

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 698**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2009 PCT/US2009/051024**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10017014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2009 E 09790595 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2326359**

54 Título: **Prótesis endovasculares y recubrimientos degradables poliméricos que liberan fármacos**

30 Prioridad:

**07.08.2008 US 188113**  
**14.10.2008 US 251173**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.09.2017**

73 Titular/es:

**TEPHA, INC. (100.0%)**  
**99 Hayden Avenue, Suite 360**  
**Lexington, Massachusetts 02421, US**

72 Inventor/es:

**SCHMITZ, KLAUS-PETER;**  
**BEHREND, DETLEF;**  
**STERNBERG, KATRIN;**  
**GRABOW, NIELS;**  
**MARTIN, DAVID, P. y**  
**WILLIAMS, SIMON, F.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 634 698 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

Prótesis endovasculares y recubrimientos degradables poliméricos que liberan fármacos

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad al n.º de serie de EE.UU. 12/188.113, presentada el 7 de agosto, 2008.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a composiciones de polímeros absorbibles que se pueden utilizar para preparar prótesis endovasculares absorbibles, y recubrimientos de prótesis endovasculares absorbibles.

15 **Antecedentes de la invención**

Las prótesis endovasculares se utilizan actualmente en una amplia gama de aplicaciones médicas, normalmente para prevenir la re-oclusión de un vaso después de un procedimiento para dilatar el vaso. Los ejemplos incluyen prótesis endovasculares cardiovasculares, de urología, y de gastroenterología, siendo el primero, con mucho, el mercado más grande. Generalmente, las prótesis endovasculares están fabricadas de materiales permanentes, tales como aleaciones de metales o termoplásticos no absorbibles, y adicionalmente pueden incorporar recubrimientos y fármacos especiales para mejorar su rendimiento *in vivo*. Estos recubrimientos, por ejemplo, incluyen una serie de materiales de recubrimiento polimérico para prótesis endovasculares metálicas, así como una variedad de agentes activos, tales como agentes que son anti-inflamatorios o inmunomoduladores, agentes antiproliferativos, agentes que afectan a la migración y la producción de matriz extracelular, agentes que afectan a la deposición de plaquetas o la formación de trombos, y agentes que promueven la curación vascular y la re-endotelización. Cabe destacar que los recubrimientos de prótesis endovasculares comercializados actualmente están hechos de materiales permanentes.

Aunque se ha demostrado que la incorporación de ciertos agentes activos en los recubrimientos en las superficies de prótesis endovasculares metálicas coronarias retarda la reestenosis, se ha informado de que los recubrimientos poliméricos que quedan después de la elución del fármaco pueden presentar un grave riesgo de trombosis tardía (Virmani, R et al., Coron Artery Dis., 15 (6): 313-8 (2004)). También se ha informado de que los materiales de recubrimiento poliméricos de prótesis endovasculares que liberan fármacos pueden causar reacciones de hipersensibilidad en el paciente tratado con tales prótesis endovasculares recubiertas (Nebeker, JR et al., J Am Coll Cardiol., 47: 175- 81 (2006)). Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar nuevos materiales de recubrimiento para prótesis endovasculares que se puedan usar para suministrar fármacos sin el riesgo de trombosis tardía y reacciones de hipersensibilidad.

Además, si bien las prótesis endovasculares metálicas permanentes se utilizan ampliamente en aplicaciones de colocación de prótesis endovasculares coronarias, y su uso en la colocación de prótesis endovasculares periféricas está creciendo rápidamente, siguen existiendo varios inconvenientes con la utilización de materiales permanentes para la fabricación de estas prótesis endovasculares (Colombo, A et al., Circulation, 25: 102 (4): 371-3 (2000), Erne, et al., Cardiovasc Intervent Radiol, 29 (1): 11-6 (2006)). En primer lugar, las prótesis endovasculares metálicas no son compatibles con ciertos métodos de obtención de imágenes médicas, tales como sistemas de exploración MRI y CT. En segundo lugar, las prótesis endovasculares metálicas pueden causar complicaciones si el paciente posteriormente requiere cirugía de bypass de la arteria coronaria, u otra intervención quirúrgica, que requiera la manipulación de un vaso provisto de prótesis endovascular. En tercer lugar, el uso de prótesis endovasculares permanentes puede resultar en desajustes de adaptación a largo plazo entre la prótesis endovascular metálica y el vaso con prótesis endovascular, y cuarto, en ciertas aplicaciones periféricas, se ha informado un fallo catastrófico de los puntales de la prótesis endovascular metálica.

También hay que señalar que las prótesis endovasculares permanentes utilizadas en aplicaciones de urología para aliviar temporalmente la obstrucción en una variedad de afecciones benignas, malignas, y post-traumáticas de los vasos son propensas a la incrustación rápida (Shaw GL et al., Urol Res., 33 (1): 17-22 (2005)). Tal incrustación a menudo requiere la retirada de la prótesis endovascular. Sin embargo, la retirada requiere un procedimiento adicional, y puede ser difícil y doloroso debido al tejido en crecimiento. El uso de un implante degradable eliminaría este problema clínico.

Para fabricar frente a las desventajas asociadas con el uso de materiales permanentes en las prótesis endovasculares y recubrimientos de prótesis endovasculares, ha habido varios artículos que describen el uso de materiales absorbibles para fabricar prótesis endovasculares y recubrimientos de prótesis endovasculares. La Patente de Estados Unidos n.º 5.059.211 y 5.306.286 de Stack et al. describen el uso de materiales absorbibles para fabricar prótesis endovasculares. Stack, sin embargo, no describe que materiales absorbibles específicos tendría que usar una persona experta en la técnica para fabricar una prótesis endovascular absorbible, o las propiedades necesarias para fabricar tales prótesis endovasculares.

La Patente de Estados Unidos n.º 5.935.506 de Schmitz et al. describe un método para la fabricación de una prótesis endovascular absorbible de poli-3-hidroxibutirato (P3HB).

La Patente de Estados Unidos n.º 6.045.568 de Igaki et al. describe prótesis endovasculares absorbibles fabricadas a partir de hilos de tricotar de ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), poliglactina (P(GA-co-LA)), polidioxanona (PDS), poligliconato (un bloque de co-polímero de ácido glicólico y carbonato de trimetileno, P(GA-co-TMC)), y un copolímero de ácido glicólico o ácido láctico con  $\epsilon$ -caprolactona (P(GA-co-CL) o P(LA-co-CL)).

Laaksovirta et al. describen una prótesis endovascular auto-expandible auto-reforzada biodegradable de P(GA-co-LA) para su uso en aplicaciones uretrales (J Urol. 2003 Aug; 170 (2 Pt 1): 468-71).

El uso potencial de polímeros de polianhídrido y poliortoéster para la fabricación de prótesis endovasculares absorbibles también ha sido descrito por Tanguay, JF et al. "Current Status of Biodegradable Stents", Cardiology Clinics, 12:699-713 (1994).

El documento WO 98/51812 de Williams et al. desvela métodos para eliminar pirógenos de polihidroxialcanoatos, y la fabricación de prótesis endovasculares con estos materiales despirogenados. El documento WO 99/32536 de Martin et al. y el documento WO 00/56376 de Williams et al. desvelan métodos para preparar polihidroxialcanoatos con tasas de degradación controladas, y la fabricación de prótesis endovasculares con estos materiales.

El documento WO 2007/092417 de Williams et al. desvela composiciones endurecidas de PLA y copolímeros de PLA, que también tienen valores de módulo de tracción bajos y mayor alargamiento a la rotura. Estas composiciones endurecidas se preparan mezclando PLA y copolímeros de PLA con poli-4-hidroxibutirato, y sus copolímeros. La mezcla de poli-4-hidroxibutirato con PLA y sus copolímeros se enseña que confiere propiedades ventajosas a la mezcla resultante. Estas composiciones, y los objetos formados a partir de estas composiciones, se enseña que tienen una tenacidad mejorada y una menor rigidez que los polímeros de ácido poliláctico o copolímeros solos. El documento WO 2007/092418 desvela: una prótesis endovascular polimérica que comprende un cuerpo del 2-40 % de P4HB y del 60-98 % de PLLA, y el recubrimiento es P4HB o copolímero de P4HB. Van der Giessen et al. "Marked Inflammatory Sequelae to Implantation of Biodegradable and Nonbiodegradable Polymers in Porcine Coronary Arteries", Circulation, 94:1690-1697 (1996)) evaluaron recubrimientos de un copolímero de ácido glicólico y ácido láctico (P(GA-co-LA)), policaprolactona (PCL), poli-3-hidroxibutirato-co-3-hidroivalerato (P(3HB-co-3HV), un poliortoéster, y un óxido de polietileno-tereftalato de polibutileno en prótesis endovasculares metálicas, e informaron que los recubrimientos inducían reacciones inflamatorias marcadas dentro de la arteria coronaria.

A pesar de algunos avances hacia el desarrollo de prótesis endovasculares absorbibles y recubrimientos de prótesis endovasculares, actualmente no existe ningún dispositivo de prótesis endovascular coronaria o periférica que comprenda un material absorbible aprobado para la venta general en Estados Unidos o en Europa. Esto es debido en parte a los requisitos muy exigentes para un material absorbible utilizado para aplicaciones de colocación de prótesis endovasculares médicas y los defectos de los materiales disponibles actualmente. Otras mejoras para los materiales existentes que se consideran deseables, o necesarias, incluyen los siguientes elementos: (i) una prótesis endovascular o un recubrimiento de prótesis endovascular absorbible que sea biocompatible, no cree un riesgo de trombosis en una etapa tardía, y proporcione permeabilidad del vaso a largo plazo; (ii) una prótesis endovascular absorbible que tenga suficiente resistencia radial (o resistencia tangencial) para evitar el colapso de la pared del vaso o de la prótesis endovascular; (iii) una composición de polímero absorbible que cuando se procesa en un recubrimiento de prótesis endovascular o prótesis endovascular se pueda expandir *in vivo*, desde una forma de perfil adecuadamente bajo al diámetro deseado sin el agrietamiento de la superficie o del puntal o tipos de fallo mecánico similares; (iv) una prótesis endovascular absorbible o prótesis endovascular permanente recubierta con un polímero absorbible que se pueda dilatar suficientemente rápido *in vivo* para permitir la implantación de la prótesis endovascular sin riesgo para el paciente, y el uso de una presión de inflado razonable si la prótesis endovascular se suministra usando un catéter de balón; (v) una prótesis endovascular absorbible que no se recoge de manera significativa después de su instalación; (vi) una prótesis endovascular absorbible que es suficientemente resistente a la fluencia para que sea eficaz; (vii) una prótesis endovascular absorbible con espesores de puntales que son de un perfil relativamente bajo una vez que se implanta la prótesis endovascular, y con bordes que son lisos; (viii) un recubrimiento de prótesis endovascular absorbible que se puede aplicar de manera uniforme, sin defectos tales como formación de una red entre puntales, y un método para dicha aplicación; (ix) una prótesis endovascular absorbible, y/o una prótesis endovascular recubierta con un material absorbible, en la que los puntales no son susceptibles a la fractura después de la implantación, y se elimina el riesgo de perforación del vaso; (x) una prótesis endovascular absorbible que no interfiere con los sistemas de exploración médicos, tales como MRI y CT; (xi) una prótesis endovascular absorbible, y una prótesis endovascular recubierta con un material absorbible, que protege contra una respuesta inflamatoria, limita la proliferación de células del músculo liso y la hiperplasia neointimal después de la implantación, estimula la remodelación positiva de la pared del vaso, y elimina los desajustes de adaptación a largo plazo entre la prótesis endovascular y la pared del vaso; (xii) una prótesis endovascular absorbible, y/o una prótesis endovascular recubierta con un material absorbible, que es suficientemente flexible para permitir la implantación en la ubicación deseada sin fractura o retorcimiento del puntal, que se puede adaptar a la forma del lumen del cuerpo afectado; (xiii) una prótesis endovascular absorbible que contiene un agente de contraste, marcadores radiopacos, o un material similar que permite que la prótesis endovascular se pueda

fotografiar usando técnicas de exploración convencionales; (xiv) un recubrimiento absorbible que se adhiere suficientemente fuerte a una prótesis endovascular metálica, mantiene su integridad después de la expansión de la prótesis endovascular y no se deslaminada; (xv) una prótesis endovascular absorbible y una prótesis endovascular permanente recubierta que se puede cargar con uno o más fármacos o co-fármacos (por ejemplo, en el interior o en la superficie de la prótesis endovascular o del recubrimiento) para mejorar el rendimiento de la prótesis endovascular por administración controlada del fármaco(s), incluyendo agentes que son anti-inflamatorios o inmunomoduladores, agentes antiproliferativos, fármacos que afectan a la migración y a la producción de la matriz extracelular, fármacos que afectan a la deposición de plaquetas o a formación de trombos, y fármacos que promueven la curación vascular y la re-endotelización, y que también permiten cargas de fármaco más grandes; (xvi) una prótesis endovascular absorbible y/o una prótesis endovascular recubierta con un material absorbible que se puede montar sobre un catéter, y posteriormente se puede implantar *in vivo* sin causar daño a la prótesis endovascular; (xvii) una prótesis endovascular absorbible, y un recubrimiento absorbible en una prótesis endovascular, que se absorbe *in vivo* durante un período de tiempo que permite el remodelado positivo de la pared del vaso, no falla prematuramente debido a la fatiga, y produce la permeabilidad del vaso a largo plazo; (xviii) una prótesis endovascular absorbible que no se acorta de una manera no deseable después de la expansión y e implantación; (xix) una prótesis endovascular absorbible o prótesis endovascular permanente recubierta con un material absorbible que se puede esterilizar sin pérdida perjudicial de propiedades, por ejemplo, por irradiación o exposición a óxido de etileno; (xx) una prótesis endovascular absorbible y una prótesis endovascular metálica recubierta que se puede cargar con uno o más fármacos para mejorar el rendimiento de la prótesis endovascular mediante la administración controlada del fármaco(s), en la que el método de degradación del polímero (por ejemplo, erosión superficial o degradación en masa) permite la administración de grandes fármacos tales como proteínas; (xxi) una prótesis endovascular absorbible y una prótesis endovascular permanente recubierta que se puede cargar con uno o más fármacos para mejorar el rendimiento de la prótesis endovascular mediante la administración controlada del fármaco(s), en la que los productos de degradación de polímero de baja acidez (de la prótesis endovascular o el recubrimiento de la prótesis endovascular) permite la administración de fármacos grandes tales como proteínas sin desnaturalización de los fármacos; (xxii) un material absorbible para su uso en prótesis endovasculares que tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de la temperatura corporal, una temperatura de fusión por encima de 50 °C, y una vida útil de al menos uno a tres años.

Por tanto un objeto de esta invención es proporcionar composiciones absorbibles que se puedan utilizar para desarrollar mejores prótesis endovasculares absorbibles, y recubrimientos de prótesis endovasculares absorbibles.

Otro objeto de esta invención es proporcionar la mejora de prótesis endovasculares absorbibles, y de prótesis endovasculares recubiertas con materiales absorbibles.

Un objeto adicional de esta invención es proporcionar métodos mejorados para la preparación de prótesis endovasculares absorbibles y prótesis endovasculares recubiertas con materiales absorbibles.

Un objeto adicional más de esta invención es proporcionar métodos para la administración de las prótesis endovasculares absorbibles y prótesis endovasculares recubiertas con materiales absorbibles.

### Sumario de la invención

Se han desarrollado composiciones y prótesis endovasculares absorbibles, y recubrimientos absorbibles para prótesis endovasculares, con propiedades y rendimiento mejorados, y métodos para fabricar estos materiales y dispositivos. Estas composiciones y dispositivos proceden preferentemente de un homopolímero y/o copolímero(s) de 4-hidroxitirato biocompatible, y combinaciones (por ejemplo, mezclas) de estos materiales con otros materiales absorbibles. Las prótesis endovasculares absorbibles proceden lo más preferentemente de composiciones que comprenden un homopolímero o copolímero(s) de 4-hidroxitirato con un polímero de ácido láctico, con o sin plastificantes.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una prótesis endovascular biocompatible, que es expandible *in vivo*, que comprende una capa de base y, opcionalmente, una capa superior, en la que la capa de base comprende una mezcla de poli-4-hidroxitirato (P(4HB)), y poli(L-lactida) (PLLA), y uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos, en el que la relación de P(4HB) a PLLA en la mezcla es de 70/30 de P(4HB)/PLLA en p/p a 30/70 de P(4HB)/PLLA en p/p.

En una realización, la prótesis endovascular es una prótesis endovascular metálica recubierta con un recubrimiento de base que contiene una mezcla de poli-4-hidroxitirato (P(4HB)) y poli(L-lactida) (PLLA) y opcionalmente una capa superior que contiene P(4HB). En otra realización, la prótesis endovascular es una prótesis endovascular metálica recubierta con una capa base que contiene una mezcla de P(4HB) y PLLA y opcionalmente una capa superior que tiene la misma composición que la capa base. La capa base tiene un espesor de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ . En una realización, la capa de base tiene un espesor de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , que corresponde a una concentración de fármaco de 2  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . La capa superior tiene un espesor de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ , preferentemente de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ . En una realización, la capa

superior tiene un espesor de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ .

Se pueden utilizar diferentes métodos para aplicar los recubrimientos de prótesis endovasculares absorbibles. Más preferentemente, los recubrimientos se aplican en solución por pulverización. Se pueden usar diferentes métodos para preparar las prótesis endovasculares absorbibles de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ . En una realización, la capa superior tiene un espesor de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ .

Se pueden utilizar diferentes métodos para aplicar los recubrimientos de prótesis endovasculares absorbibles. Más preferentemente, los recubrimientos se aplican en solución por pulverización. Se pueden usar diferentes métodos para preparar las prótesis endovasculares absorbibles. Un método preferido comprende la formación de un tubo de inmersión por disolución o extrusión, moldeo por inyección o moldeo por micro-inyección, y cortar el tubo con un láser para formar la prótesis endovascular. La prótesis endovascular se puede utilizar tal como se fabrica o se puede expandir *in vivo*, por ejemplo, utilizando un catéter de globo expandible.

Los recubrimientos de prótesis endovasculares absorbibles proporcionan recubrimientos delgados a los dispositivos sobre los puntales de la prótesis endovascular, sin la formación de estructuras en forma de red entre los puntales, y prótesis endovasculares que se pueden expandir rápidamente sin la fisuración, deslaminación, o pérdida de la integridad estructural del recubrimiento. Los recubrimientos de prótesis endovasculares absorbibles son biocompatibles, se degradan a metabolitos menos ácidos mediante mecanismos que incluyen la erosión superficial (minimizando el riesgo de partículas que se separen de la superficie de la prótesis endovascular), se alargan hasta el 1000 % de su longitud original, se adhieren a la prótesis endovascular, se pueden montar en un catéter y se pueden implantar sin dañar el recubrimiento, se degradan durante un período de hasta aproximadamente un año, se pueden esterilizar por irradiación o tratamiento con óxido de etileno, y se pueden cargar o recubrir con fármacos para su liberación controlada. Las prótesis endovasculares son flexibles, y más compatibles con la pared del vaso; tiene suficiente retención de la resistencia radial y de la resistencia para permitir la remodelación positiva para la permeabilidad a largo plazo; y tienen un retroceso radial de menos del 10 %, y más preferentemente menos del 6 %; se pueden expandir rápidamente *in vivo*, sin agrietarse o fallo mecánico de otro tipo, preferentemente en menos de cinco minutos, y más preferentemente en menos de un minuto, usando una presión de globo de 4 a 16 bar (400 a 1600 Pa), más preferentemente de 8 bar (800 Pa), y se pueden implantar en la ubicación deseada sin fractura del puntal, dobleces o daños a la pared del vaso; no presentan ninguna deformación significativa a 100 mmHg durante 7 días, no se acorta significativamente después de la expansión; se puede construir con bordes del puntal suavizados con espesores de puntales de menos de 300  $\mu\text{m}$ , lo más preferentemente de 160  $\mu\text{m}$  o menos para aplicaciones coronarias, y de 250-270  $\mu\text{m}$  para aplicaciones periféricas; puede contener agentes de contraste, marcadores radiopacos o materiales similares para permitir la obtención de imágenes de la prótesis endovascular *in vivo*, y también se puede cargar y/o recubrir con agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico, incluyendo, pero no limitado a, agentes que son anti-inflamatorias o inmunomoduladores, agentes antiproliferativos, fármacos que afectan a la migración y a la producción de la matriz extracelular, fármacos que afectan a la deposición de plaquetas o la formación de trombos, y fármacos que promueven la curación vascular y la re-*endotelialización*, a cargas bajas o altas del fármaco; se pueden esterilizar, por ejemplo, por irradiación gamma, irradiación de haz de electrones u óxido de etileno. En el caso específico de las aplicaciones coronarias, se pueden utilizar composiciones absorbibles para preparar prótesis endovasculares absorbibles que se pueden expandir *in vivo* de un diámetro interior de aproximadamente 1-1,4 mm a 3-4 mm en aproximadamente un minuto. También se pueden fabricar prótesis endovasculares absorbibles más grandes para su uso, por ejemplo, en aplicaciones periféricas y urología. Un diámetro interno preferido para aplicaciones periféricas es de 2,0 a 2,8 mm con un espesor de pared de 250-270  $\mu\text{m}$ .

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es la estructura química del poli-4-hidroxitirato (P(4HB), biomaterial TephafLEX®).

La Figura 2 muestra algunas de las rutas biosintéticas conocidas para la producción de P(4HB). Las enzimas de la ruta son: 1. succinico semialdehído deshidrogenasa; 2. 4-hidroxitirato deshidrogenasa; 3. diol oxidoreductasa; 4. aldehído deshidrogenasa; 5. coenzima A transferasa; y 6. PHA sintetasa.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la disminución acelerada del peso molecular (Mw) de un material de mezcla de polímeros de PLLA y P(4HB) de alto peso molecular con una relación de masas del 78:22 % en comparación con PLLA puro en función del tiempo de incubación *in vitro* en tampón Sørensen (pH = 7,4) a 37 °C.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación de fármaco *in vitro* de las prótesis endovasculares metálicas recubiertas con las siguientes composiciones diferentes de una matriz de (4HB) incorporada con el inmunomodulador rapamicina como capa de base P, y recubierta con una capa superior de P(4HB) puro como barrera de difusión para la liberación retardada del fármaco: prótesis endovascular 85:15-1 - relación de polímero/fármaco 85:15 (en p/p), espesor de la capa base = 20  $\mu\text{m}$ , sin capa superior; prótesis endovascular 85:15-2 - relación de polímero/fármaco 85:15 (en p/p), espesor de la capa base = 20  $\mu\text{m}$ , espesor de la capa superior = 5  $\mu\text{m}$ ; prótesis endovascular 85:15-3 - relación de polímero/fármaco 85:15 (en p/p), espesor de la capa base = 20  $\mu\text{m}$ , espesor de la capa superior = 15  $\mu\text{m}$ ; prótesis endovascular 85:15-4 - relación de polímero/fármaco 85:15 (en p/p), espesor de la capa base = 10  $\mu\text{m}$ , espesor de la capa superior = 10  $\mu\text{m}$ .

La Figura 5 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación del fármaco *in vitro* de las prótesis endovasculares metálicas recubiertas con las siguientes composiciones diferentes de una matriz de (4HB) incorporada con el inmunomodulador rapamicina como capa de base P, y recubierta con una capa superior de

P(4HB) puro como barrera de difusión para la liberación retardada del fármaco: prótesis endovascular 40:60-1 - relación de polímero/fármaco 40:60 (en p/p), espesor de la capa base = 5 µm, espesor de la capa superior = 10 µm; prótesis endovascular 70:30-1 - relación de polímero/fármaco 70:30 (en p/p), espesor de la capa base = 5 µm, espesor de la capa superior = 10 µm; prótesis endovascular 85:15-4 - relación de polímero/fármaco 85:15 (en p/p), espesor de la capa base = 10 µm, espesor de la capa superior = 10 µm.

La Figura 6 es un gráfico que muestra la liberación acumulativa *in vitro* de rapamicina (µg/mm) en función del tiempo (horas) de prótesis endovasculares que tienen una capa base de 100/0 en p/p de P(4HB)/PLLA (◆), 70/30 en p/p de P(4HB)/PLLA (▲), 50/50 en p/p de P(4HB)/PLLA (●), y 30/70 en p/p de P(4HB)/PLLA (■) y una capa superior de P(4HB).

La Figura 7 es un gráfico que muestra la liberación acumulativa *in vitro* de rapamicina (µg/mm) en función del tiempo (horas) de prótesis endovasculares que tienen una capa base de 70/30 en p/p de P(4HB)/PLLA (▲), 50/50 en p/p de P(4HB)/PLLA (●), y 30/70 en p/p de P(4HB)/PLLA (■) y una capa superior que tiene la misma composición que la capa base.

## 15 Descripción detallada de la invención

Se han desarrollado prótesis endovasculares absorbibles y prótesis endovasculares recubiertas con materiales absorbibles que tienen propiedades mejoradas.

### 20 I. Definiciones

"Poli-4-hidroxitirato" como se usa en general en el presente documento significa un homopolímero que comprende unidades de 4-hidroxitirato. Se puede hacer referencia en la presente memoria como P(4HB) o biomaterial TephaFLEX® (fabricado por Tepha, Inc., Cambridge, MA).

"Copolímeros de poli-4-hidroxitirato" como se usa en general en el presente documento significa cualquier polímero que comprenda 4-hidroxitirato con uno o más diferentes unidades de hidroxiácido.

"Copolímeros de ácido láctico" como se usa en general en el presente documento significa cualquier polímero que comprenda ácido láctico con una o más unidades diferentes de hidroxiácido.

"Peso molecular" tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw) en contraposición al peso molecular promedio en número (Mn). "Mezcla" como se usa en general en el presente documento significa una mezcla macroscópicamente homogénea de dos o más especies diferentes de polímero.

"Absorbible" o "degradable" como se usa en general en el presente documento significa que el material se descompone en el cuerpo y, finalmente, se elimina del cuerpo.

"Biocompatible", como se usa en general en el presente documento que significa la respuesta biológica al material o dispositivo es apropiada para la aplicación prevista del dispositivo *in vivo*. Cualquier metabolito de estos materiales también debe ser biocompatible.

## II. Composiciones

### A. Polímeros absorbibles

Las prótesis endovasculares pueden estar formadas a partir de polímeros absorbibles, tales como poli-4-hidroxitirato (P(4HB)), y copolímeros de los mismos, tales como poli-4-hidroxitirato-co-3-hidroxitirato (P(4HB-co-3HB)). En una realización preferida, las prótesis endovasculares absorbibles se forman a partir de combinaciones de P(4HB) y/o copolímeros de los mismos, con un segundo material absorbible. Un segundo material absorbible preferido es un polihidroxiácido, preferentemente ácido poliláctico (PLA), y aún más preferentemente el ácido poli-L-láctico (PLLA) (tal como Resomer® L214 disponible en Boehringer Ingelheim). También se pueden usar copolímeros del ácido láctico como segundo material absorbible, incluyendo copolímeros con ácido glicólico. La capa superior puede ser P(4HB) o una mezcla de P(4HB) y PLLA que tiene la misma composición que la capa base.

Tepha, Inc. de Cambridge, MA., produce poli-4-hidroxitirato (P(4HB)) y copolímeros de los mismos utilizando métodos de fermentación transgénica. El poli-4-hidroxitirato es un poliéster termoplástico fuerte y flexible que se produce por un proceso de fermentación (ver Patente de Estados Unidos n.º 6.548.569 de Williams et al.). A pesar de su ruta biosintética, la estructura del poliéster es relativamente simple (Figura 1). El polímero pertenece a una clase más amplia de materiales llamados polihidroxi-alcanoatos (PHAs) que son producidos por numerosos microorganismos (Steinbüchel, A. "Polyhydroxyalkanoic acids", *Biomaterials*, 123-213 (1991); Steinbüchel A., et al., "Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids", *FEMS Microbiol. Lett.* 128:219-228 (1995); y Doi, Y. *Microbial Polyesters* (1990)). En la naturaleza estos poliésteres se producen como gránulos de almacenamiento dentro de las células, y sirven para regular el metabolismo energético. También son de interés comercial debido a sus propiedades termoplásticas, y la relativa facilidad de la producción. Actualmente se conocen varias rutas biosintéticas para la producción de P(4HB), como se muestra en la Figura 2. Se ha intentado la síntesis química de P(4HB), pero no ha sido posible producir el polímero con un peso molecular suficientemente alto necesario para la

mayoría de aplicaciones (Hori, Y., et al., Polymer 36: 4703-4705 (1995)).

Tepha, Inc. (Cambridge, MA) produce P(4HB) y copolímeros relacionados para su uso médico, y ha presentado un Expediente general de dispositivos (Device Master File) a la Food and Drug Administration (FDA) para el P(4HB).  
 5 Los copolímeros relacionados incluyen 4-hidroxibutirato copolimerizado con 3-hidroxibutirato o ácido glicólico (solicitud de Patente de EE.UU. n.º de publicación US 2003/0211131 de Martin & Skraly, Patente de EE.UU. n.º 6.316.262 de Huisman et al., y Patente de EE.UU. n.º 6.323.010 de Skraly et al.). Tepha también ha presentado un expediente general de dispositivos a la FDA de Estados Unidos para copolímeros que contienen 3-hidroxibutirato y 4-hidroxibutirato. Los métodos para controlar el peso molecular de polímeros de PHA han sido descritos por la  
 10 Patente de Estados Unidos n.º 5.811.272 de Snell et al., y los métodos para purificar polímeros de PHA para su uso médico se desvelan en la Patente de Estados Unidos n.º 6.245.537 de Williams et al. PHAs con tasas de degradación in vivo de menos de un año se desvelan en la Patente de Estados Unidos n.º 6.548.569 de Williams et al. y el documento WO 99/32536 de Martin et al. Otras aplicaciones de los PHAs son revisadas en Williams, S.F., et al., Polyesters, III, 4:91-127 (2002), y otras aplicaciones específicas para el P(4HB) se revisan en Martin et al.  
 15 "Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial", Biochem. Eng. J. 16:97-105 (2003)

En una realización, la prótesis endovascular es una prótesis endovascular metálica recubierta con una capa base que contiene una mezcla de P(4HB), PLLA, y un agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico. La mezcla puede  
 20 contener 70/30 de P(4HB)/PLLA en p/p, 65/35 de P(4HB)/PLLA en p/p, 60/40 de P(4HB)/PLLA en p/p, 55/45 de P(4HB)/PLLA en p/p, 50/50 de P(4HB)/PLLA en p/p, 45/55 de P(4HB)/PLLA en p/p, 40/60 de P(4HB)/PLLA en p/p, 35/65 de P(4HB)/PLLA en p/p, o 30/70 de P(4HB)/PLLA en p/p. La prótesis endovascular posteriormente se puede recubrir con una capa superior que contiene P(4HB) o una mezcla de P(4HB) y PLLA que tiene la misma composición que la capa base.

25 La capa base tiene un espesor de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 50 µm, más preferentemente de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 25 µm. En una realización, la capa de base tiene un espesor de aproximadamente 20 µm, que corresponde a una concentración de fármaco de 2 µg/mm<sup>2</sup>. En una realización, la capa de base tiene un espesor de aproximadamente 20 µm, que corresponde a una concentración de fármaco de 2  
 30 µg/mm<sup>2</sup>. La capa superior tiene un espesor de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 40 µm, preferentemente de aproximadamente 10 µm a 20 µm. En una realización, la capa superior tiene un espesor de aproximadamente 15 µm. Los recubrimientos de prótesis endovasculares preparados a partir de mezclas de P(4HB) y PLLA presentan una mejora de la integridad de la superficie en comparación con los recubrimientos que contienen solamente PLLA.

## 35 B. Otros componentes de las prótesis endovasculares

### i. Plastificantes

40 La composición del material absorbible utilizado para producir prótesis endovasculares y recubrimientos de prótesis endovascular puede comprender otros materiales además de los polímeros descritos anteriormente. En un método preferido de la invención, se puede introducir un plastificante en el material absorbible antes de formar la prótesis endovascular o la colocación de la prótesis endovascular de recubrimiento. Los plastificantes preferidos son biocompatibles. Un plastificante particularmente preferido es el citrato de trietilo (TEC).

### 45 ii. Agentes terapéuticos, profilácticos y diagnósticos

Además de la incorporación de plastificantes en el material absorbible, puede ser ventajoso incorporar uno o más agentes terapéuticos, profilácticos o diagnósticos ("agente") en la prótesis endovascular, mediante la carga del agente(s) en el material absorbible antes del procesamiento, y/o el recubrimiento de la superficie de la prótesis  
 50 endovascular con el agente(s). La velocidad de liberación del agente se puede controlar por diferentes métodos, incluyendo la variación de lo siguiente: la relación del material absorbible al agente, el peso molecular del material absorbible, la composición del agente, la composición del polímero absorbible, el espesor del recubrimiento, el número de capas de recubrimiento y sus espesores relativos, y/o la concentración del agente. También se pueden aplicar capas superiores de polímeros y otros materiales, incluyendo polímeros absorbibles, a los recubrimientos de  
 55 agente activo para controlar la velocidad de liberación. Por ejemplo, se puede aplicar P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha, Inc.) como capa superior sobre una prótesis endovascular metálica recubierta con P(4HB) que contiene un agente activo, tal como rapamicina (también conocido como sirolimus), para retardar la liberación de la rapamicina.

60 Agentes terapéuticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, agentes que son anti-inflamatorios o inmunomoduladores, agentes antiproliferativos, agentes que afectan a la migración y a la producción de la matriz extracelular, agentes que afectan a la deposición de plaquetas o la formación de trombos, y agentes que promueven la curación vascular y la re-entotelización, descrito en Tanguay et al. "Current Status of Biodegradable Stents",  
 65 Cardiology Clinics, 12:699-713 (1994), J. E. Sousa, P. W. Serruys y M. A. Costa, Circulation 107(18):2383-89 (2003) y 107(17):2274-79 (2003), K. J. Salu, J. M. Bosmans, H. Bult y C. J. Vrints, Acta Cardiol 59:51-61 (2004). Ejemplos de agentes de antitrombina incluyen, pero no se limitan a, heparina (incluyendo la heparina de bajo peso molecular),

R-hirudina, Hirulog, Argatroban, Efegatran, péptido anticoagulante de Tick, y PPACK.

5 Los ejemplos de agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol), QP-2, vincristina, metotrexato, angioproteína, mitomicina, BCP 678, c-myc antisentido, ABT 578, actinomicina-D, RestenASA, 1-Clorodesoxiadenosina, Ribozima PCNA, y celecoxib.

10 Los ejemplos de agentes anti-reestenosis incluyen, pero no se limitan a, inmunomoduladores tales como sirolimus (rapamicina), tacrolimus, Biorest, Mizoribina, ciclosporina, interferón  $\gamma$ 1b, Leflunomid, tranilast, corticosteroide, ácido micofenólico y bifosfonato. Un agente anti-reestenosis preferido es Sirolimus.

Los ejemplos de agentes anti-migratorios y moduladores de la matriz extracelular incluyen, pero no se limitan a, Halofuginona, inhibidores de la propilo-hidroxilasa, inhibidores de la proteinasa C, inhibidores de la MMP, Batimastat, probucol.

15 Los ejemplos de antiagregantes plaquetarios incluyen, pero no se limitan a, heparina. Ejemplos de agentes cicatrizantes y promotores de la endotelización incluyen el factor vascular de crecimiento epitelial ("VEGF"),  $17\beta$ -estradiol, Inhibidores Tksa, BCP 671, estatinas, donantes de óxido nítrico ("NO"), y anticuerpos de células progenitoras endoteliales ("EPC").

20 Además de las aplicaciones coronarias, se pueden incorporar fármacos y agentes activos en la prótesis endovascular o recubrimiento de la prótesis endovascular para otras indicaciones. Por ejemplo, en aplicaciones urológicas, se pueden incorporar agentes antibióticos en la prótesis endovascular o recubrimiento de la prótesis endovascular para la prevención de la infección. En las aplicaciones gastrointestinales y urológicas, se pueden incorporar agentes activos en la prótesis endovascular o recubrimiento de la prótesis endovascular para el  
25 tratamiento local de carcinoma.

También puede ser ventajoso incorporar en o sobre la prótesis endovascular un agente de contraste, marcadores radiopacos, u otros aditivos para permitir que se puedan tomar imágenes *in vivo* de la prótesis endovascular para su seguimiento, posicionamiento, y otros fines. Dichos aditivos se pueden añadir a la composición absorbible usada para fabricar la prótesis endovascular o el recubrimiento de prótesis endovascular, o se pueden absorber en, derretir, o pulverizar sobre la superficie de una parte o de la totalidad de la prótesis endovascular. Los aditivos preferidos para este fin incluyen plata, yodo y compuestos marcados con yodo, sulfato de bario, óxido de gadolinio, derivados de bismuto, dióxido de circonio, cadmio, wolframio, oro, tántalo, bismuto, platino, iridio y rodio. Estos aditivos pueden ser, pero no se limitan a, partículas micro- o nanométricas o nano-partículas. La radio-opacidad se puede determinar por fluoroscopia o por análisis de rayos X.  
30  
35

La concentración de los uno o más agentes terapéuticos, profilácticos, y/o diagnósticos se puede determinar fácilmente por el médico o cirujano a cargo. En una realización, la concentración del fármaco en la capa de base es de aproximadamente  $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ .  
40

### III. Métodos de preparación de prótesis endovasculares absorbibles

Las prótesis endovasculares descritas en este documento se pueden fabricar en procesos de solución, tales como recubrimiento por inmersión y moldeo, procesos fundidos tales como moldeo por extrusión e inyección, y combinaciones de los mismos.  
45

En un método preferido, una prótesis endovascular absorbible se puede preparar como sigue. Un polímero, tal como P(4HB) o un copolímero del mismo, se mezcla opcionalmente en una relación predeterminada con un segundo polímero absorbible, tal como PLLA, y si se desea, un plastificante, tal como citrato de trietilo (TEC), y/u otros aditivos, en un disolvente adecuado, para preparar una solución viscosa de una concentración predeterminada. Un vástago o mandril de diámetro predeterminado se sumerge entonces en la solución viscosa y se extrae repetidamente con el fin de formar capas de la composición de material absorbible en el vástago, por precipitación del material a medida que el disolvente se evapora, con la capa depositada previamente que solo está parcialmente disuelta. La inmersión sucesiva del vástago se repite hasta que se acumular el espesor deseado de material sobre el vástago, tras lo cual el vástago se retira para producir un tubo circular, conocido como prótesis endovascular en blanco, que se puede recortar o recubrir adicionalmente como se desee.  
50  
55

En un método alternativo para preparar la prótesis endovascular en blanco, se puede extruir por fusión un tubo de dimensiones predefinidas de una mezcla de P(4HB) o copolímeros de los mismos, opcionalmente con un segundo polímero absorbible, tal como PLLA, y si se desea un plastificante, y/u otros aditivos.  
60

En un método alternativo adicional para preparar la prótesis endovascular en blanco, un tubo de dimensiones predefinidas se puede moldear por inyección o moldear por inyección de un micro sistema a partir de una mezcla o composición de P(4HB) o copolímero del mismo con el segundo polímero absorbible, tal como PLLA, y si se desea, un plastificante, y/u otros aditivos.  
65

En un método preferido, las dimensiones de la prótesis endovascular en blanco para su aplicación coronaria tienen un diámetro externo de aproximadamente 1,3 mm, y un espesor de pared de aproximadamente 150 µm.

La prótesis endovascular en blanco se puede cortar entonces para formar la prótesis endovascular. En un método preferido, la prótesis endovascular se corta con un láser de acuerdo con un diseño de prótesis endovascular predefinido. Ejemplos de diseños de prótesis endovasculares adecuadas se describen por Grabow et al., J Biomech Eng, 127 (1): 25-31 (2005) y Sternberg et al., Urologe A., 43 (10): 1200-7 (2004)). En una realización preferida, se utiliza un láser de CO<sub>2</sub>, un láser Excimer, o un láser de femtosegundos para cortar la prótesis endovascular en blanco.

Otro método alternativo para preparar la prótesis endovascular en blanco, es preparar una fibra por moldeo por inyección o extrusión de una composición de P(4HB) o copolímero del mismo, opcionalmente con un segundo polímero absorbible, tal como PLLA, y si se desea, un plastificante y/u otros aditivos. La fibra puede ser reforzada por extracción en estado sólido. La prótesis endovascular se puede fabricar a partir de una sola fibra o fibras multicapa, que pueden estar enrolladas, tricotadas, trenzadas, tejidas o soldadas a una estructura tubular o para formar una estructura tubular.

Los aditivos, si se desea, se pueden añadir a la prótesis endovascular o prótesis endovascular en blanco en diferentes etapas del proceso de fabricación. Dichos aditivos pueden incluir materiales radiopacos y/o agentes activos.

Además, los recubrimientos de prótesis endovascular se añaden a la prótesis endovascular después de la fabricación de la prótesis endovascular. Dichos recubrimientos pueden incluir materiales radiopacos y/o agentes activos.

Las prótesis endovasculares absorbibles preparadas de acuerdo con estos métodos se caracterizan por las siguientes propiedades: biocompatibilidad; reducción potencial del riesgo de trombosis en una etapa tardía y reestenosis; perfil bajo; implantación rápida *in vivo*; mantenimiento de la integridad estructural después de la expansión; fuerza radial y retención de la resistencia; retroceso limitado después de la implantación; resistencia a la fluencia; eliminación de puntales que potencialmente se podrían fracturar a largo plazo; radio-opaco, si se desea; buen ajuste de adaptación entre la prótesis endovascular y la pared del vaso; flexibilidad y perfil bajo para permitir el suministro de la prótesis endovascular a través de vasos pequeños y a lo largo de caminos restringidos y tortuosos; capacidad de carga del fármaco elegido; capacidad para remodelar positivamente la pared del vaso para la permeabilidad a largo plazo; compatibilidad con los sistemas de obtención de imágenes, tales como CT y MRI; mantenimiento de la longitud después de la expansión; compatibilidad con varias opciones de esterilización, incluyendo irradiación gamma, irradiación de haz de electrones, y tratamiento con óxido de etileno; degradación que pueden incluir, pero no se limita a, erosión superficial, además de la degradación en masa; productos de degradación de acidez más baja y, capacidad para dilatar la prótesis endovascular *in vivo* de forma suficientemente rápida para permitir la implantación de la prótesis endovascular sin riesgo para el paciente, y utilizando solo una cantidad razonable de presión.

Es notable, en particular, que las prótesis endovasculares absorbibles y recubrimientos de prótesis endovascular se puedan deformar plásticamente a la temperatura corporal normal, y en tiempos de operación razonables (por ejemplo, menos de 5 minutos y más preferentemente menos de 1 minuto). No requieren el uso de expansión termomecánica o de diseños de la prótesis endovascular que se basen en el uso de la deformación no plástica de la prótesis endovascular. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.670.161 de Healy et al. describe prótesis endovasculares biodegradables fabricadas de copolímeros de L-lactida y caprolactona que no son plásticamente expandibles a la temperatura corporal normal, pero se pueden expandir usando expansión termomecánica. El intento de expandir estas prótesis endovasculares (y otras prótesis endovasculares fabricadas a partir de composiciones de materiales degradables que no son plásticamente expandibles) en un minuto o menos provoca que las prótesis endovasculares se fracturen. Aunque no se desea estar ligado por la teoría, esto puede ser debido a las características quebradizas o vidriosas de la composición de la prótesis endovascular. Tamai et al. Circulation, (102) 399-404 (2000) también describe la necesidad de calentar una prótesis endovascular de PLLA (la prótesis endovascular Igaki-Tamai) a 50 °C con el fin de expandir la prótesis endovascular en 13 segundos. A la temperatura corporal normal, se informa que la expansión requiere 20 minutos. Zeltinger et al. Biomaterials Forum, Primer trimestre 2004, 8, 9 y 24, informó de que la expansión de las prótesis endovasculares absorbibles, preparadas por ejemplo a partir de polilactidas (ácido poli-L-láctico), con el uso de un balón calentado, representaba riesgos adicionales para el paciente, e informaron de que, por tanto, estas prótesis endovasculares no se han comercializado. En un enfoque para superar la incapacidad para expandir plásticamente polímeros absorbibles rígidos, este grupo emplea un nuevo diseño de prótesis endovascular, en base a un mecanismo de trinquete de corredera y cerradura. Por lo tanto, los enfoques anteriores para el desarrollo de prótesis endovasculares absorbibles han buscado maneras de usar calor para expandir polímeros o composiciones poliméricas absorbibles rígidos o para eliminar la necesidad de deformación plástica de la composición de polímero usando diseños de prótesis endovascular, tales como diseños de trinquete de corredera y cerradura o autoexpandibles que no requieren composiciones que son plásticamente expandibles. Por el contrario, las prótesis endovasculares fabricadas de las composiciones descritas en el presente documento se pueden expandir sin el uso de calor.

Las composiciones específicas descritas en este documento son muy ventajosas al permitir la implantación de la prótesis endovascular *in vivo* para aplicaciones coronarias en aproximadamente un minuto, usando una presión de inflación razonable y a la temperatura corporal normal, y aun así proporcionar una prótesis endovascular absorbible con una alta retención de la resistencia radial y de la resistencia, retroceso y fluencia aceptables, flexibilidad para el contorno de la pared del vaso, la capacidad de remodelar la pared del vaso y degradarse con el tiempo, y todas basadas en un diseño de bajo perfil. Las composiciones específicas descritas en este documento se pueden diseñar para degradarse más rápidamente que las prótesis endovasculares fabricadas de polímeros o copolímeros que comprenden ácido láctico. Por ejemplo, Ormiston et al. Catheter Cardiovasc. Interv., 69:128-131 (2006) ha informado de que las prótesis endovasculares absorbibles realizadas a partir de ácido poli-L-láctico (PLLA) se degradan muy lentamente durante un período de 2-3 años. Por el contrario, una composición específica descrita en este documento de PLLA que comprende el 22 % de P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha, Inc.) se puede fabricar en una prótesis endovascular absorbible que se degrada mucho más rápido. A las 48 semanas, menos del 20 % del peso molecular original de esta mezcla permanece en comparación con casi el 50 % para una prótesis endovascular derivada de PLLA. La velocidad de degradación se puede ajustar aún más mediante la manipulación del porcentaje de P(4HB) en la mezcla de P(4HB)/PLLA.

#### IV. Método de recubrimiento de una prótesis endovascular con una composición polimérica absorbible

En un método preferido, una prótesis endovascular se puede recubrir con un polímero absorbible de la siguiente manera. Una mezcla de P(4HB) y PLLA, y uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos, en el que la relación de P(4HB) a PLLA en la mezcla es de 70/30 a 30/70 de P(4HB)/PLLA en p/p, se disuelve a una concentración conocida en un disolvente volátil. Se pulveriza entonces la solución sobre la prótesis endovascular a recubrir de manera uniforme para proporcionar un recubrimiento superficial uniforme de la prótesis endovascular. La evaporación del disolvente produce un recubrimiento de película sobre la superficie de la prótesis endovascular. El proceso se puede repetir para aumentar el espesor del recubrimiento. La concentración de la solución, el tiempo de aplicación, el tiempo de secado, la posición y la rotación de la prótesis endovascular, y el número de aplicaciones, se puede ajustar para crear el espesor de recubrimiento deseado, y también para producir una prótesis endovascular recubierta en la que el solamente el recubrimiento cubre uniformemente los puntales, y no forma estructuras de red entre los puntales. Además, se puede utilizar recubrimiento por inmersión o métodos de sinterización por vórtice para aplicar el recubrimiento. La prótesis endovascular puede ser una prótesis endovascular metálica o una prótesis endovascular formada a partir de otro material, tal como uno o más polímeros, copolímeros, terpolímeros, mezclas de polímeros, o combinaciones de los mismos.

Las prótesis endovasculares recubiertas de acuerdo con estos métodos se caracterizan por las siguientes propiedades: buena biocompatibilidad; un recubrimiento uniforme que se mantiene después de la expansión de la prótesis endovascular, se adhiere bien a la superficie de la prótesis endovascular y no se deslaminan o se grieta después de la expansión; un recubrimiento que se degrada en parte por erosión de la superficie, además de erosión en masa, y por tanto es menos probable que cause trombosis como resultado de la liberación de pequeños fragmentos del recubrimiento de la superficie de la prótesis endovascular; un recubrimiento que es menos probable que cause una respuesta inflamatoria; un recubrimiento que se puede cargar con un fármaco o es compatible con el recubrimiento superficial con un fármaco; y un recubrimiento de prótesis endovascular que se puede esterilizar por irradiación o tratamiento con óxido de etileno.

Debido a la ductilidad y alta elongación a la rotura del P(4HB), y copolímeros del mismo, los recubrimientos de prótesis endovascular derivados de estos materiales, y que se aplican usando los métodos descritos en el presente documento, forman recubrimientos excepcionalmente buenos que mantienen su integridad estructural después de la expansión de la prótesis endovascular, como se evidencia por SEM (Microscopía electrónica de barrido). Esto es ventajoso en comparación con materiales más frágiles de ductilidad limitada y bajo alargamiento a la rotura.

#### V. Implantación de la prótesis endovascular

Las prótesis endovasculares descritas en este documento se pueden implantar *in vivo* mediante cualquier medio apropiado según su diseño, tales como auto-expansión, una combinación de auto-expansión y globo de expansión, o globo de expansión sin auto-expansión. Un método preferido de implantación es montar la prótesis endovascular sobre un catéter de balón, insertar el sistema de prótesis endovascular en el cuerpo en la posición deseada para la implantación, y expandir el globo en un (400 a 1600 Pa), más preferentemente de 8 bar (800 Pa), para localizar la prótesis endovascular contra la pared luminal en la posición deseada.

Debido a la mayor ductilidad, un perfil relativamente bajo, y el pequeño diámetro de las prótesis endovasculares absorbibles descritas en este documento, puede ser posible implantar estas prótesis endovasculares en posiciones que requieren la navegación por rutas difíciles y estrechas. Las prótesis endovasculares se pueden usar para aplicaciones coronarias, periféricas, urológicas, gastrointestinales, neurológicas, en el esófago y en la tráquea.

La presente invención se entenderá adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

65

## Ejemplos

### **Ejemplo 1 (referencia): Prótesis endovascular coronaria absorbible a partir de una prótesis endovascular en blanco recubierta por inmersión**

5 Se fabricaron tubos de polímero con un diámetro interior de 1,0 o 1,4 mm mediante recubrimiento por inmersión de núcleos macho de acero inoxidable en una solución al 2 % en p/p de una composición preferida del 70 % de PLLA (Resomer® L214 de Boehringer Ingelheim Pharma), 20 % de P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha Inc., Mw 300-600K) y 10 % de TEC en cloroformo. El procedimiento de recubrimiento por inmersión se repitió hasta que se  
10 consiguió un espesor de pared promedio de  $160 \pm 10 \mu\text{m}$  de los tubos de polímero. A continuación, los tubos de polímero se retiraron de los núcleos y se lavaron dos veces en metanol y dos veces en agua durante 24 h cada uno por eliminación del disolvente.

15 Los tubos de polímero se mecanizaron entonces con un láser de CO<sub>2</sub> para la fabricación de prótesis endovasculares coronarias expandibles con balón con dimensiones nominales en estado dilatado de 3,0 y 3,5 mm de diámetro y diferentes longitudes de 10 a 25 mm, según lo establecido por SEM.

Las prótesis endovasculares se implantaron con un catéter de globo que se infla a 8 bar (800 Pa) en 1 minuto. Las  
20 prótesis endovasculares exhibieron un retroceso entre el 2-10 % al desinflarse el globo y una presión de colapso de 0,3-0,7 bar (30-70 Pa). En contraste con otras composiciones de material, tales como una composición de P3HB, P(4HB) y TEC, no se observó agrietamiento del puntal, según lo establecido por la comparación de las micrografías de electrones detalladas de puntales de una prótesis endovascular polimérica absorbible fabricada de una mezcla de poli-3-hidroxibutirato (P3HB), poli-4-hidroxibutirato (P(4HB)) y citrato de trietilo (TEC) (70/20/10 % en p/p/p) y de una  
25 mezcla de PLLA, P(4HB) y TEC (70/20/10 % en p/p/p) después de su implantación. En contraste con la prótesis endovascular de P3HB/P(4HB)/TEC, la prótesis endovascular de PLLA/P(4HB)/TEC no presenta agrietamiento del puntal. La SEM muestra agrietamiento de una composición de prótesis endovascular de P3HB, P(4HB) y TEC dilatada lentamente durante 7 minutos, en comparación con una composición de P(4HB), PLLA y TEC dilatada mucho más rápidamente (en 1 minuto) que no muestra agrietamiento.

### **Ejemplo 2 (referencia): Prótesis endovascular coronaria absorbible a partir de una prótesis endovascular en blanco extruida**

35 Se fabricaron tubos de polímero con un diámetro interior de 1,0 o 1,4 mm y un espesor de pared de 150  $\mu\text{m}$  por extrusión de una composición preferida del 78 % de PLLA (Resomer® L214 de Boehringer Ingelheim Pharma) y el 22 % de P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha Inc., Mw 300-600K).

Los tubos de polímero se mecanizaron entonces con un láser de CO<sub>2</sub> o excimer para la fabricación de prótesis  
40 endovasculares coronarias expandibles con balón con dimensiones nominales en estado dilatado de 3,0 y 3,5 mm de diámetro y diferentes longitudes de 10-25 mm.

### **Ejemplo 3 (referencia): Matriz polimérica absorbible para el recubrimiento de una prótesis endovascular que libera fármaco**

45 Se preparó una solución de P(4HB) al 0,3 % en p/p (biomaterial TephaFLEX® de Tepha, Inc., Mw 300-600K) en cloroformo. Las prótesis endovasculares coronarias metálicas se recubren por pulverización con esta solución hasta que se consiguió un espesor medio de la capa de recubrimiento de 15-20  $\mu\text{m}$ . Después de 24 h de almacenamiento a vacío para eliminar el cloroformo, las prótesis endovasculares se montaron en catéteres de balón convencionales y a continuación se implantaron para un diámetro nominal de 3,5 mm. Las micrografías electrónicas detalladas de los  
50 puntales de la prótesis endovascular metálica recubierta con P(4HB) antes y después de la dilatación de la prótesis endovascular ilustran la suavidad y la integridad del recubrimiento antes y después de la expansión del balón.

### **Ejemplo 4 (referencia): Prótesis endovascular permanente que libera fármaco con matriz de recubrimiento polimérico absorbible e inmunosupresor antiproliferativo incorporado (dosis baja)**

55 Se preparó una solución de P(4HB) al 0,3 % en p/p (biomaterial TephaFLEX® de Tepha, Inc., Mw 300-600K) y rapamicina (70/30 % en p/p, polímero/fármaco) en cloroformo. Las prótesis endovasculares coronarias metálicas se recubren por pulverización con esta solución hasta que se consiguió un espesor medio de la capa de recubrimiento de 15-20  $\mu\text{m}$ . Después de 24 h de almacenamiento a vacío para eliminar el cloroformo, las prótesis endovasculares se montaron en catéteres de balón convencionales y a continuación se implantaron para un diámetro nominal de 3,5  
60 mm. La rapamicina se libera del recubrimiento como agente activo.

### **Ejemplo 5 (referencia): Prótesis endovascular permanente que libera fármaco con matriz de recubrimiento polimérico absorbible e inmunosupresor antiproliferativo incorporado (dosis alta)**

65 Se preparó una solución de P(4HB) al 0,3 % en p/p (biomaterial TephaFLEX® de Tepha, Inc., Mw 300-600K) y rapamicina (40/60 % en p/p, polímero/fármaco) en cloroformo. Las prótesis endovasculares coronarias metálicas se

recubren por pulverización con esta solución hasta que se consiguió un espesor medio de la capa de recubrimiento de 15-20  $\mu\text{m}$ . Después de 24 h de almacenamiento a vacío para eliminar el cloroformo, las prótesis endovasculares se montaron en catéteres de balón convencionales y a continuación se implantaron para un diámetro nominal de 3,5 mm. La rapamicina se libera del recubrimiento como agente activo.

5 **Ejemplo 6 (referencia): Prótesis endovascular absorbible que libera fármaco con inmunosupresor antiproliferativo incorporado (dosis baja)**

10 Se fabricaron tubos de polímero con un diámetro interno de 2,8 mm mediante recubrimiento por inmersión de núcleos macho de acero inoxidable en una solución al 2 % en p/p de una composición preferida del 70 % de PLLA (Resomer® L214 de Boehringer Ingelheim Pharma), 20 % de P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha Inc., Mw 300-600K) y 10 % de TEC en cloroformo. El procedimiento de recubrimiento por inmersión se repitió hasta que se consiguió un espesor de pared promedio de  $250 \pm 20 \mu\text{m}$  de los tubos de polímero. A continuación, los tubos de polímero se retiraron de los núcleos y se lavaron dos veces en metanol y dos veces en agua durante 24 h cada uno para la eliminación del disolvente y TEC.

15 Los tubos de polímero se mecanizaron entonces con un láser de  $\text{CO}_2$  para la fabricación de prótesis endovasculares periféricas expandibles con globo con dimensiones nominales en estado dilatado de 6,0 mm de diámetro y diferentes longitudes de 15-25 mm.

20 Las prótesis endovasculares a continuación se recubren por pulverización con una solución al 0,3 % en p/p de P(4HB) y rapamicina (70:30 % en p/p, polímero/fármaco) en cloroformo. Después de 24 h de almacenamiento a vacío para eliminar el cloroformo, las prótesis endovasculares se montaron en los catéteres de balón. Las prótesis endovasculares se implantaron a un diámetro interno nominal de 6,0 mm con un catéter de balón, que se infla a 8 bar (800 Pa) en 1 minuto. Las prótesis endovasculares exhibieron un retroceso de aproximadamente el 5 % al desinflarse el balón y una presión de colapso superior a 0,6 bar (60 Pa). La rapamicina se libera del recubrimiento como agente activo.

25 **Ejemplo 7 (referencia): Prótesis endovascular absorbible que libera fármaco con inmunosupresor antiproliferativo incorporado (dosis alta)**

30 Se fabricaron tubos de polímero con un diámetro interno de 2,8 mm mediante recubrimiento por inmersión de núcleos macho de acero inoxidable en una solución al 2 % en p/p de una composición preferida del 70 % de PLLA (Resomer® L214 de Boehringer Ingelheim Pharma), 20 % de P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha Inc., Mw 300-600K) y 10 % de TEC en cloroformo. El procedimiento de recubrimiento por inmersión se repitió hasta que se consiguió un espesor de pared promedio de  $250 \pm 20 \mu\text{m}$  de los tubos de polímero. A continuación, los tubos de polímero se retiraron de los núcleos y se lavaron dos veces en metanol y dos veces en agua durante 24 h cada uno para la eliminación del disolvente y TEC.

35 Los tubos de polímero se mecanizaron entonces con un láser de  $\text{CO}_2$  para la fabricación de prótesis endovasculares periféricas expandibles con globo con dimensiones nominales en estado dilatado de 6,0 mm de diámetro y diferentes longitudes de 15-25 mm.

40 Las prótesis endovasculares a continuación se recubren por pulverización con una solución al 0,3 % en p/p de P(4HB) y rapamicina (40/60 % en p/p, polímero/fármaco) en cloroformo. Después de 24 h de almacenamiento a vacío para eliminar el cloroformo, las prótesis endovasculares se montaron en los catéteres de balón. Las prótesis endovasculares se implantaron a un diámetro interno nominal de 6,0 mm con un catéter de globo que se infla a 8 bar (800 Pa) en 1 minuto. Las prótesis endovasculares exhibieron un retroceso de aproximadamente el 5 % al desinflarse el balón y una presión de colapso superior a 0,6 bar (60 Pa). La rapamicina se libera del recubrimiento como agente activo por difusión y también apoyada por la degradación del polímero.

45 **Ejemplo 8 (referencia): comportamiento de degradación acelerado *in vitro* de una prótesis endovascular periférica absorbible de un material de mezcla de polímeros de PLLA y P(4HB) de alto peso molecular**

50 Se fabricaron prótesis endovasculares periféricas absorbibles expandibles con globo con dimensiones nominales en estado dilatado de 6,0 mm x 25 mm a partir de una mezcla de polímeros de alto peso molecular de PLLA (Resomer® L214 de Boehringer Ingelheim Pharma), y P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha Inc., Mw 300-600K) con una relación de masa del 78/22 % o PLLA de alto peso molecular puro (Resomer® L214). Las prótesis endovasculares se implantaron con catéteres de balón y después se incubaron *in vitro* en solución de tampón Sørensen a 37 °C para evaluar la degradación hidrolítica *in vitro*.

55 Después de 0/2/4/8/12/24/48 semanas, las prótesis endovasculares se retiran del almacenamiento y se analizan por cromatografía de permeación en gel (GPC) para determinar el peso molecular. La Figura 3 muestra la disminución acelerada del peso molecular del material de mezcla de polímeros de PLLA alto peso molecular y P(4HB) en comparación con PLLA puro.

**Ejemplo 9 (referencia): Cinética de liberación de fármaco *in vitro* de prótesis endovasculares permanentes que liberan fármacos con matriz de recubrimiento polimérico absorbible e inmunosupresor antiproliferativo incorporado de rapamicina que muestra la influencia del espesor de la capa base, y del espesor de capa superior sobre el perfil de liberación**

5 Se preparó una solución al 0,3 % en p/p de P(4HB) (TephaFLEX® Biomaterial de Tepha, Inc., Mw 300-600K) y el inmunomodulador rapamicina a 85:15 % en p/p en cloroformo. Prótesis endovasculares coronarias metálicas se recubren por pulverización con esta solución como capa de base, hasta que se consiguió un espesor de la capa de recubrimiento de 10-20  $\mu\text{m}$ , que es equivalente a un contenido de fármaco de 1-2  $\mu\text{g}$  por  $\text{mm}^2$  de área de superficie de la prótesis endovascular. Las prótesis endovasculares a continuación se recubren por pulverización con una solución al 0,3 % en p/p de P(4HB) hasta que se consiguió un espesor de capa superior de 5-15  $\mu\text{m}$  con el fin de establecer diferentes barreras de difusión para la liberación retardada del fármaco. Después de 24 h de almacenamiento a vacío para eliminar el cloroformo, las prótesis endovasculares se montaron en catéteres de balón convencionales y a continuación se implantaron para un diámetro nominal de 3,5 mm. Las prótesis endovasculares a continuación se almacenaron en 2 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se incubaron a 37 °C. Después de diferentes puntos de tiempo, se tomaron alícuotas del medio de elución para el análisis del fármaco liberado, el medio de elución se cambió, y las prótesis endovasculares se pusieron de nuevo en almacenamiento. Las alícuotas se analizaron por HPLC.

20 La Figura 4 muestra los perfiles de liberación *in vitro* de fármaco de prótesis endovasculares de muestra, que presenta el efecto de los espesores de la capa de recubrimiento superior y de base sobre el perfil de liberación del fármaco a una concentración de fármaco constante. El uso de un recubrimiento superior retardó la liberación del fármaco (prótesis endovascular 85:15-1 en comparación con la prótesis endovascular 85:15-2). El uso de una capa superior más gruesa retardó la liberación adicional de fármaco (prótesis endovasculares 85:15-1 y 85:15-2 en comparación con la prótesis endovascular 85:15-3). El uso de una capa de base más delgada reduce la cantidad de fármaco liberado (prótesis endovascular 85:15-1 en comparación con la prótesis endovascular 85:15-4).

**Ejemplo 10 (referencia): cinética de liberación de fármaco *in vitro* de prótesis endovasculares permanentes que liberan fármacos con matriz de recubrimiento polimérico absorbible e inmunosupresor antiproliferativo incorporado de rapamicina que muestra la influencia del contenido de fármaco, y del espesor del recubrimiento de base en el perfil de liberación**

35 Se preparó una solución al 0,3 % en p/p de P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha, Inc., Mw 300-600K) y el inmunomodulador rapamicina a 85:15 % en p/p (polímero/fármaco), o 70:30 % en p/p, o 40:60 % en p/p en cloroformo. Prótesis endovasculares coronarias metálicas se recubren por pulverización con cualquiera de estas soluciones como capa de base, hasta que se consiguió un espesor de capa de recubrimiento de 5-10  $\mu\text{m}$ , que es equivalente a un contenido de fármaco de 1-2  $\mu\text{g}$  por  $\text{mm}^2$  de área de superficie de la prótesis endovascular. Las prótesis endovasculares a continuación se recubren por pulverización con una solución al 0,3 % en p/p de P(4HB) hasta que se consiguió un espesor de capa superior de 10  $\mu\text{m}$  con el fin de establecer una barrera de difusión para retardar la liberación del fármaco. Después de 24 h de almacenamiento a vacío para eliminar el cloroformo, las prótesis endovasculares se montaron en catéteres de balón convencionales y a continuación se implantaron para un diámetro nominal de 3,5 mm. Las prótesis endovasculares se almacenaron a continuación en 2 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se incubaron a 37 °C. Después de diferentes puntos de tiempo, se tomaron alícuotas del medio de elución, el medio de elución se cambió, y las prótesis endovasculares se pusieron de nuevo en almacenamiento. Las alícuotas se analizaron por HPLC.

50 La Figura 5 presenta perfiles de liberación *in vitro* de fármaco de prótesis endovasculares de muestra, que presentan la liberación creciente de fármaco a concentraciones de fármaco más altas para un espesor de capa superior constante. La velocidad de elución y la cantidad total de fármaco liberado aumenta a medida que aumenta la concentración de fármaco en la capa de base (prótesis endovascular 85:15-4 en comparación con la prótesis endovascular 70:30-1 y la prótesis endovascular 40:60-1).

**Ejemplo 11 (referencia): Montaje seguro de una prótesis endovascular coronaria absorbible sobre un catéter de globo**

55 Se fabricaron prótesis endovasculares absorbibles de globo expandible con un diámetro interior de 1,4 mm en estado no dilatado y una longitud de 10 mm a partir de una mezcla de polímeros de alto peso molecular de PLLA y P(4HB) (biomaterial TephaFLEX® de Tepha, Inc., Mw 300-600K) por extrusión en estado fundido seguido por corte con láser. Las prótesis endovasculares poliméricas se montaron sin pensar en sistemas de catéter de globo dedicados con una dimensión nominal de 3,5 mm x 10 mm en estado dilatado. El sistema de catéter de globo contenía un tubo interior de apoyo en la región de globo debajo de la prótesis endovascular para mejorar la retención de la prótesis endovascular. El tubo interior de soporte estaba hecho de un material elastomérico y proporciona un ajuste de interferencia para mantener la prótesis endovascular montada en su lugar. El diámetro o durómetro del tubo de soporte elástico se puede modificar para ajustar la resistencia del ajuste de interferencia y modificar la retención de la prótesis endovascular. La fuerza de desalojo de los sistemas de prótesis endovascular se analizaron usando una máquina de ensayo universal.

Se midieron una fuerza media de desalojo de la prótesis endovascular de 2 N, y una fuerza de desprendimiento máxima de más de 5 N. Sin el tubo de soporte interior, la fuerza de desalojo fue de menos de 0,3 N y no sería adecuado para su implantación intravascular sin algún método para mantener la prótesis endovascular en su lugar.

5 **Ejemplos 12: Cinética de liberación de fármaco *in vitro* de prótesis endovasculares permanentes que liberan de fármaco con matrices de recubrimiento de mezcla de polímero absorbible e inmunosupresor antiproliferativo incorporado de rapamicina (sirolimus) que muestra el efecto de la relación de mezcla de la capa de base sobre el perfil de liberación**

10 Se prepararon soluciones con una concentración del 0,3 % en p/p de P(4HB)/PLLA/Sirolimus en cloroformo con una relación de polímero/sirolimus de 85/15 en p/p y relaciones de mezcla de P(4HB)/PLLA de 100/0, 70/30, 50/50, y 30/70 en p/p. Las prótesis endovasculares coronarias metálicas se recubren por pulverización con las soluciones como capa de base hasta que se obtuvo un espesor medio de la capa de recubrimiento de 20  $\mu\text{m}$ , que es equivalente a 2  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Las prótesis endovasculares se recubren entonces por pulverización con una solución al 0,3 % en p/p libre de fármacos de P(4HB) hasta que se obtuvo un espesor medio de la capa superior de 15  $\mu\text{m}$ . Las prótesis endovasculares se almacenaron durante 24 horas a vacío a 25 °C para eliminar el cloroformo residual. Las prótesis endovasculares se montaron en catéteres de balón convencionales y se expandieron a un diámetro nominal de 3,0 mm. Las prótesis endovasculares a continuación se almacenaron en 2 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se incubaron a 37 °C. En diferentes puntos de tiempo, se tomaron alícuotas del medio de elución, el medio de elución se reemplazó, y las prótesis endovasculares se pusieron en el nuevo medio de elución. Las alícuotas se analizaron por HPLC. Los resultados se muestran en la Figura 6. La Figura 6 muestra los perfiles de liberación de fármaco *in vitro* para una variedad de prótesis endovasculares. El aumento de la concentración de PLLA en la base RETARDÓ cada vez más la liberación del fármaco.

25 **Ejemplo 13: Cinética de liberación de fármaco *in vitro* de prótesis endovasculares permanentes que liberan de fármacos con matrices de recubrimiento de mezcla de polímero absorbible e inmunosupresor antiproliferativo incorporado de rapamicina (sirolimus) que muestra el efecto de la relación de mezcla de la capa superior sobre el perfil de liberación**

30 Se prepararon soluciones con una concentración del 0,3 % en p/p de P(4HB)/PLLA/Sirolimus en cloroformo con una relación de polímero/sirolimus de 85/15 en p/p y relaciones de mezcla de P(4HB)/PLLA de 100/0, 70/30, 50/50, y 30/70 en p/p. Prótesis endovasculares coronarias metálicas se recubren por pulverización con las soluciones como capa de base hasta que se obtuvo un espesor medio de la capa de recubrimiento de 20  $\mu\text{m}$ , que es equivalente a 2  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Las prótesis endovasculares a continuación se recubren por pulverización con una solución al 0,3 % en p/p libre de fármacos de la misma mezcla de P(4HB)/PLLA como capa de base hasta que se obtuvo un espesor medio de la capa superior de 15  $\mu\text{m}$ . Las prótesis endovasculares se almacenaron durante 24 horas a vacío a 25 °C para eliminar el cloroformo residual. Las prótesis endovasculares se montaron en catéteres de balón convencionales y se expandieron a un diámetro nominal de 3,0 mm. Las prótesis endovasculares a continuación se almacenaron en 2 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se incubaron a 37 °C. En diferentes puntos de tiempo, se tomaron alícuotas del medio de elución, el medio de elución se reemplazó, y las prótesis endovasculares se pusieron en el nuevo medio de elución. Las alícuotas se analizaron por HPLC. Los resultados se muestran en la Figura 7. La Figura 7 muestra los perfiles de liberación de fármaco *in vitro* para una variedad de prótesis endovasculares. La adición de PLLA a la capa superior retardó la liberación del fármaco en comparación con P(4HB) solo.

45 **Ejemplo 14 (referencia): Integridad mejorada del recubrimiento de prótesis endovasculares permanentes que liberan de fármacos con matrices de recubrimiento de mezcla de polímero absorbible**

50 Se prepararon soluciones con una concentración del 0,3 % en p/p de P(4HB)/PLLA en cloroformo con las siguientes relaciones de mezcla de P(4HB)/PLLA: 5/95, 10/90, y 20/80 % en p/p. Prótesis endovasculares coronarias metálicas se recubren por pulverización con las soluciones, hasta que se consiguió un espesor medio de la capa de recubrimiento de 20  $\mu\text{m}$ . Después de 12 h de almacenamiento a 60 °C a vacío para eliminar el cloroformo, las prótesis endovasculares se montaron en catéteres de balón convencionales, se sometieron a esterilización beta, y se expandieron a un diámetro nominal de 3,0 mm.

## REIVINDICACIONES

1. Una prótesis endovascular biocompatible, que es expandible *in vivo*, que comprende una capa de base y, opcionalmente, una capa superior, en la que la capa de base comprende una mezcla de poli-4-hidroxi-butilato (P(4HB)) y poli(L-lactida) (PLLA) y uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos, en donde la relación de P(4HB) a PLLA en la mezcla es de 70/30 a 30/70 de P(4HB)/PLLA en p/p.
2. La prótesis endovascular de la reivindicación 1, en la que la relación de P(4HB) a PLLA en la mezcla se selecciona del grupo que consiste en 70/30 de P(4HB)/PLLA en p/p, 65/35 de P(4HB)/PLLA en p/p, 60/40 de P(4HB)/PLLA en p/p, 55/45 de P(4HB)/PLLA en p/p, 50/50 de P(4HB)/PLLA en p/p, 45/55 de P(4HB)/PLLA en p/p, 40/60 de P(4HB)/PLLA en p/p, 35/65 de P(4HB)/PLLA en p/p y 30/70 de P(4HB)/PLLA en p/p.
3. La prótesis endovascular de la reivindicación 1, en la que la capa de base tiene un espesor de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros; preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 micrómetros, más preferentemente, de 20 micrómetros aproximadamente.
4. La prótesis endovascular de la reivindicación 1, en la que el uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos se seleccionan del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, agentes antitrombina, agentes anti-proliferativos, agentes anti-reestenosis, agentes anti-migratorios, moduladores de la matriz extracelular, antiagregantes plaquetarios, agentes cicatrizantes, promotores de la endotelización y combinaciones de los mismos y, opcionalmente,
- (a) la concentración del uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos en la capa de base es de aproximadamente  $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ; y/o
- (b) el uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos es un agente anti-reestenosis seleccionado del grupo que consiste en sirolimus (rapamicina), tacrolimus, bioest, mizoribina, ciclosporina, interferón  $\gamma 1b$ , leflunomid, tranilast, corticosteroide, ácido micofenólico, bifosfonato y combinaciones de los mismos, y lo más preferentemente, el agente anti-reestenosis es rapamicina.
5. La prótesis endovascular de la reivindicación 1, en donde la prótesis endovascular comprende una capa superior.
6. La prótesis endovascular de la reivindicación 5, en la que la capa superior comprende P(4HB) o una mezcla de P(4HB) y PLLA.
7. La prótesis endovascular de la reivindicación 6 en la que la relación de P(4HB) a PLLA en la capa superior se selecciona del grupo que consiste en 95/5 de P(4HB)/PLLA en p/p, 90/10 de P(4HB)/PLLA en p/p, 85/15 de P(4HB)/PLLA en p/p, 80/20 de P(4HB)/PLLA en p/p, 75/25 de P(4HB)/PLLA en p/p, 70/30 de P(4HB)/PLLA en p/p, 65/35 de P(4HB)/PLLA en p/p, 60/40 de P(4HB)/PLLA en p/p, 55/45 de P(4HB)/PLLA en p/p, 50/50 de P(4HB)/PLLA en p/p, 45/55 de P(4HB)/PLLA en p/p, 40/60 de P(4HB)/PLLA en p/p, 35/65 de P(4HB)/PLLA en p/p y 30/70 de P(4HB)/PLLA en p/p.
8. La prótesis endovascular de la reivindicación 5, en la que la capa superior está sustancialmente libre de uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos.
9. La prótesis endovascular de la reivindicación 1, en la que la capa base, la capa superior o combinaciones de las mismas comprenden además un plastificante y preferentemente el plastificante es citrato de trietilo.
10. La prótesis endovascular de la reivindicación 9, en la que la concentración del plastificante es de aproximadamente el 0 al 10 % en peso del recubrimiento, más preferentemente está presente entre el 0 y el 5 % en peso del recubrimiento.
11. La prótesis endovascular de la reivindicación 1, en donde la prótesis endovascular es una prótesis endovascular metálica.
12. La prótesis endovascular de la reivindicación 1, en donde la prótesis endovascular tiene una mejor integridad de su superficie en comparación con un recubrimiento que contiene solamente PLLA.
13. La prótesis endovascular de la reivindicación 1, en la que la capa polimérica base, la capa superior o combinaciones de las mismas se degradan en menos de dos años, más preferentemente en menos de un año y lo más preferentemente en menos de seis meses.

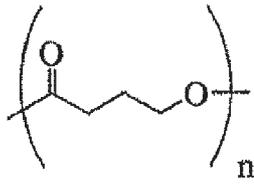


Figura 1

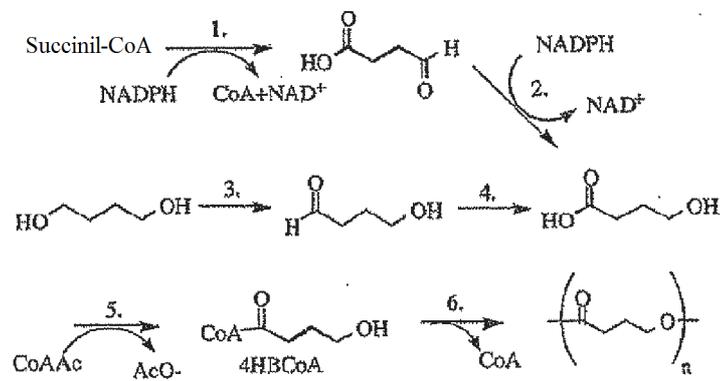


Figura 2

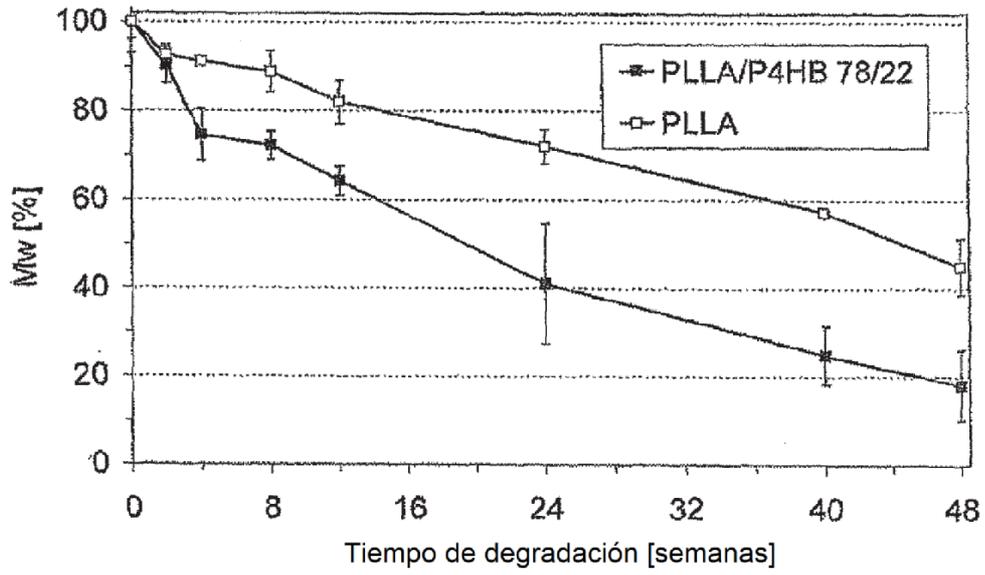


Figura 3

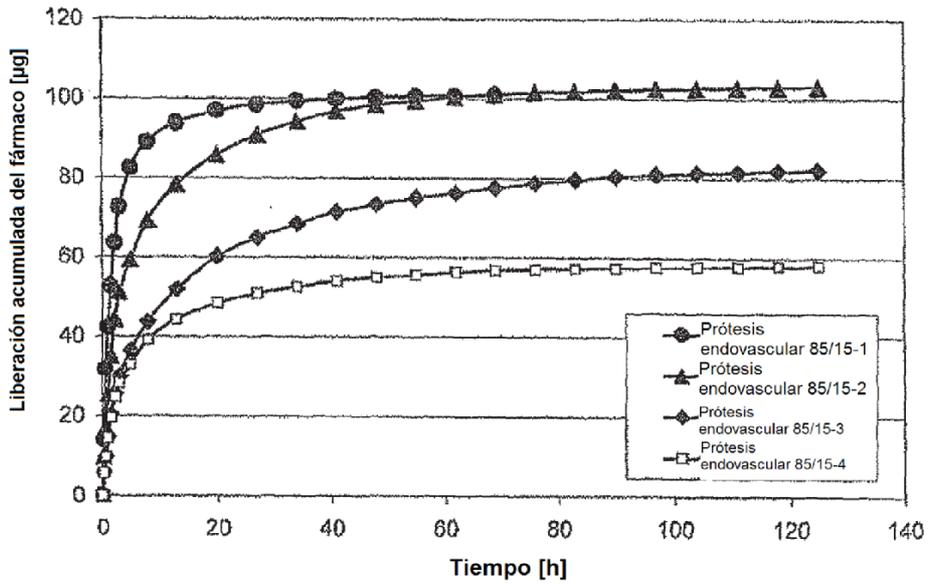


Figura 4

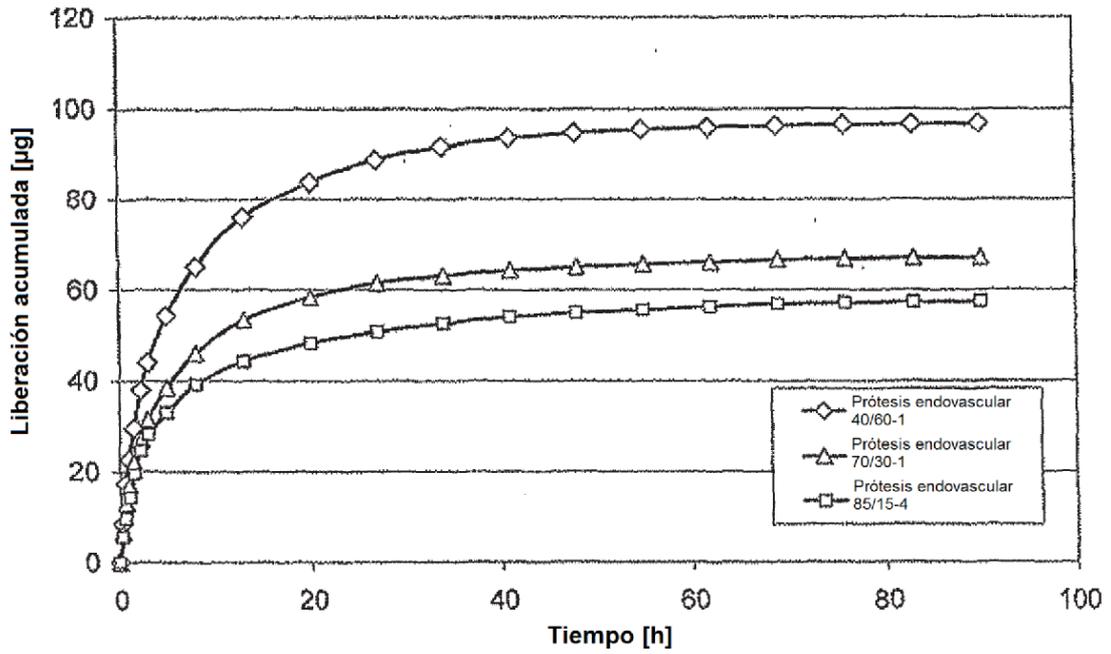


Figura 5

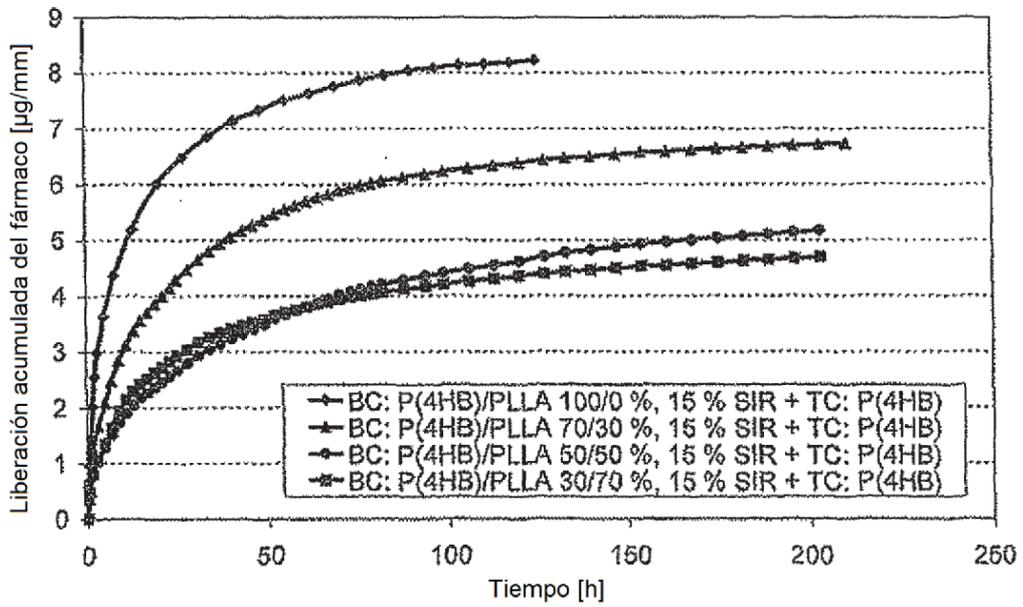


Figura 6

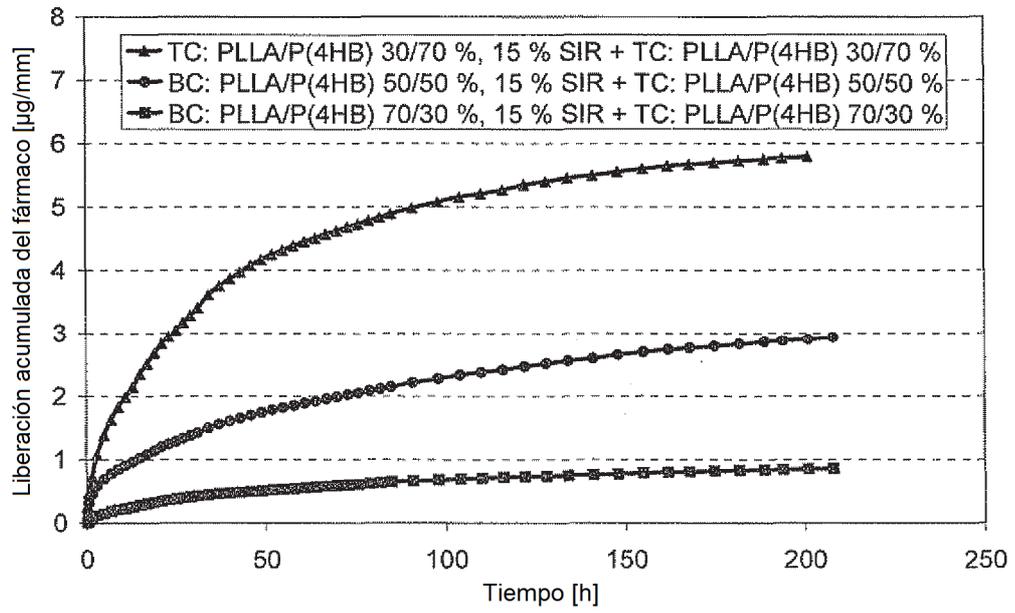


Figura 7