 cantidad de paclitaxel aportada será de entre aproximadamente 0,1 microgramos y aproximadamente 15 microgramos
 el primer día, y más preferiblemente de entre poco más o menos 0,3 microgramos y poco más o menos 9 microgramos.
 A continuación del día uno, el paclitaxel será aportado de manera prácticamente lineal a una velocidad de
 10 aproximadamente 0,025 microgramos a aproximadamente 2,5 microgramos por día por espacio de un mínimo de 21
 días, y preferiblemente de poco más o menos 0,2 a poco más o menos 2 microgramos por día. Se contempla que todo
 el paclitaxel habrá sido liberado desde el stent en menos de 60 días. La cantidad total de paclitaxel cargada en el stent y
 liberada al tejido que requiere tratamiento se contempla que esté preferiblemente situada dentro de la gama de
 cantidades que va desde aproximadamente 1,5 microgramos hasta aproximadamente 75 microgramos, y con
 15 preferencia desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 30 microgramos. Las velocidades de liberación
 anteriormente indicadas para el paclitaxel se han dado para un stent estándar de unas dimensiones de 3,0 mm de
 diámetro en estado expandido por 17 mm de longitud. Los stents de otras dimensiones se contempla que contengan
 cargas de fármaco totales en similares proporciones respectivas sobre la base de una similar densidad de carga de
 fármaco o de una similar cantidad de fármaco por unidad de longitud. En un ejemplo, la cantidad de paclitaxel liberada
 por día después del día uno es de aproximadamente 0,0003 a aproximadamente 0,03 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de área superficial de
 20 tejido, y con preferencia de aproximadamente 0,0003 a aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de área superficial de tejido. En
 otro ejemplo, la cantidad de paclitaxel liberada por día después del día uno es de aproximadamente 0,001 a
 aproximadamente 0,2 $\mu\text{g}/\text{mm}$ de longitud del stent por día.

25 **[0045]** Los métodos descritos preferiblemente redundarán en una liberación sostenida de prácticamente todo el fármaco
 cargado en el stent en no más de 180 días, preferiblemente en no más de 60 días, y con la máxima preferencia en no
 más de 35 días.

30 **[0046]** Se contempla que toda la matriz de agente beneficioso será biorreabsorbida en un periodo de tiempo de
 aproximadamente 14 días a aproximadamente un año, y con mayor preferencia en un periodo de tiempo de
 aproximadamente 30 días a aproximadamente 90 días. Se contempla también que la estructura del stent será
 biorreabsorbida en un periodo de tiempo de aproximadamente 20 días a aproximadamente 365 días, y preferiblemente
 de poco más o menos 30 días a poco más o menos 180 días.

35 Agentes Terapéuticos

[0047] La presente invención se refiere al uso de agentes antirreestenóticos entre los que se incluyen los miembros del
 grupo que consta de paclitaxel, rapamicina, cladribina y sus derivados, así como otros agentes citotóxicos o citostáticos
 y agentes estabilizadores microtubulares. La presente publicación puede también ser usada para aportar otros agentes
 en solitario o en combinación con agentes antirreestenóticos. Algunos de los otros agentes aportados ya sea en solitario
 40 o bien en combinación pueden ser aquéllos que reducen el daño tisular tras infarto de miocardio, estabilizan la placa
 vulnerable, promueven la angiogénesis o reducen la respuesta inflamatoria.

45 **[0048]** Otros agentes terapéuticos que se dan a conocer pueden, por ejemplo, tomar la forma de pequeñas moléculas,
 péptidos, lipoproteínas, polipéptidos, polinucleótidos que codifican polipéptidos, lípidos, fármacos-proteína, fármacos de
 conjugado de proteína, enzimas, oligonucleótidos y sus derivados, ribocimas, otro material genético, células,
 oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales, plaquetas, priones, virus, bacterias, células eucarióticas tales
 como células endoteliales, células troncales, inhibidores de la ACE, monocito-macrófagos y células del músculo liso
 vascular. Tales agentes pueden ser usados en solitario o en varias combinaciones de unos con otros. Por ejemplo,
 50 pueden usarse antiinflamatorios en combinación con antiproliferativos para mitigar la reacción del tejido al
 antiproliferativo. El agente terapéutico puede también ser una prodroga que sea metabolizada para convertirse en el
 fármaco deseado al ser administrada a un huésped. Además, los agentes terapéuticos pueden ser puestos previamente
 en forma de microcápsulas, microesferas, microburbujas, liposomas, niosomas, emulsiones, dispersiones o formas
 similares antes de ser incorporados a la matriz. Los agentes terapéuticos pueden también ser isótopos radiactivos o
 55 agentes activados por alguna otra forma de energía tal como la luz o la energía ultrasónica, o por otras moléculas
 circulantes que pueden ser administradas sistémicamente.

60 **[0049]** Los ejemplos de clases de agentes terapéuticos incluyen a los miembros del grupo que consta de
 antiproliferativos, antitrombinas (es decir, trombolíticos), inmunosupresores, agentes antilípidos, agentes
 antiinflamatorios, antineoplásicos incluyendo a los antimetabolitos, antiplaquetas, agentes angiogénicos, agentes
 antiangiogénicos, vitaminas, antimitóticos, inhibidores de las metaloproteinasas, dadores de NO, estimuladores de la
 liberación de óxido nítrico, agentes antiesclerosantes, agentes vasoactivos, factores de crecimiento endotelial, beta
 bloqueadores, AZ bloqueadores, hormonas, estatinas, factores de crecimiento de insulina, antioxidantes, agentes
 estabilizadores de membrana, antagonistas del calcio (es decir, antagonistas de los canales del calcio), retinoides,
 sustancias antimacrófagos, antilinfocitos, inhibidores de las ciclooxigenasas, agentes inmunomoduladores, inhibidores

- de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), antileucocitos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y derivados, sensibilizadores celulares a la insulina, prostaglandinas y derivados, compuestos anti-TNF, fármacos para la hipertensión, proteína quinasas, oligonucleótidos antisentido, cardioprotectores, inhibidores de las peptidasas (incremento del metabolismo glicolítico), agonistas de los receptores de endotelina, antagonistas de la interleuquina-6, antirreestenóticos y otros compuestos varios.
- 5
- [0050]** Los antiproliferativos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de sirolimus, paclitaxel, actinomicina D, rapamicina y ciclosporina.
- 10
- [0051]** Las antitrombinas incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de heparina, plasminógeno, α_2 -antiplasmina, estreptoquinasa, bivalirudina y activador del plasminógeno tisular (t-PA).
- [0052]** Los inmunosupresores incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ciclosporina, rapamicina y tacrolimus (FK-506), sirolimus, everolimus, etoposida y mitoxantrona.
- 15
- [0053]** Los agentes antilípidos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de inhibidores de HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, probucol y derivados de ácido fíbrico (como p. ej. clofibrato, gemfibrocil, gemfibrocil, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato).
- 20
- [0054]** Los agentes antiinflamatorios incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de derivados de ácido salicílico (como p. ej. aspirina, insulina, salicilato sódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalacina y olsalacina), derivados de para-aminofenol (como p. ej. acetaminofeno), ácido indolacético y ácido indenacético (como p. ej. indometacina, sulindaco y etodolaco), ácidos heteroarilacéticos (como p. ej. tolmetina, diclofenaco y quetorolaco), ácidos arilpropiónicos (como p. ej. ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, fenoprofeno y oxaprocina), ácidos antranílicos (como p. ej. ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (como p. ej. piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentatrazona), alcanonas (como p. ej. nabumetona), glucocorticoides (como p. ej. dexametazona, prednisolona y triamcinolona), pifenidona y tranilast.
- 25
- [0055]** Los antineoplásicos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de mostazas de nitrógeno (como p. ej. mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y clorambucil), metilnitrosoureas (como estreptozocina), 2-cloroetilnitrosoureas (como p. ej. carmustina, lomustina, semustina y clorozotocina), ácidos alcanosulfónicos (como busulfan), etileniminas y metilmelaminas (como p. ej. trietilenomelamina, tiotepa y altretamina), triacinas (como p. ej. dacarbacina), análogos de ácido fólico (como p. ej. metotrexato), análogos de pirimidina (5-fluorouracil, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, citosina arabinósido, 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxiciditidina), análogos de purinas (como p. ej. mercaptopurina, tioguanina, azatioprina, adenosina, pentostatina, cladribina y eritrohidroxinoniladenina), fármacos antimetabólicos (como p. ej. vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, epipodofilotoxinas, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina y mitomicina), fenoxodiol, etopósido y complejos de coordinación de platino (como p. ej. cisplatino y carboplatino).
- 30
- [0056]** Los antiplaquetas incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de insulina, dipiridamol, tirofiban, eptifibatida, abciximab y ticlopidina.
- 35
- [0057]** Los agentes angiogénicos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de fosfolípidos, ceramidas, cerebrosidas, lípidos neutros, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, lecitina, esfingosinas, fragmentos de angiotensina, nicotina, tiolésteres de piruvato, ésteres de glicerol-piruvato, ésteres de dihidroxiacetona-piruvato y monobutirina.
- 40
- [0058]** Los agentes antiangiogénicos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de endostatina, angiostatina, fumagilina y ovalicina.
- 45
- [0059]** Las vitaminas incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de vitaminas hidrosolubles (como p. ej. tiamina, ácido nicotínico, piridoxina y ácido ascórbico) y vitaminas liposolubles (como p. ej. retinal, ácido retinoico, retinaldehído, fitonadiona, menaquinona, menadiona y tocoferol alfa).
- 50
- [0060]** Los antimetabólicos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, epipodofilotoxinas, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina y mitomicina.
- 55
- [0061]** Los inhibidores de las metaloproteinasas incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y SmaPI.
- 60

- [0062]** Los dadores de NO incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de L-arginina, nitrito de amilo, trinitrato de glicerilo, nitroprusida sódica, molsidomina, diacenumdiolatos, S-nitrosotioles y derivados de oxatriazol mesoiónico.
- 5 **[0063]** Los estimuladores de la liberación de NO incluyen, sin carácter limitativo, a la adenosina.
- [0064]** Los agentes antiesclerosantes incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de colagenasas y halofuginona.
- 10 **[0065]** Los agentes vasoactivos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de óxido nítrico, adenosina, nitroglicerina, nitroprusida sódica, hidralacina, fentolamina, metoxamina, metaraminol, efedrina, trapadil, dipiridamol, polipéptidos intestinales vasoactivos (VIP), arginina y vasopresina.
- 15 **[0066]** Los factores de crecimientos endotelial incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) incluyendo a los miembros del grupo que consta de VEGF-121 y VEG-165, FGF (Factor de Crecimiento de Fibroblastos), incluyendo a los miembros del grupo que consta de FGF-1 y FGF-2, HGF (Factor de Crecimiento de Hepatocitos) y Ang1 (angiopoyetina 1).
- 20 **[0067]** Los bloqueadores beta incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de propanolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol.
- [0068]** Las hormonas incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de progestina, insulina, los estrógenos y estradioles (como p. ej. estradiol, estradiol valerato, estradiol cipionato, etinilestradiol, mestranol, quínestrol, estrona, estrona sulfato y equilina).
- 25 **[0069]** Las estatinas incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina y fluvastatina.
- 30 **[0070]** Los factores de crecimiento de insulina incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de IGF-1 e IGF-2.
- [0071]** Los antioxidantes incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de vitamina A, carotenoides y vitamina E.
- 35 **[0072]** Los agentes estabilizadores de membrana incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ciertos bloqueadores beta tales como propanolol, acebutolol, labetalol, oxprenolol, pindolol y alprenolol.
- [0073]** Los antagonistas del calcio incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de amlodipina, bepridil, diltiacem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina y verapamil.
- 40 **[0074]** Los reitnoides incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de all-trans-retinol, all-trans-14-hidroxi-retinol, all-trans-retinaldehído, ácido all-trans-retinoico, ácido all-trans-3,4-dideshidrorretinoico, ácido 9-cis-retinoico, 11-cis-retinal, 13-cis-retinal y ácido 13-cis-retinoico.
- 45 **[0075]** Las sustancias antimacrófagos incluyen, sin carácter limitativo, a los dadores de NO.
- [0076]** Los antileucocitos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de 2-CdA, inhibidores de IL-1, anticuerpos monoclonales anti-CD116/CD18, anticuerpos monoclonales para VCAM, anticuerpos monoclonales para ICAM y protoporfirina de cinc.
- 50 **[0077]** Los inhibidores de las ciclooxigenasas incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de inhibidores de la Cox-1 e inhibidores de la Cox-2 (como p. ej. CELEBREX® y VIOXX®).
- 55 **[0078]** Los agentes inmunomoduladores incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de inmunosupresores (véanse los indicados anteriormente) e inmunoestimuladores (como p. ej. levamisol, isoprinosina, interferón alfa e interleuquina-2).
- [0079]** Los inhibidores de la ACE incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de benacepril, captopril, enalapril, fosinopril sodio, lisinopril, quinapril, ramipril y espirapril.
- 60 **[0080]** Los sensibilizadores celulares a la insulina incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de glitazonas, agonistas de P par y metformina.
- [0081]** Los oligonucleótidos antisentido incluyen, sin carácter limitativo, al resten-NG.

[0082] Los cardioprotectores incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de VIP, péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PAC-AP), apoA-I milano, amlodipina, nicorandil, cilostaxona y tienopiridina.

5 **[0083]** Los inhibidores de las peptidasas, incluyen, sin carácter limitativo, al omnipatrilato.

[0084] Los antirreestenóticos incluyen, sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de vincristina, vinblastina, actinomicina, epotilona, paclitaxel y derivados de paclitaxel (como p. ej. docetaxel).

10 **[0085]** Los compuestos varios incluyen, sin carácter limitativo, a la adiponectina.

15 **[0086]** Mientras que la invención ha sido descrita en detalle con referencia a las realizaciones preferidas de la misma, será obvio para un experto en la materia que pueden hacerse varios cambios y modificaciones sin por ello salir fuera de la presente invención como se la expone en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Fármaco antirreestenótico destinado a ser usado en un método para reducir la reestenosis con un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco, comprendiendo el método los pasos de:
- 5 prever un stent biorreabsorbible de aporte de fármaco (10, 40, 50) con una dosificación del fármaco antirreestenótico en una matriz polímera biorreabsorbible (40', 60) dispuesta dentro de una pluralidad de aberturas (14) previstas en el stent sin recubrir una superficie exterior del stent con el fármaco antirreestenótico, en donde el material biorreabsorbible del stent se degrada más lentamente que la matriz polímera biorreabsorbible y la matriz polímera biorreabsorbible está dispuesta en la pluralidad de aberturas de forma tal que no modifica la biorreabsorción del stent; implantar el stent dentro de una arteria de un paciente; y aportar el fármaco antirreestenótico desde la matriz polímera biorreabsorbible dispuesta en la pluralidad de aberturas previstas en el stent, en donde la matriz polímera biorreabsorbible está dispuesta en la pluralidad de aberturas para liberar el fármaco antirreestenótico a la arteria a una mínima velocidad de liberación de un 1 por ciento de la dosificación total del fármaco en el stent por día a lo largo de un todo un periodo de administración desde el punto en el tiempo de la implantación del stent hasta el punto en el tiempo en el que prácticamente todo el fármaco ha sido liberado desde el stent.
- 10
- 15
2. El fármaco de la reivindicación 1, en donde el fármaco antirreestenótico y la matriz polímera biorreabsorbible son aportados a las aberturas mediante el aporte de una solución que contiene el fármaco y matriz polímera en una pluralidad de pasos para crear dentro de las aberturas (14) una matriz que tiene un gradiente de concentración.
- 20

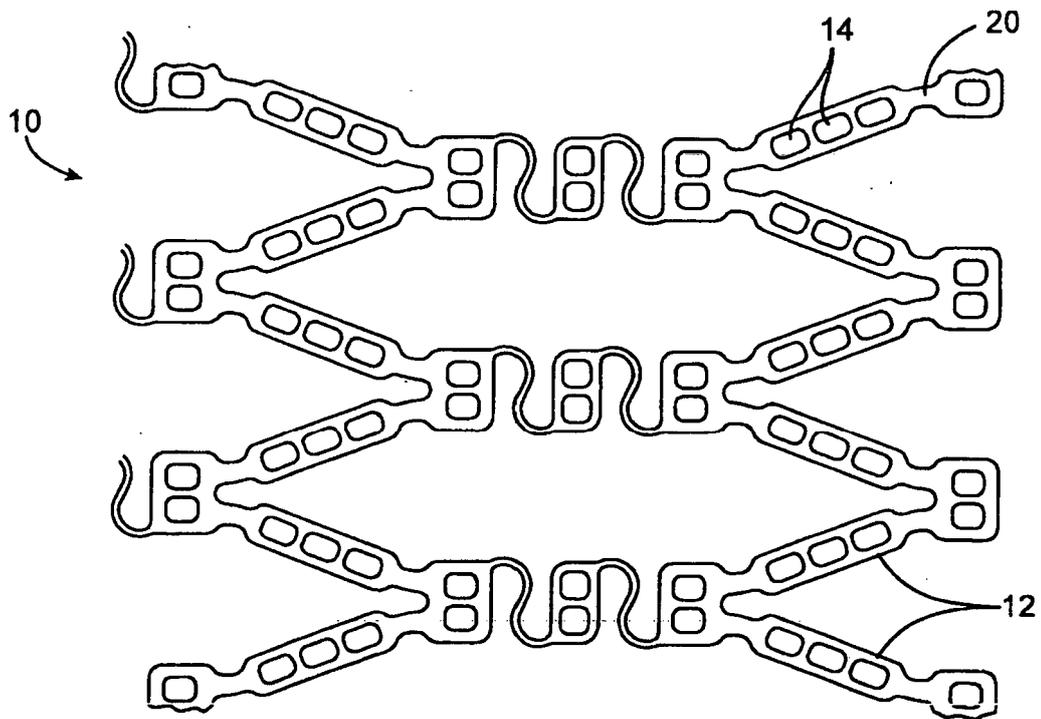
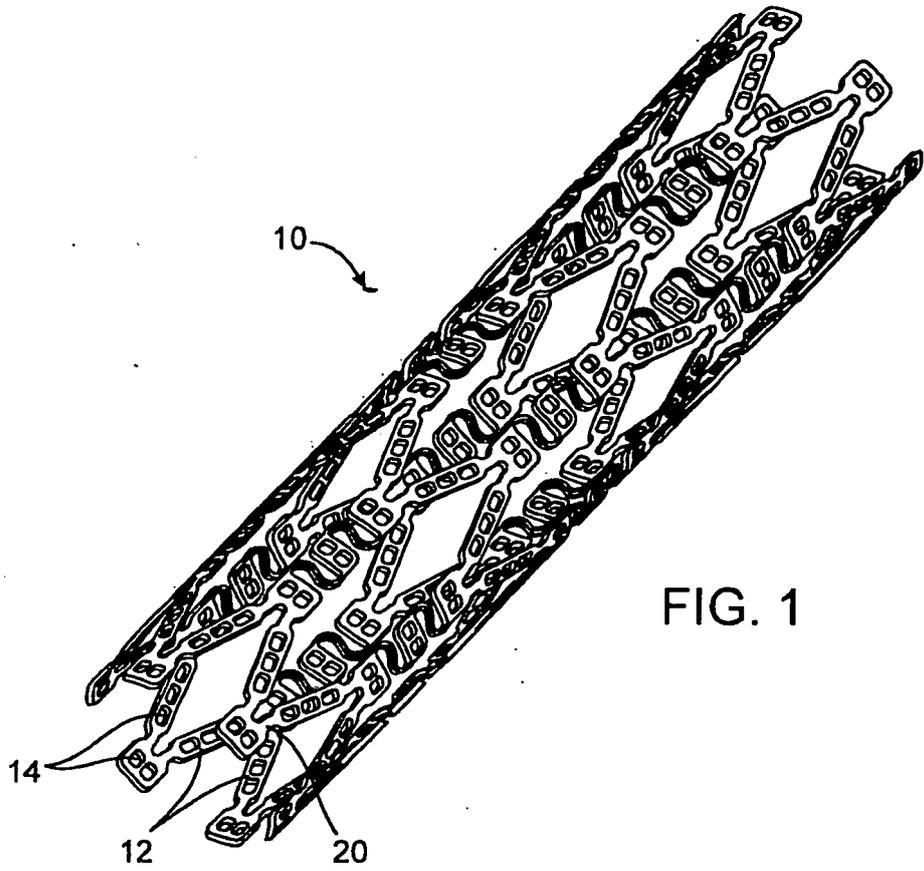


FIG. 2

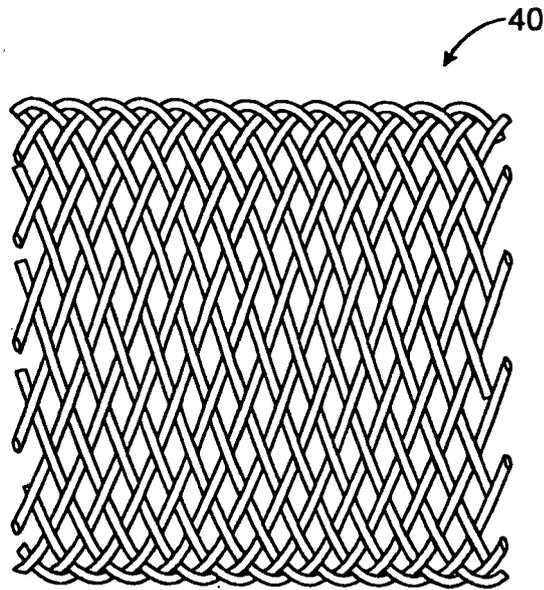


FIG. 3

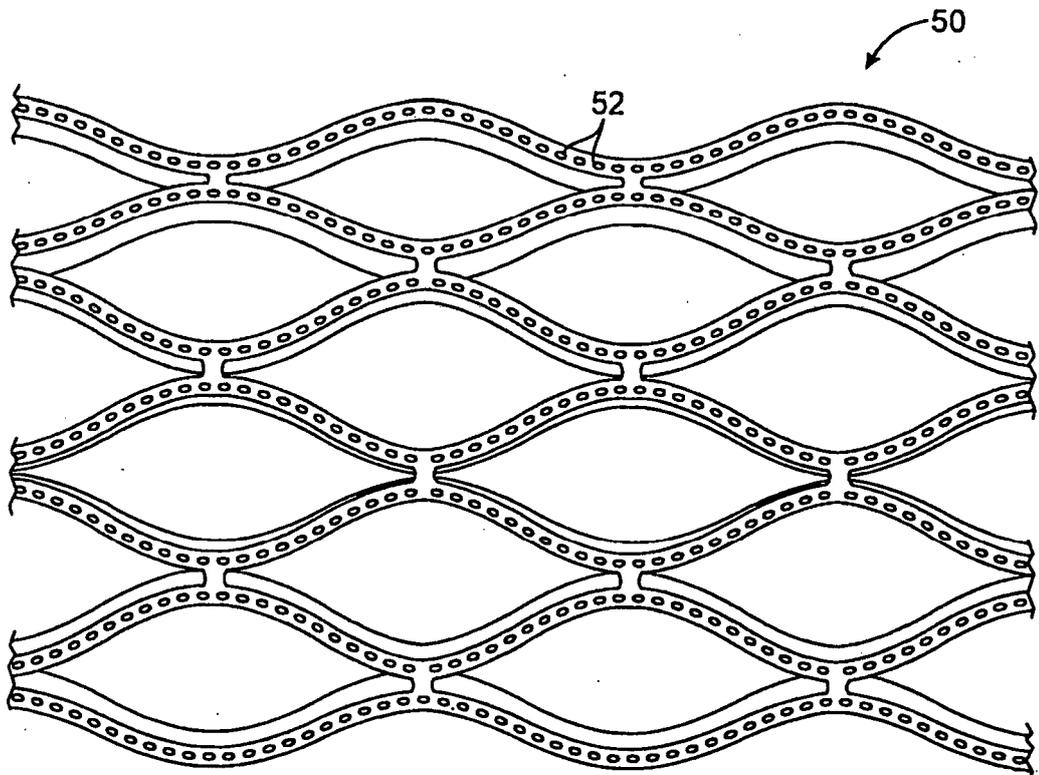


FIG. 4

