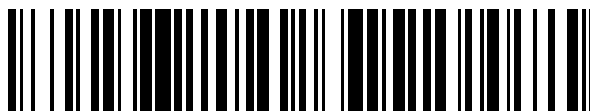


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 760**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2012 PCT/IN2012/000027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12095865**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2012 E 12734659 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2699198**

54 Título: **Dispositivos médicos biodegradables y método para controlar la degradación de los dispositivos médicos biodegradables**

30 Prioridad:

11.01.2011 IN 2815MU2010

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

19.03.2018

73 Titular/es:

**ENVISION SCIENTIFIC PRIVATE LIMITED
(100.0%)**

**Office No. 4, Silver Palm II, Opp. Snehmilan
Garden, Kadampalli, Nanpura
Surat 395 001, IN**

72 Inventor/es:

**GANDHI, PANKAJ;
CHOKSI, RONAK;
SOJITRA, PRAKASH y
DOSHI, MANISH**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 659 760 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

DISPOSITIVOS MÉDICOS BIODEGRADABLES Y MÉTODO PARA CONTROLAR LA DEGRADACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS BIODEGRADABLES

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere en general a dispositivos médicos biodegradables y a un método para controlar la degradación de los dispositivos médicos biodegradables in vivo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Generalmente, los dispositivos médicos implantables no biodegradables, como por ejemplo un stent metálico, permanecen en el cuerpo de un paciente durante toda la vida del paciente. Dichos dispositivos médicos son exógenos al cuerpo y pueden causar reacciones adversas en el cuerpo. Dichos dispositivos médicos también pueden presentar un problema durante los procedimientos de intervención. Por ejemplo, un stent metálico implantado en el cuerpo de un paciente puede presentar problemas durante la cirugía de derivación de la arteria coronaria, en que el diagnóstico utiliza imágenes por resonancia magnética, exploración por tomografía computarizada y similares. Para superar los problemas asociados con los
15 dispositivos médicos no biodegradables, se utilizan dispositivos médicos implantables biodegradables.

- 20 Los dispositivos médicos implantables biodegradables permanecen en el cuerpo de un paciente durante un tiempo determinado y a continuación se degradan con el tiempo. Por lo tanto, después del tiempo determinado, no quedan dispositivos médicos biodegradables en el cuerpo de un paciente. Por ejemplo, un stent biodegradable puede degradarse durante un período de entre 3 meses y 3 años y a continuación no queda implante en el cuerpo.

- 25 Sin embargo, la rigidez y la fuerza que ofrecen los dispositivos médicos biodegradables a un órgano corporal pueden no mantenerse durante un período deseado debido a la degradación continua e incontrolada de los dispositivos médicos biodegradables. Por ejemplo, la degradación de un stent biodegradable puede comenzar desde el primer día de la implantación de dicho stent, lo que eventualmente dará como resultado la reducción de la fuerza radial y la rigidez ofrecidas por dicho stent a los vasos. Por lo tanto, la degradación continua e incontrolada de dicho stent debilita la resistencia del stent para mantener la arteria contra la presión arterial.

WO2004105646 describe stents expandibles revestidos con una pluralidad de capas poliméricas revestidas con fármacos.

- 30 Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de dispositivos médicos biodegradables que muestren una degradación controlada in vivo y un método para controlar la degradación de los dispositivos médicos biodegradables.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 35 Las figuras adjuntas en las que los números de referencia similares se refieren a elementos idénticos o funcionalmente similares a través de las vistas separadas y junto con la siguiente descripción sirven para ilustrar adicionalmente diversas formas de realización y explicar diversos principios y ventajas de acuerdo con la invención.

La FIG. 1 ilustra una vista en sección transversal de un dispositivo médico biodegradable implantable 100 de acuerdo con una forma de realización de la invención.

- 40 La FIG. 2 ilustra un método para controlar la degradación de un dispositivo médico biodegradable implantable colocado dentro de un organismo vivo de acuerdo con una forma de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 45 Antes de describir en detalle las formas de realización que están de acuerdo con la invención, debe observarse que las formas de realización residen principalmente en un método para controlar la

degradación de los dispositivos médicos biodegradables in vivo. Por consiguiente, los componentes del aparato y las etapas del método se han descrito para incluir solamente aquellos detalles específicos que son pertinentes para comprender las formas de realización de la invención a fin de no oscurecer la descripción con detalles que serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica que tienen el beneficio de la presente descripción.

En este documento, los términos "comprende", "que comprende", o cualquier otra variación de los mismos, están destinados a cubrir una inclusión no exclusiva, de modo que un proceso, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no incluye solo esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a dicho proceso, método, artículo o aparato. Un elemento precedido por "comprende ... un/una" no excluye, sin más restricciones, la existencia de elementos idénticos adicionales en el proceso, método, artículo o aparato que comprende el elemento.

Además, antes de describir en detalle las formas de realización que están de acuerdo con la invención, debe observarse que todos los términos científicos y técnicos utilizados en la descripción de la invención tienen los mismos significados que entendería una persona experta en la técnica.

La invención se define por medio de las reivindicaciones adjuntas.

Diversas formas de realización de la invención proporcionan un dispositivo biodegradable implantable que tiene dos o más capas compuestas de uno o más materiales biodegradables. Las dos o más capas están recubiertas con uno o más fármacos. El dispositivo biodegradable implantable incluye además una o más capas inertes. La una o más capas inertes se componen de un material biodegradable que es ácido láurico. La una o más capas inertes del dispositivo biodegradable implantable se degradan en respuesta a la introducción de uno o más desencadenantes externos cuando el dispositivo médico biodegradable implantable se coloca dentro de un organismo vivo. A medida que la una o más capas se degrada, una capa de las dos o más capas que tienen una posición por encima de una capa inerte se degrada antes de la degradación de la capa inerte. De forma similar, una capa de las dos o más capas que tienen una posición debajo de la capa inerte se degrada después de la degradación de la capa inerte.

La FIG. 1 ilustra una vista en sección transversal de un dispositivo médico biodegradable implantable 100. Los ejemplos de dispositivo médico biodegradable implantable 100 pueden incluir, pero no se limitan a, un stent, un implante espinal, un implante dental, un osteoimplante, suturas, un implante de oreja, un implante de garganta, un implante ortopédico y una prótesis. El dispositivo médico biodegradable implantable 100 incluye dos o más capas 102-n, como por ejemplo la capa 102-1, la capa 102-2, la capa 102-3, y la capa 102-4 compuesta por uno o más materiales biodegradables.

El uno o más materiales biodegradables se seleccionan de un polímero, un copolímero, un homopolímero, un éster, un anhídrido, un ortoster, una amida, un poliéster, poliésteres alifáticos lineales biodegradables, copolímeros biodegradables entre poliésteres alifáticos lineales, polianhídridos, poli (Ortoésteres), Poli (Éster-Éteres), Polisacáridos biodegradables, y Poliaminoácidos, polímeros inorgánicos biodegradables. Los ejemplos de uno o más materiales biodegradables incluyen, pero no se limitan a, poliésteres compuestos de homopolímeros o copolímeros de glicolida y láctida; copolímeros de carbonato de trimetileno, e-caprolactona y polidixanona; y poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli (etilenglicol) (PEG), poliglactina, poligliconato, polidixanona, poliglecaponona, poliglicólido, polilactida, polihidroxibutirato, poli (glicólido-E- Caprolactona), Poli (carbonato de trimetileno glicólido), copolímero de poli (L-ácido láctico-L-lisina), poliarilatos a base de tirosina, poliiminocarbonatos, policarbonatos, poli (D, L-lactida-uretano), poli (ésteramida), poli P- Dioxanona, ácido hialurónico, quitina, quitosano, ácido poli-L-glutámico, poli-L-lisina, polifosfaceno y poli [bis (carboxilatophenoxi) fosfaceno].

En una forma de realización, dos o más capas 102-n tienen un grosor variable que varía de 50 micrómetros a 200 micrómetros. Dos o más capas 102-n están recubiertas con uno o más fármacos para tratar el organismo vivo.

El dispositivo médico biodegradable implantable 100 incluye además una o más capas inertes 104-n como por ejemplo una capa inerte 104-1. En una forma de realización, una o más capas inertes 104-n del dispositivo médico biodegradable implantable 100 tienen un grosor que varía de 2 micrómetros a 50 micrómetros. El material biodegradable presente en una o más capas inertes 104-n es ácido láurico. Una o más capas inertes 104-n están recubiertas con uno o más fármacos para tratar el organismo vivo.

El uno o más fármacos recubiertos sobre una o más de dos o más capas 102-n y una o más capas inertes 104-n se pueden seleccionar de un agente antiinflamatorio, un agente antitrombótico, un agente antiproliferativo, estrógenos, un agente trombolítico, un antimitótico, un inhibidor de células de músculo liso,

un fibrinolítico, un agente antiantigénico, un promotor de curación, un antibiótico, un inhibidor de proteasa, uno o más anticuerpos, un agente antimitótico, un agente inmunosupresor, un agente citostático, un agente citotóxico, un bloqueador de los canales de calcio, un antioxidante y un agente agregante antiplaquetario. Los ejemplos de uno o más fármacos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, sirolimus, análogos de mitomicina, dexametasona, genestina, flavonoides como flavanonas, neoflavonas, auronas, chalconas, dihidrochalconas, flavonoles, dihidroflavonoles, flavonas, flavonoles, isoflavonas, antocianidinas, proantocianidinas, isoflavonas, heparina, beta-estradiol y rapamicina, everolimus, biolimus, zotarolimus análogos.

Tal como se muestra en la Fig. 1, dos o más capas 102-n y una o más capas inertes 104-n están posicionadas una con relación a la otra. Con referencia nuevamente a la Fig. 1, la capa 102-4 está posicionada por encima de la capa 102-3, seguida por la capa inerte 104-1. De forma similar, la capa 102-2 está posicionada debajo de la capa inerte 104-1 seguida de la capa 102-1. En una forma de realización, una o más capas inertes 104-n pueden colocarse por encima de la capa 102-3 y debajo de la capa 102-2. En una forma de realización ejemplar, el dispositivo médico biodegradable implantable 100 puede tener una o más capas inertes 104-n como por ejemplo la capa inerte 104-1, una capa inerte 104-2 y una capa inerte 104-3. La capa inerte 104-1 puede estar posicionada por encima de la capa 102-1, la capa inerte 104-2 puede estar posicionada por encima de la capa 102-2 y la capa inerte 104-3 puede estar posicionada por encima de la capa 102-3.

Una vez que el dispositivo médico 100 implantable está posicionado en un sitio objetivo dentro del organismo vivo, dos o más capas 102-n y una o más capas inertes 104-n comienzan a degradarse una con relación a la otra. Una capa de dos o más capas 102-n que tiene una posición por encima de la capa inerte 104-1 se degrada antes de la degradación de la capa inerte 104-1 cuando se coloca en el sitio objetivo dentro de un organismo vivo. Tal como se muestra en la Fig. 1, la capa 102-4 compuesta de los uno o más materiales biodegradables, se degrada primero al entrar en contacto con los fluidos corporales del organismo vivo. En respuesta a la degradación de la capa 102-4, el uno o más fármacos se liberan inmediatamente dentro del organismo vivo. El uno o más fármacos liberados de la capa 102-4 proporcionan alivio inmediato en el sitio objetivo. Después de la degradación de la capa 102-4, la capa 102-3 se expone a los fluidos corporales del organismo vivo. Aquí, la capa 102-4 se degrada más rápido que la capa 102-3. La degradación de la capa 102-3 puede retrasarse en base a uno o más materiales biodegradables de los que está compuesta la capa 102-3. El uno o más materiales biodegradables tienen una temperatura de transición vítrea que varía de 30 °C a 120 °C. Una capa de dos o más capas 102-n se degrada en función de una temperatura de transición vítrea asociada con uno o más materiales biodegradables que componen la capa. La capa 102-3 está compuesta del uno o más materiales biodegradables que tienen un coeficiente de degradación de 1 día a 60 días. A medida que progresa la degradación de la capa 102-3, se liberan uno o más fármacos. El uno o más fármacos están dirigidos a tratar la lesión en el tejido debido al posicionamiento del dispositivo médico biodegradable implantable 100 en el sitio objetivo dentro del organismo vivo.

A continuación, la capa inerte 1 se expone a los fluidos corporales del organismo vivo. La capa inerte 104-1 ayuda a mantener la rigidez y la fuerza del dispositivo médico biodegradable implantable 100 en el sitio objetivo incluso después de la degradación de la capa 102-4 y la capa 102-3. La capa inerte 104-1 se degrada para liberar el uno o más fármacos en la introducción de uno o más desencadenantes externos en el sitio objetivo dentro del organismo vivo. El uno o más fármacos se liberan en el sitio objetivo cuando una o más capas inertes 104-n están expuestas a los fluidos corporales del organismo vivo. Alternativamente, el uno o más fármacos se liberan cuando una o más capas inertes 104-n se descomponen mecánicamente utilizando uno o más desencadenantes externos. El uno o más desencadenantes externos incluyen, pero no se limitan a, uno o más dispositivos médicos no implantables.

El uno o más fármacos se liberan cuando una o más capas inertes 104-n se degradan mecánicamente utilizando uno o más dispositivos médicos no implantables. Los ejemplos del dispositivo médico no implantable incluyen, pero no se limitan a, un balón, un catéter, un catéter de angioplastia transluminal percutánea (PTA) y un catéter de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). En una forma de realización ejemplar, un dispositivo no implantable es un balón. El balón puede introducirse en una o más capas inertes 104-n en un estado desinflado. Al alcanzar una o más capas inertes 104-n, el balón se infla provocando la descomposición mecánica de una o más capas inertes 104-n. A continuación, se pueden liberar uno o más fármacos de una o más capas inertes 104-n.

A continuación, la capa 104-2 colocada debajo de la capa inerte 104-1 se expone a los fluidos corporales del organismo vivo y se degrada después de la degradación de la capa inerte 104-1. La capa 102-2 se degrada antes que la capa 104-1 liberando el uno o más fármacos y expone la capa 102-1 a los fluidos corporales del organismo vivo. De forma similar, tras la degradación de la capa 104-2 y la capa 104-1, el uno o más fármacos se liberan desde la capa 104-2 y la capa 104-1. El uno o más fármacos proporcionan un tratamiento prolongado en el organismo vivo. El uno o más fármacos pueden tratar una etapa posterior

de una enfermedad en el organismo. Alternativamente, el uno o más fármacos pueden prevenir la recurrencia de la enfermedad en el organismo vivo. En una forma de realización, la capa 102-2 se degrada antes que la capa 102-1 porque la capa 102-2 tiene una temperatura de transición vítrea más alta que la capa 102-1.

5 La FIG. 2 ilustra un método para controlar la degradación de un dispositivo médico biodegradable implantable colocado dentro de un organismo vivo. El dispositivo médico biodegradable implantable incluye dos o más capas compuestas de uno o más materiales biodegradables. Las dos o más capas están recubiertas con uno o más fármacos para tratar un organismo vivo. El dispositivo médico biodegradable
10 implantable incluye además una o más capas inertes. La una o más capas inertes también están recubiertas con uno o más fármacos para tratar el organismo vivo. Las dos o más capas se colocan con relación a la una o más capas inertes tal como se explica en conjunción con la Fig. 1. Las dos o más capas tienen una posición por encima y por debajo de una o más capas inertes.

En el paso 202, uno o más desencadenantes externos se suministran a una o más capas inertes del dispositivo médico biodegradable implantable. Posteriormente, la una o más capas inertes se degradan en
15 respuesta al suministro del uno o más desencadenantes externos. En el paso 204, se degrada una capa de dos o más capas del dispositivo médico biodegradable implantable. La capa está posicionada encima o debajo de una o más capas inertes. Por consiguiente, la capa que tiene una posición por encima de una o más capas inertes se degrada antes de la degradación de la una o más capas inertes. De forma similar, la capa de la pluralidad de capas que tiene una posición por debajo de la una o más capas inertes se degrada
20 posteriormente a la degradación de la una o más capas inertes causadas por uno o más desencadenantes externos.

El uno o más desencadenantes externos incluyen, pero no están limitados a, uno o más dispositivos médicos no implantables. El uno o más desencadenantes externos se suministran con la una o más capas inertes por medio de un globo, un catéter, un catéter PTA y un catéter PTCA. El uno o más desencadenantes
25 externos provocan la degradación de una o más capas inertes. El uno o más fármacos recubiertos sobre una o más capas inertes se liberan en respuesta a la degradación de la una o más capas inertes. Además, el uno o más fármacos se liberan en respuesta a la degradación de la capa de las dos o más capas. Las dos o más capas se degradan al entrar en contacto con fluidos corporales. Las dos o más capas pueden tener coeficientes de degradación correspondientes asociados con uno o más materiales biodegradables
30 de las dos o más capas.

Diversas formas de realización de la invención proporcionan un dispositivo médico biodegradable implantable y un método para controlar la degradación del dispositivo médico biodegradable implantable. La invención también proporciona un método para controlar la iniciación de la degradación de los
35 dispositivos médicos implantables biodegradables manteniendo de ese modo la resistencia axial, la rigidez radial y la fuerza radial de los dispositivos médicos implantables biodegradables durante un tiempo que un médico puede considerar adecuado.

Los expertos en la técnica se darán cuenta de que las ventajas y otras ventajas anteriormente descritas que se describen en este documento son meramente ejemplares y no pretenden ser una representación completa de todas las ventajas de las diversas formas de realización de la invención.

40 En la memoria descriptiva anterior, se han descrito formas de realización específicas de la invención.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo médico biodegradable implantable que comprende:

una pluralidad de capas compuestas de al menos un material biodegradable, en que la pluralidad de capas está recubierta con al menos un fármaco; y al menos una capa inerte compuesta de un material biodegradable, en que la al menos una capa inerte se degrada en respuesta a la introducción de al menos un desencadenante externo cuando el dispositivo médico biodegradable implantable se coloca dentro de un organismo vivo, en que al menos una capa de la pluralidad de las capas tiene una posición por encima de una capa inerte y en que al menos una capa de la pluralidad de capas tiene una posición por debajo de la capa inerte en que el material biodegradable presente en la al menos una capa inerte es ácido láurico.

2. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 1, en que el dispositivo médico biodegradable implantable es uno de un stent, un implante espinal, un implante dental, un implante óseo, suturas, un implante de oreja, un implante de garganta, un implante ortopédico y una prótesis.

3. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 1, en que el grosor de la al menos una capa inerte varía de 2 micrómetros a 50 micrómetros.

4. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 1, en que la al menos una capa inerte está recubierta con al menos un fármaco.

5. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 1, en que el al menos un desencadenante externo comprende un dispositivo médico no implantable.

6. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 5, en que el al menos un dispositivo médico no implantable comprende al menos uno de entre un balón, un catéter, un catéter de angioplastia transluminal percutánea (PTA), un catéter de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA).

7. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 1, en que la pluralidad de capas tiene un grosor que varía de 50 micrómetros a 200 micrómetros.

8. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 7, en que la pluralidad de capas tiene grosor variable.

9. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 1, en que el al menos un material biodegradable presente en la pluralidad de capas se selecciona de un polímero, un copolímero, un homopolímero, un éster, un anhídrido, un ortoéster, una amida, un poliéster, biodegradable. poliésteres alifáticos lineales, copolímeros biodegradables entre poliésteres alifáticos lineales, polianhídridos, poli (ortoésteres), poli (éster-éteres), polisacáridos biodegradables y poliaminoácidos, polímeros inorgánicos biodegradables.

10. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 9, en que el al menos un material biodegradable presente en la pluralidad de capas es al menos uno de:

poliésteres compuestos de homopolímeros o copolímeros de glicolida y láctida; copolímeros de carbonato de trimetileno, e-caprolactona y polidioxanona; y poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli (etilenglicol) (PEG), poliglactina, poligliconato, polidioxanona, poliglecaprona, poliglicólido, polilactida, polihidroxibutirato, poli (glicólido-E- Caprolactona), Poli (Trimetileno Carbonato de Glicólido), Poli (L- ácido láctico -L-lisina) copolímero, Poliarilatos basados en Tirosina, Poliminocarbonatos, Policarbonatos, Poli (D, L-láctido-Uretano), Poli (ésteramida), Poli-P-Dioxanona, ácido hialurónico, quitina, quitosano, ácido poli-L-glutámico, poli-L-lisina, polifosfaceno y poli [bis (carboxilatophenoxi) fosfaceno].

11. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 9, en que la temperatura de transición vítrea del al menos un material biodegradable para formar la pluralidad de capas varía de 30 ° C a 120 ° C.

12. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 10, en que al menos una capa de la pluralidad de capas se degrada basándose en una temperatura de transición vítrea asociada con al menos un material biodegradable compuesto en la al menos una capa.
- 5 13. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 1, en que el al menos un fármaco se puede seleccionar de un agente antiinflamatorio, un agente antitrombótico, un agente antiproliferativo, estrógenos, un agente trombolítico, un antimitótico, un inhibidor de células de músculo liso, un inhibidor, un fibrinolítico, un agente antiantigénico, un promotor de curación, un antibiótico, un inhibidor de proteasa, uno o más anticuerpos, un agente antimitótico, un agente inmunosupresor, un agente citostático, un agente citotóxico, un bloqueador de los canales de calcio, un antioxidante y un agente agregante antiplaquetario.
- 10 14. El dispositivo médico biodegradable implantable de la reivindicación 1, en que el al menos un fármaco es al menos uno de paclitaxel, sirolimus, análogos de mitomicina, dexametasona, genistina, flavonoides como flavanonas, neoflavonas, auronas, chalconas, dihidrochalconas, flavonoles, dihidroflavonoles, flavonas, flavonoles, isoflavonas, antocianidinas, proantocianidinas, isoflavonas, heparina, beta-estradiol, análogos rapamicina, everolimus, biolimus, zotarolimus.
- 15

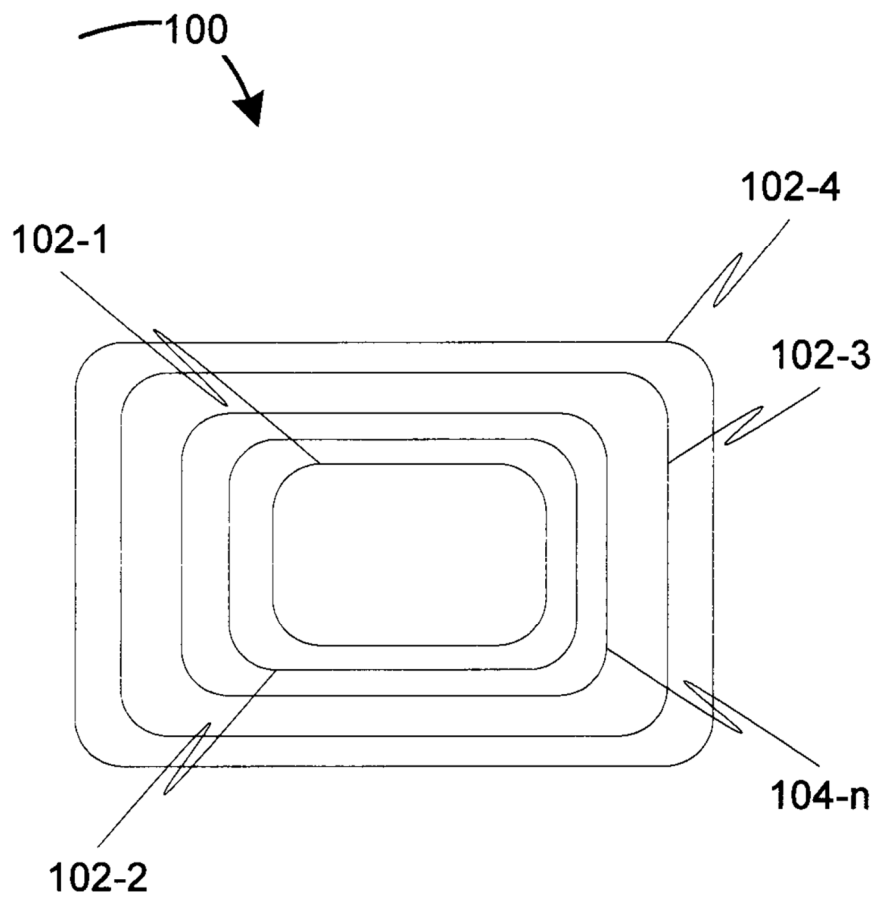


FIG. 1

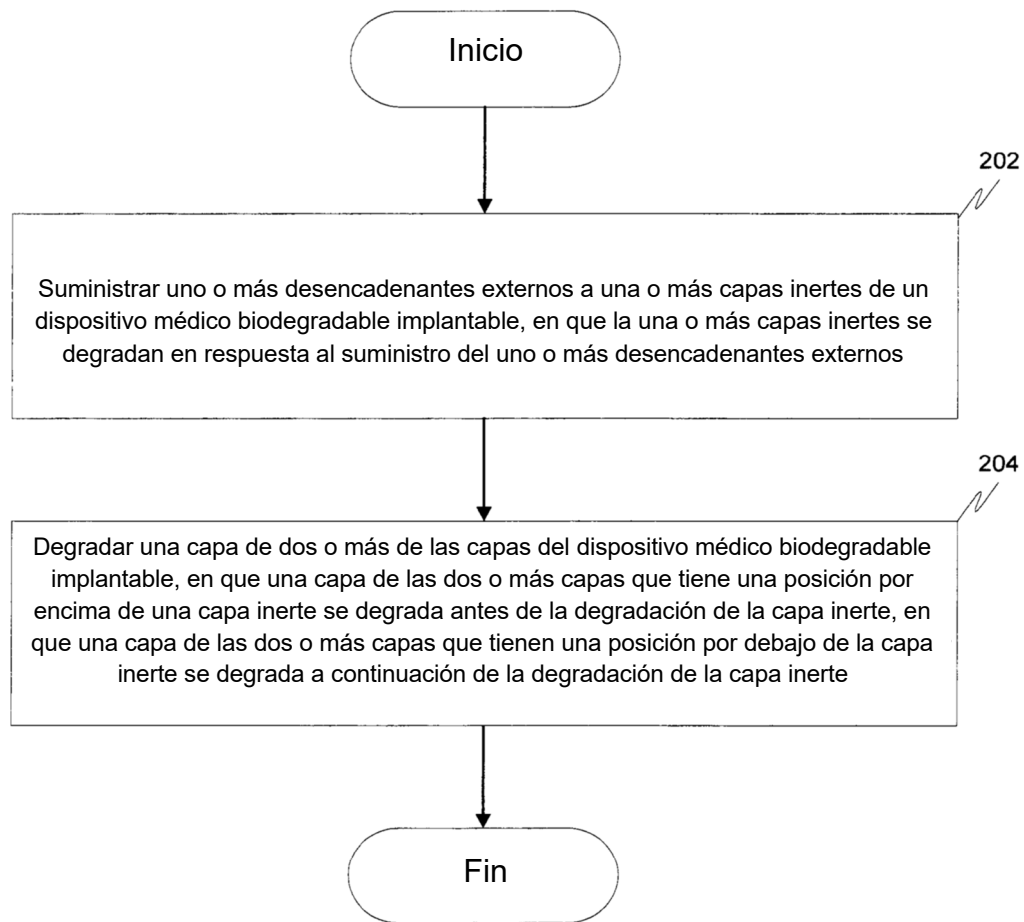


FIG. 2