

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 481**

51 Int. Cl.:

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2011 PCT/IB2011/054092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12038881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2011 E 11785091 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2618859**

54 Título: **Composición para la administración de principios activos mediante dispositivos de implante**

30 Prioridad:

20.09.2010 IT TO20100766

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

31.05.2017

73 Titular/es:

**CID S.P.A. (100.0%)
Strada Crescentino
13040 Saluggia (VC), IT**

72 Inventor/es:

**CURCIO, MARIA;
ZAMBALDI, ILARIA;
GRAMAGLIA, DANIELA y
GRIGNANI, ANDREA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 614 481 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

Composición para la administración de principios activos mediante dispositivos de implante.

5 Campo de la invención

La presente descripción se refiere a composiciones para la administración de principios activos en el sitio de implantación de un dispositivo de implante.

10 Antecedentes de la técnica

Pueden utilizarse dispositivos de implante, por ejemplo estents, cuando la luz de una arteria experimenta un estrechamiento, por ejemplo provocado por una obstrucción. Tal obstrucción da como resultado una disminución del flujo sanguíneo y puede producir fenómenos isquémicos.

15 Una estent es una estructura metálica cilíndrica que se introduce en la luz de la arteria y se hace que se expanda al nivel de la obstrucción hasta que su diámetro es igual al diámetro original del vaso. De este modo, el estrechamiento del vaso, es decir, la estenosis, se reduce tanto en la fase aguda como a largo plazo.

20 A través de los años, a la principal función del estent, como soporte mecánico del vaso, se le unió una acción farmacológica para reducir la incidencia de un fenómeno conocido como reestenosis, que consiste en la reoclusión parcial o total del vaso.

25 El fenómeno se atribuye esencialmente a la proliferación no deseada de células de músculo liso en las paredes del vaso y que puede desencadenarse por factores atribuibles a la fase procedimental (esfuerzo excesiva en la pared del vaso) y/o al dispositivo implantado (biocompatibilidad reducida de materiales, características de superficie subóptimas, excesiva rigidez estructural, etc.).

30 La asociación de principios activos con dispositivos de implante con el objeto de limitar la reestenosis es una técnica establecida.

Ejemplos típicos son los denominados estents eluyentes de fármaco (DES, drug eluting stents), es decir, estents que portan sustancias farmacéuticas, tales como agentes que son antagonistas de la reestenosis, hasta el sitio de implantación del estent.

35 Puede cargarse un principio activo en dispositivos implantables por medio de compuestos que actúan como vectores para los mismos y que modulan su administración en correspondencia con el sitio de implantación.

40 Aunque se han utilizado constituyentes poliméricos como vectores para la administración de principios activos desde, por ejemplo, estent coronarios, se han planteado ahora varios motivos de preocupación referentes a la seguridad de estos materiales.

45 Por ejemplo, las sustancias poliméricas aplicadas a un dispositivo implantable pueden permanecer *in situ* durante periodos de tiempo muy largos, perturbando de este modo o modificando el proceso de cicatrización en el sitio de implantación de modo no deseable. Este efecto puede verse agravado por la administración incompleta del fármaco por el vector.

50 Sigue habiendo tales reacciones adversas también cuando se utilizan polímeros biodegradables. De hecho, el polímero permanece siempre pasado el periodo de difusión del principio activo e introduce la posibilidad de efectos citotóxicos o inflamatorios vinculados con la degradación *in situ* del vector polimérico (tómese, por ejemplo, la degradación de polímeros basados en poliéster).

55 Se han utilizado composiciones que son de naturaleza polimérica para la administración de principios activos, por ejemplo en forma de ésteres de ácido graso de polialcoholes, azúcares o vitaminas tal como se describe en la solicitud de patente europea EP-A-1 994 950.

60 Las composiciones descritas en el documento EP-A-1 994 950 han mostrado que pueden regular la administración de principios activos mediante dispositivos implantados y evitar los efectos biológicos negativos a largo plazo vinculados con la presencia de vectores poliméricos en el propio dispositivo.

65 El documento US 2007/202149 se refiere a una composición de recubrimiento para dispositivos médicos tales como estents. La composición comprende un agente activo y un excipiente que puede adaptar a medida las propiedades de administración de fármacos de la composición. El agente activo puede ser paclitaxel, everolimús, cilostazol y el excipiente es aceite de pescado. El documento WO 03/035134 divulga un estent que comprende una composición de recubrimiento que comprende paclitaxel y un excipiente. El excipiente comprende un ácido graso C4-C36 o una mezcla de ácidos grasos tales como ácido oleico o ácido esteárico. El documento US 2006/095123 se refiere a un

estent que comprende una composición de recubrimiento dispuesta en la superficie de los sostenes metálicos y que comprende ácidos grasos C12-C24 tales como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico y ácido behénico. El agente activo puede seleccionarse de entre paclitaxel, sirolimús, everolimús y dexametasona.

5 No obstante, estas disoluciones no son siempre satisfactorias en cuanto a la modulación óptima de la administración de principio activo mediante dispositivos implantados y a la aplicabilidad de la preparación de moléculas particularmente sujetas a degradación durante el proceso de fabricación del dispositivo implantable. De hecho, la utilización de fármacos que son extremadamente potentes desde un punto de vista farmacológico (por ejemplo, fármacos antitumorales o inmunosupresores) requiere la administración controlada del principio activo que se
10 prolonga a lo largo del tiempo, para impedir y/o reducir la reestenosis de vasos, y que es muy precisa también en la fase temprana de administración, controlando posibles picos iniciales de fármaco para evitar efectos tóxicos locales. Por otra parte, la escasa estabilidad de algunos fármacos requiere que se usen las condiciones de preparación más suaves (temperatura, esfuerzo mecánico, disolventes, etc.) posibles y por tanto que se elijan composiciones adecuadas para su carga en dispositivos de implante, por ejemplo estents.

15 **Sumario de la invención**

Por tanto, considerando estas premisas, se siente la necesidad de mejores soluciones más eficaces que proporcionen composiciones para la administración de un principio o principios activos desde dispositivos de implante que puedan superar las desventajas en la técnica conocida.

Según la invención, dicho objeto anterior se obtiene por medio de la solución mencionada específicamente en las reivindicaciones adjuntas, que constituyen una parte integral de la presente descripción.

25 La presente invención se refiere a una composición para la administración de por lo menos un principio activo en el sitio de implantación de un dispositivo de implante, incluyendo la composición: dicho por lo menos un principio activo, y por lo menos un primer excipiente combinado con dicho por lo menos un principio activo, siendo dicho por lo menos primer excipiente seleccionado de entre ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, que incluye un número de átomos de carbono de entre 14 y 36, en la que dicha composición incluye además por lo
30 menos un segundo excipiente diferente de dicho por lo menos primer excipiente y combinado con dicho por lo menos un principio activo, siendo dicho por lo menos segundo excipiente seleccionado de entre ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, que incluye un número de átomos de carbono de entre 14 y 36, siendo dicho por lo menos primer excipiente seleccionado de entre ácido esteárico y ácido behénico y siendo dicho por lo menos segundo excipiente seleccionado de entre ácido palmítico y ácido mirístico.

35 Los resultados presentados a continuación demuestran que las composiciones descritas en la presente memoria permiten la preparación de dispositivos sin degradación de los fármacos utilizados y modulan la administración de principio activo con mayor control de la administración, en particular en la fase inicial, con respecto a una composición que incluye ésteres de ácido graso según la técnica conocida.

40 **Breve descripción de las figuras**

La invención se describirá ahora en detalle, meramente a modo de ejemplo no limitativo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 45
- Figura 1: perfil de administración de las composiciones de sirolimús:butirato de colesterilo con una relación de 45:55, p/p, y sirolimús:ácido esteárico/ácido palmítico con una razón de 45:55, p/p, cargadas en una estent metálico.
 - 50 - Figura 2: perfil de administración de dos composiciones, de sirolimús:ácido esteárico/ácido palmítico amorfa y de sirolimús:ácido esteárico/ácido palmítico cristalina, cargadas en estent metálicos.
 - Figura 3: espectro de difracción de rayos X de la composición de mezcla de sirolimús: ácido esteárico/palmítico con una relación (p/p) de 45:55 depositada sobre un soporte metálico recubierto con carbono turbostrático (Carbofilm™) y estabilizado por medio de tratamiento térmico a 76-78°C y enfriamiento sucesivo temperatura ambiente.
 - 55 - Figura 4: espectro de difracción de rayos X de sirolimús amorfo estabilizado sobre un soporte metálico completamente recubierto con carbono turbostrático (Carbofilm™) depositando una disolución de sirolimús en dioxano con una micropipeta de tamaño apropiado y secado sucesivo a presión reducida durante 48 horas.
- 60

Descripción detallada de algunas formas de realización a modo de ejemplo

65 La invención se describirá ahora en detalle, a modo de ejemplo no limitativo, con referencia a composiciones para la administración de principio(s) activo(s) desde un dispositivo de implante, tal como por ejemplo, un estent dotado posiblemente de depósitos en sus superficies externas o internas para contener la composición.

Es obvio que el alcance de esta descripción no se limita en modo alguno a tal utilización, puesto que las composiciones descritas en la presente memoria pueden utilizarse con cualquier tipo de dispositivo de implante, tal como por ejemplo prótesis de válvula cardiaca, balones para angioplastia.

5 Además, aunque los datos experimentales proporcionados a continuación se refieren a la utilización de las composiciones descritas en la presente memoria para la administración de un principio activo lipófilo, el alcance de la presente descripción no se limita en modo alguno a este tipo específico de principio activo, porque las composiciones descritas en la presente memoria presentan un excelente grado de compatibilidad con otros tipos de principios activos, tales como por ejemplo compuestos hidrófilos.

10 En la siguiente descripción, se presentan numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión profunda de la forma de realización. Las formas de realización pueden ponerse en práctica sin uno o más de los detalles específicos, o con otros métodos, componentes, materiales, etc. En otros casos, no se muestran ni describen en detalle estructuras, materiales u operaciones bien conocidos para evitar que sean poco claros aspectos de las realizaciones.

15 La referencia en la totalidad de la presente memoria a "una forma de realización" significa que una característica, estructura o rasgo particular descrito en relación con la forma de realización se incluye en por lo menos una forma de realización. Por tanto, la aparición de las expresiones "en una forma de realización" o "en una determinada forma de realización" en diversos lugares en la totalidad de la presente memoria no hacen referencia necesariamente en su totalidad a la misma forma de realización. Además, las características, estructuras o rasgos particulares pueden combinarse de manera adecuada en una o más forma de realización.

20 Los encabezados proporcionados en la presente memoria son sólo por comodidad y no interpretan el alcance o significado de las formas de realización.

La presente invención se refiere a una composición para la administración de por lo menos un principio activo en el sitio de implantación de un dispositivo de implante, que incluye:

- 30 - por lo menos un principio activo, y
- por lo menos un primer excipiente combinado con el por lo menos un principio activo, seleccionándose dicho por lo menos primer excipiente de ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, que incluyen un número de átomos de carbono de entre 14 y 36, en la que dicha composición incluye además por lo menos un segundo excipiente diferente de dicho por lo menos primer excipiente y combinado con dicho por lo menos un principio activo, siendo dicho por lo menos segundo excipiente seleccionado de entre ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, que incluye un número de átomos de carbono de entre 14 y 36, siendo dicho por lo menos primer excipiente seleccionado de entre ácido esteárico y ácido behénico y siendo dicho por lo menos el segundo excipiente seleccionado de entre ácido palmítico y ácido mirístico.

40 Las composiciones descritas en la presente memoria pueden modular la administración y, por consiguiente, la biodisponibilidad del/de los principio(s) activo(s), es decir, del "fármaco" o los "fármacos", cargados en el dispositivo de implante. En particular, las composiciones objeto de la presente descripción pueden prolongar durante un largo periodo de tiempo (hasta varios meses) la administración de principio(s) activo(s) en el sitio de implantación, haciendo que sea más eficaz su efecto antagonista de la reestenosis de vasos. Sumada a este efecto, hay una reducción de la administración de fármaco(s) durante la fase de elución inicial con el fin de evitar efectos tóxicos locales.

45 En particular, las composiciones descritas en la presente memoria proporcionan la administración del/de los principio(s) activo(s) en el sitio de implantación durante un periodo comprendido entre 3 y 140 días.

50 Además, las composiciones descritas en la presente memoria se liberan completamente desde el dispositivo de implante en un periodo de tiempo similar o igual al de la liberación completa del fármaco. Por consiguiente, al final del proceso de elución, el dispositivo de implante se convierte de nuevo en un dispositivo de implante desnudo y libre de cualquier residuo.

55 Las composiciones descritas en la presente memoria no requieren que se liberen fases de degradación *in situ* desde el dispositivo de implante para luego metabolizarse y/o excretarse por el cuerpo humano: tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "degradación *in situ*" pretende indicar, en general, cualquier modificación de la composición antes del desprendimiento o disolución y retirada de la superficie del dispositivo de implante.

60 Composiciones preferidas descritas en la presente memoria prevén la utilización, como excipientes, de ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, preferentemente seleccionados de entre ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido melísico, más preferentemente de entre ácido esteárico y ácido palmítico.

65

Los ácidos grasos son constituyentes de los tejidos y normalmente se excretan del cuerpo humano o entran en los ciclos metabólicos normales del organismo.

5 El ácido esteárico, en particular, es uno de los ácidos grasos saturados más comunes en animales y plantas. En el cuerpo humano, es uno de los principales constituyentes de las membranas biológicas.

10 El ácido esteárico se utiliza ampliamente en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas, especialmente como lubricantes y aglutinantes. También se utiliza en productos farmacéuticos utilizados en nutrición parenteral, en la preparación de alimentos y en cosméticos.

15 Puesto que tales excipientes dejan el dispositivo de implante, normalmente junto con el principio activo, también pueden modificar el "microentorno" alrededor del dispositivo y modular la elución y difusión del principio activo en el sitio de implantación en un modo activo, influenciando los procesos metabólicos o actuando como vehículos.

20 Sin desear comprometer ninguna teoría, el solicitante ostenta razones para creer que la utilización de uno o más excipientes que consisten en ácidos grasos proporciona composiciones que presentan una estructura sustancialmente homogénea, es decir, sustancialmente libre de cavidades y/o microagregados, caracterizados por que el principio activo libera cinética que se controla y es continua en el tiempo. De hecho, las cavidades y/o microagregados afectan negativamente a cómo se liberan los principios activos, que pueden manifestarse por ejemplo como picos de liberación positivos y/o negativos.

25 Además, los microagregados y/o cavidades/poros, característicos de composiciones que contienen ésteres de ácido graso como excipientes, producen una adhesión reducida y/o inestabilidad física (en el tiempo y/o después de las sollicitaciones o esfuerzo mecánico a las que generalmente se expone un estent) de la composición cargada sobre la superficie del estent.

30 De nuevo, los ácidos grasos saturados presentan un impedimento estérico reducido con respecto al de los ésteres de ácido graso y a razones iguales (p/p) de excipiente (i): principio activo, proporcionan una dispersión más homogénea del principio activo con el excipiente (i) en la composición y, por consiguiente, favorecen una administración más controlada del principio activo en el sitio de implantación.

35 En particular, el solicitante ha observado que una distribución no homogénea de la composición en los depósitos del estent conduce a cinética de administración que se controla menos y es continua en el tiempo con respecto a una distribución uniforme, característica de composiciones que contienen ácidos grasos.

40 Además, los ácidos grasos saturados presentan, en general, una configuración espacial lineal que les permite disponerse de un modo más ordenado, haciendo las interacciones intermoleculares (enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals) más eficaces, y proporcionando por tanto composiciones sustancialmente libres de defectos estructurales tales como porosidad, cavidades, etc., que influyen negativamente, tal como ya se ha dicho, tanto la carga/estabilidad de la composición en el dispositivo de implante, como el modo en que se administra el principio activo desde el propio dispositivo

45 Tal como será evidente a partir de los ejemplos proporcionados a continuación, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen los siguientes resultados:

50 - mejoran la modulación de la administración de principio activo desde dispositivos de implante con respecto a las composiciones que comprenden ésteres de ácido graso como excipientes, en particular pueden ampliar la administración de principio activo durante un largo tiempo (hasta varios meses) y evitar picos iniciales de liberación de fármaco.

55 - presentan una estructura sustancialmente homogénea, es decir, sustancialmente libre de agregados moleculares y/o cavidades, que permiten i) modulación activa, preferentemente la ralentización, de la liberación de principio activo, y/o ii) mejor adhesión de la composición a la superficie del dispositivo de implante.

60 A través de sus propiedades físicas, las composiciones descritas en la presente memoria también pueden estratificarse por ejemplo en el exterior y/o interior de un estent o dentro de un depósito en la superficie exterior y/o interior del estent. Esto puede ser útil en la preparación de estents que eluyen el fármaco con capas que contienen diferentes fármacos o el mismo fármaco con diferentes perfiles cinéticos de administración.

65 Además el solicitante cree, sin querer comprometer ninguna teoría, que la utilización de uno o más excipientes constituidos por ácidos grasos proporciona una mayor estabilidad del principio activo contenido en la composición debido al mayor número de grupos ácido libres de los ácidos grasos con respecto al de los ésteres de ácido graso.

De hecho, los ácidos grasos con cadenas de C14-C36 presentan un valor ácido (número de grupos ácido libres) comprendido entre 100 y 250, mientras que los valores ácidos de los ésteres de ácido graso es generalmente menor

de 10.

En particular, la utilización de ácidos grasos con una cadena comprendida entre 16 y 36 átomos de carbono proporciona un microentorno ácido más favorable para la estabilidad, por ejemplo de sirolimús.

5 Sirolimús, un fármaco que presenta un efecto antirreestenosis, es una molécula que se degrada fácilmente y presenta una multitud de formas isoméricas. Los estudios de estabilidad en disoluciones acuosas muestran que el sirolimús es menos estable en entornos acuosos a pH neutro o básico con respecto a entornos acuosos a pH ácido.

10 Por consiguiente, el solicitante ostenta razones para creer que la presencia de un número elevado de grupos ácido libres en la composición objeto de la presente descripción mejora la estabilidad del principio activo contenido en la propia composición.

15 Las composiciones descritas en la presente memoria pueden prepararse en forma de polvo (con tamaños de partícula micrométricos o submicrométricos), pasta, disolución, suspensión, en las que tales composiciones pueden cargarse en una estent según técnicas conocidas comúnmente en el sector.

20 La relación de fármaco: excipiente(s) en la composición puede ajustarse para obtener el perfil de administración de fármaco deseado o para producir los efectos deseados sobre la estabilidad del fármaco o sobre el estado físico del fármaco.

25 También, las composiciones fármaco/excipiente pueden someterse a tratamientos de estabilización, en los que la estabilización pretende dar a la composición propiedades de resistencia mecánica y adhesión a la superficie del estent adecuadas para el esfuerzo mecánico al que se somete el estent durante las fases de transporte, almacenamiento, el procedimiento de inserción en el sistema vascular y expansión.

30 Los tratamientos de estabilización/fijación pueden seleccionarse de entre exposición a calor, inmersión en disolvente durante tiempos controlados, exposición a vapor o pulverizador de disolvente en la que el término "disolvente" en el alcance de la presente descripción indica un líquido con capacidad moderada para disolver el ácido graso y prácticamente no hacia el fármaco.

35 Las composiciones objeto de la presente descripción permiten, por ejemplo, someter al estent cargado con la composición a un procedimiento de estabilización por medio de tratamiento térmico a una temperatura en el orden de 65-80°C, seguido de enfriamiento hasta temperatura ambiente.

40 Tal intervalo de temperatura es inferior a la temperatura necesaria para estabilizar composiciones que comprenden ésteres de ácido graso como excipientes (en el orden de 85-120°C) y reduce el riesgo de degradación al principio activo.

45 La utilización de una temperatura más baja para la fijación de la composición en los depósitos del estent presenta la ventaja de ejercer menos esfuerzo físico sobre el fármaco, garantizando por tanto una mayor integridad al mismo. Generalmente, altas temperaturas producen degradación del fármaco y por consiguiente pérdida de su eficacia terapéutica. Además, una alta temperatura puede desencadenar procesos de degradación descubiertos tras un tiempo y que se aceleran por otros tipos de esfuerzo físico (exposición a la luz, a la humedad, etc.).

50 Además, el presente solicitante ha observado que al final del proceso de estabilización mediante tratamiento térmico a una temperatura en el orden de 65-80°C, las composiciones aparecen como composiciones sólidas en las que el principio activo y los excipientes han asumido una estructura cristalina con una constitución de agrupación nano-, micro- cristalina. Los ciclos térmicos de calentamiento a 65-80°C y enfriamiento sucesivo a la temperatura ambiente permiten que el principio activo y los excipientes de la composición se reorganicen con una constitución homogénea nano-, micro-cristalina. Tal reorganización cristalina no se observa en el caso de ciclos térmicos con calentamiento a 85-120°C y enfriamiento sucesivo a temperatura ambiente, porque la cinética acelerada de pasar desde la fase líquida hasta la sólida produce diferentes constituciones cristalinas, con macroagregados, zonas rugosas con cavidades y/o poros y porciones amorfas del principio activo.

55 La asunción de una forma cristalina por el principio activo y los excipientes contribuye a modular la liberación del principio activo desde el dispositivo de implante con respecto a una situación en la que el principio activo está en una estructura amorfa. Las sustancias amorfas con respecto a las formas cristalinas correspondientes presentan características peculiares unidas a su "desorden" interno: mayor tasa de solubilidad/disolución aparente, tendencia a cristalizar, mayor reactividad en el estado sólido y mayor higroscopicidad. El solicitante ha observado que la cinética de administración del principio activo en forma cristalina es inferior a aquella en la que el fármaco presenta una estructura amorfa.

60 Por tanto, cuando un estent cargado con la composición objeto de la presente descripción se somete a un procedimiento de estabilización utilizando tratamiento térmico a una temperatura comprendida entre 65 y 80°C y sucesivamente enfriada hasta la temperatura ambiente, se observa un efecto sinérgico en la cinética de

administración del principio activo entre el efecto de los ácidos grasos y la forma cristalina asumida por el principio activo.

5 Los fármacos que pueden cargarse en un dispositivo de implante, tal como por ejemplo un estent, pueden seleccionarse, sin limitación, de entre las siguientes clases: agentes antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, promotores de la cicatrización de heridas, corticosteroides, inhibidores de tirosina cinasa, inmunosupresores y agentes antitumorales. Se dio particular atención a tales fármacos como tacrolimús, paclitaxel, sirolimús, dexametasona, estradiol, cilostazol, talidomida y análogos y derivados de los mismos.

10 La cantidad del por lo menos un principio activo presente en la composición está preferentemente comprendida entre el 20% y el 50% (p/p) de la composición y más preferentemente entre el 40% y el 50%.

15 Una vez más se enfatiza el hecho de que el alcance de la presente descripción no se limita en modo alguno a estos principios activos específicos porque las composiciones descritas en la presente memoria presentan un grado excelente de compatibilidad con otros tipos de principios activos, tales como por ejemplo compuestos hidrófilos.

Ejemplos

20 Se cargaron las composiciones objeto de la presente descripción en estents compuestos por AISI 316 y acero de cromo y cobalto recubierto con una película delgada de carbono turbostrático puro (Carbofilm™), en las que tal película aumenta la biocompatibilidad y tromborresistencia del estent.

25 En sus superficies externas, las estents presentan depósitos, en forma de hoyos, que pueden contener las composiciones.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden utilizarse, en cualquier caso, con cualquier tipo de estent y cualquier tipo de dispositivo implantable, tal como por ejemplo válvulas protésicas o balones para angioplastia.

30 **Ejemplo 1. Estent cargada con sirolimús: palmitato de colesterilo en una relación (p/p) de 50:50 (ejemplo comparativo)**

35 Se pesaron 30 mg de palmitato de colesterilo (éster de ácido graso) en un recipiente de vidrio pyrex, se suspendieron en pentano con agitación mecánica y se añadieron 30 mg de sirolimús.

Se mantuvo la suspensión bajo una corriente de nitrógeno durante 5 horas. El producto obtenido es un polvo blanco de partículas de tamaños muy diferentes, por lo que se transfirió el polvo a un mortero y se trituró durante 2 minutos.

40 Se cargó la composición, utilizando modos conocidos en la técnica, en los depósitos de un estent.

Se sometió luego el estent cargado a un procedimiento de estabilización térmica exponiendo el estent a una temperatura comprendida entre 85-95°C en un horno durante aproximadamente 3 minutos seguido de 3 minutos de enfriamiento hasta la temperatura ambiente para estabilizar/fijar la composición en los depósitos.

45 **Ejemplo 2. Estent cargado con sirolimús: butirato de colesterilo en una relación (p/p) de 50:50 (ejemplo comparativo)**

50 Se pesaron 30 mg de palmitato de colesterilo (éster de ácido graso) en un recipiente de vidrio pyrex adecuado, se suspendieron en pentano con agitación mecánica y se añadieron 30 mg de sirolimús.

Se mantuvo la suspensión bajo una corriente de nitrógeno durante 5 horas. El producto obtenido es un polvo blanco de partículas de tamaños muy diferentes, por lo que se transfirió el polvo a un mortero y se trituró durante 2 minutos.

55 Se cargó la composición, utilizando modos conocidos en la técnica, en los depósitos de un estent.

Se sometió luego la estent cargada a un procedimiento de estabilización térmica exponiendo el estent a una temperatura comprendida entre 90-105°C en un horno durante aproximadamente 3 minutos seguido de 3 minutos de enfriamiento a temperatura ambiente para estabilizar/fijar la composición en los depósitos.

60 **Ejemplo 3. Estent cargado con sirolimús: mezcla de palmitato de ascorbilo/palmitato de colesterilo en una relación (p/p) de 50:50 (ejemplo comparativo)**

65 Se mezclaron físicamente 75 mg de palmitato de colesterilo y 25 mg de palmitato de ascorbilo (ésteres de ácido graso) en un recipiente de vidrio pyrex adecuado mediante dilución geométrica.

A esta mezcla física suspendida en pentano bajo agitación mecánica, se añadieron 100 mg de sirolimús. Se

mantuvo tal suspensión bajo una corriente de nitrógeno durante 5 horas. El producto obtenido es un polvo ligeramente amarillento de partículas de tamaños muy diferentes, por lo que se transfirió el polvo a un mortero y se trituró durante 2 minutos.

5 Tras la preparación se cargó la composición, utilizando modos conocidos en la técnica, en los depósitos de un estent.

10 Se sometió luego el estent cargado a un procedimiento de estabilización térmica exponiendo el estent a una temperatura comprendida entre 115-120°C en un horno durante aproximadamente 3 minutos seguido de 3 minutos de enfriamiento a temperatura ambiente para estabilizar/fijar la composición en los depósitos.

Ejemplo 4. Estent cargado con sirolimús: mezcla de ácido esteárico/ácido palmítico en una relación (p/p) de 50:50

15 Se prepararon dos composiciones diferentes que contienen dos mezclas diferentes de ácido esteárico y ácido palmítico (ácidos grasos), las mezclas i) con una razón (p/p) de ácido esteárico/ácido palmítico de 45:55 y mezcla ii) con una relación (p/p) de ácido esteárico/ácido palmítico de 97:3.

20 Se mezclaron físicamente los siguientes en un recipiente de vidrio pyrex mediante dilución geométrica:

- 45 mg de ácido esteárico y 55 mg de ácido palmítico para la preparación de la mezcla i),
- 97 mg de ácido esteárico y 3 mg de ácido palmítico para la preparación de la mezcla ii),

25 Se pesaron en dos recipientes de vidrio pyrex 50 mg de la mezcla i) y 50 mg de la mezcla ii), respectivamente, y se suspendieron en pentano bajo agitación mecánica.

A cada recipiente se añadieron 50 mg de sirolimús.

30 Se mantuvieron las suspensiones bajo una corriente de nitrógeno durante 5 horas. El producto obtenido es un polvo blanco fino de partículas de tamaños bastante uniformes, por lo que se transfirió el polvo a un mortero y se trituró durante 1 minuto.

35 Se cargaron las dos composiciones i) y ii) respectivamente, utilizando modos conocidos en la técnica, en los depósitos de dos estents.

40 Se sometieron luego los dos estents cargados con las dos composiciones a un procedimiento de estabilización térmica exponiendo el estent a una temperatura comprendida entre 65-80°C en un horno durante aproximadamente 3 minutos seguido de 3 minutos de enfriamiento a temperatura ambiente para estabilizar/fijar la composición en los depósitos.

Ejemplo 5. Estent cargado con sirolimús: mezcla de ácido esteárico/ácido palmítico en una relación (p/p) de 45:55

45 Se pesaron 36 mg de una mezcla de ácido esteárico/ácido palmítico en una relación (p/p) de 97:3 en un recipiente de vidrio pyrex adecuado, se suspendieron en pentano bajo agitación mecánica y se añadieron 30 mg de sirolimús.

50 Se mantuvo la suspensión bajo una corriente de nitrógeno durante 5 horas. El producto obtenido es un polvo blanco de partículas de tamaños bastante uniformes. Sin embargo, se transfirió el polvo a un mortero y se trituró durante 1 minuto.

Se cargó la composición, utilizando modos conocidos en la técnica, en los depósitos de un estent.

55 Se sometió luego el estent cargado a un procedimiento de estabilización térmica exponiendo el estent a una temperatura comprendida entre 65-80°C en un horno durante aproximadamente 3 minutos seguido de 3 minutos de enfriamiento a la temperatura ambiente para estabilizar/fijar la composición en los depósitos.

Ejemplo 6. Estent cargado con estradiol: mezcla de ácido esteárico/ácido palmítico en una relación (p/p) de 45:55

60 Se pesaron 36 mg de una mezcla de ácido esteárico/ácido palmítico en una relación (p/p) de 97:3 en un recipiente de vidrio pyrex adecuado, se suspendieron en pentano bajo agitación mecánica y se añadieron 30 mg de estradiol.

65 Se mantuvo la suspensión bajo una corriente de nitrógeno durante 5 horas. El producto obtenido es un polvo blanco fino de partículas de tamaños bastante uniformes, y por eso se transfirió el polvo a un mortero y se trituró durante 1 minuto.

Se cargó la composición, utilizando modos conocidos en la técnica, en los depósitos de un estent.

Se sometió luego el estent cargado a un procedimiento de estabilización térmica exponiendo el estent a una temperatura comprendida entre 65-80°C en un horno durante aproximadamente 3 minutos seguido de 3 minutos de enfriamiento a la temperatura ambiental para estabilizar/fijar la composición en los depósitos.

Ejemplo 7. Estent cargado con dexametasona: mezcla de ácido esteárico/ácido palmítico en una relación (p/p) de 45:55

Se pesaron 36 mg de una mezcla de ácido esteárico/ácido palmítico en una relación (p/p) de 97:3 en un recipiente de vidrio pyrex adecuado, se suspendieron en pentano bajo agitación mecánica y se añadieron 30 mg de dexametasona.

Se mantuvo la suspensión bajo una corriente de nitrógeno durante 5 horas. El producto obtenido es un polvo blanco fino de partículas de tamaños bastante uniformes, y por eso se transfirió el polvo a un mortero y se trituró durante 1 minutos.

Se cargó la composición, utilizando modos conocidos en la técnica, en los depósitos de un estent.

Se sometió luego el estent cargado a un procedimiento de estabilización térmica exponiendo el estent a una temperatura comprendida entre 65-80°C en un horno durante aproximadamente 3 minutos seguido de 3 minutos de enfriamiento a temperatura ambiente para estabilizar/fijar la composición en los depósitos.

Ejemplo 8. Análisis microscópico de los estents cargados

Tras el procedimiento de estabilización mediante tratamiento térmico, se observaron los estents preparados según los ejemplos 1 a 7 bajo un microscopio óptico.

En el caso de los estents cargados con composiciones que incluyen un éster de ácido graso como el excipiente (ejemplos 1 a 3), el análisis microscópico reveló que las composiciones contenidas en los depósitos presentan una estructura heterogénea/porosa, es decir, micro/macroagregados y cavidades/poros. En particular, el estent en el ejemplo 3 presenta macroagregados moleculares y formaciones amarillentas.

Por el contrario, para los estents con composiciones que incluyen uno o más ácidos grasos como excipiente (ejemplos 4 a 7), el análisis microscópico reveló que las composiciones presentan una estructura homogénea, es decir, están sustancialmente libres de agregados moleculares y/o cavidades/poros.

Ejemplo 9. Análisis térmico diferencial de barrido

Se colocaron 2 mg de las composiciones para la carga de estent descritas en los ejemplos 1, 2 y 4 a 7 en pailas de aluminio y luego se analizaron por medio de un Q100 de TA Instruments con una rampa de 10°C/minuto.

La tabla 1 presenta las temperaturas finales (temperaturas a las que se completaron los primeros fenómenos de fusión) de las diferentes composiciones.

Tabla 1

Composición	Temperatura (°C)
Ejemplo 1:	83
Ejemplo 2:	106
Ejemplo 4 - comp. i)	66
Ejemplo 4 - comp. ii)	74
Ejemplo 5:	75
Ejemplo 6:	75
Ejemplo 7:	75

Las composiciones en los ejemplos 4 a 7 presentan fenómenos de fusión térmica que se completan a temperaturas más bajas con respecto a las composiciones en los ejemplos 1 y 2. Los resultados experimentales apoyan la utilización de un intervalo operativo de 65-80°C para la estabilización de las composiciones en los ejemplos 4 a 7 en los estent.

Ejemplo 10. Verificación de la estabilidad del fármaco tras la carga en estents.

Durante el proceso de producción de un dispositivo para angioplastia coronaria, el estent cargado con una formulación farmacéutica debe en cualquier caso experimentar operaciones adicionales, tales como montaje en

catéteres y esterilización, que pueden ser perjudiciales para la estabilidad de la formulación farmacéutica (exposición a temperaturas de hasta 60°C, a humedad y a óxido de etileno). Para verificar la fiabilidad y procesabilidad de los estents, tanto en la fase preparativa como en la sucesiva finalización del dispositivo, se realizó la siguiente prueba.

5 Al final del procedimiento de estabilización mediante tratamiento con calor, se colocaron los estents realizados según el ejemplo 3 (palmitato de ascorbilo/palmitato de colesteroilo de ésteres de ácido graso) y según el ejemplo 5 (ácidos esteárico y palmítico) en un horno a 60°C durante 30 minutos. Luego se sumergieron en acetonitrilo y se analizó la disolución por tanto obtenida utilizando un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 35 para cuantificar el fármaco con respecto a una curva de calibración en el pico de absorbancia máximo del fármaco a 277-278 nm.

10 El porcentaje de recuperación del fármaco cargado en los estents realizados según el ejemplo 3 fue del 81%, mientras que se recuperó el 97% del fármaco de los estent realizados según el ejemplo 5.

15 La diferencia en porcentaje de recuperación del fármaco para los estents realizados con ésteres de ácido graso (ejemplo 3) con respecto a aquellas preparadas con ácidos grasos no esterificados (ejemplo 5) muestra la mayor estabilidad de las composiciones objeto de la presente descripción durante el proceso de producción de una estent.

Ejemplo 11. Temperatura de recristalización del principio activo.

20 Se determinó la temperatura de recristalización de las diversas composiciones de principios activos:excipiente(s) preparadas tal como se describe en los ejemplos 1, 2 y 4 a 7 utilizando un Q100 de TA Instruments con una rampa de enfriamiento 20°C/minuto empezando desde la temperatura indicada en la tabla 1.

25 Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2

Composición	Temperatura (°C)
Ejemplo 1:	73
Ejemplo 2:	91
Ejemplo 4 - comp. i)	54
Ejemplo 4 - comp. ii)	64
Ejemplo 5:	64
Ejemplo 6:	64
Ejemplo 7:	65

30 Las estents metálicos por naturaleza presentan una conducción de calor óptima, por tanto, cuando se somete el estent a un tratamiento térmico y luego se coloca a temperatura ambiente, la dispersión de calor es extremadamente rápida. La utilización de uno o más ácidos grasos como excipientes en las composiciones para la carga en estents (ejemplos 4 a 7) proporciona un enfriamiento de la composición dentro de los depósitos del estent que es más lento con respecto a aquel con ésteres de ácido graso (ejemplos 1 y 2), que empieza a temperaturas de fusión mayores. Una velocidad de enfriamiento más lenta proporciona condiciones más favorables para la reorganización cristalina del fármaco y de los excipientes.

Ejemplo 12. Preparación de un estent cargado con fármaco amorfo (ejemplo comparativo)

40 Se depositó una disolución de sirolimús en dioxano en los depósitos de un estent utilizando una micropipeta de tamaño apropiado.

Se colocó el estent en un secador a vacío mantenido a presión reducida durante 48 horas con una bomba hidráulica para eliminar el disolvente completamente.

45 Se depositó una mezcla de ácidos esteárico/palmítico (97:3) en forma de polvo en la película sólida transparente de fármaco que se había depositado en el fondo de los depósitos del estent. Una vez que cualquier residuo de excipiente se hubo eliminado de la superficie externa de la estent con un flujo de nitrógeno a alta presión, se estabilizó la mezcla de ácido graso dentro de los depósitos mediante tratamiento térmico en el intervalo comprendido entre 65-80°C y enfriamiento sucesivo a temperatura ambiente.

Ejemplo 13 disolución *in vitro*

50 Se llevaron a cabo los experimentos de disolución midiendo la cantidad de fármaco liberado desde el estent en función del tiempo.

55 Se realizó el análisis de disolución *in vitro* en tres composiciones, conteniendo las dos primeras ésteres de ácido graso como excipiente, la tercera un ácido graso:

- i) sirolimús:palmitato de colesterilo en una relación (p/p) de 45:55;
- ii) sirolimús:butirato de colesterilo en una relación (p/p) de 45:55;
- iii) sirolimús: ácidos palmítico/esteárico (3:97) en una relación (p/p) de 45:55

Se expandieron los estents cargados con las composiciones i) a iii) y esterilizados (aplicando los métodos normalmente usados en el procedimiento para implantación de una estent en el sistema vascular de un paciente), se ajustaron en un husillo de nailon pequeño y se sumergieron en el medio de disolución en un vial de vidrio.

Las condiciones de operación son:

- Medio de disolución: tampón acetato de pH 4,8 con el 0,08% de SDS (dodecilsulfato de sodio);
- Agitar el baño de agua termostatzado a 37°C; 80 oscilaciones por minuto.
- Reemplazo completo del medio de disolución en cada muestreo;
- Análisis cuantitativo del fármaco utilizando un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 35 con una curva de calibración basada en el pico de absorbancia máximo del fármaco a 277-278 nm;
- Construcción de la curva de liberación acumulativa con el tiempo.

Al final de los experimentos de disolución, se observaron microscópicamente los depósitos de las estents a un aumento de 40x y se encontró que estaban completamente vacíos.

Tal como se muestra en la figura 1, cuando se utiliza una mezcla de ácidos grasos esteárico/palmítico en la composición con el fármaco, el porcentaje de liberación *in vitro* se modula de manera diferente con respecto a las composiciones con la misma relación fármaco:excipiente, pero en las que se utiliza palmitato de colesterilo o butirato de colesterilo como el excipiente

La utilización como excipiente en la composición para la carga en un estent de ácido(s) graso(s) proporciona cinéticas de liberación más lentas con respecto a las composiciones que contienen ésteres de ácido graso.

Este efecto resulta tanto de la utilización de ácidos grasos como excipientes, como por una solubilidad reducida del fármaco en forma cristalina.

En particular, se confirmó el efecto de solubilidad reducida del fármaco en la forma cristalina comparando, con el mismo método de disolución, composiciones cargadas en estents en las que el fármaco sirolimús está en forma de nanoagrupaciones cristalinas tal como se describe en los ejemplos 4 y 5 o en la forma amorfa tal como se describe en el ejemplo 12.

La figura 2 muestra que la tasa de liberación del fármaco en nanoagrupaciones cristalinas es más baja con respecto a los tiempos de liberación del fármaco en forma amorfa.

Ejemplo 14. Análisis por rayos X

El análisis con rayos X identificó el patrón cristalino de la composición de mezcla de sirolimús:ácidos esteárico/palmítico preparada tal como se describe en el ejemplo 5 y el patrón amorfo de la composición de sirolimús depositada mediante micropipeta (ejemplo 12).

Se estabilizó una muestra de la composición de mezcla de sirolimús:ácido esteárico/palmítico 45:55 con tratamiento térmico a 76-78°C y sucesivamente enfriado a temperatura ambiente sobre un soporte metálico recubierto con Carbofilm™.

El espectro de difracción de rayos X (registrado con un difractómetro de polvo Rigaku DMAX, radiación Cu-K, monocromador en el haz difractado) de la mezcla sirolimús:ácido esteárico/palmítico ilustrado en la figura 3 revela un patrón cristalino en el que las señales de identificación de dos únicos componentes son claramente reconocibles:

- $2\theta \sim 6,70$ para ácido esteárico y
- $2\theta \sim 7,30$ para sirolimús.

En el caso de sirolimús depositado con una micropipeta y dejado para secar a vacío no está presente un patrón cristalino, tal como se muestra en la figura 4.

Naturalmente, los detalles de implementación y las formas de realización pueden variar ampliamente con respecto a lo que se describe e ilustra sin por ello apartarse del campo de protección de la presente invención, tal como se

define en las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Composición para la administración de por lo menos un principio activo en el sitio de implantación de un dispositivo de implante, incluyendo la composición:

- dicho por lo menos un principio activo, y
- por lo menos un primer excipiente combinado con dicho por lo menos un principio activo, siendo dicho por lo menos un primer excipiente seleccionado de entre ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, que incluye un número de átomos de carbono de entre 14 y 36,

en la que dicha composición incluye además por lo menos un segundo excipiente diferente de dicho por lo menos primer excipiente y combinado con dicho por lo menos un principio activo, siendo dicho por lo menos segundo excipiente seleccionado de entre ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, que incluye un número de átomos de carbono de entre 14 y 36,

en la que dicho por lo menos primer excipiente se selecciona de entre ácido esteárico y ácido behénico y en la que dicho por lo menos segundo excipiente se selecciona de entre ácido palmítico y ácido mirístico.

2. Composición según la reivindicación 1, cargada sobre dicho dispositivo de implante y sometida a una fase de estabilización a través de un tratamiento térmico, en la que dicha composición estabilizada incluye dicho por lo menos un principio activo en una forma cristalina.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, cargada en dicho dispositivo de implante y sometida a una fase de estabilización a través de un tratamiento térmico, en la que dicha composición estabilizada incluye dicho por lo menos primer excipiente en una forma cristalina.

4. Composición según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en la que dicho tratamiento térmico se lleva a cabo a una temperatura de entre 65 y 80°C.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho por lo menos un principio activo está presente en una cantidad de entre el 20% y el 50% en peso de dicha composición, preferentemente entre el 45% y el 50%.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho por lo menos un principio activo se selecciona de entre agentes antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, promotores de la cicatrización de heridas, corticosteroides, inhibidores de tirosina cinasas, inmunosupresores y agentes anticancerígenos.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho por lo menos un principio activo se selecciona de entre tacrolímús, paclitaxel, sirolímús, dexametasona, estradiol, cilostazol, talidomida, sus análogos o derivados.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha administración de dicho por lo menos un principio activo se produce durante un periodo comprendido en el intervalo de entre 3 y 140 días.

9. Dispositivo de implante que presenta cargado en el mismo la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho dispositivo de implante se selecciona de entre estent, balón para angioplastia o válvula protésica.

10. Utilización de una composición que incluye:

- por lo menos un principio activo que va a administrarse en el sitio de implantación de un dispositivo de implante, y
- por lo menos un primer excipiente combinado con dicho por lo menos un principio activo, siendo dicho por lo menos primer excipiente seleccionado de entre ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, que incluye un número de átomos de carbono de entre 14 y 36

para la carga en dicho dispositivo de implante con el fin de obtener un dispositivo para la administración de dicho por lo menos un principio activo en dicho sitio de implantación de dicho dispositivo de implante,

en la que dicha composición incluye además por lo menos un segundo excipiente diferente de dicho por lo menos primer excipiente y combinado con dicho por lo menos un principio activo, siendo dicho por lo menos segundo excipiente seleccionado de entre ácidos grasos con una cadena saturada, lineal o ramificada, que incluye un número de átomos de carbono de entre 14 y 36,

en la que dicho por lo menos primer excipiente se selecciona de entre ácido esteárico y ácido behénico y en la que dicho por lo menos segundo excipiente se selecciona de entre ácido palmítico y ácido mirístico.

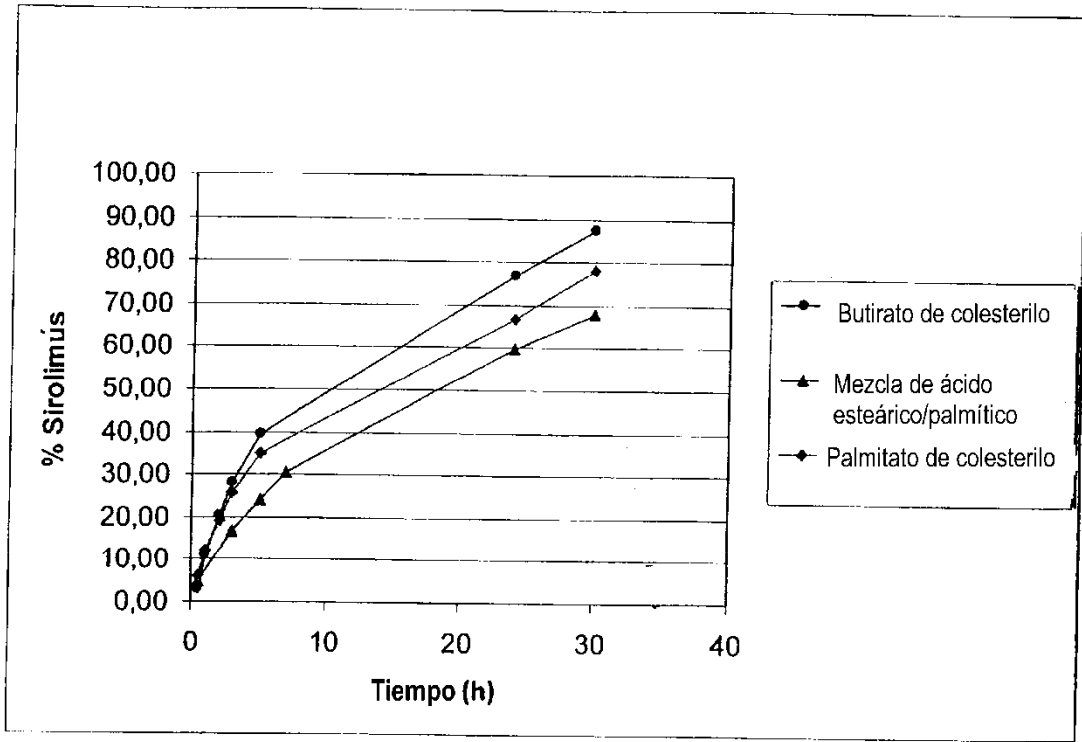


Figura 1

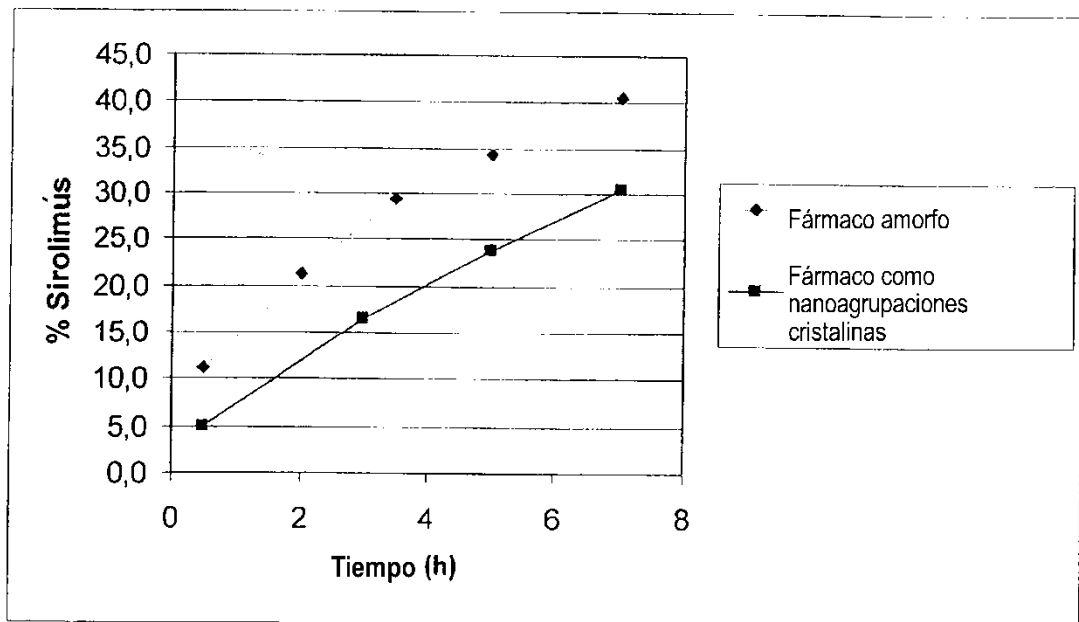


Figura 2

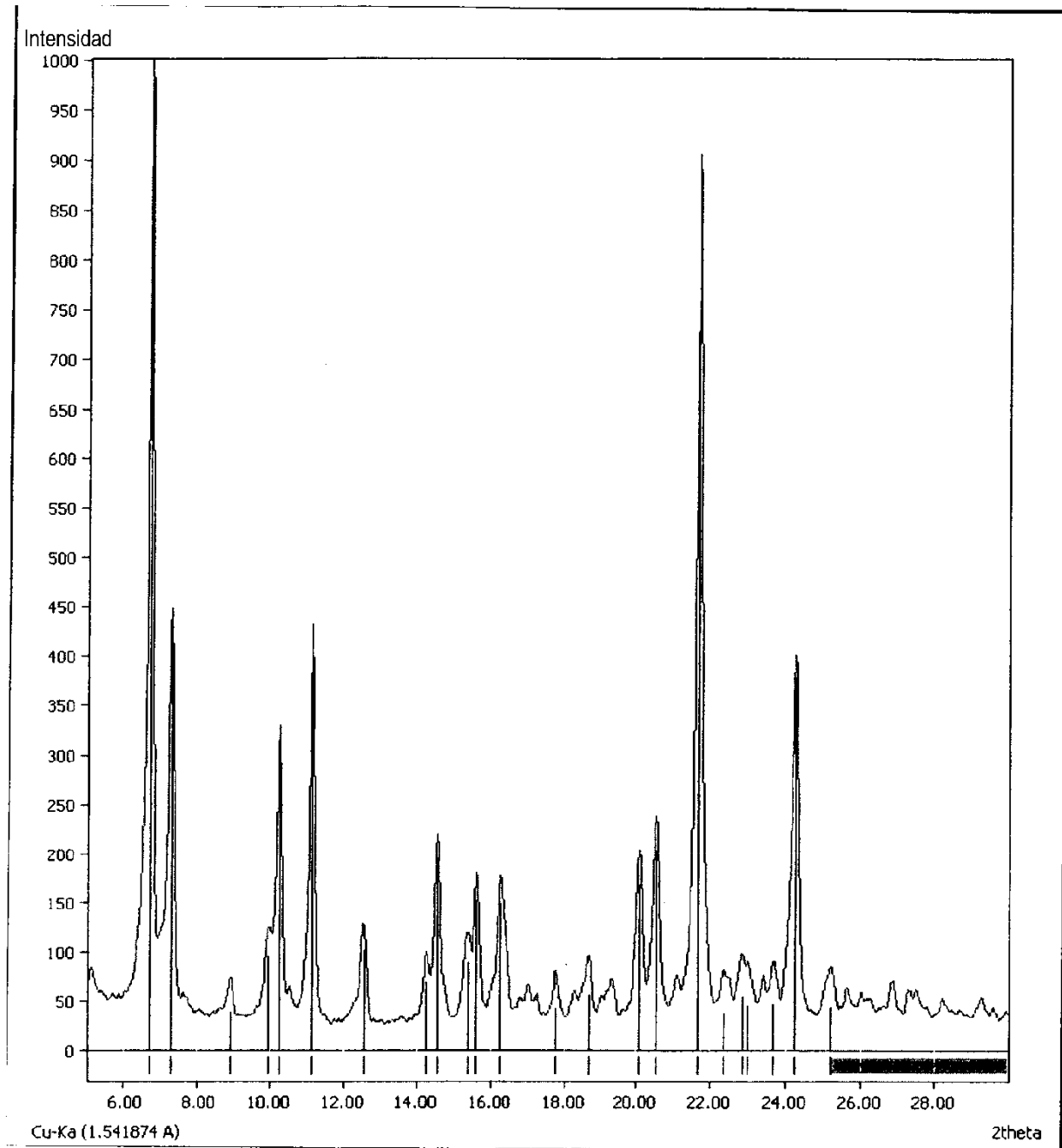


Figura 3

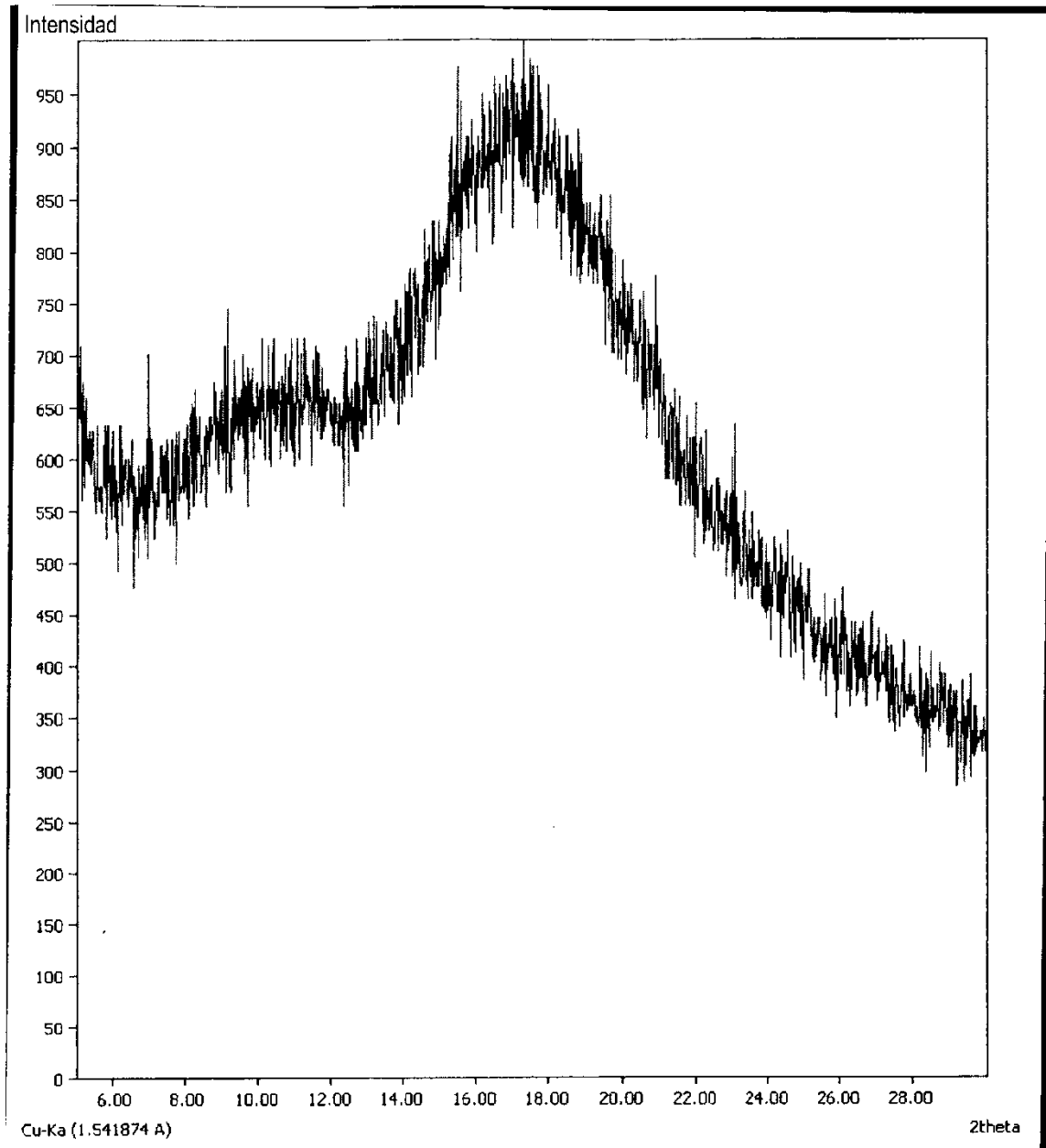


Figura 4