

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 780**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/16** (2006.01)  
**A61F 2/07** (2013.01)  
**A61F 2/89** (2013.01)  
**A61F 2/90** (2013.01)  
**C08L 27/18** (2006.01)  
**A61L 31/04** (2006.01)  
**A61F 2/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2006 E 06814208 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 1922025**

54 Título: **Injerto de liberación de fármacos**

30 Prioridad:

**06.09.2005 US 714724 P**

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

**22.06.2016**

73 Titular/es:

**C.R. BARD, INC. (100.0%)  
730 CENTRAL AVENUE  
MURRAY HILL, NJ 07974, US**

72 Inventor/es:

**MCDERMOTT, JOHN D.;  
CASANOVA, ROBERT MICHAEL y  
PATHAK, CHANDRASHEKHAR P**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 574 780 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

Injerto de liberación de fármacos

5 **Antecedentes de la invención**

Los injertos sintéticos se usan de manera rutinaria para restablecer el flujo sanguíneo en pacientes que padecen enfermedades vasculares. Por ejemplo, los injertos protésicos compuestos por politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) se usan comúnmente y han mostrado tasas de permeabilidad favorables, lo que significa que dependiendo de un periodo de tiempo dado, el injerto mantiene una luz abierta para el flujo de sangre a su través. Las tasas de permeabilidad pueden variar dependiendo del sitio de implantación, del diseño del injerto, de la composición química de la superficie del injerto, de la morfología de superficie, de la textura, de la porosidad y del diámetro del injerto.

Diversos estados mecánicos, biológicos y/o químicos pueden dar como resultado el fracaso de injertos poliméricos sintéticos. Una posible causa del fracaso del injerto polimérico sintético puede incluir trombosis e hiperplasia de la íntima en o cerca del sitio anastomótico del injerto. La trombosis puede controlarse tomando terapias de anticoagulación orales o compuestos químicos de modificación de la superficie del injerto. Por otra parte, la hiperplasia de la íntima puede ser difícil de controlar. La hiperplasia de la íntima puede producirse por la proliferación y la migración de células de músculo liso de los medios hacia la íntima del injerto. El crecimiento y la proliferación de las células de músculo liso producen materiales de matriz extracelular que pueden provocar alteración y bloqueo del flujo sanguíneo. Otro crecimiento tisular y la deposición de sustancias sobre los injertos sintéticos también pueden dar como resultado el bloqueo de los injertos sintéticos.

Por tanto, métodos para incorporar fármacos en un dispositivo médico pueden ser particularmente útiles en la implantación de injertos vasculares. Un fármaco integrado en un injerto vascular puede ayudar a mantener la permeabilidad del injerto vascular tras la implantación.

El documento US 2004/0122509 A1 se refiere a una prótesis médica radiopaca en forma de un injerto vascular de ePTFE. En la estructura porosa del material de ePTFE, pueden contenerse agentes terapéuticos, que pueden añadirse a la prótesis mediante la adición de una disolución de fármaco terapéutica a presión.

Los documentos WO 02/055122 A1, WO 02/055121 A1 y EP 0 734 721 A2 son documentos adicionales de la técnica anterior.

35 **Sumario de la invención**

La administración localizada de fármacos desde un dispositivo médico implantado puede utilizarse para proporcionar agentes terapéuticos dirigidos en una región específica del cuerpo del paciente. Por ejemplo, puede(n) usarse fármaco(s) incrustado(s) en un injerto vascular para impedir la oclusión y minimizar el deterioro parcial del flujo sanguíneo en el dispositivo implantado. En la estructura de un dispositivo médico implantable, pueden incorporarse diversos fármacos incluyendo, pero sin limitarse a, una sustancia antiinflamatoria, sustancia anticoagulante, agentes que suprimen el crecimiento celular, etc., y después liberarse en el tejido circundante una vez que el dispositivo médico se ha implantado.

En una variación de incorporación de un fármaco en un dispositivo médico, en la estructura de un dispositivo médico implantable se incorpora un fármaco insoluble en agua como cristales sólidos usando el método según la reivindicación 1. Después, el dispositivo implantable con los cristales sólidos incrustados puede desplegarse en el cuerpo de un paciente. Tras la implantación, el cristal en el dispositivo implantable se disolverá lentamente y se difundirá en el tejido que rodea al dispositivo implantable. En una implementación, al menos una parte del dispositivo implantable incluye una estructura porosa, en la que se pueden incorporar cristales de fármaco. En otra variación, el dispositivo implantable incluye tanto un material polimérico como una aleación metálica. La aleación metálica puede estar configurada con una retícula o armazón para proporcionar el soporte estructural subyacente para el dispositivo implantable.

Un posible método para incorporar un fármaco en un dispositivo médico incluye disolver primero un fármaco insoluble en agua en un disolvente orgánico y después sumergir el dispositivo médico implantable en el disolvente orgánico. Una vez que el disolvente orgánico con el fármaco ha impregnado al menos parte del dispositivo médico, el dispositivo implantable se retira del disolvente orgánico. Se permite que el disolvente orgánico se evapore, dando como resultado cristales de fármaco que se forman dentro de y/o sobre la estructura del dispositivo implantable. Puede implementarse calentamiento, flujo de aire, vacío y otros métodos bien conocidos por un experto en la técnica para facilitar la retirada del disolvente orgánico y/o la formación de los cristales de fármaco.

En un ejemplo, se disuelve un fármaco insoluble en agua en un disolvente orgánico, tal como etanol. Después, se sumerge un injerto de ePTFE dentro de este disolvente orgánico. Una vez que el disolvente orgánico, que lleva el fármaco disuelto, se ha filtrado hacia el interior de al menos una parte de la estructura porosa de ePTFE, el injerto de ePTFE se extrae del disolvente. El disolvente orgánico se retira del injerto de ePTFE dejando el fármaco, que forma

crisales en la estructura porosa dentro del injerto de ePTFE. El injerto de ePTFE resultante con crisales de fármaco incrustados puede implantarse después en el cuerpo de un paciente.

5 Estas y otras realizaciones, características y ventajas de la presente invención resultarán más evidentes para los expertos en la técnica cuando se consideren con referencia a la siguiente descripción más detallada de la invención conjuntamente con los dibujos adjuntos que se describen primero brevemente en el presente documento.

#### **Breve descripción de los dibujos**

10 La figura 1 es un diagrama que ilustra una variación de un método para incorporar un fármaco en un dispositivo médico implantable. Dentro de la estructura del dispositivo médico implantable, un fármaco se carga como crisales y después, tras la implantación, se libera en el cuerpo del paciente.

15 La figura 2 muestra un ejemplo de un injerto vascular fabricado a partir de un tubo poroso de ePTFE. El método descrito en la figura 1 puede utilizarse para formar crisales de fármaco dentro del tubo poroso de ePTFE.

La figura 3 muestra otro ejemplo de un injerto vascular fabricado usando polímero poroso. En este ejemplo particular, el injerto vascular está diseñado para aplicaciones de derivación.

20 La figura 4 muestra un ejemplo de un injerto vascular basado en polímero poroso que tiene una bifurcación.

La figura 5A es una imagen de SEM de una microestructura de nódulos-fibrillas de injerto de ePTFE.

25 La figura 5B es una es una imagen de SEM de un injerto de una microestructura de nódulos-fibrillas de injerto de ePTFE con crisales de fármaco incorporados en el mismo.

La figura 6 ilustra un ejemplo en el que el injerto vascular está configurado con un tubo polimérico poroso con retícula de aleación metálica flexible incrustada para proporcionar soporte estructural.

30 La figura 7 muestra un injerto con estent fabricado de una capa de ePTFE fina y flexible colocada sobre una retícula de Nitinol plegable.

#### **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

35 La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que los números de referencia idénticos se refieren a elementos iguales a lo largo de las diferentes figuras. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones selectivas y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra, a modo de ejemplo, pero no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción permitirá que un experto en la técnica realice y use la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluyendo lo que se cree actualmente que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

45 Antes de describir las realizaciones preferidas, debe entenderse que, a menos que se indique otra cosa, no es necesario limitar esta invención a aplicaciones en seres humanos. Tal como apreciará un experto en la técnica, las variaciones de la invención también pueden aplicarse a otros mamíferos. Además, debe entenderse que las realizaciones de la presente invención pueden aplicarse en combinación con diversos catéteres, dispositivos de introducción u otros dispositivos de implantación y conexión para la colocación del dispositivo implantable en el cuerpo de un paciente.

50 En el presente documento se usan injertos y estents vasculares sintéticos como ejemplos de los tipos de dispositivos implantables que pueden cargarse con fármaco cristalizado para su administración en el cuerpo de un paciente, con el fin de ilustrar los diversos aspectos de la invención divulgada en el presente documento. A la luz de la divulgación del presente documento, un experto en la técnica apreciará que los métodos de carga de fármaco descritos en el presente documento pueden utilizarse para la incorporación de diversos fármacos adecuados en dispositivos implantables para la administración de fármacos localizada. Un experto en la técnica que goza del beneficio de esta divulgación también apreciará que los fármacos que son adecuados para la implementación con los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, diversos agentes farmacéuticos, agentes antitrombogénicos, agentes antiinflamatorios, agentes antibacterianos, agentes antivirales, etc.

60 También debe observarse que, tal como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, se pretende que el término "una ramificación" signifique una única ramificación o una combinación de ramificaciones, se pretende que "un polímero" signifique uno o más polímeros, o una mezcla de los mismos. Además, fármaco insoluble en agua, tal como se usa en el presente documento, incluye fármacos que son moderadamente solubles en agua. Los ejemplos de fármacos insolubles en agua incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, lovastatina, simvastatina, acetato de clorhexidina, rapamicina y combinaciones de los

5 mismos. Preferiblemente, el fármaco tiene un intervalo de solubilidad de alrededor de 0,001% a alrededor de 5%. Más preferiblemente, el fármaco tiene un intervalo de solubilidad de alrededor de 0,1% a alrededor de 3%, y lo más preferiblemente de alrededor 0,1% a alrededor de 2%. Tal como se usa en el presente documento, el término "alrededor de" y "aproximadamente", para cualquier valor numérico, indica un intervalo de tolerancia adecuado que permitirá que una realización funcione para su propósito pretendido como prótesis de liberación de fármaco.

10 En el presente documento se divulgan dispositivos médicos implantables con cristales de fármaco incrustados para administración de fármacos local y un método de incorporación de los cristales de fármaco dentro de la estructura subyacente del dispositivo médico implantable. En una variación, en una estructura polimérica porosa en un dispositivo médico se incorpora un fármaco configurado para suprimir el crecimiento celular y/o impedir la formación de trombos. El dispositivo médico puede estar adaptado para su implantación dentro del sistema circulatorio de un paciente. Por ejemplo, un injerto vascular con al menos una parte de su estructura formada de un material polimérico poroso puede servir como matriz subyacente para recibir la disolución de fármaco y permitir la formación de cristal de fármaco en su interior.

15 En otra variación, el método de carga de un fármaco en un dispositivo médico implantable incluye disolver primero un fármaco insoluble en agua en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico con el fármaco insoluble en agua se proporciona después como medio para administrar el fármaco en la estructura del dispositivo médico implantable 2, tal como se ilustra en la figura 1. El dispositivo médico implantable se sumerge después en el disolvente orgánico 4 y se incuba en el disolvente orgánico durante un periodo de tiempo 6 (por ejemplo, 1 segundo, 5 minutos, 10 minutos, 20 24 horas, etc.). Puede generarse un gradiente de presión, flujo de fluido o agitación a través de y/o alrededor del dispositivo médico sumergido para facilitar la impregnación del dispositivo médico con el disolvente orgánico. Una vez que el disolvente orgánico se ha filtrado en al menos parte del dispositivo médico implantable, este se extrae del disolvente orgánico. Después, el disolvente orgánico residual en el dispositivo médico, se retira, por ejemplo, mediante evaporación 8. Cuando el disolvente orgánico se retira del dispositivo médico, se forman cristales del fármaco insoluble en agua dentro de la estructura del dispositivo médico implantable 10. El dispositivo médico implantable con los cristales de fármaco incrustados puede desplegarse después en el cuerpo de un paciente 12. Una vez que se coloca el dispositivo médico implantable en el cuerpo de un paciente, el cristal de fármaco se disolverá a lo largo del tiempo y liberará el fármaco en el tejido circundante del dispositivo médico implantable 14. En una variación, el fluido corporal (por ejemplo, sangre, etc.) y/o la temperatura de calentamiento correspondiente (por ejemplo, aproximadamente 37 grados Celsius) hacen que el cristal se disuelva y libere el fármaco.

35 En un ejemplo, al menos una parte de la estructura que forma el dispositivo médico implantable incluye un polímero poroso (por ejemplo, ePTFE, etc.), y se forman cristales dentro de los poros del polímero poroso. En otro ejemplo, se utiliza una estructura polimérica de forma generalmente tubular para fabricar un injerto vascular para su implantación en el sistema vascular de un paciente. En otro ejemplo más, la estructura polimérica de forma tubular está configurada como un estent. Una retícula que incluye una aleación metálica (por ejemplo Nitinol, etc.) puede integrarse dentro de la estructura tubular polimérica porosa para formar un armazón plegable.

40 En otra implementación, se utiliza un injerto vascular fabricado de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) para recibir el fármaco. El injerto de ePTFE expandido tiene una microestructura porosa de nódulos interconectados mediante microfibrillas, estando caracterizada la microestructura normalmente por la distancia internodal (IND), o la distancia entre los nódulos en una ubicación dada de la microestructura (por ejemplo, superficie interior, superficie exterior, promedio a lo largo de todo el grosor de la pared, etc.). En una variación, se utilizan injertos de ePTFE con una IND en el intervalo de alrededor de 10 micras a alrededor de 70 micras para recibir el fármaco. Dependiendo de la IND del injerto en su superficie exterior, la microestructura porosa puede permitir el crecimiento del tejido para anclar el injerto en el sitio implantado. Se forma fármaco cristalizado en la microestructura porosa del injerto de ePTFE, de manera que una vez que se implanta el injerto en un paciente, los cristales de fármaco se disuelven a lo largo del tiempo, liberando fármaco en el tejido circundante.

50 En una variación, en la microestructura polimérica porosa, se incorpora un fármaco insoluble en agua (por ejemplo, paclitaxel, lovastatina, simvastatina, acetato de clorhexidina, rapamicina, etc.). Por ejemplo, se usa un fármaco bioactivo que es moderadamente soluble en agua para formar cristales dentro de la microestructura porosa de un injerto de ePTFE. El injerto de ePTFE-cristal de fármaco se implanta después en el cuerpo de un paciente como un injerto/conducto vascular. Tras la implantación, los cristales de fármaco se disuelven lentamente en el tejido circundante. El fármaco solubilizado crea un efecto terapéutico local. Por ejemplo, los fármacos selectivos pueden implementarse para reducir la proliferación de músculo liso en y alrededor del injerto vascular, y por tanto, impedir la oclusión del injerto vascular.

60 En un enfoque a modo de ejemplo, se disuelve paclitaxel, un fármaco anticanceroso y un inhibidor del ciclo celular, en disolvente orgánico, tal como etanol para obtener una solución al 10%. Tal como apreciará un experto en la técnica que goza del beneficio de esta divulgación, también pueden usarse otros disolventes orgánicos diversos para disolver paclitaxel. Los disolventes orgánicos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, hexano, octano, y similares. En una variación, se utilizan disolventes con baja toxicidad y bajo punto de ebullición.

Se coloca un injerto vascular de ePTFE (por ejemplo, injerto de 6 mm de diámetro, 20 cm de longitud, de C. R. Bard número de catálogo V2006C, o injerto similar con o sin revestimiento de carbono) en la solución de paclitaxel preparada en etanol. En una variación, se implementa un injerto de ePTFE impregnado con carbono para recibir el fármaco. Después, se incuba el injerto vascular a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 10 minutos, etc.). Tras la incubación, el injerto vascular se retira de la solución y se deja que se seque. En una variación, el injerto se suspende en el aire a temperatura ambiente para dejar que el disolvente, etanol, se evapore. Durante la retirada/evaporación de etanol, se forman los cristales de paclitaxel dentro de la estructura porosa del injerto. La presencia de cristales de paclitaxel puede verificarse mediante observación al microscopio. También pueden implementarse otros métodos para facilitar la retirada del disolvente. Por ejemplo, en una variación, el injerto puede colocarse en una cámara de vacío. En otra variación, puede utilizarse una lámpara térmica u otro dispositivo de calentamiento para calentar el injerto. También puede generarse flujo de aire sobre el injerto para facilitar el proceso de evaporación.

Una vez que en el injerto vascular se incorporan cristales de paclitaxel, éste se implanta en el cuerpo de un paciente. Tras la implantación, los cristales de paclitaxel se disolverán a lo largo del tiempo en el tejido circundante. El paclitaxel disuelto puede producir un efecto terapéutico local. Por ejemplo, el paclitaxel disuelto puede suprimir el crecimiento de células de músculo liso dentro de la luz del injerto vascular. Puesto que el paclitaxel es relativamente insoluble en solución salina, una vez implantado dentro del cuerpo de un paciente, se disolverá lentamente a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, de 3 a 180 días).

En una variación, el fabricante puede fabricar injertos con concentración de paclitaxel variable controlando la cantidad de cristales de paclitaxel que se forman dentro del injerto. Por ejemplo, puede modificarse la concentración del fármaco en la solución orgánica con el fin de controlar la cantidad de cristales de fármaco formados en la estructura polimérica porosa del dispositivo médico implantable. En una aplicación, pueden utilizarse soluciones de etanol con concentraciones de paclitaxel variables (por ejemplo, en diversos intervalos entre alrededor de 0,1% a alrededor de 30%) para preparar injertos vasculares con cantidades de paclitaxel variables. La técnica de carga de fármaco anterior permite integrar fármacos insolubles en agua o moderadamente solubles en agua en un dispositivo médico sin necesidad de combinar primero el fármaco con un soporte polimérico intermedio. El uso del soporte polimérico para unir el fármaco, y después insertar el soporte polimérico en el dispositivo médico, puede ser un proceso tedioso. Además, el proceso de unir el fármaco al soporte polimérico puede desnaturalizar o dañar de otro modo la bioactividad del fármaco. Además, no usar el soporte polimérico para insertar el fármaco en el injerto vascular simplifica el diseño del injerto y permite el uso de la superficie de ePTFE para el contacto con la sangre y el tejido.

Un experto en la técnica que goza del beneficio de esta divulgación apreciará que el método descrito en el presente documento puede utilizarse para incorporar cristales de fármaco en diversos dispositivos médicos que tienen estructuras porosas. La figura 2 muestra un ejemplo de un injerto vascular de ePTFE 20 (Venaflor™, C. R. Bard, Murray Hill, NJ) configurado para aplicaciones de hemodiálisis. El injerto vascular de ePTFE se sumerge en un disolvente orgánico con paclitaxel y se incuba durante 10 minutos. El injerto de ePTFE se retira después del disolvente orgánico y se seca al aire. Cuando se evapora el disolvente orgánico en el injerto vascular, se forman cristales de paclitaxel dentro de los poros del polímero de ePTFE sobre el injerto vascular. Las figuras 3 y 4 ilustran variaciones adicionales del injerto vascular fabricado de polímeros porosos que son biocompatibles, de manera que pueden cargarse cristales de fármaco en el polímero según el método descrito anteriormente. La figura 3 muestra un ejemplo de injerto de derivación 22 (Dynaflor™ Bypass Grafts, C. R. Bard, Murray Hill, NJ), que está fabricado de un polímero poroso. La figura 4 muestra otro ejemplo de un injerto vascular 24 que tiene una bifurcación 26.

En una variación, el injerto vascular de liberación de fármacos se fabrica dando forma al injerto a partir de un tubo polimérico poroso continuo. Una vez que la estructura del injerto ha tomado forma, el injerto vascular se sumerge en un disolvente orgánico para cargar el fármaco en el polímero poroso, que forma la estructura del injerto. Al final del periodo de incubación, se retira el injerto vascular y se evapora el disolvente orgánico para crear cristales en el polímero poroso.

En otra variación, el fármaco se carga en un material polimérico poroso preparado para fabricar un injerto de liberación de fármacos. Por ejemplo, un tubo de ePTFE puede sumergirse en una solución orgánica con un fármaco disuelto. Después, el tubo de ePTFE se incuba durante un periodo de tiempo, tras lo cual se extraen los disolventes orgánicos del mismo. Los disolventes orgánicos que permanecen en el tubo de ePTFE se evaporan y se forman cristales del fármaco en el polímero de ePTFE. Después, el tubo de ePTFE con cristales de fármaco incrustados, se utiliza para fabricar el injerto vascular. Por ejemplo, se fijan térmicamente anillos, espirales y extremos expandidos sobre el tubo de ePTFE con cristales de fármaco incrustados. También puede implementarse mecanizado adicional para modificar el tubo para formar el injerto vascular de liberación de fármacos.

#### Estudio de liberación controlada

Con respecto a un injerto de manguito vascular, ejemplos de los cuales se muestran en las figuras 2 y 3, se realizó experimentación para estudiar la liberación de un fármaco sin soporte polimérico de la superficie del manguito. El fármaco elegido para el experimento fue acetato de clorhexidina (ChAc) y el tiempo de liberación se programó para

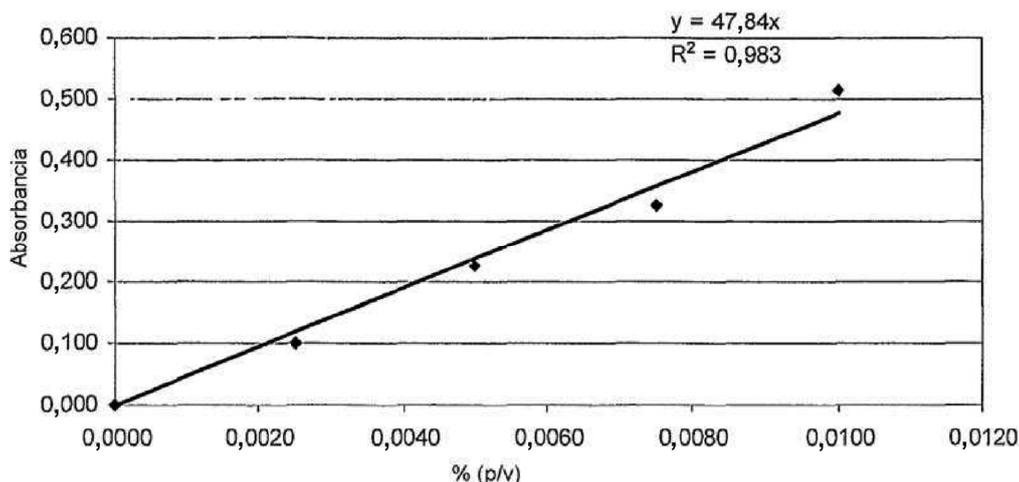
nueve semanas. Los materiales y los métodos del experimento incluyeron crear una curva de calibración, preparar los injertos de manguito vasculares y medir la absorbancia, describiéndose cada uno de ellos en detalle a continuación.

- 5 Inicialmente, se creó una calibración para determinar la concentración de ChAc en solución salina tamponada con fosfato (PBS). Esta curva se usó para determinar la concentración del fármaco que eluía de los poros del maguito de injerto vascular. Se preparó una solución madre del 0,01% peso/volumen (p/v) y se diluyó hasta el 0,0025%, el 0,005% y el 0,0075% p/v. Se determinó la absorbancia de cada una de estas soluciones usando el espectrómetro Shimadzu UV-1601. Se esperaba que la curva de absorbancia frente a la concentración fuera lineal. Los datos se  
10 ajustaron con una línea de tendencia lineal con un valor de  $R^2$  esperado mayor de 0,95. La tabla 1 enumera las lecturas de absorbancia para las diferentes concentraciones de ChAc y el gráfico 1 muestra la curva de calibración con el ajuste de tendencia lineal.

Tabla 1

Concentración	Absorbancia
0,0025%	0,101
0,005%	0,227
0,0075%	0,327
0,001%	0,513
0,000%	0,000

Gráfico 1



- 15 Para preparar los injertos de manguito vasculares, se incorporó el fármaco en los mismos usando el procedimiento siguiente. En primer lugar, se disolvieron 0,400 g de ChAc en 2 ml de etanol en un vial de muestras de vidrio para obtener una solución al 20% p/v. Después, la muestra se agitó con vórtex y se calentó sobre una placa caliente durante algunos minutos hasta disolver completamente la muestra y la solución se transfirió a un tubo de centrífuga de 50 ml. Se cortaron cuatro secciones de 1 cm<sup>2</sup> de cuatro manguitos vasculares con una cuchilla de afeitar. Se  
20 colocaron tres de las secciones (1-3) en la solución al 20% y la sección restante (C) se utilizó como control sin tratar. Se sumergieron las tres secciones de manguito durante dos horas, se retiraron y se dejó que se secan durante la noche en una campana química. Después, se determinaron y se registraron los pesos de las secciones de manguito con el fármaco cargado. Los pesos de las secciones de manguito sin el fármaco cargado se determinaron tras el estudio lavando los manguitos con etanol y secando. Se indica que las muestras no se agitaron mientras se  
25 incubaban a 37°C.

- La absorbancia se midió para determinar la cantidad de fármaco liberado de las secciones de manguito. Esto se llevó a cabo utilizando dos muestras de sección de manguito tratadas (1-2) y la muestra de sección de manguito sin tratar (C). La muestra de sección de manguito tratada restante (3) se usó para obtener imágenes mediante  
30 microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido (SEM). Se colocaron la muestra sin tratar y dos muestras tratadas en tres tubos de centrífuga de 50 ml que contenían 5 ml de PBS. Se etiquetó cada tubo de centrífuga con la hora de comienzo y la hora de retirada. En diferentes puntos de tiempo, se retiraron muestras de sección de manguito y se colocaron en soluciones de PBS nuevas. Se usaron pinzas diferentes para recuperar las muestras de control y tratadas con el fin de impedir la contaminación de la muestra de control. Después, las soluciones de PBS  
35 se analizaron usando el espectrómetro Shimadzu UV 1600. Se usaron dos mililitros de las soluciones retiradas para las mediciones en el espectrofotómetro. Se colocó una cubeta de referencia con 2 ml de PBS en el soporte de referencia. Antes de cada medición, se realizó una corrección de nivel inicial. Se registró la absorbancia a ~286 nm mediante detección de picos automática con el espectrofotómetro. Se determinó la concentración de fármaco

## ES 2 574 780 T3

usando la curva de calibración ( $y = 47,84x$ ) donde  $y$  es la lectura de absorbancia.

5 La tabla 2 proporciona una estimación de la cantidad de fármaco cargada en las muestras, cuyos datos se recogieron tras el periodo de nueve semanas. La tabla 3 enumera los puntos de tiempo en los que se retiraron las muestras y se colocaron en disoluciones de PBS nuevas. La tabla 4 resume todas las lecturas de absorbancia del estudio. El gráfico 2 muestra el porcentaje de fármaco liberado durante el periodo de nueve semanas.

**Tabla 2**

Muestra	Peso (g) con fármaco	Peso (g) sin fármaco	Fármaco cargado (mg)	Fármaco liberado total (mg)
C	0,0417	0,0407	--	--
1	0,0448	0,0370	7,8	7,399
2	0,0420	0,0342	7,8	6,388
3	0,0528	--	--	--

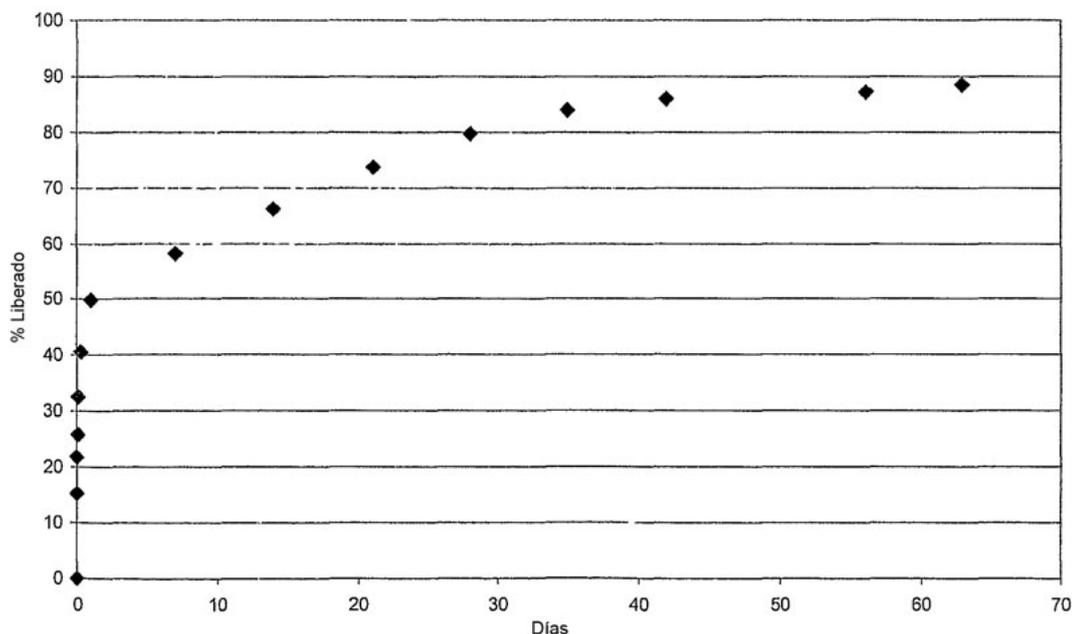
**Tabla 3**

	Fecha	Hora	Tiempo transcurrido
1	13/9/05	8:45 AM	30 min
2	13/9/05	9:15 AM	1 hora
3	13/9/05	10:15 AM	2 horas
4	13/9/05	12:15 PM	4 horas
5	13/9/05	5:00 PM	9 horas
6	14/9/05	8:38 AM	24 horas
7	20/9/05	8:00 AM	1 semana
8	27/9/05	8:00 AM	2 semanas
9	4/10/2005	8:00 AM	3 semanas
10	11/10/2005	8:00 AM	4 semanas
11	18/10/2005	8:00 AM	5 semanas
12	25/10/2005	8:00 AM	6 semanas
13	8/11/2005	9:00 AM	8 semanas
14	15/11/2005	8:00 AM	9 semanas

**Tabla 4**

	Control		Muestra 1		Muestra 2	
	Absorbancia	Longitud de onda (nm)	Absorbancia	Longitud de onda (nm)	Absorbancia	Longitud de onda (nm)
1	0,000	---	1,194	287,200	1,080	287,500
2	0,000	---	0,630	285,800	0,352	286,900
3	0,009	285,000	0,335	286,500	0,275	286,500
4	0,009	287,400	0,500	286,800	0,501	287,400
5	0,099	286,000	0,614	287,300	0,574	287,600
6	0,000	287,000	0,707	287,800	0,688	287,400
7	0,003	288,500	0,638	287,500	0,605	287,300
8	0,013	287,700	0,621	287,300	0,579	287,200
9	0,014	287,000	0,578	287,100	0,517	287,000
10	0,007	287,000	0,462	286,800	0,436	287,000
11	0,004	287,000	0,357	286,800	0,295	286,700
12	0,000	287,000	0,213	286,800	0,080	286,900
13	0,031	287,200	0,100	286,400	0,072	285,500
14	0,032	287,200	0,130	286,700	0,058	285,900

Gráfico 2  
Liberación de acetato de clorhexidina



Se observó que el manguito de la muestra de control era altamente hidrófobo, de manera que cuando se colocaba en la solución de PBS, el injerto flotaba sobre la superficie; sin embargo, los manguitos de la muestra tratada eran menos hidrófobos (más hidrófilos) y permanecían en la solución, aunque cerca de la superficie. Con respecto al ChAc, en los primeros puntos de tiempo podía observarse visualmente algo de la disolución del fármaco y a lo largo del transcurso del estudio, el ChAc se disolvía lentamente a partir de la sección de manguito de ePTFE. La figura 5A es una imagen de SEM de la muestra de control sin tratar sin ningún fármaco, que muestra la microestructura de nódulos-fibrillas del ePTFE. La figura 5B es una imagen de SEM de una muestra tratada con ChAc incorporado en la misma, que muestra grandes cristales en la microestructura del ePTFE. La porosidad del material de ePTFE proporciona un entorno favorable para la deposición de los cristales de fármaco. Eliminando el uso de un soporte polimérico de liberación controlada para el fármaco, se cree que se mejora la hemocompatibilidad de la superficie del injerto. El fármaco ChAc insoluble en agua era adecuado para el experimento debido, al menos en parte, a que es soluble en un disolvente orgánico tal como etanol. También podrían ser adecuados otros fármacos insolubles en agua, tales como los mencionados en el presente documento, para su incorporación en un injerto de ePTFE, tal como se comentó anteriormente.

Para resumir, una sección de un manguito, a partir de un injerto de manguito vascular de ePTFE, se sumergió en una disolución de ChAc y la disolución penetró en la microestructura porosa del material. Después, el disolvente se evaporó, dejando atrás cristales de fármaco insolubles en agua en la matriz de material. Cuando se incubó en un entorno acuoso, el fármaco se disolvió lentamente. Incrustando un fármaco insoluble en agua en un injerto vascular, puede lograrse la administración sostenida del fármaco a lo largo de periodos de tiempo prolongados. En este experimento, aunque después de un día se liberó aproximadamente el 50% del fármaco, se cree que se atribuye a la pérdida de partículas de fármaco sobre la superficie exterior del injerto que se desprendieron fácilmente. Tras nueve semanas, los niveles del fármaco todavía eran detectables lo que indica liberación sostenida. La tasa de liberación del fármaco parece ser lineal antes de estabilizarse a medida que disminuía la concentración.

En otra realización, un injerto 28 de liberación de fármacos se configura con una estructura 30 polimérica porosa de forma tubular con aleación 32 metálica flexible incrustada (por ejemplo, Nitinol, etc.), tal como se muestra en la figura 6. En una variación, los cristales de fármaco se incrustan en la parte polimérica del injerto antes de incorporar la retícula con el polímero para formar el injerto. En otra variación, la estructura de polímero-retícula completa del injerto se fabrica primero antes de que se formen los cristales de fármaco dentro de la parte polimérica del injerto a través del método descrito anteriormente. La figura 7 ilustra otra realización más de un injerto de liberación de fármacos. En esta realización, el injerto de liberación de fármacos incluye un injerto 34 de estent que tiene una retícula 36 expansible cubierta por una lámina 38 de polímero poroso. Los cristales de fármaco se cargan dentro de los poros de la lámina polimérica porosa.

En la solicitud PCT, publicación n.º WO 00/71179 A1, titulada "EXPANDED POLYTETRAFLUOROETILENE VASCULAR GRAFT WITH INCREASED HEALING RESPONSE" de Edwin, *et al.*, publicada el 30 de noviembre de 2000; en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0037986 A1, titulada "BLOOD-FLOW

TUBING” de Houston *et al.*, publicada el 26 de febrero de 2004; en la patente estadounidense n.º 5.749.880, titulada “ENDOLUMINAL ENCASULATED STENT AND METHODS OF MANUFACTURE AND ENDOLUMINAL DELIVERY” expedida a Banas *et al.*, con fecha del 12 de mayo de 1998; en la patente estadounidense n.º 6.245.099 B1, titulada “SELECTIVE ADHERENCE OF STENT-GRAFT CONVERINGS, MANDREL AND METHOD OF MAKING STENT-GRAFT DEVICE” expedida a Edwin *et al.*, con fecha del 12 junio de 2001, se desvelan ejemplos de métodos para fabricar injertos vasculares con materiales poliméricos porosos.

En vista de la divulgación en el presente documento, un experto en la técnica apreciará que con diversos materiales poliméricos porosos adecuados puede fabricarse un injerto de liberación de fármacos. Los ejemplos de materiales poliméricos porosos que pueden utilizarse para fabricar un injerto de liberación de fármacos incluyen, pero no se limitan a, politetrafluoroetileno poroso, polietileno poroso de alta densidad, poliuretano poroso, copolímeros de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) y otros polímeros microporosos biocompatibles. Además, también puede utilizarse un polímero poroso biodegradable en la fabricación del injerto de liberación de fármacos. Por ejemplo, el método descrito anteriormente puede usarse para formar cristales de fármaco en un dispositivo médico que comprende poli(ácido láctico) (PLA) poroso, poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) o una combinación de polímeros de los mismos. Un experto en la técnica, que goza del beneficio de esta divulgación también apreciará que los métodos descritos en el presente documento pueden utilizarse para formar cristales de fármaco en un material de tipo malla en un dispositivo médico. De manera alternativa, pueden formarse cristales de fármaco en un material de tipo malla que se utiliza posteriormente para fabricar un dispositivo médico para su implantación.

Aunque la invención se ha descrito en lo que se refiere a variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la técnica reconocerán que la invención no se limita a las variaciones o figuras descritas en el presente documento. Además, cuando los métodos y las etapas descritos anteriormente indican que determinados acontecimientos se producen en determinado orden, los expertos en la técnica reconocerán que la ordenación de determinadas etapas puede modificarse y que tales modificaciones son según las variaciones de la invención. Adicionalmente, determinadas etapas pueden realizarse simultáneamente en un proceso paralelo cuando sea posible, así como realizarse secuencialmente como se describió anteriormente. Por tanto, en la medida en que son variaciones de la invención, que están dentro del alcance de las reivindicaciones, se pretende que esta patente cubra también esas variaciones. Finalmente, se hace referencia a todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de carga de un fármaco en un dispositivo (20) médico implantable que es un injerto vascular de ePTFE que tiene una estructura porosa de nódulos y fibrillas, comprendiendo el método:
- 5           incorporar un fármaco insoluble en agua en una estructura del dispositivo médico implantable; y  
          formar cristales del fármaco insoluble en agua en la estructura del dispositivo médico implantable, en intersticios entre los nódulos y las fibrillas de la estructura del injerto de ePTFE.
2. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de incorporar un fármaco insoluble en agua comprende:
- 10           proporcionar un disolvente orgánico con el fármaco insoluble en agua disuelto en el mismo;   
          colocar el dispositivo médico implantable en el disolvente orgánico; e   
          incubar el dispositivo médico implantable en el disolvente orgánico durante un periodo de tiempo.
3. El método según la reivindicación 2, en el que la etapa de incorporar un fármaco insoluble en agua comprende además permitir que el disolvente orgánico se evapore del dispositivo médico implantable.
- 15           4. El método según la reivindicación 1, en el que el fármaco insoluble en agua comprende un inhibidor del ciclo celular.
- 20           5. El método según la reivindicación 2 o 3, en el que la etapa de incubación comprende además favorecer al disolvente orgánico filtrarse al menos en una parte del dispositivo médico induciendo un gradiente de presión a través del cuerpo del dispositivo médico implantable.
- 25           6. El método según la reivindicación 1, en el que el fármaco insoluble en agua comprende una sustancia que reduce la proliferación de músculo liso.
7. El método según la reivindicación 1, en el que el fármaco insoluble en agua comprende un agente antitrombótico.
- 30           8. El método según la reivindicación 2, la reivindicación 3 o la reivindicación 5, en el que el periodo de tiempo de incubación del dispositivo médico implantable es de cinco minutos o más.
9. El dispositivo (20) médico implantable que es un injerto vascular de ePTFE que tiene una estructura porosa de nódulos y fibrillas, comprendiendo el dispositivo:
- 35           una estructura (30) alargada generalmente tubular que comprende el polímero de ePTFE; y   
          una pluralidad de cristales incrustados dentro de una pared del polímero de ePTFE, en intersticios entre los nódulos y las fibrillas, comprendiendo cada uno de la pluralidad de cristales un fármaco insoluble en agua.
- 40           10. El dispositivo médico implantable según la reivindicación 9, en el que el fármaco insoluble en agua comprende una sustancia que suprime el crecimiento de músculo liso.
- 45           11. El dispositivo médico implantable según la reivindicación 10, en el que la sustancia comprende paclitaxel, u otro inhibidor del crecimiento celular.
12. El dispositivo médico implantable según la reivindicación 9, 10 u 11, en el que el fármaco insoluble en agua comprende un agente antitrombótico.
13. El dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la estructura generalmente tubular comprende además una retícula (32) de una aleación metálica.

FIG. 1

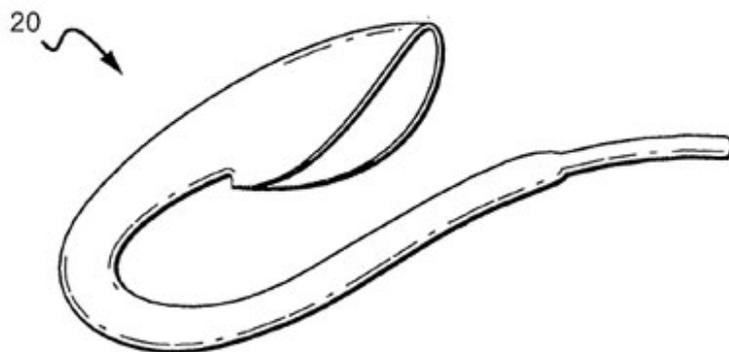
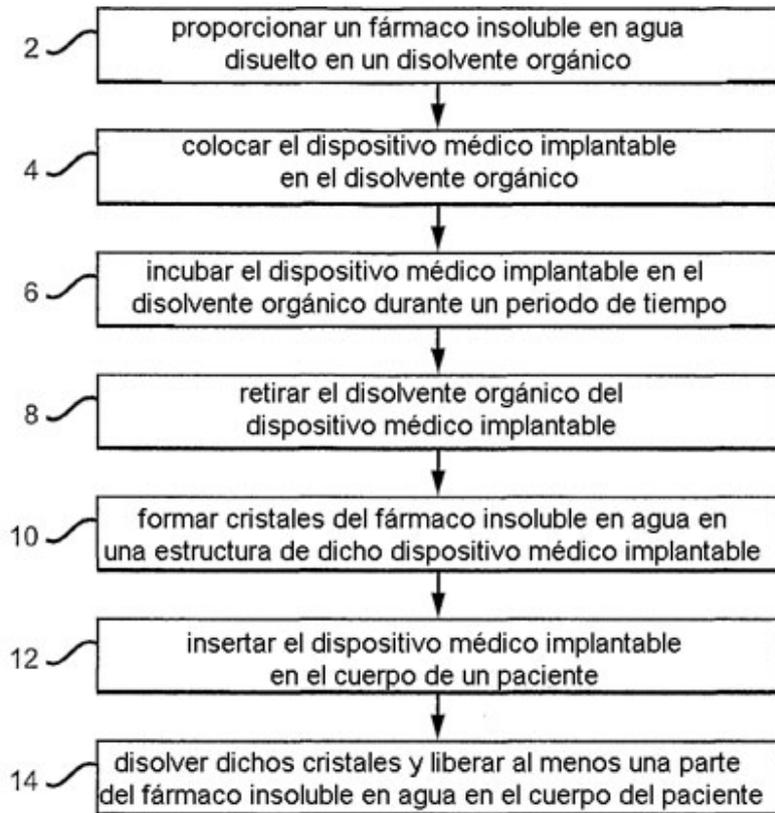


FIG. 2

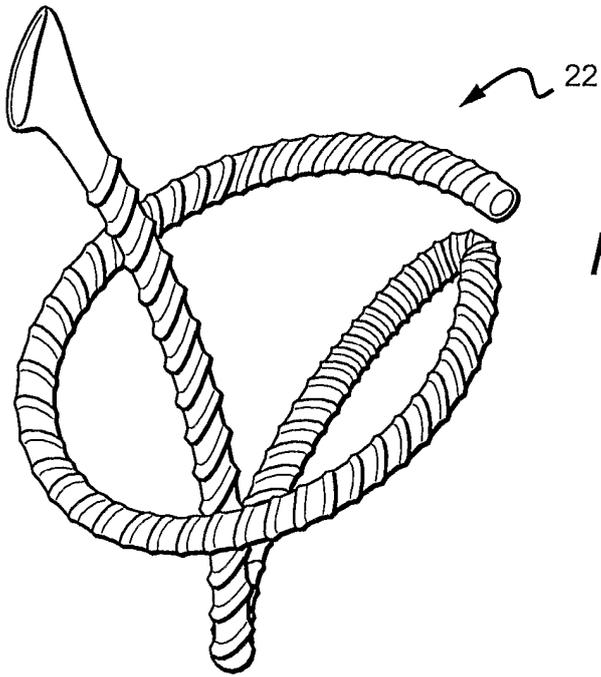


FIG. 3

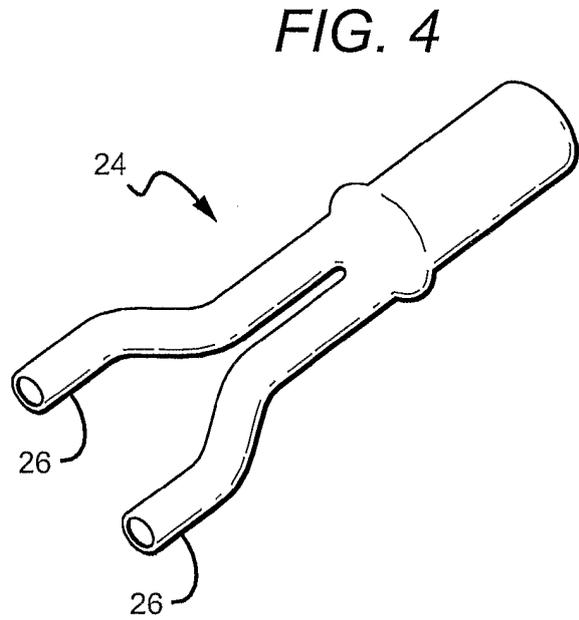


FIG. 4

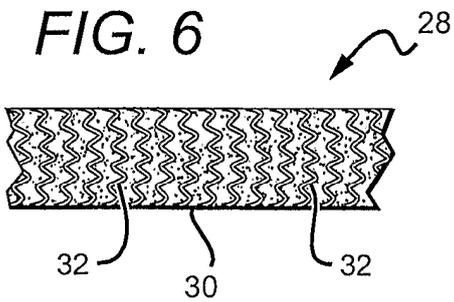


FIG. 6

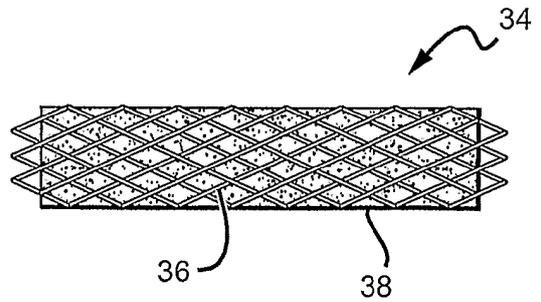
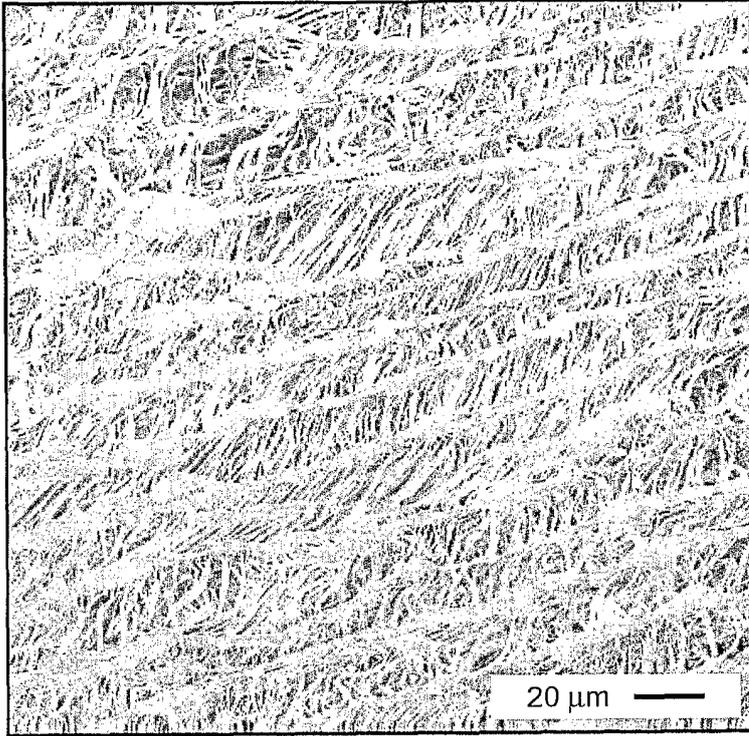


FIG. 7



*FIG. 5A*

*FIG. 5B*

