

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 608**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2008** **E 15164213 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 2913070**

54 Título: **Materiales poliméricos para dispositivos médicos**

30 Prioridad:

14.11.2007 US 939805

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

02.12.2019

73 Titular/es:

**CARDINAL HEALTH SWITZERLAND 515 GMBH
(100.0%)
Lindenstrasse 10
6340 Baar, CH**

72 Inventor/es:

ZHAO, JONATHON

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 733 608 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

Materiales poliméricos para dispositivos médicos

5 La invención se refiere al uso de homo o copolímeros que contienen flúor como revestimientos y matrices para dispositivos médicos implantables. En particular, esta invención se refiere a un homo o un copolímero que contienen flúor empleado como matriz portadora para un agente terapéutico, de manera que el agente puede administrarse localmente y de manera sostenida cuando el polímero que tiene el agente en su interior se aplica a un dispositivo médico implantable.

10 Los dispositivos médicos implantables se emplean para restablecer la función normal del cuerpo humano. Por ejemplo, algunos dispositivos se colocan dentro de un conducto ubicado dentro del cuerpo humano para restaurar la permeabilidad del conducto. Otros dispositivos tienen funciones ortopédicas, como reemplazar o reparar articulaciones o huesos. Estos dispositivos incluyen, sin limitación, stents, catéteres, suturas, mallas, injertos vasculares, derivaciones, filtros para eliminar émbolos, caderas artificiales y anclajes óseos. Los stents son generalmente una estructura tubular de malla que se coloca dentro de un vaso. Los stents se colocan por vía percutánea dentro del vaso, por lo que el stent tiene una primera forma comprimida para pasar a través de la vasculatura del paciente a una área específica donde es necesario restaurar la permeabilidad del vaso. Una vez en el área diana, el stent se expande a una segunda forma, normalmente después de que el área ya ha sido objeto de un procedimiento, tal como angioplastia, que abre la luz del vaso. Una vez que el stent se expande, la luz del vaso se remodela restaurando un flujo sanguíneo adecuado a través del vaso.

25 Un stent ubicado dentro de un vaso a menudo estimula reacciones que dan como resultado la formación de coágulos (trombosis) o proliferación del tejido muscular liso (reestenosis) que causa la constricción de la luz. Para evitar estas complicaciones, se ha propuesto diversos revestimientos de stent y composiciones que limitan las reacciones adversas. Por ejemplo, ciertos revestimientos reducen el estímulo que el stent proporciona a la pared de la luz lesionada, reduciendo así la tendencia a la trombosis o reestenosis. Como alternativa, el revestimiento puede administrar un agente farmacéutico/terapéutico o fármaco a la luz que reduce la reestenosis. Normalmente, el agente terapéutico está incrustado dentro de la matriz de un revestimiento de polímero que se aplica al stent. El agente se administra por difusión a través de un polímero a granel, a través de los poros que se crean en la estructura del polímero, o por la erosión de un revestimiento biodegradable. Es necesario asegurarse de que se administra la cantidad apropiada de agente al área diana. Para administrar el agente terapéutico de una manera predecible, es necesario asegurar que un polímero permita la elución apropiada.

35 Se han utilizado composiciones poliméricas tanto bioabsorbibles como bioestables como revestimientos para stents que proporcionarán una plataforma estable para el suministro predecible de un agente terapéutico. Estos son generalmente revestimientos poliméricos que encapsulan un agente farmacéutico/terapéutico o fármaco, por ejemplo, taxol, rapamicina, etc., o que unen un agente de este tipo a la superficie, por ejemplo, stents revestidos de heparina. Estos revestimientos se aplican al stent de numerosas maneras, incluyendo, aunque sin limitación, procesos de revestimiento por inmersión, pulverización o centrifugación. Una clase de materiales bioestables de los que se ha informado como revestimientos para stents son los homopolímeros que contienen flúor, por ejemplo, homopolímeros de tetrafluoroetileno (PTFE). Estos homopolímeros, sin embargo, no son solubles en ningún disolvente a temperaturas razonables y, por lo tanto, son difíciles de revestir sobre pequeños dispositivos médicos mientras mantienen las características importantes de los dispositivos (por ejemplo, ranuras en stents).

45 Otro enfoque ha sido emplear revestimientos hechos de homopolímeros de poli(fluoruro de vinilideno) y que contienen agentes farmacéuticos/terapéuticos o fármacos para liberación. Como la mayoría de los homopolímeros que contienen flúor cristalinos, sin embargo, estos son difíciles de aplicar como películas de alta calidad sobre superficies sin someterlas a temperaturas relativamente altas, por ejemplo, mayores de aproximadamente 125-200 °C, que corresponden a la temperatura de fusión del polímero.

50 En el documento US-6746773 se describe un enfoque para proporcionar una plataforma más estable, que implica el uso de revestimientos y películas biocompatibles. Estos revestimientos se utilizan en dispositivos médicos implantables y dispositivos médicos que comprenden tales revestimientos y películas aplicados a una superficie de los mismos que debe estar en contacto con el tejido corporal de un mamífero. La película biocompatible proporciona una superficie inerte para estar en contacto con el tejido corporal de un mamífero tras la implantación del dispositivo en el mamífero. El revestimiento y la película comprenden un copolímero que contiene flúor formador de película que comprende el residuo polimerizado de un primer resto seleccionado del grupo que consiste en fluoruro de vinilideno (VDF) y hexafluoropropileno (HFP).

60 El documento US 2004/024448 divulga un stent de elución de fármaco revestido de un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometilviniléter (PMVE) (poli (TFE-co-PMVE)).

65 Sería ventajoso desarrollar revestimientos de polímeros que contengan flúor adicionales para dispositivos médicos implantables que ofrezcan un intervalo más amplio de hidrofobicidad y mejores propiedades mecánicas. Esto permitirá que el revestimiento reduzca la trombosis, reestenosis, u otras reacciones adversas, que pueden incluir, pero que no

requieren, el uso de agentes farmacéuticos o terapéuticos o fármacos para lograr tales efectos. El revestimiento también tendrá propiedades físicas y mecánicas eficaces para su uso a temperaturas máximas relativamente bajas. También sería ventajoso desarrollar revestimientos adicionales que contengan flúor con diversas propiedades físicas para cumplir con los parámetros de administración de una amplia gama de agentes farmacéuticos.

5 Se proporcionan revestimientos y películas biocompatibles que contienen flúor para su uso en dispositivos médicos implantables. La película biocompatible de la presente invención se aplica a un dispositivo médico implantable y proporciona una superficie inerte que estará en contacto con el tejido corporal de un mamífero tras la implantación del dispositivo. El revestimiento y la película comprenden un residuo polimerizado formador de película de uno o más
10 monómeros que contienen flúor en proporciones molares variables. Los polímeros que contienen flúor son normalmente hidrófobos y biocompatibles y son adecuados para su uso dentro de un conducto del cuerpo humano tal como un vaso sanguíneo.

15 Los copolímeros empleados en el revestimiento tienen propiedades físicas y químicas variables dependiendo de los monómeros utilizados y de las relaciones respectivas entre ellos. Las propiedades físicas finales también pueden verse afectadas en menor grado por los grupos finales de los copolímeros. Los monómeros usados comúnmente incluyen perfluoroéter (PFE), acrilatos que contienen flúor, VDF, HFP, tetrafluoroetileno (TFE). Como alternativa, los diversos polímeros que contienen flúor se mezclan entre sí para formar combinaciones que tienen propiedades físicas variables.

20 En ciertos casos, es deseable retirar un dispositivo implantable del cuerpo después de un cierto tiempo. La presente invención proporciona un revestimiento inerte, de baja energía superficial para dispositivos médicos implantables que después se recuperan. Por ejemplo, el revestimiento de baja energía superficial dificulta la humectación de la superficie del dispositivo y la deposición de proteínas sobre el mismo, lo que podría disminuir la formación de trombos en el implante, lo que conduce a un mejor rendimiento de un dispositivo implantable, tal como un stent.

25 Los revestimientos pueden comprender agentes farmacéuticos o terapéuticos en cantidades eficaces para lograr un resultado terapéutico deseado. Por ejemplo, la trombosis o la reestenosis se pueden reducir a través de la liberación de agentes que controla el revestimiento. Las películas preparadas a partir del copolímero que contiene flúor o los revestimientos de combinación de polímeros de la presente invención proporcionan las propiedades físicas y
30 mecánicas requeridas de los dispositivos médicos revestidos convencionales, incluso donde las temperaturas máximas a las que se exponen el dispositivo, los revestimientos y las películas están limitadas a temperaturas relativamente bajas, por ejemplo, menos de aproximadamente 100 °C, preferentemente a aproximadamente temperaturas ambiente. Esto es particularmente importante cuando se usa el revestimiento/película para administrar un agente farmacéutico/terapéutico o fármacos que son sensibles al calor, o cuando se aplica el revestimiento sobre
35 dispositivos sensibles a la temperatura tales como, aunque sin limitación, catéteres.

Los agentes terapéuticos poseen un amplio intervalo de propiedades físicas y químicas. Se espera que estos agentes proporcionen diversas funciones para tratar una o más afecciones, tales como inflamación, crecimiento de la neointima o trombo que, solos o en combinación, pueden ocurrir después de que se coloca un implante. Se utilizan polímeros
40 de diferentes propiedades para maximizar el potencial terapéutico de cada uno de estos agentes. Por ejemplo, un agente hidrófilo puede requerir una capa de polímero sustancialmente hidrófobo para ralentizar la liberación del agente de la matriz polimérica del revestimiento. La adición de un tercer componente a un copolímero de poli(VDF-co-HFP) que contiene perflúor establecido puede proporcionar dicha flexibilidad requerida del polímero. Por ejemplo, la adición de un componente de estireno a poli(VDF-co-HFP) probablemente fortalecerá la matriz de revestimiento y
45 probablemente dará como resultado una liberación prolongada de un agente de la matriz de fármaco/polímero.

La presente invención proporciona un dispositivo médico implantable, que comprende un stent, que tiene al menos un agente farmacéutico contenido dentro de un revestimiento biocompatible aplicado al dispositivo, en donde dicho revestimiento comprende un copolímero hidrófobo reticulado que contiene flúor de fluoruro de vinilideno,
50 hexafluoropropileno y perfluoro-poliéter, teniendo el copolímero una fórmula que consiste en (poli(VDF-co-HFP-co-PFPE)). El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los productos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento.

El dispositivo se revestirá con una película del material polimérico que contiene flúor en una cantidad eficaz para
55 reducir la trombosis y/o reestenosis cuando el dispositivo se implanta dentro de un conducto de un ser humano.

Tal como se utiliza en el presente documento, copolímeros que contienen flúor significa poli(VDF-co-HFP-co-PFPE). Las relaciones molares de estos monómeros se pueden ajustar de modo que los copolímeros finales puedan ser más
60 óptimos como una matriz de administración de fármacos asociada con un dispositivo médico con propiedades deseables de tenacidad o elastoméricas eficaces para su uso en el revestimiento de dispositivos médicos implantables.

La presente invención comprende copolímeros que contienen flúor que proporcionan revestimientos biocompatibles mejorados para dispositivos médicos. Estos revestimientos proporcionan superficies inertes que reducen la trombosis,
65 reestenosis, y otras reacciones indeseables. Aunque la mayoría de los revestimientos reportados hechos de homopolímeros que contienen flúor, tales como PTFE, son insolubles en disolventes orgánicos regulares tales como tetrahidrofurano (THF) y/o requieren un alto calor, por ejemplo, mayor de aproximadamente 125 °C, para obtener

películas con propiedades físicas y mecánicas adecuadas para su uso en dispositivos implantables, es decir, stents, o no son particularmente resistentes o elastoméricos, las películas preparadas a partir de revestimientos de copolímeros que contienen flúor de la presente invención proporcionan una adhesión, tenacidad o elasticidad adecuadas, y resistencia al agrietamiento cuando se forman sobre los dispositivos médicos reivindicados en este documento. En ciertas realizaciones, este es el caso incluso cuando los dispositivos revestidos están sujetos a temperaturas máximas relativamente bajas, por ejemplo, menos de aproximadamente 100 °C, preferentemente menor de aproximadamente 60 °C y, más preferentemente, menor de aproximadamente 40 °C.

Los copolímeros que contienen flúor usados como matrices o revestimientos de administración de fármacos de acuerdo con la presente invención son polímeros que tienen un peso molecular lo suficientemente alto como para no ser cerosos o pegajosos. Los polímeros y las películas formadas a partir de los mismos se adhieren al stent y no son fácilmente deformables después de la deposición sobre el stent, lo que evita que se desplacen por tensiones hemodinámicas. El peso molecular del polímero proporciona una tenacidad suficiente para que el revestimiento de polímero no se desprenda durante la manipulación o el despliegue del dispositivo. En ciertas realizaciones, el revestimiento no se agrietará durante la expansión de un dispositivo durante el despliegue en un conducto.

Los revestimientos de la presente invención comprenden copolímeros que contienen flúor, como se ha definido anteriormente en el presente documento. Cada uno de los monómeros aportará un conjunto único de propiedades deseables al copolímero final. Por ejemplo, el perfluoro-poliéter es inerte, transparente, y química y térmicamente estable. Las proporciones de los monómeros también deben adaptarse de modo que los copolímeros y combinaciones que contienen flúor sean solubles, en diversos grados, en disolventes tales como dimetilacetamida (DMAc), tetrahidrofurano, dimetil formamida, dimetilsulfóxido y n-metil pirrolidona para un fácil procesamiento. Algunos son solubles en metiletilcetona (MEK), acetona, metanol y otros disolventes comúnmente utilizados en la aplicación de revestimientos para dispositivos médicos convencionales implantables.

Los homopolímeros que contienen flúor convencionales son cristalinos y difíciles de aplicar como películas de alta calidad sobre superficies metálicas sin exponer los revestimientos a temperaturas relativamente altas que corresponden a la temperatura de fusión (T_m) del polímero. La temperatura elevada sirve para proporcionar películas preparadas a partir de tales revestimientos de homopolímero de PVDF que exhiben suficiente adhesión de la película al dispositivo, mientras que preferentemente se mantiene una flexibilidad suficiente para resistir el agrietamiento de la película tras la expansión/contracción del dispositivo médico revestido. Ciertas películas y revestimientos de acuerdo con la presente invención proporcionan estas mismas propiedades físicas y mecánicas, o esencialmente las mismas propiedades, incluso cuando las temperaturas máximas a las que se exponen los revestimientos y películas son inferiores a aproximadamente 100 °C, y preferentemente inferiores a aproximadamente 65 °C. Esto es útil cuando el revestimiento incluye agentes farmacéuticos o terapéuticos que son sensibles al calor, por ejemplo, sujetos a degradación química o física u otros efectos negativos inducidos por el calor, o cuando se revisten sustratos sensibles al calor de dispositivos médicos, por ejemplo, sujetos a degradación estructural o composicional inducida por calor.

Dependiendo del dispositivo particular sobre el cual se apliquen los revestimientos y películas de la presente invención y el uso/resultado particular requerido del dispositivo, los copolímeros que contienen flúor utilizados para preparar tales dispositivos pueden ser cristalinos, semi-cristalino o amorfos. Los copolímeros semicristalinos y amorfos que contienen flúor son ventajosos cuando la exposición a temperaturas elevadas es un problema, por ejemplo, cuando se incorporan agentes farmacéuticos o terapéuticos sensibles al calor en los revestimientos y películas, o cuando el diseño del dispositivo, la estructura y/o el uso excluyen la exposición a temperaturas tan elevadas. Los elastómeros de copolímeros semicristalinos que contienen flúor que comprenden niveles relativamente altos, por ejemplo, de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 por ciento en peso del segundo resto, HFP, copolimerizado con el primer resto, VDF, tienen la ventaja de reducir el coeficiente de fricción y el autobloqueo con respecto a los elastómeros de copolímeros que contienen flúor amorfos. Tales características pueden ser valiosas al procesar, empaquetar y suministrar dispositivos médicos revestidos de tales copolímeros que contienen flúor. Además, tales elastómeros de copolímero que contiene flúor que comprenden un contenido relativamente alto del segundo resto sirven para controlar la solubilidad de ciertos agentes, por ejemplo, Sirolimus, en el polímero y por lo tanto controla la permeabilidad del agente a través de la matriz.

Los copolímeros que contienen flúor utilizados en la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos de polimerización conocidos. Por ejemplo, alta presión, radicales libres, técnicas de polimerización en emulsión semicontinua tales como las divulgadas en *Fluoroelastomers-dependence of relaxation phenomena on composition*, POLYMER 30, 2180, 1989, de Ajroldi, et al, se puede emplear para preparar copolímeros amorfos que contienen flúor, algunos de los cuales pueden ser elastómeros. Además, las técnicas de polimerización en emulsión por lotes mediante radicales libres descritas en el presente documento pueden usarse para obtener polímeros que son semicristalinos, incluso cuando se incluyen niveles relativamente altos del segundo resto, por ejemplo, mayor que aproximadamente 19-20 por ciento en moles (equivalente a aproximadamente 36-37 por ciento en peso).

Los stents convencionales se utilizan en procedimientos transluminales tales como angioplastia para restablecer el flujo sanguíneo adecuado al corazón y otros órganos. Generalmente son cilíndricos y perforados con pasajes que son ranuras, ovoides, circulares o de forma similar. Los stents también pueden estar compuestos por estructuras de alambre enrolladas helicoidalmente o serpentinas en las que los espacios entre los alambres forman pasajes. Los

stents pueden ser estructuras perforadas planas que posteriormente se enrollan para formar estructuras tubulares o cilíndricas que se tejen, enrollan, taladran, graban o cortan para formar pasajes. Los ejemplos de stents que pueden revestirse ventajosamente con copolímeros que contienen flúor de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, los stents descritos en los documentos US-4733665, US-4800882, US-4886062, US-5514154 y US-6190403. Estos stents pueden estar hechos de materiales biocompatibles, incluyendo materiales bioestables y bioabsorbibles. Los metales biocompatibles adecuados incluyen, aunque sin limitación, acero inoxidable, tantalio, aleaciones de titanio (incluido el nitinol), y aleaciones de cobalto (incluidas las aleaciones de cobalto-cromo-níquel). Los materiales biocompatibles no metálicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, poliamidas, poliolefinas (es decir, polipropileno, polietileno, etc.), poliésteres no absorbibles (es decir, polietilentereftalato) y poliésteres alifáticos bioabsorbibles (es decir, homopolímeros y copolímeros de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicolida, para-dioxanona, carbonato de trimetileno, ϵ -caprolactona, y combinaciones de los mismos).

Los revestimientos de polímeros biocompatibles generalmente se aplican al stent para reducir la turbulencia local en el flujo sanguíneo a través del stent, así como reacciones tisulares adversas. Los revestimientos y películas formados a partir de los mismos también pueden usarse para administrar un material farmacéuticamente activo al sitio de colocación del stent. En general, la cantidad de revestimiento de polímero que se aplicará al stent variará dependiendo de, entre otros posibles parámetros, los copolímeros y combinaciones particulares que contienen flúor particulares utilizados para preparar el revestimiento, el diseño del stent, y el efecto deseado del revestimiento. En general, el stent revestido comprenderá de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 por ciento en peso del revestimiento, preferentemente de aproximadamente el 0,4 a aproximadamente el 10 por ciento en peso. Los revestimientos de copolímeros que contienen flúor se pueden aplicar en una o más etapas de revestimiento, dependiendo de la cantidad de copolímero que contiene flúor a aplicar. Se pueden usar diferentes copolímeros que contienen flúor para diferentes capas en el revestimiento del stent. Se puede usar una primera solución de revestimiento diluida que comprende un copolímero que contiene flúor como imprimación para promover la adhesión de una capa de revestimiento de copolímero que contiene flúor posterior que puede contener materiales farmacéuticamente activos. Los revestimientos individuales se pueden preparar a partir de diferentes copolímeros que contienen flúor o combinaciones de polímeros.

Se pueden aplicar revestimientos adicionales para retrasar la liberación del agente farmacéutico. Además, la matriz polimérica de un revestimiento adicional se puede usar para la administración de un agente diferente. Por consiguiente, la estratificación de los revestimientos también se puede emplear para organizar la liberación del agente o para controlar la liberación de diferentes agentes colocados en diferentes capas. Como apreciarán fácilmente los expertos en la materia, pueden usarse numerosos enfoques de estratificación para proporcionar la administración de fármaco deseada. De forma similar, las combinaciones de polímeros que contienen flúor también se pueden usar para construir capas alternativas de matrices que contienen fármacos.

Las combinaciones de copolímeros que contienen flúor se pueden usar para controlar la velocidad de liberación de diferentes agentes o para proporcionar un equilibrio deseable de propiedades del revestimiento, es decir, elasticidad, tenacidad, etc., y las características de administración de fármacos, por ejemplo, el perfil de liberación. Los copolímeros que contienen flúor con diferente solubilidad en disolventes se pueden usar para construir diferentes capas de polímeros que se pueden usar para administrar diferentes fármacos o para controlar el perfil de liberación de un fármaco.

Los revestimientos se pueden usar para administrar agentes terapéuticos y farmacéuticos tales como, aunque sin limitación: agentes antiproliferativos/antimitóticos, incluidos productos naturales tales como alcaloides de la vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir, etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorrubicina, doxorubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y restringe las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos-busulfano, nirtosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (flourouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina {cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógeno); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de la trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorios; antiseoretos (breveldina); antiinflamatorios: tales como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, es decir, aspirina; derivados de para-aminofenol, es decir, acetaminofeno; indol y ácido indenoacético (indometacina, sulindac, y etodalac), ácidos heteroaril acéticos (tolmetina, diclofenaco y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetilo); agentes angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); donantes de óxido nítrico; inhibidores del ciclo celular; inhibidores

de mTOR; inhibidores de cinasa de transducción de señales del factor de crecimiento; oligonucleótidos antisentido; moléculas profármaco; y combinaciones de los mismos.

- 5 De acuerdo con la presente invención, los revestimientos pueden formularse mezclando uno o más agentes terapéuticos con copolímeros que contienen flúor en una mezcla de revestimiento. El agente terapéutico puede estar presente como un líquido, un sólido finamente dividido, o cualquier otra forma física apropiada. Opcionalmente, la mezcla de revestimiento puede incluir uno o más aditivos, por ejemplo, sustancias auxiliares no tóxicas como diluyentes, portadores, excipientes, estabilizadores o similares. Otros aditivos adecuados pueden formularse con el polímero y el agente o compuesto farmacéuticamente activo. Por ejemplo, se puede añadir un polímero hidrófilo a un revestimiento hidrófobo biocompatible para modificar el perfil de liberación, o se puede añadir un polímero hidrófobo a un revestimiento hidrófilo para modificar el perfil de liberación. Un ejemplo sería añadir un polímero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, carboximetilcelulosa, e hidroximetilcelulosa a un revestimiento de copolímero que contiene flúor para modificar el perfil de liberación.
- 10
- 15 El copolímero que contiene flúor y el agente farmacéutico pueden tener un disolvente común. Esto proporciona un revestimiento húmedo que es una verdadera solución. Además, se pueden emplear revestimientos que contienen el agente como una dispersión sólida en una solución del polímero en un disolvente. En las condiciones de dispersión, el tamaño de partícula del polvo dispersado del agente, tanto el tamaño del polvo primario como sus agregados y aglomerados, es lo suficientemente pequeño como para no causar una superficie de revestimiento irregular o para obstruir las ranuras del stent que necesitan permanecer esencialmente libres de revestimiento. En los casos en los que se aplica una dispersión al stent y la suavidad de la superficie de la película de revestimiento requiere una mejora, o se debe garantizar que todas las partículas del fármaco estén completamente encapsuladas en el polímero, o en los casos en que la tasa de liberación del fármaco deba ralentizarse, se puede aplicar una capa superior transparente (solo copolímero que contiene flúor) del mismo copolímero que contiene flúor que se usa para proporcionar una liberación sostenida del fármaco u otro copolímero que contiene flúor que restringe aún más la difusión del fármaco fuera del revestimiento.
- 20
- 25

30 La capa superior se puede aplicar a un dispositivo, por ejemplo un stent, por revestimiento por inmersión con un mandril para despejar la matriz del stent. Esta técnica se conoce comúnmente como el método de inmersión y limpieza que se describe con mayor detalle en el documento US-6153252. Otros métodos para aplicar la capa superior incluyen el revestimiento por centrifugación y el revestimiento por pulverización. Se puede usar una solución de revestimiento transparente que actúa como un sumidero de concentración cero y vuelve a disolver el fármaco previamente depositado. Es posible que deba limitarse el tiempo empleado en el baño de inmersión para que el fármaco no se extraiga al baño libre de fármaco. El secado suele ser rápido, por lo que el fármaco previamente depositado no se difunde completamente en la capa superior.

35

40 La cantidad y el tipo de copolímeros que contienen flúor empleados en el revestimiento que contiene el agente farmacéutico variarán dependiendo del perfil de liberación deseado y de la cantidad de fármaco empleada. El producto puede contener combinaciones de los mismos o diferentes copolímeros que contienen flúor que tienen diferentes pesos moleculares para proporcionar el perfil de liberación o la consistencia deseados para una formulación dada.

45 El copolímero que contiene flúor o los revestimientos combinados pueden liberar el fármaco dispersado por difusión. Esto puede dar como resultado una administración prolongada (más, de 1 a 2.000 horas, preferentemente de 2 a 800 horas) de cantidades eficaces (es decir, de 0,001 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$ a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$) del fármaco. La dosificación se puede adaptar al sujeto a tratar, la gravedad de la afección, el juicio del médico que prescribe, y similares. Las formulaciones individuales de fármacos y copolímeros que contienen flúor se pueden ensayar en modelos apropiados *in vitro* e *in vivo* para lograr los perfiles de liberación de fármaco deseados. Por ejemplo, un fármaco podría formularse con un copolímero que contiene flúor, o una combinación de copolímeros que contienen flúor, revestirse sobre un stent y colocarse en un sistema de fluido en circulación o agitado, por ejemplo etanol al 25 % en agua. Se podrían tomar muestras del fluido en circulación para determinar el perfil de liberación (tal como por HPLC, análisis UV o uso de moléculas radiomarcadas). La liberación de un compuesto farmacéutico de un revestimiento de stent en la pared interior de una luz podría modelarse en un sistema animal apropiado. El perfil de liberación del fármaco podría supervisarse después por medios apropiados tales como, tomando muestras en momentos específicos y analizando las muestras para determinar la concentración del fármaco (utilizando HPLC para detectar la concentración del fármaco). La formación de trombos puede modelarse en modelos animales utilizando los métodos de imagen en plaquetas ¹¹¹ descritos por Hanson y Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 85:3184-3188 (1988). Siguiendo este o procedimientos similares, los expertos en la materia podrán formular diversas formulaciones de revestimiento de stent.

50

55

60 Los revestimientos y películas son revestimientos y películas reticulados una vez aplicados a los dispositivos médicos. La reticulación puede verse afectada por cualquiera de los mecanismos de reticulación conocidos, tales como productos químicos, calor o luz. Además, se pueden usar iniciadores y promotores de la reticulación cuando sea aplicable y apropiado. En aquellas realizaciones que utilizan películas reticuladas que comprenden agentes farmacéuticos, el curado puede afectar a la velocidad a la que el medicamento se difunde desde el revestimiento. Las películas y revestimientos de copolímeros que contienen flúor reticulados de la presente invención también se pueden usar sin fármaco para modificar la superficie de los dispositivos médicos implantables.

65 Los ejemplos son ejemplos de referencia y las figuras se refieren a los ejemplos de referencia.

La FIG. 1 ilustra la fracción de fármaco liberado en función del tiempo desde los revestimientos de la presente invención sobre los cuales no se ha dispuesto una capa superior.

FIG. 2 ilustra la fracción de fármaco liberado en función del tiempo desde los revestimientos de la presente invención, que incluyen una capa superior dispuesta sobre los mismos.

La FIG. 3 ilustra la fracción de fármaco liberado en función del tiempo desde los revestimientos de la presente invención sobre los cuales no se ha dispuesto una capa superior.

La FIG. 4 ilustra la cinética de liberación de stent *in vivo* de rapamicina de poli(VDF/HFP).

La FIG. 5 muestra la estructura química de un oligómero de Krytox terminado con un átomo de yodo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Uso de homopolímero de PVDF y copolímeros de poli(VDF/HFP) que contienen flúor

Uso de un homopolímero de poli(VDF) (Solef 1008 de Solvay Advanced Polymers, Houston, Tex., Tf aproximadamente 175 °C) y copolímeros de poli(VDF/HFP) que contienen flúor, VDF/HFP al 92/8 y 91/9 por ciento en peso, respectivamente, según se determinó por RMN de F¹⁹ (por ejemplo: Solef 11010 y 11008, Solvay Advanced Polymers, Houston, Tex., Tf (aproximadamente 159 °C y 160 °C, respectivamente) se examinaron como posibles revestimientos para stents. Estos polímeros son solubles en disolventes tales como, aunque sin limitación, DMAc, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), tetrahidrofurano (THF) y acetona. Los revestimientos poliméricos se prepararon disolviendo los polímeros en acetona, al 5 por ciento en peso como imprimación, o disolviendo el polímero en DMAc/acetona 50/50, al 30 por ciento en peso como una capa superior. Los revestimientos que se aplicaron a los stents sumergiéndolos y secándolos a 60 °C en aire durante varias horas, y a continuación a 60 °C durante 3 horas al vacío (evacuado a menos de aproximadamente 100 mm Hg), dieron lugar a películas espumosas blancas. Según lo aplicado, estas películas se adherieron pobremente al stent y se desprendieron, lo que indica que eran demasiado frágiles. Cuando los stents revestidos de esta manera se calentaron a más de 175 °C, es decir, por encima de la temperatura de fusión del polímero, se formó una película transparente, adherente. Tales revestimientos requieren altas temperaturas, por ejemplo, por encima de la temperatura de fusión del polímero, para lograr películas de alta calidad.

Ejemplo 2: Un copolímero que contiene flúor (Solef 21508) que comprende 85,5 % en peso de VDF copolimerizado con 14,5 % en peso de HFP, según se determinó por RMN de F¹⁹.

Este copolímero es menos cristalino que el homopolímero que contiene flúor y los copolímeros descritos en el Ejemplo 1. También se informa de que tiene un punto de fusión inferior de aproximadamente 133 °C. Una vez más, se aplicó un revestimiento que comprendía aproximadamente 20 por ciento en peso del copolímero que contenía flúor a partir de una solución de polímero en DMAc/MEK 50/50. Después de secar (al aire) a 60 °C durante varias horas, seguido de 60 °C durante 3 horas al vacío (evacuado a menos de 100 mtorr Hg), se obtuvieron películas adherentes transparentes. Esto eliminó la necesidad de un tratamiento térmico a alta temperatura para lograr películas de alta calidad. Los revestimientos eran más suaves y más adherentes que los del Ejemplo 1. Algunos stents revestidos que sufrieron expansión muestran cierto grado de pérdida de adherencia y "deformación" cuando la película se separa del metal. Cuando sea necesario, la modificación de los revestimientos que contienen dichos copolímeros puede realizarse, por ejemplo, mediante la adición de plastificantes o similares a las composiciones de revestimiento. Las películas preparadas a partir de tales revestimientos pueden usarse para revestir stents u otros dispositivos médicos, particularmente cuando esos dispositivos no son susceptibles de expansión al grado de los stents.

Se repitió el proceso de revestimiento en el Ejemplo 1 anterior, esta vez con un revestimiento que comprende el 85,5/14,6 (peso/peso) de (VDF/HFP) y aproximadamente el treinta (30) por ciento en peso de rapamicina (Wyeth-Ayerst Laboratories, Filadelfia, Pa.), basado en el peso total de sólidos de revestimiento. Como resultado, se obtuvieron películas transparentes que ocasionalmente se agrietarían o descamarían al expandir los stents revestidos. La inclusión de plastificantes y similares en la composición de revestimiento dará lugar a revestimientos y películas para su uso en stents y otros dispositivos médicos que no son susceptibles de dicho agrietamiento y descamación.

Ejemplo 3: Copolímeros que contienen flúor que tienen mayor contenido de HFP.

Esta serie de polímeros no eran semicristalinos, sino que más bien se comercializan como elastómeros. Uno de tales copolímeros es Fluorel FC-2261Q (de Dyneon, una empresa de 3M-Hoechst, Oakdale, Minesota), un copolímero 60,6/39,4 (peso/peso) de VDF/HFP. Aunque este copolímero tiene una temperatura de transición vítrea (Tg) muy por debajo de la temperatura ambiente (Tg aproximadamente -20 °C), no es pegajoso a temperatura ambiente o incluso a 60 °C. Este polímero no tiene cristalinidad detectable cuando se mide por calorimetría diferencial de barrido (DSC) o por difracción de rayos X de gran angular. Las películas formadas en stents como se ha descrito anteriormente no eran pegajosas, transparentes, y se expandían sin incidentes al expandirse los stents.

Se repitió el proceso de revestimiento en el Ejemplo 1 anterior, esta vez con revestimientos que comprenden el poli(VDF/HFP) 60,6/39,4 (peso/peso) y aproximadamente el 9, 30 y 50 por ciento en peso de rapamicina, basado en el peso total de sólidos de revestimiento, respectivamente. Los revestimientos que comprenden aproximadamente 9 y

30 por ciento en peso de rapamicina proporcionaron películas blancas, adherentes y duras que se expandieron sin incidentes en el stent. La inclusión del 50 % del fármaco, de la misma manera, dio lugar a alguna pérdida de adherencia tras la expansión.

5 Los cambios en la composición de co-monómero del copolímero que contiene flúor también pueden afectar a la naturaleza del revestimiento en estado sólido, una vez secado. Por ejemplo, el copolímero semicristalino, Solef 21508, que contiene un 85,5 % de VDF polimerizado con un 14,5 % en peso de HFP forma soluciones homogéneas con aproximadamente un 30 % de rapamicina (peso del fármaco dividido por el peso total de sólidos, por ejemplo, fármaco más copolímero) en DMAc y DMAc/MEK 50/50. Cuando la película se seca (60 °C/16 horas seguidas de 60 °C/3 horas a vacío de 100 mm Hg), se obtiene un revestimiento transparente, que indica una solución sólida del fármaco en el polímero. A la inversa, cuando un copolímero amorfo, Fluorel FC-2261Q, de poli(VDF/HFP) al 60,6/39,5 (peso/peso) forma una solución similar al 30 % de rapamicina en DMAc/MEK y se seca de manera similar, se obtiene una película blanca, que indica la separación de fases del fármaco y el polímero. Esta segunda película que contiene el fármaco es mucho más lenta para liberar el fármaco en una solución de ensayo *in vitro* de etanol al 25 % en agua, que es la antigua película transparente de Solef 21508 cristalino. El análisis de rayos X de ambas películas indica que el fármaco está presente en una forma no cristalina. La solubilidad pobre o muy baja del fármaco en el copolímero con un alto contenido de HFP da como resultado una permeación lenta del fármaco a través de la película de revestimiento delgada. La permeabilidad es el producto de la velocidad de difusión de la especie difusora (en este caso, el fármaco) a través de la película (el copolímero) y la solubilidad del fármaco en la película.

20 **Ejemplo 4: Resultados de la liberación *in vitro* de rapamicina desde el revestimiento**

La Figura 1 es un gráfico de datos para el copolímero que contiene flúor VDF/HFP 85,5/14,5, que indica la fracción del fármaco liberado en función del tiempo, sin capa superior. La Figura 2 es un gráfico de datos para el mismo copolímero que contiene flúor sobre el cual se ha dispuesto una capa superior, lo que indica que la mayor parte del efecto sobre la velocidad de liberación es con una capa superior transparente. Tal como se muestra en la misma, TC150 se refiere a un dispositivo que comprende 150 microgramos de capa superior, TC235 se refiere a 235 microgramos de capa superior, etc. Los stents antes del revestimiento superior tenían un promedio de 750 microgramos de revestimiento que contenía un 30 % de rapamicina (basado en fármaco/[fármaco + polímero]). La Figura 3 es un gráfico para 30 60,6/39,4 de copolímero VDF/HFP que contiene flúor, que indica la fracción del fármaco liberado en función del tiempo, mostrando un control significativo de la velocidad de liberación del revestimiento sin el uso de una capa superior. Cargar el fármaco en la película controla la liberación.

35 **Ejemplo 5: Ensayo *in vivo* de stents revestidos en arterias coronarias porcinas**

Los stents CrossFlex® (disponibles en Cordis Corporation) se revistieron con el copolímero de PVDF Fluorel FC-2261Q "tal como se recibió" y con el copolímero que contiene flúor purificado del ejemplo 6, utilizando el enfoque de inmersión y limpieza. Los stents revestidos se esterilizaron utilizando óxido de etileno y un ciclo convencional. Se implantaron stents revestidos y stents de metal sin cubrir (controles) en arterias coronarias porcinas, donde permanecieron durante 28 días. La angiografía se realizó inmediatamente después de la implantación y a los 28 días. La angiografía indicó que el stent de control sin revestimiento exhibió aproximadamente un 21 por ciento de reestenosis. El copolímero que contiene flúor "tal como se recibió" mostró aproximadamente un 26 % de reestenosis (equivalente al control) y el copolímero lavado mostró aproximadamente un 12,5 % de reestenosis. Los resultados de la histología informaron que el área de la neointima a los 28 días era de 2,89±0,2, 3,57±0,4 y 2,75±0,3, respectivamente, para el control de metal sin cubrir, el copolímero no purificado y el copolímero purificado. En la Figura 4 se muestra la liberación *in vivo* de rapamicina de la matriz de revestimiento de polímero.

60 **Ejemplo 6: Preparación de elastómeros de copolímero de poli(VDF/HFP) semi-cristalinos.**

50 Los monómeros VDF y HFP se premezclaron a presión en un recipiente a presión. Se mezclaron agua de calidad para HPLC, el tensioactivo y el iniciador fuera de un reactor Zipperclave® de 2 litros (Autoclave Engineers, Erie, Pa.) y después se cargaron al reactor, que después se cerró herméticamente. Los monómeros premezclados se transfirieron después bajo una presión de nitrógeno al reactor. Mientras se agita, el reactor se elevó a la temperatura deseada y se mantuvo durante un periodo de tiempo predeterminado. Después el reactor se enfrió y se purgó el monómero residual. 55 El látex polimérico resultante se retiró del reactor y se coaguló o se coajó añadiendo ácido clorhídrico diluido, seguido de cloruro sódico acuoso. El polímero resultante se lavó exhaustivamente con agua y se secó.

Los copolímeros que contienen flúor se compararon después con respecto al coeficiente de fricción cinético de una película preparada a partir de los mismos con el coeficiente de fricción cinético de una película preparada a partir de un copolímero amorfo comercial que contiene flúor que comprende un 59,5 por ciento en peso de copolímero VDF copolimerizado con un 40,5 por ciento en peso de HFP utilizando el siguiente procedimiento.

Una película de polímero de 57,2 mm de ancho por 140,0 mm de largo se moldeó en un panel de aluminio de 101,6 mm de ancho por 203,2 mm de largo (panel Q, acabado anodizado, A-48). Se puso una junta de goma de silicona en el panel de aluminio y se sujetó con pinzas de sujeción. El molde se niveló en una campana extractora de humos utilizando un nivel de burbuja. Se vertieron lentamente aproximadamente 5,0 g de solución de polímero al 10,0 % en

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo médico implantable, que es un stent, que tiene al menos un agente farmacéutico contenido dentro de un revestimiento biocompatible aplicado al dispositivo, en donde dicho revestimiento comprende un copolímero hidrófobo reticulado que contiene flúor de fluoruro de vinilideno, hexafluoropropileno y perfluoro-poliéter, teniendo el copolímero una fórmula que consiste en (poli(VDF-co-HFP-co-PFPE)).
- 10 2. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde la relación molar de los monómeros combinados de VDF y HFP a perfluoropoliéter está en un intervalo de 0,95:0,05 a 1:1.
3. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde el al menos un agente farmacéutico comprende un agente antiinflamatorio.
- 15 4. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde el al menos un agente farmacéutico comprende un agente anti-reestenótico.
5. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que el revestimiento incluye un agente terapéutico y un agente anti-trombótico.

FIG. 1

Liberación de rapamicina desde VDF/HFP (84,5/14,5)
en EtOH al 25 %

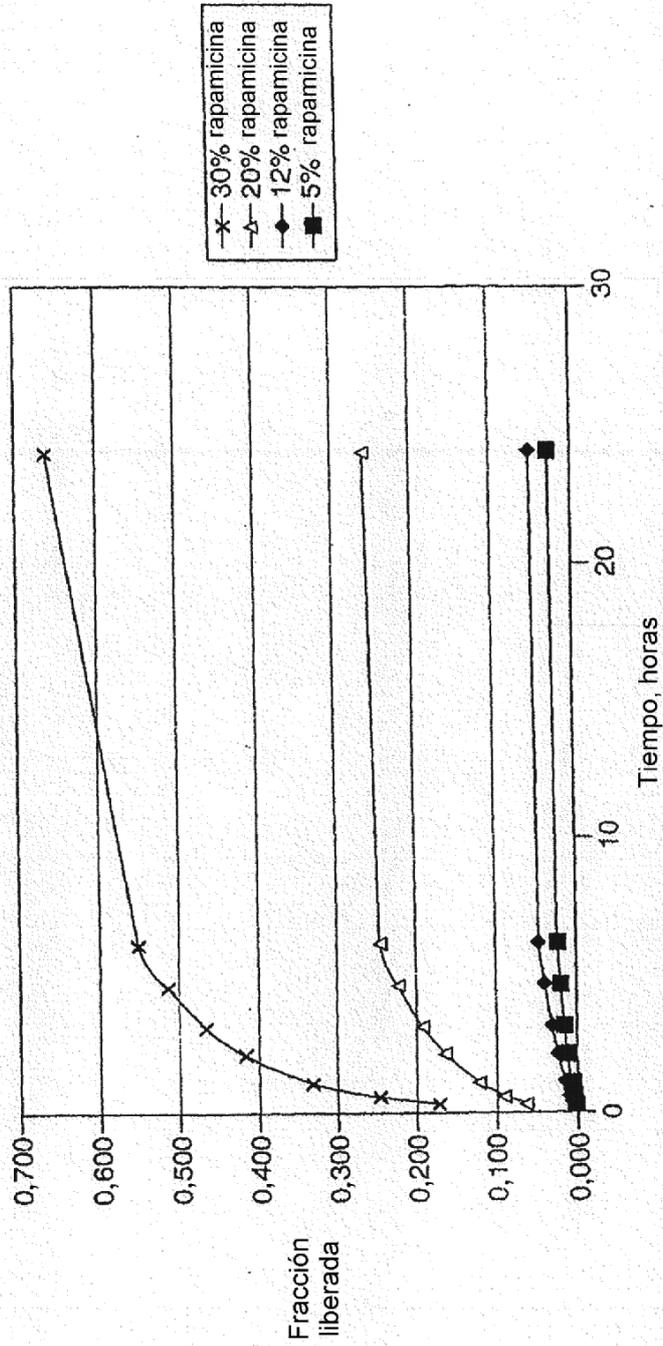


FIG. 2

Liberación en etanol ac. al 25 % para
21508 + rapamicina con capa superior

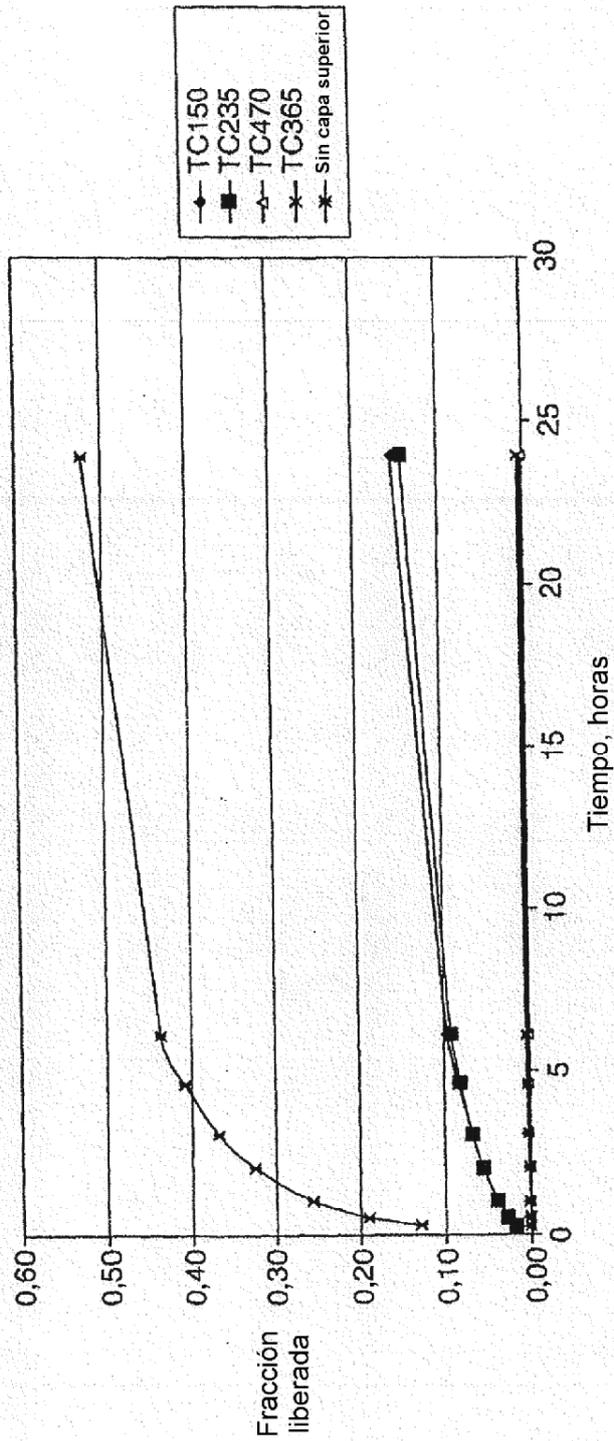


FIG. 3

Liberación del fármaco desde FC-2261Q

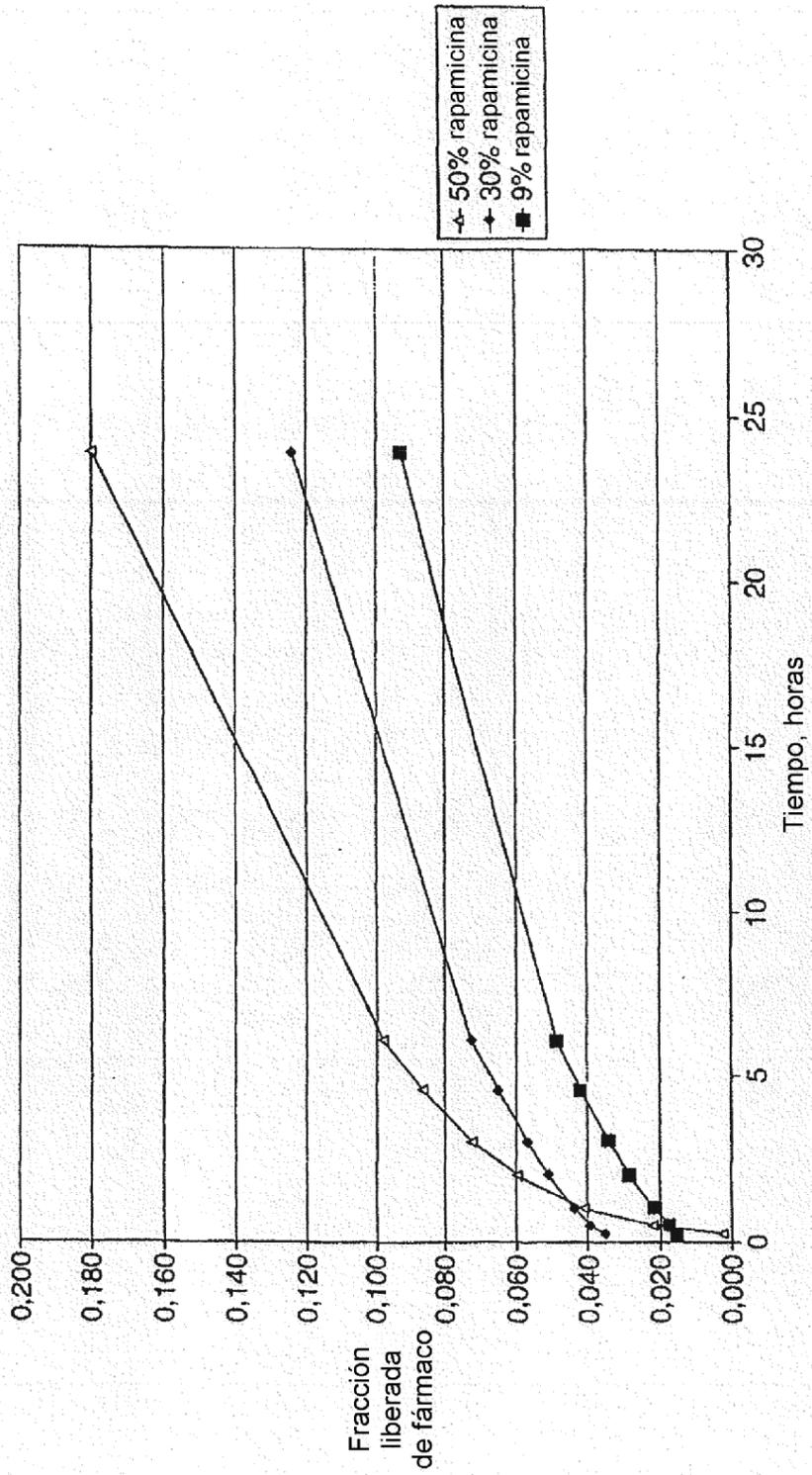
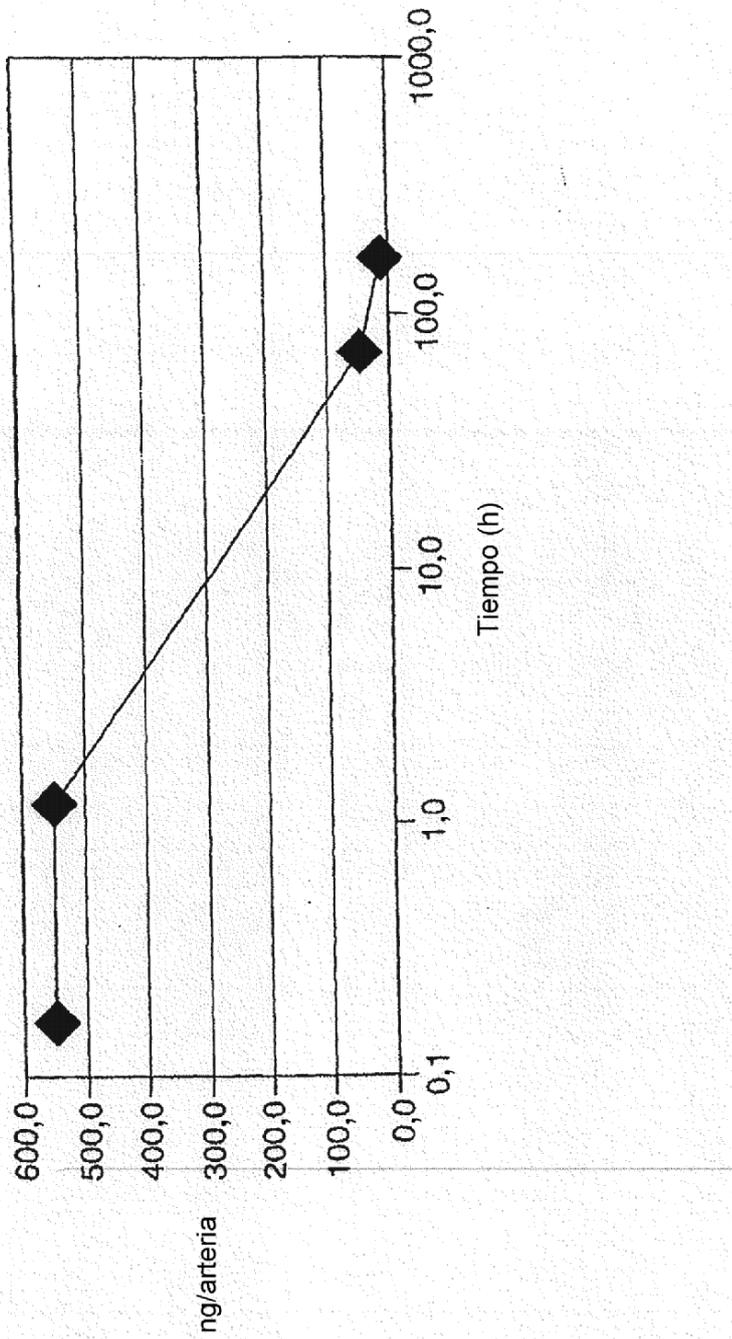


FIG. 4

Liberación de rapamicina del stent desde el revestimiento Fp



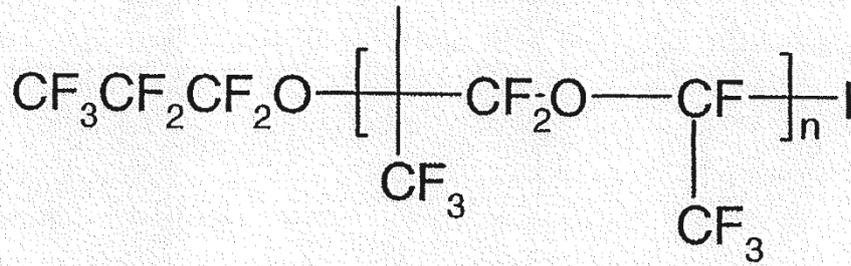


FIG. 5