

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 778**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61L 33/00** (2006.01)  
**A61L 31/04** (2006.01)  
**A61L 31/08** (2006.01)  
**A61L 31/16** (2006.01)  
**A61L 27/34** (2006.01)  
**A61L 27/54** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)  
**A61L 29/16** (2006.01)  
**A61L 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006 E 06256316 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 1808167**

54 Título: **Artículos de elución de fármacos con perfiles mejorados de liberación de fármaco**

30 Prioridad:

**15.12.2005 US 300821**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.10.2018**

73 Titular/es:

**CORDIS CORPORATION (100.0%)  
14201 N.W. 60th Avenue, Miami Lakes  
Florida 33014 , US**

72 Inventor/es:

**FALOTICO, ROBERT y  
ZHAO, JONATHON Z.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 686 778 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**

Artículos de elución de fármacos con perfiles mejorados de liberación de fármaco

5 La presente invención se refiere a artículos de elución de fármacos para administración local controlada de agentes farmacológicamente activos. Más específicamente, la presente invención se refiere a artículos de elución de fármacos con múltiples revestimientos poliméricos dispuestos y contruidos para proporcionar perfiles mejorados de liberación de fármaco, como se define en las reivindicaciones. En los últimos años, los dispositivos médicos implantables de elución de fármacos, tales como, por ejemplo, stents, injertos de stent, dispositivos de anastomosis, injertos vasculares, parches vasculares, derivaciones AV, catéteres, cables de guía, balones y filtros, han adquirido cada vez más aceptación en la industria de los dispositivos médicos como un medio efectivo para la administración local de fármacos a la superficie de dispositivos médicos implantables tradicionales para impartir los efectos farmacológicos deseados a los dispositivos por lo demás inertes, además de las funciones mecánicas básicas realizadas por los dispositivos tradicionales no revestidos.

15 Típicamente, los revestimientos de elución de fármacos comprenden uno o más polímeros biocompatibles con los agentes farmacológicamente activos deseados encapsulados en ellos. Después de la implantación de tales dispositivos médicos implantables de elución de fármacos, los agentes farmacológicamente activos deseados (tales como, por ejemplo, agentes antiinflamatorios y antineoplásicos) se liberan lentamente desde las superficies del dispositivo al ambiente local de forma sostenida y controlada. Tal administración de fármaco local obtenida por los dispositivos médicos implantables de elución de fármacos no produce un aumento significativo de la concentración del fármaco total en el cuerpo, de este modo se reducen sustancialmente los efectos tóxicos potenciales de los fármacos comúnmente asociados con administraciones sistemáticas (por ejemplo, administración intravenosa, administraciones orales o parenterales). Además, la concentración altamente localizada y la retención prolongada de tejido de los agentes farmacológicamente activos deseados, obtenido mediante los dispositivos médicos implantados, aseguran un tratamiento efectivo del sitio diana enfermo.

25 Sin embargo, los perfiles de liberación del fármaco de los dispositivos médicos implantables, que se definen por las concentraciones de fármaco liberadas graficadas en función del tiempo, están normalmente limitadas por las propiedades físicas y químicas de los materiales de revestimiento utilizados, el espesor de los revestimientos, y la concentración del fármaco en los revestimientos. La mayoría de los dispositivos médicos implantables de elución de fármacos actualmente disponibles tienen perfiles de liberación de fármaco subóptimos. Algunos de estos dispositivos tienen un perfil de liberación de fármaco demasiado rápido, vierten el 70% de la carga de fármaco durante el primer día de implantación o demasiado lento, que libera aproximadamente 10% de la carga de fármaco después del primer semestre de implantación. Estos defectos de diseño reducen significativamente la eficacia de tales dispositivos de elución de fármacos.

35 Además, muchas de las enfermedades para tratar mediante los dispositivos médicos implantables son multifacéticas, que requieren las acciones conjuntas de más de un agente terapéutico para lograr una eficacia óptima y de larga duración. Por ejemplo, la restenosis, que es el re-estrechamiento de una arteria coronaria arteriosclerótica después de la angioplastia o la implantación de un stent de metal desnudo, es causada por una cascada de eventos patológicos después de la cirugía o implantación del stent. Por lo tanto, es deseable incluir una multitud de agentes terapéuticos en los revestimientos de los dispositivos médicos implantables para el tratamiento de diferentes aspectos de restenosis en diferentes etapas. Además, es deseable incluir agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de ciertas subpoblaciones de pacientes que no responden favorablemente al agente terapéutico principal contenido en los revestimientos.

45 Desafortunadamente, muy pocos dispositivos médicos implantables de elución de fármacos actualmente disponibles están diseñados y configurados específicamente para la administración de más de un agente terapéutico, mucho menos la administración óptima de múltiples agentes terapéuticos de una manera diferenciada en el tiempo para el tratamiento de diferentes aspectos de una enfermedad en diferentes etapas.

50 Por lo tanto, existe la necesidad de artículos de elución de fármacos mejorados que tengan perfiles de liberación de fármacos controlados con precisión para la administración óptima de uno o más agentes terapéuticos. También existe la necesidad de artículos de elución de fármacos mejorados que puedan proporcionar una distribución diferenciada en el tiempo de múltiples agentes terapéuticos, para el tratamiento de diferentes aspectos de una enfermedad en diferentes etapas.

55 El documento EP 1 588 725 A1 divulga la administración vascular local de 2-metoxiestradiol en combinación con rapamicina para evitar la restenosis después de lesión vascular usando dispositivos médicos, y en particular dispositivos médicos implantables, revestidos para minimizar o eliminar sustancialmente la reacción de un organismo biológico a la introducción del dispositivo médico al organismo.

El documento EP 1 586 337 A2 divulga la administración local de una combinación de rapamicina y 17 beta-estradiol para el tratamiento de placa vulnerable usando dispositivos médicos, y en particular dispositivos médicos implantables revestidos para minimizar o eliminar sustancialmente una reacción del organismo biológico a la

introducción del servicio médico al organismo.

El documento WO 2004/112864 A2 divulga dispositivos y procedimientos para reducir, eliminar, prevenir, suprimir o tratar respuestas tisulares a dispositivos hemostáticos, por ejemplo, selladores biológicos o procedimientos vasculares.

5

El documento WO 01/87372 A1 divulga un enfoque para resolver el problema clínico de la restenosis, que implica la administración de combinaciones de fármacos a pacientes con PTCA o implantación de stent.

El documento US 5 824 048 A divulga un procedimiento para administrar una sustancia terapéutica a un lumen corporal que utiliza un stent intravascular que tiene un revestimiento que comprende un polímero y una sustancia terapéutica en una solución sólida/sólida con el polímero.

10

El documento US 2005/163821 A1 divulga un stent biodegradable que comprende una porción de superficie luminal con un segundo grado de reticulación, una porción de superficie externa con un primer grado de reticulación, y un cuerpo entre las porciones de superficie luminal y externa, en el que el cuerpo comprende un material reticulado caracterizado por el primer grado de reticulación no inferior al segundo grado de reticulación.

15

El documento US 2006/122264 A1 divulga un inhibidor de la invasión de células madre vasculares derivadas de médula ósea o células inflamatorias en paredes de vasos sanguíneos, un inhibidor de restenosis de vasos sanguíneos y un fármaco preventivo o terapéutico para angiítis o miocarditis, cada uno que contiene un compuesto colorante de ftaleína como ingrediente activo; y un instrumento para tratar vasos sanguíneos que está revestido con una resina que contiene un compuesto colorante de ftaleína o está hecho de tal resina.

20

El documento WO 2006/116989 A2 procesa para el revestimiento de la superficie entera de stents de tipo rejilla o de tipo red, los stents de vaso se proporcionan primero con una capa fina que cubre la superficie del material del stent del vaso, posteriormente, en una segunda etapa de revestimiento, se reviste la superficie entera del stent del vaso, este revestimiento completo reviste tanto las redes como las separaciones entre las redes individuales.

25

Schmidmaier, G. et al, Journal of the American College of Cardiology, 1997, 927-3, divulgan las características de liberación en el tiempo de un revestimiento de stent biodegradable con ácido poliláctico que libera PEG-Hirudina y análogo de PGI<sub>2</sub>.

Schmidmaier, G. et al, Journal of the American College of Cardiology, 1997, 771-5 divulga un nuevo revestimiento de stent coronario poliláctico biodegradable, que liberan PEG- Hirudina y un análogo de prosticlina que reduce tanto la activación plaquetaria como coagulación plasmática.

30

El documento US-A-2005/0233062 divulga un dispositivo médico implantable tal como un stent de elución de fármaco. El stent se puede revestir con una capa de reservorio de un polímero que contiene uno o más fármacos. Se puede proporcionar una capa de barrera de polímero sobre la capa de reservorio. La velocidad de liberación del fármaco desde la capa de reservorio se puede reducir mediante el aumento de la cristalinidad del polímero de la capa de reservorio o los polímeros del reservorio y las capas de barrera mediante la exposición de los polímeros a un tratamiento térmico.

35

El documento US 2005/0058684 A1 divulga un dispositivo que tiene un gradiente de agentes terapéuticos solubles en agua dentro de una capa de agente terapéutico y una capa de mezclado que permite la liberación controlada de los agentes terapéuticos.

40

El documento US 2005/021131 A1 divulga un stent formado de material polimérico, útil para la expansión de un lumen y la administración de uno o más agentes terapéuticos in situ.

El documento WO 2004/026361 A1 divulga dispositivos médicos implantables que tienen un revestimiento de gradiente de polímero capaz de liberar de forma controlable al menos un compuesto farmacéutico a un área localizada.

45

La presente invención proporciona un artículo de elución de fármaco como se define en la reivindicación 1.

El término "polímero" o "polimérico" como se usa en la presente se refiere a cualquier material, composición, estructura o artículo que comprende uno o más polímeros, que pueden ser homopolímeros, copolímeros o mezclas de polímeros.

50

El término "biocompatible" como se usa en la presente se refiere a cualquier material, composición, estructura o artículo que esencialmente no tiene un impacto tóxico o perjudicial sobre los tejidos vivos o sistemas vivos con los que el material, composición, estructura o artículo está en contacto y no produce esencialmente ninguna respuesta inmunológica en tales tejidos vivos o sistemas vivos. Más particularmente, el material, composición, estructura o artículo no tienen esencialmente un impacto adverso sobre el crecimiento y cualquier otra característica deseada de las células de los tejidos vivos o sistemas vivos que están en contacto con el material, la composición, estructura o

artículo. En general, los procedimientos para probar la biocompatibilidad de un material, composición, estructura o artículo son bien conocidos en la técnica.

El término "degradación" como se usa en la presente se refiere a una resorción gradual de un artículo implantado, o una capa de revestimiento sobre el mismo, en un ambiente fisiológico a lo largo del tiempo. El proceso de resorción puede tener lugar durante un corto período de tiempo (por ejemplo, unas pocas horas) o durante un largo período de tiempo (por ejemplo, unos pocos años). El proceso de resorción se puede producir como resultado de la descomposición hidrolítica de los materiales, o mediante un proceso enzimático, o debido a una combinación de ambos, así como otros factores. El término "velocidad de degradación" o "degradabilidad" tal como se usa en la presente se refiere a la velocidad a la que se produce la resorción de un artículo implantado, o una capa de revestimiento sobre el mismo. Por ejemplo, una mayor degradabilidad en la presente invención se refiere a una tasa de resorción más rápida, o que se necesita un período de tiempo más corto para completar el proceso de resorción.

En una realización preferida de la presente invención, la segunda capa polimérica además comprende un segundo compuesto farmacológicamente activo diferente encapsulado en el segundo polímero biocompatible. Alternativamente, la segunda capa polimérica también puede comprender el primer compuesto farmacológicamente activo, que está encapsulado en el segundo polímero biocompatible, pero preferentemente, a una concentración (medida por porcentaje en peso) que es diferente de (es decir, mayor o menor que) la concentración del primer compuesto farmacológicamente activo en la primera capa polimérica.

El artículo de elución de fármacos de la presente invención también puede comprender una tercera capa polimérica sobre la segunda capa. La tercera capa polimérica comprende al menos un tercer polímero biocompatible que tiene una degradabilidad que es mayor que la de las de la primera y segunda capas. Preferentemente, pero no necesariamente, la tercera capa polimérica comprende un compuesto farmacológicamente activo que es el mismo o diferente del compuesto farmacológicamente activo contenido en la primera y/o segunda capa. En el caso de que la tercera capa polimérica también comprenda el primer compuesto farmacológicamente activo, se prefiere que la concentración del primer compuesto farmacológicamente activo en la tercera capa polimérica sea diferente de (es decir, mayor o menor) que en la primera capa polimérica.

El artículo de elución de fármacos de la presente invención puede comprender una o más capas poliméricas adicionales sobre la tercera capa polimérica como se describió anteriormente en la presente. Tales capas poliméricas adicionales pueden comprender o no un compuesto farmacológicamente activo. Además, el compuesto farmacológicamente activo contenido por tales capas poliméricas adicionales, si hubiera, puede ser el mismo o diferente del compuesto farmacológicamente activo contenido en la primera, segunda y/o tercera capa.

El artículo de elución de fármacos de la presente invención es preferentemente, pero no necesariamente, un dispositivo médico implantable seleccionado del grupo que consiste en stents, injertos de stent, dispositivos de anastomosis, injertos vasculares, parches vasculares, derivaciones AV, catéteres, cables de guía, balones y filtros.

Otros aspectos, características y ventajas de la invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción y de las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la invención se describirán ahora a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

Las Figuras 1-3 son vistas transversales parciales de varios artículos de elución de fármacos, cada uno que contiene dos capas de revestimiento poliméricas, de acuerdo con las realizaciones específicas de la presente invención; y

las Figuras 4-6 son vistas transversales parciales de varios artículos de elución de fármaco, cada uno que contiene tres capas de revestimiento poliméricas, de acuerdo con las realizaciones específicas de la presente invención.

En la siguiente descripción, se exponen numerosos detalles específicos, tales como materiales, composiciones, fórmula, estructuras, dispositivos y procedimientos particulares para fabricarlos o usarlos, a fin de proporcionar una comprensión completa de la presente invención. Sin embargo, un experto en la materia apreciará que la invención puede practicarse sin estos detalles específicos. En otros casos, los materiales, estructuras o etapas de procesamiento bien conocidos no se han descrito en detalle con el fin de evitar ocultar la invención.

La presente invención proporciona un artículo de elución de fármacos que comprende al menos una capa polimérica primaria y una o más capas poliméricas secundarias. La capa polimérica primaria contiene uno o más compuestos farmacológicamente activos primarios y se reviste sobre un sustrato del artículo de elución de fármacos de la presente invención para la administración controlada y sostenida de los compuestos farmacológicamente activos primarios para el tratamiento de una enfermedad. La una o más capas poliméricas secundarias se forman sobre la capa polimérica primaria que contiene el fármaco, para modular y mejorar el perfil de liberación de los fármacos del artículo de elución de fármacos.

Las capas poliméricas secundarias del artículo de elución de fármacos de la presente invención puede contener o no cualquier compuesto farmacológicamente activo. Sin embargo, en varias realizaciones preferidas de la presente invención, una o más capas poliméricas secundarias contienen uno o más compuestos farmacológicamente activos secundarios que están diferentes del compuesto farmacológicamente activo primario. En tales formas de realización, las capas poliméricas secundarias se usan para obtener la administración diferenciada en el tiempo de múltiples

agentes terapéuticos, para el tratamiento de diferentes aspectos de una enfermedad en diferentes etapas. Alternativamente, una o más de las capas poliméricas secundarias pueden comprender el compuesto farmacológicamente activo primario, preferentemente en una concentración diferente. De esta manera, las capas poliméricas secundarias se usan también para la modificación y ajuste del perfil de liberación del compuesto farmacológicamente activo primario.

Ambas capas poliméricas primaria y secundaria del de elución de fármacos de la presente invención están formadas por uno o más polímeros biocompatibles, con la condición de que el polímero biocompatible que forma una capa relativamente externa tenga una degradabilidad mayor que el polímero biocompatible que forma una capa relativamente interna. En otras palabras, los revestimientos poliméricos del artículo de elución de fármacos de la presente invención se caracterizan por un gradiente de degradabilidad, en el que la capa de revestimiento polimérica más interna tiene la degradabilidad más baja, y las capas externas tienen una degradabilidad relativamente más alta. Este gradiente de degradabilidad asegura que la degradación de tales capas de revestimiento poliméricas, si hubiera, se inicializa desde la capa más externa y procesa gradualmente desde el exterior al interior, de este modo se evita cualquier degradación prematura de las capas internas que puede llevar a desprendimientos no deseados de los revestimientos poliméricos.

En la mayoría de los escenarios prácticos, una mayor degradabilidad se correlaciona con una estructura de peso molecular menor, menos cristalina y más amorfa, dada la misma composición polimérica. Para diferentes composiciones poliméricas de pesos moleculares y grados de cristalinidad similares, la hidrofobicidad también afecta la degradabilidad de los polímeros. Específicamente, un polímero más bioestable hidrófobo puede tener una velocidad de liberación del fármaco más lenta, si todo lo demás fuera igual. Un polímero biodegradable más hidrófobo puede liberar el fármaco más lentamente y se degrada más lentamente al mismo tiempo.

Por lo tanto, un polímero biocompatible de mayor peso molecular y/o un mayor grado de cristalinidad es más adecuado para formar la capa más interna o las capas internas de la presente invención, ya que la capa formada por dicho polímero es más resistente al mismo solvente que la capa externa y de ese modo permite el revestimiento secuencial de la capa externa.

En una realización específica de la presente invención, el artículo de elución de fármacos comprende una primera capa polimérica interna y una segunda capa polimérica externa sobre el sustrato. Tanto la primera como la segunda capas poliméricas comprenden polímeros biocompatibles, que pueden ser bioestables o biodegradables, siempre que la degradabilidad de la segunda capa polimérica sea mayor que la de la primera capa polimérica.

Por ejemplo, la primera y la segunda capas poliméricas pueden comprender polímeros biocompatibles y bioestables, mientras que la primera capa polimérica es relativamente más estable que la segunda capa. Cuando tanto la primera como la segunda capa polimérica comprenden compuestos farmacológicamente activos (sean los mismos o diferentes), la segunda capa polimérica se caracteriza preferentemente por un perfil de liberación de fármaco más rápido que la primera capa polimérica. Tal perfil de liberación de fármaco más rápido se puede obtener mediante la incorporación del compuesto farmacológicamente activo a una concentración del fármaco mayor o mediante el uso de una composición polimérica de cristalinidad menor.

Alternativamente, la primera capa polimérica puede comprender un polímero biocompatible y bioestable, mientras que la segunda capa polimérica comprende un polímero biocompatible y biodegradable.

Además, la primera y segunda capa poliméricas pueden comprender polímeros biocompatibles y biodegradables, mientras que la segunda capa polimérica es relativamente más degradable que la primera capa. Por ejemplo, la segunda capa polimérica se puede formar mediante polímeros de peso molecular menor o cristalinidad menor.

En otra realización específica de la presente invención, el artículo de elución de fármacos comprende una primera capa polimérica interna, una segunda capa polimérica intermedia, y una tercera capa polimérica externa. La primera, segunda y tercera capas poliméricas comprenden polímeros biocompatibles, que pueden ser bioestables o biodegradables, con la condición de que la degradabilidad de la tercera capa polimérica es mayor que la segunda capa, y que la degradabilidad de la segunda capa polimérica es mayor que la primera capa. Por ejemplo, tanto la primera y segunda capa polimérica pueden comprender los polímeros biocompatibles y bioestables, mientras que la tercera capa polimérica comprende un polímero biocompatible y biodegradable, con la condición de que la primera capa polimérica sea relativamente más estable que la segunda capa. Alternativamente, la primera capa polimérica puede comprender un polímero biocompatible y bioestable, mientras que tanto la segunda como la tercera capa polimérica comprende polímeros biocompatibles y biodegradables, con la condición de que la tercera capa polimérica sea relativamente más degradable que la segunda capa. Además, la primera, segunda y tercera capas poliméricas pueden comprender polímeros bioestables, o alternativamente, la primera, segunda y tercera capa poliméricas pueden comprender polímeros biodegradables, con la condición de que el gradiente de degradabilidad descrita anteriormente está presente en tales capas poliméricas.

El artículo de elución de fármacos de la presente invención también puede comprender cualquier número de capas poliméricas adicionales. Por ejemplo, los artículos de elución de fármacos de la presente invención pueden comprender una capa polimérica adicional, de este modo produce una estructura revestida con cuatro

revestimientos poliméricos. Alternativamente, los artículos de elución de fármacos de la presente invención pueden comprender dos capas poliméricas adicionales, de este modo produce una estructura revestida con cinco revestimientos poliméricos en total.

5 Los materiales poliméricos usados en el artículo de la invención son biocompatibles y biodegradables, y se seleccionan del grupo que consiste en PLA, PGA y PLGA. Más preferiblemente, al menos una capa de revestimiento polimérico de la presente invención comprende el copolímero de PLGA. Los polímeros PLA, PGA o PLGA pueden ser cualquiera de las configuraciones D, L y D-/L-. Se prefiere que al menos una capa de revestimiento polimérico de la presente invención comprenda polímeros PLA, PGA o PLGA con una relación de configuración D-/L- (% en moles) que varía de aproximadamente 75/25 a aproximadamente 25/75, más preferiblemente de aproximadamente 60/40 a aproximadamente 30/70.

10 El proceso de degradación de los polímeros biodegradables mencionados anteriormente, in vivo o in vitro, se ve afectado por varios factores, que incluyen procedimiento de preparación, peso molecular, composición, estructura química, tamaño, forma, cristalinidad, morfología superficial, hidrofobicidad, temperatura de transición vítrea, sitio de carga, parámetros fisicoquímicos en el ambiente circundante (tales como pH, temperatura y fuerza iónica) y el mecanismo de hidrólisis. Por ejemplo, la degradación de un polímero biodegradable depende, entre otras cosas, de la hidrofiliidad del polímero: cuanto más hidrófilo es el polímero, más rápida es su degradación. La hidrofiliidad del polímero está influenciada por la relación de regiones cristalinas a amorfas, que a su vez está determinada por la composición polimérica y la estereoquímica del monómero. Los copolímeros de PLGA preparados a partir de L-PLA y PGA son típicamente copolímeros cristalinos, mientras que los preparados a partir de D-, L-PLA y PGA son típicamente de naturaleza amorfa. El ácido láctico, al ser más hidrófobo que el ácido glicólico, hace que los copolímeros de PLGA ricos en ácido láctico sean menos hidrófilos y, posteriormente, lentifica el proceso de degradación. En general, el tiempo de degradación será más corto para los polímeros y copolímeros biodegradables más amorfos, de bajo peso molecular y más hidrófilos, con un contenido más alto de ácido glicólico. De acuerdo con estas variables, la degradación in vivo del copolímero D-, L-PLGA puede variar desde unas pocas semanas hasta más de 1 año.

15 La primera y la segunda capas poliméricas en el artículo de elución de fármacos de la presente invención comprenden el mismo tipo de polímeros biocompatibles y biodegradables, mientras que el peso molecular de los polímeros contenidos por cualquier capa polimérica específica es menor que el de la capa subyacente. Alternativa o adicionalmente, la cristalinidad de los polímeros contenidos por cualquier capa polimérica específica es menor que la de la capa subyacente. Debido a que los polímeros biodegradables de menor peso molecular y/o menor cristalinidad se correlacionan con una tasa de degradación más rápida mientras que otros parámetros proporcionan lo mismo, la formación de capas poliméricas externas con polímeros biodegradables de menor peso molecular y/o menor cristalinidad asegura que las capas sean más degradables que las capas internas.

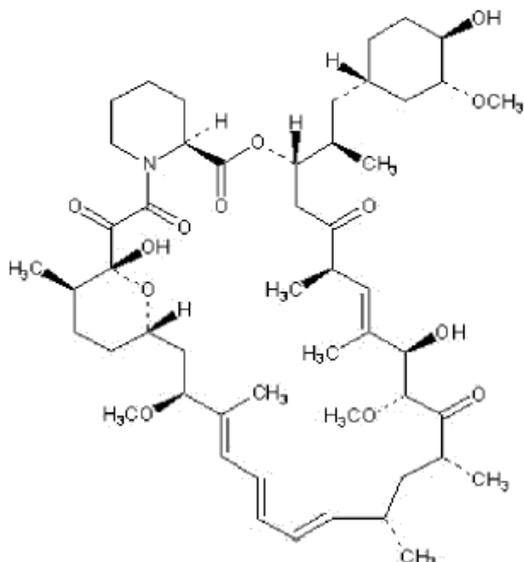
20 Los tipos y concentraciones específicos de los compuestos farmacológicamente activos en las capas de revestimiento polimérico de la presente invención pueden variar ampliamente, de acuerdo con la enfermedad específica para tratar y los requerimientos de tratamiento asociados.

25 Preferentemente, al menos uno de los compuestos farmacológicamente activos contenidos en el artículo de elución de fármacos de la presente invención es un compuesto de molécula pequeña, tal como rapamicina, taxano, o estradiol. Más preferentemente, los compuestos farmacológicamente activos se seleccionan del grupo que consiste en compuestos antiinflamatorios, compuestos antineoplásicos, compuestos inmunosupresores, compuestos antirestenóticos, y compuestos antitrombóticos. Tales compuestos farmacológicamente activos pueden comprender al menos uno de: rapamicina, derivados de rapamicina tales como everolimus, biolimus, zotarolimus (anteriormente conocido como ABT-578), pimecrolimus, y tacrolimus, inhibidores de fosfatidilinositol 3 quinasa (inhibidor de PI3 quinasa) tal como wortmannina y derivados/análogos de estos (por ejemplo, PX 867, PX 866, viridiol, virudina, demetoxiviridina, etc.), taxanos tales como paclitaxel, docetaxel, camptotecina, estradiol, Panzem, morfina, eptilón, inhibidor de metalo-proteínasa de matriz (MMP) tales como tetraciclina, y sus derivados y análogos asociados. Estos compuestos tienen efectos antiinflamatorios y antineoplásicos y en consecuencia se pueden usar para evitar y/o tratar enfermedades vasculares inducidos por restenosis, tales como restenosis, placa vulnerable, aneurisma, y/o accidente cerebrovascular, procedimientos pos-angioplastia.

30 En una realización particularmente preferida, pero no necesaria, de la presente invención, el artículo de elución de fármacos de la presente invención comprende al menos rapamicina o un derivado o análogo de rapamicina, tal como, por ejemplo, everolimus, biolimus, zotarolimus, pimecrolimus y tacrolimus. La rapamicina, también conocida como sirolimus, es un antibiótico trieno macrocíclico producido por *Streptomyces hygroscopicus* como se divulga en el documento US3929992. Se ha encontrado que la rapamicina, entre otras cosas, inhibe la proliferación de células musculares lisas vasculares in vivo. Por consiguiente, la rapamicina se puede utilizar en el tratamiento de hiperplasia de células de músculo liso de la íntima, restenosis y oclusión vascular en un mamífero, particularmente después de una lesión vascular mediada en forma biológica o mecánica, o en condiciones que pueden predisponer a un mamífero a sufrir tal lesión vascular. La rapamicina funciona para inhibir la proliferación de células musculares lisas y no interfiere con la nueva formación de endotelio de las paredes vasculares. La rapamicina reduce la hiperplasia vascular mediante la antagonización de la proliferación del músculo liso en la respuesta a señales mitogénicas que se liberan durante una lesión inducida por angioplastia. Se cree que la inhibición del factor de crecimiento y la

proliferación del músculo liso mediada por citoquinas en la fase G1 tardía del ciclo celular es el mecanismo de acción de dominio de la rapamicina. Sin embargo, también se sabe que la rapamicina previene la proliferación y la diferenciación de las células T cuando se administra sistemáticamente, y por lo tanto se puede usar como un inmunosupresor para impedir el rechazo del injerto.

5 La rapamicina tiene la siguiente estructura química:



10 Específicamente, un dominio funcional de la molécula de rapamicina que incluye los tres dobles enlaces es capaz de unirse al blanco de rapamicina en células de mamífero (mTOR), una quinasa requerida para la progresión del ciclo celular. La inhibición de la actividad mTOR quinasa por la rapamicina bloquea la activación de las células T y la secreción de citoquinas proinflamatorias y es el mecanismo subyacente responsable de las actividades inmunosupresoras y anti-hiperplásicas de la rapamicina. Por lo tanto, los derivados de rapamicina que tienen dominios funcionales similares también son capaces de unirse a la mTOR quinasa y exhibir actividades inmunosupresoras y anti-hiperplásicas.

15 En una realización alternativa de la presente invención, el artículo de elución de fármacos de la presente invención comprende al menos un taxano, tal como, por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, o un derivado o análogo de este. El artículo de elución de fármacos de la presente invención también puede comprender otros fármacos de peso molecular pequeño, tales como ácido micofenolato (MPA), estradiol, cladribina y probucol. Además, las entidades de peso molecular grande, tales como proteínas, oligopéptidos, polipéptidos, plásmidos de ADN, ADN, ARN, ribozimas, ADNasas, ARNsi y fármacos antisentido, también se pueden incorporar fácilmente en la matriz de revestimiento polimérico multicapa de los artículos de elución de fármacos de la presente invención.

20 La matriz de revestimiento polimérico multicapa proporciona más flexibilidad en la selección de un material polimérico apropiado para transportar y mantener un compuesto farmacológicamente activo específico. En primer lugar, el material polimérico seleccionado debería tener una hidrofobicidad o hidrofiliidad similar al compuesto activo, para lograr una homogeneidad satisfactoria entre el compuesto activo y la matriz de revestimiento polimérico, que a su vez mejora la estabilidad y la cinética de liberación del fármaco de la matriz de revestimiento polimérico. Por ejemplo, un compuesto farmacológicamente activo que es hidrófobo se puede encapsular fácilmente en una matriz polimérica hidrófoba para formar una suspensión estable o incluso una solución sólida verdadera de dicho compuesto farmacológicamente activo. Por otro lado, un compuesto hidrófilo o soluble en agua se puede encapsular fácilmente en una matriz polimérica hidrófila para formar una mezcla similarmente estable. En segundo lugar, es importante que el material polimérico seleccionado no interactúe con el compuesto activo de ninguna manera que pueda interferir en la funcionalidad farmacológica del compuesto activo.

25 La matriz de revestimiento polimérico multicapa contenida en el artículo de elución de fármacos de la presente invención también proporciona un medio efectivo para separar físicamente dos o más compuestos farmacológicamente activos que pueden interactuar entre sí de una manera adversa. Específicamente, los compuestos que pueden interactuar adversamente entre sí se incorporan por separado en diferentes capas de revestimiento polimérico, de este modo se reducen las interacciones entre ellos. Además, se puede proporcionar una capa fina de material de revestimiento polimérico que no contiene ningún compuesto activo entre las capas poliméricas que contienen por separado los compuestos que interactúan adversamente, para asegurar la máxima separación.

40 La matriz de revestimiento polimérico multicapa de la presente invención también proporciona un medio para lograr

la administración diferenciada en el tiempo de múltiples compuestos farmacológicamente activos. Por ejemplo, los compuestos farmacológicamente activos que se pueden usar para el tratamiento de ciertos aspectos de una enfermedad blanco en etapas más tempranas se pueden incorporar en capas poliméricas externas para la administración en etapa temprana. Por otra parte, los compuestos farmacológicamente activos que se pueden usar para el tratamiento de otros aspectos de la enfermedad blanco en etapas posteriores se pueden incorporar en capas poliméricas internas para la administración en etapa tardía.

Además, cada capa polimérica en la matriz de revestimiento polimérico de la presente invención puede comprender dos o más compuestos farmacológicamente activos a diversas concentraciones, de modo que los perfiles de administración de dos o más compuestos farmacológicamente activos se pueden ajustar independientemente de forma controlada en el tiempo, mediante el cambio de las concentraciones de dichos compuestos farmacológicamente activos en las capas poliméricas respectivas. Por ejemplo, una capa polimérica externa puede contener un primer compuesto farmacológicamente activo a una concentración relativamente alta y un segundo compuesto farmacológicamente activo a una concentración relativamente baja, mientras que una capa polimérica interna contiene el primer compuesto farmacológicamente activo a una concentración relativamente baja y el segundo compuesto farmacológicamente activo a una concentración relativamente alta. Por lo tanto, el perfil de liberación del primer compuesto farmacológicamente activo se caracteriza por una alta concentración inicial, seguida de una baja concentración prolongada. Por el contrario, el perfil de liberación del segundo compuesto farmacológicamente activo se caracteriza por una baja concentración inicial, seguida de una alta concentración prolongada.

Más importante aún, mediante la incorporación de los compuestos farmacológicamente activos en una o más de las capas poliméricas internas, se pueden incorporar concentraciones más altas de tales compuestos activos, sin causar ningún vertido de dosis potencialmente adverso o ninguna liberación repentina inmediatamente después de la implantación.

La matriz de revestimiento polimérico multicapa en la presente invención también puede comprender diversos agentes quelantes, excipientes y aditivos que son bien conocidos en la técnica, para lograr una formulación óptima de los compuestos farmacológicamente activos. Estos agentes quelantes, excipientes y aditivos son particularmente deseables para agentes terapéuticos de peso molecular relativamente grande, tales como proteínas, ARN y ADN. La matriz de revestimiento polimérico multicapa de la presente invención se puede formar fácilmente mediante cualquier procedimiento de revestimiento adecuado bien conocido en la técnica. Por ejemplo, cualquiera de las capas poliméricas en la matriz de revestimiento se puede formar mediante secado por pulverización de una solución de polímero, que contiene un polímero biocompatible y opcionalmente un compuesto farmacológicamente activo disuelto en uno o más disolventes, en una capa de revestimiento aplicada previamente. Alternativamente, cualquiera de las capas poliméricas se puede formar por la inmersión del artículo previamente revestido en una solución de polímero, seguido de secado. Otros procedimientos para aplicar materiales poliméricos a sustratos, tales como la extrusión, revestimiento por centrifugación y la polimerización in situ, también se pueden usar para formar tales capas poliméricas.

La capa de imprimación se puede aplicar sobre el sustrato antes de la aplicación de la primera capa polimérica. Los materiales de promoción de adhesión también se pueden aplicar sobre un revestimiento de la capa de revestimiento aplicado previamente antes del revestimiento de la siguiente capa. La capa de imprimación y los materiales de promoción de la adhesión funcionan para mejorar la adhesión entre las capas de revestimiento y el sustrato y para evitar el desprendimiento de las capas de revestimiento.

Además, una capa de revestimiento aplicada previamente se puede tratar mediante diversos procedimientos, tales como, por ejemplo, fijación térmica, fijación a presión, aspiración y/o reticulación, antes del revestimiento de la siguiente capa. Tal tratamiento funciona para mejorar aún más la estabilidad y la cinética de liberación del fármaco de la matriz de revestimiento polimérico.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a continuación en la presente para ilustrar varios ejemplos de artículos de elución de fármacos con matrices de revestimiento polimérico multicapa, de acuerdo con las realizaciones preferidas de la presente invención:

#### **Ejemplo de referencia 1**

La Figura 1 muestra una vista transversal parcial de un artículo de elución de fármacos con dos capas de revestimiento poliméricas, de acuerdo con una realización de la presente invención. En forma específica, el artículo de elución de fármacos contiene un sustrato 10, sobre el cual se forman dos capas poliméricas 20 y 30. La capa polimérica interna 20 comprende un primer polímero biocompatible, mientras que un primer compuesto farmacológicamente activo 2 está encapsulado en el primer polímero biocompatible. La capa polimérica externa 30 comprende un segundo polímero biocompatible, y es esencialmente libre de cualquier compuesto farmacológicamente activo.

El primer y segundo polímero biocompatible pueden ser el mismo tipo de polímeros, o pueden ser diferentes, con la condición de que el segundo polímero biocompatible tiene una mayor degradabilidad que el primer polímero. Por

ejemplo, el primer polímero biocompatible puede ser bioestable, mientras que el segundo polímero es biodegradable. De modo alternativo, tanto el primer y segundo polímero biocompatible puede ser biodegradable, con la condición de que el peso molecular del segundo polímero es menor que el del primer polímero, a fin de asegurar la mayor degradabilidad del segundo polímero.

#### 5 **Ejemplo de referencia 2**

La Figura 2 muestra una vista transversal parcial de un artículo de elución de fármacos, que es el mismo que el que se muestra en la Figura 1, excepto que la segunda capa polimérica 30 en la Figura 2 también contiene el compuesto farmacológicamente activo 2, pero a una mayor concentración que la primera capa polimérica 20. Alternativamente, la segunda capa polimérica 30 puede contener el compuesto farmacológicamente activo 2 a una menor concentración que la primera capa polimérica 20.

#### 10 **Ejemplo de referencia 3**

La Figura 3 muestra una vista transversal parcial de un artículo de elución de fármacos, que es el mismo que la mostrada por la Figura 1, excepto que la segunda capa polimérica 30 en la Figura 2 contiene un compuesto farmacológicamente activo 4, que es diferente del compuesto farmacológicamente activo 2. Preferentemente, pero no necesariamente, el primer compuesto farmacológicamente activo 2 es un compuesto antirestenótico, y el segundo compuesto farmacológicamente activo 4 es un compuesto antitrombótico o antiinflamatorio.

Además, la primera y la segunda capas poliméricas 20 y 30 pueden contener los dos compuestos farmacológicamente activos 2 y 4, pero a diferentes concentraciones. De esta manera, los perfiles de liberación de los compuestos farmacológicamente activos 2 y 4 se pueden ajustar independientemente para lograr la administración óptima de ambos compuestos de una manera dependiente del tiempo.

#### 20 **Ejemplo de referencia 4**

La Figura 4 muestra una vista transversal parcial de un artículo de elución de fármacos, que es el mismo que se muestra en la Figura 3, excepto que contiene una tercera capa polimérica 40 sobre la segunda capa polimérica 30. En forma específica, la tercera capa polimérica 40 comprende un tercer polímero biocompatible, y es esencialmente libre de cualquier compuesto farmacológicamente activo.

La tercera capa polimérica 40 puede comprender el mismo tipo de polímeros biocompatibles que los contenidos en las capas 20 y 30, o puede comprender un tipo diferente de polímero, con la condición de que el tercer polímero biocompatible tenga una degradabilidad mayor que el segundo polímero contenido por capa 30. Por ejemplo, el primer polímero biocompatible puede ser biodegradable, mientras que tanto el primer como el segundo polímero son bioestables. Alternativamente, tanto el segundo como el tercer polímero biocompatible pueden ser biodegradables, mientras que el primer polímero es bioestable, siempre que el peso molecular del tercer polímero sea menor que el del segundo polímero, de este modo se asegura una mayor degradabilidad del tercer polímero. Además, el primer, segundo y tercer polímeros pueden ser todos biodegradables, mientras que el peso molecular del tercer polímero es menor que el del segundo polímero y el peso molecular del segundo polímero es a su vez menor que el del primer polímero.

#### 35 **Ejemplo de referencia 5**

La Figura 5 muestra una vista transversal parcial de un artículo de elución de fármacos, que es el mismo que el mostrado por la Figura 4, excepto que la tercera capa polimérica 40 mostrada en la Figura 5 contiene un compuesto farmacológicamente activo 6, que es diferente del primer y segundo compuesto farmacológicamente activos 2 y 4.

#### 40 **Ejemplo de referencia 6**

La Figura 6 muestra una vista transversal parcial de un artículo de elución de fármacos, que es el mismo que el mostrado por la Figura 5, excepto que la primera, segunda y tercera capas poliméricas 20, 30 y 40 se muestran en la Figura 6 todos contienen el mismo compuesto farmacológicamente activo 2, pero a diferentes concentraciones. Específicamente, la primera capa polimérica 20 contiene el compuesto 2 en la concentración más alta; la segunda capa polimérica 30 contiene el compuesto 2 en una concentración intermedia; y la tercera capa polimérica 40 contiene el compuesto 2 en la concentración más baja. El artículo de elución de fármacos como se muestra en la Figura 6 proporciona de ese modo un perfil de liberación para el compuesto 2, que se caracteriza por una concentración de liberación gradualmente aumentada a lo largo del tiempo.

## REIVINDICACIONES

1. Un artículo de elución de fármacos que se selecciona del grupo que consiste en un stent, un injerto de stent, un dispositivo de anastomosis, un injerto vascular y un parche vascular, que comprende:

5 un sustrato

una primera capa polimérica revestida sobre dicho sustrato, en el que dicha primera capa polimérica comprende al menos un primer polímero biocompatible que es biodegradable, y al menos un primer compuesto farmacológicamente activo que está encapsulado en el primer polímero biocompatible;

10 una segunda capa polimérica formada sobre dicha primera capa polimérica, en el que dicha segunda capa polimérica comprende al menos un segundo polímero biocompatible y en el que la primera capa polimérica se configura como una capa de revestimiento intermedia entre la segunda capa y el sustrato, en que cada uno del primer polímero biocompatible y el segundo polímero biocompatible es el mismo elemento del grupo que consiste en ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), en que el peso molecular o la cristalinidad o cada uno del peso molecular y la cristalinidad del segundo polímero biocompatible es menor que el del primer polímero biocompatible, de modo que el segundo polímero biocompatible tiene una mayor degradabilidad que el primer polímero biocompatible;

15 en el que cuando el primer compuesto farmacológicamente activo es hidrófilo, el primer polímero biocompatible es hidrófilo y cuando el primer compuesto farmacológicamente activo es hidrófobo, el primer polímero biocompatible es hidrófobo; en el que la degradabilidad es la tasa de resorción de los polímeros biocompatibles de un artículo implantado y la mayor degradabilidad se refiere a una tasa de resorción más rápida, o un período de tiempo más corto que es necesario para completar el proceso de resorción.

20 2. El artículo de elución de fármacos de la reivindicación 1, en el que la segunda capa polimérica además comprende un segundo compuesto farmacológicamente activo diferente que está encapsulado en el segundo polímero biocompatible y en el que el segundo compuesto farmacológicamente activo es hidrófilo, el segundo polímero biocompatible es hidrófilo y cuando el segundo compuesto farmacológicamente activo es hidrófobo, el segundo polímero biocompatible es hidrófobo.

3. El artículo de elución de fármacos de la reivindicación 1, en el que el primer compuesto farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en compuestos antiinflamatorios, compuestos antineoplásicos, compuestos inmunosupresores, compuestos antirestenóticos, y compuestos antitrombóticos.

30 4. El artículo de elución de fármacos de la reivindicación 3, en el que el primer compuesto farmacológicamente activo es rapamicina.

5. El artículo de elución de fármacos de la reivindicación 3, en el que el primer compuesto farmacológicamente activo es un derivado o análogo de rapamicina seleccionado de grupo que consiste en everolimus, biolimus, zotarolimus, pimecrolimus, y tacrolimus.

35 6. El artículo de elución de fármacos de la reivindicación 3, en el que el primer compuesto farmacológicamente activo es un taxano seleccionado del grupo que consiste en docetaxel y paclitaxel.

7. El artículo de elución de fármacos de la reivindicación 2, en el que el segundo compuesto farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en compuestos antiinflamatorios, compuestos antineoplásicos, compuestos inmunosupresores, compuestos antirestenóticos, y compuestos antitrombóticos.

40 8. El artículo de elución de fármacos de la reivindicación 2, en el que el primer compuesto farmacológicamente activo es un compuesto antirestenótico, y en el que el segundo compuesto farmacológicamente activo es un compuesto antitrombótico o un compuesto antiinflamatorio.

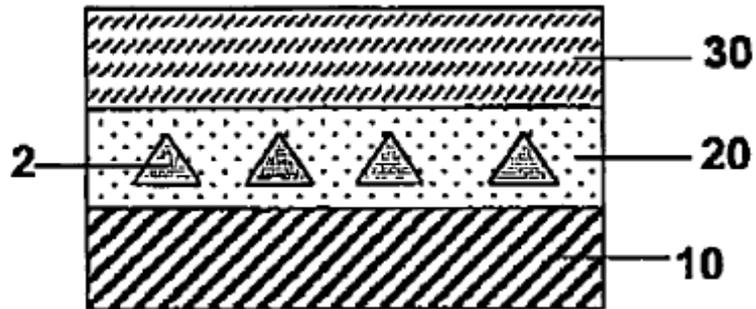


Figura 1

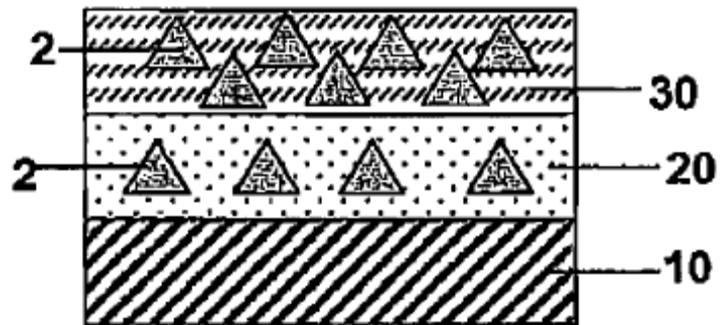


Figura 2



Figura 3

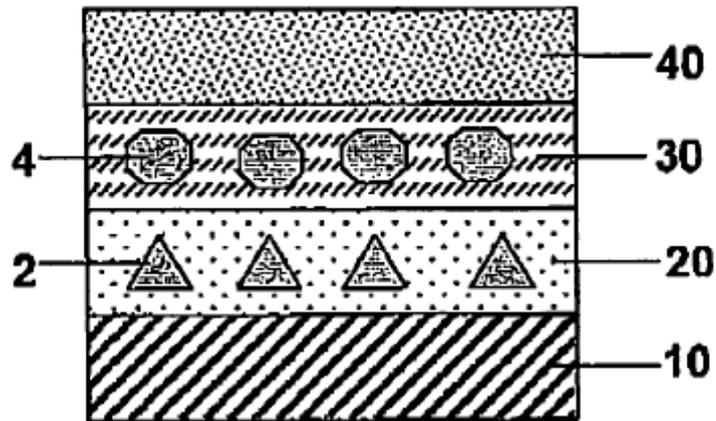


Figura 4

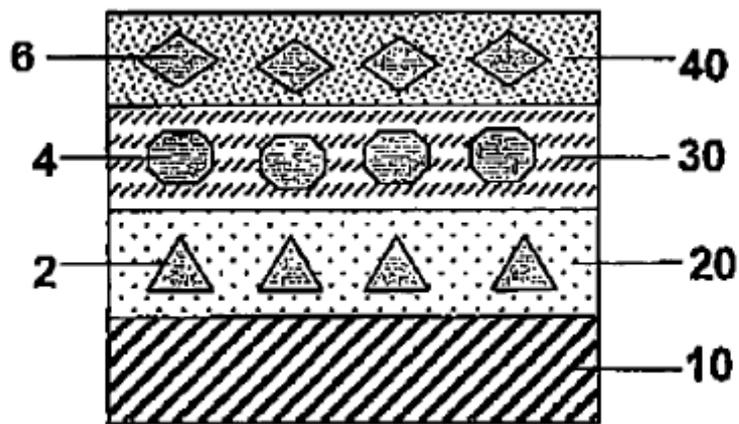


Figura 5

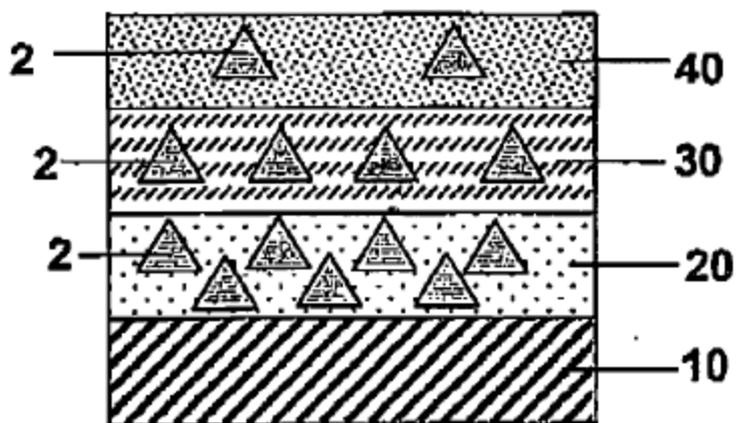


Figura 6