

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 360**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/90** (2013.01)

**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: **20.11.2009 E 09176617 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2198814**

54 Título: **Imprimador promotor de adhesión para superficies recubiertas**

30 Prioridad:

**16.12.2008 US 335741**

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

**24.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DAVE, VIPUL;  
FALOTICO, ROBERT;  
LI, CHENGXUE;  
NGUYEN, THAI M.;  
PARKER, THEODORE L. y  
ZHAO, JONATHON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 744 360 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

Imprimador promotor de adhesión para superficies recubiertas

- 5 La presente invención se refiere a dispositivos médicos que soportan tejidos, y más particularmente a dispositivos expandibles y no extraíbles que se implantan dentro de un lumen corporal de un animal o ser humano vivo para soportar el órgano y mantener la permeabilidad, y que tienen aberturas para la administración de una pluralidad de agentes beneficiosos al sitio de intervención, así como un recubrimiento superficial de un agente antitrombótico.
- 10 Se han desarrollado dispositivos permanentes o biodegradables para su implantación dentro de un conducto corporal para mantener la permeabilidad del conducto. Estos dispositivos se introducen usualmente por vía percutánea y se transportan transluminalmente hasta que se colocan en la ubicación deseada. Luego, estos dispositivos se expanden mecánicamente, como por la expansión de un mandril o globo colocado dentro del dispositivo, o se expanden liberando energía almacenada al actuar dentro del cuerpo. Una vez expandidos dentro
- 15 del lumen, estos dispositivos, llamados stents, se encapsulan dentro del tejido corporal y permanecen como un implante permanente. Los diseños de stents conocidos incluyen stents de bobina de alambre de monofilamento (como se describe en US-4969458), jaulas metálicas soldadas (US-4733665 y US-4776337) y cilindros de metal de pared delgada con ranuras axiales formadas alrededor de la circunferencia (US-4733665, US- 4739762 y US-4776337). Los materiales de construcción conocidos para su uso en stents incluyen polímeros, telas orgánicas y metales biocompatibles, como acero inoxidable, oro, plata, tantalio, titanio y aleaciones con memoria de forma, como níquel-titanio.
- 20 La patente US-6241762 divulga un diseño de stent no prismático que corrige varias deficiencias de rendimiento de stents anteriores. Además, las realizaciones preferentes divulgadas en dicha patente proporcionan un stent con elementos de puntal y enlace grandes y que no se deforman, que pueden contener orificios sin comprometer las propiedades mecánicas de los elementos de puntal y enlace, o el dispositivo en su conjunto. Además, estos orificios pueden servir como depósitos grandes y protegidos para administrar diversos agentes beneficiosos al sitio de implantación del dispositivo sin la necesidad de un recubrimiento superficial en el stent.
- 25 El documento WO 2005/089825 divulga artículos médicos que comprenden lo siguiente: (a) una región cerámica o metálica cuya superficie comprende una pluralidad de depresiones, (b) una región de recubrimiento de múltiples capas que comprende múltiples capas de polielectrolitos depositadas sobre la superficie de la región cerámica o metálica; y (c) un agente terapéutico dispuesto debajo o dentro de la región de recubrimiento de múltiples capas.
- 30 De los muchos problemas que pueden abordarse mediante la administración local de agentes beneficiosos a base de stents, uno de los más importantes es la reestenosis. La reestenosis es una complicación importante que puede surgir después de intervenciones vasculares como la angioplastia y la implantación de stents. En pocas palabras, la reestenosis es un proceso de curación de heridas que reduce el diámetro del lumen del vaso mediante la deposición de la matriz extracelular y la proliferación de las células vasculares del músculo liso y que en última instancia puede resultar en un estrechamiento o incluso una nueva oclusión del lumen. A pesar de la introducción de técnicas quirúrgicas mejoradas, dispositivos y agentes farmacéuticos, la tasa de reestenosis general para stents metálicos sin recubrir todavía se reporta en el intervalo de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% dentro
- 35 de seis a doce meses después de un procedimiento de angioplastia. Para tratar esta afección, con frecuencia se requieren procedimientos adicionales de revascularización, lo que aumenta el trauma y el riesgo para el paciente.
- 40 Los stents convencionales con recubrimientos superficiales de diversos agentes beneficiosos han mostrado resultados prometedores en la reducción de la reestenosis. La patente US-5716981 divulga un stent que está recubierto superficialmente con una composición que comprende un vehículo polimérico y paclitaxel. La patente ofrece descripciones detalladas de los procedimientos para recubrir las superficies del stent, como la pulverización y la inmersión, así como el carácter deseado del recubrimiento en sí: debe "recubrir el stent de manera lisa y uniforme" y "proporcionar una liberación uniforme, predecible y prolongada de el factor antiangiogénico". Sin embargo, los recubrimientos superficiales pueden proporcionar poco control real sobre la cinética de liberación de los agentes beneficiosos. Estos recubrimientos son necesariamente muy delgados, usualmente de cinco a ocho micras de profundidad. El área superficial del stent, en comparación, es muy grande, de modo que todo el volumen del agente beneficioso tiene una vía de difusión muy corta para descargar en el tejido circundante. El perfil de liberación de fármaco acumulativo resultante se caracteriza por una gran descarga inicial, seguido de un enfoque
- 45 rápido hacia una asíntota, en lugar de la deseada "liberación uniforme y prolongada" o liberación lineal.
- 50 El aumento del espesor del recubrimiento superficial tiene los efectos beneficiosos de mejorar la cinética de liberación del fármaco, incluida la capacidad de controlar mejor la liberación del fármaco y permitir una mayor carga del fármaco. Sin embargo, el aumento del grosor del recubrimiento da como resultado un grosor total aumentado de la pared del stent. Esto no es deseable por una serie de razones, que incluyen un posible aumento del traumatismo en el lumen del vaso durante la implantación, una sección transversal de flujo reducida del lumen después de la implantación y una mayor vulnerabilidad del recubrimiento a fallas mecánicas o daños durante la expansión e implantación. El espesor del recubrimiento es uno de varios factores que afectan la cinética de
- 55
- 60
- 65

liberación del agente beneficioso, y las limitaciones en el espesor limitan de este modo el intervalo de tasas de liberación, duraciones y similares que pueden lograrse.

5 Los recubrimientos superficiales también pueden limitar la administración de múltiples fármacos desde un stent. Por ejemplo, si se liberaran fármacos desde un recubrimiento de superficie, las tasas de liberación, los períodos de administración y otras características de liberación podrían no controlarse fácilmente de manera independiente. Sin embargo, la reestenosis implica múltiples procesos biológicos y puede tratarse de manera más efectiva mediante una combinación de fármacos seleccionados para actuar en estos diferentes procesos.

10 Un artículo científico titulado "Physiological Transport Forces Govern Drug Distribution for Stent-Based Delivery" (Las fuerzas de transporte fisiológico gobiernan la distribución de fármacos para la administración basada en stents) de Chao-Wei Hwang et al., ha revelado una importante interrelación entre las propiedades de distribución de fármacos espaciales y temporales de los stents liberadores de fármacos y los mecanismos celulares de transporte de fármacos. En la búsqueda de un rendimiento mecánico mejorado y propiedades estructurales, los diseños de stents han evolucionado a geometrías más complejas con inhomogeneidad inherente en la distribución circunferencial y longitudinal de los puntales de stent. Ejemplos de esta tendencia son los stents típicos disponibles en el mercado que se expanden a una forma aproximadamente de diamante o poligonal cuando se despliegan en un lumen corporal. Ambos se han utilizado para administrar un agente beneficioso en forma de recubrimiento superficial. Los estudios han mostrado que las porciones de tejido del lumen inmediatamente adyacentes a los puntales adquieren concentraciones mucho más altas de fármaco que las porciones de tejido más remotas, como las ubicadas en el medio de las células del puntal en forma de "diamante". Significativamente, este gradiente de concentración del fármaco dentro de la pared del lumen sigue siendo mayor con el tiempo para los agentes beneficiosos hidrófobos, como el paclitaxel o la rapamicina, que han demostrado ser los agentes antirrestenóticos más efectivos hasta la fecha. Debido a que las concentraciones y gradientes locales de fármacos están inextricablemente vinculados a los efectos biológicos, la distribución espacial inicial de las fuentes de agentes beneficiosos (los puntales de stent) es clave para la eficacia.

30 Además de la distribución espacial subóptima de los agentes beneficiosos, existen otras desventajas potenciales con los stents recubiertos en la superficie. Ciertos vehículos poliméricos de matriz fija usados frecuentemente en los recubrimientos del dispositivo retienen usualmente un porcentaje significativo del agente beneficioso en el recubrimiento indefinidamente. Dado que estos agentes beneficiosos pueden ser citotóxicos, por ejemplo, paclitaxel, pueden producirse problemas subagudos y crónicos como inflamación crónica, trombosis tardía y cicatrización tardía o incompleta de la pared del vaso. Además, los mismos vehículos poliméricos son a menudo inflamatorios para el tejido de la pared del vaso. Por otro lado, el uso de vehículos poliméricos biodegradables en las superficies del stent puede dar lugar a una "mala aposición" o huecos entre el stent y el tejido de la pared del vaso después de que el vehículo polimérico se haya degradado. Los huecos permiten un movimiento diferencial entre el stent y el tejido adyacente. Los problemas resultantes incluyen microabrasión e inflamación, deriva del stent y falla para volver a endotelizar la pared del vaso.

40 Los primeros ensayos clínicos en seres humanos sugieren que puede haber ciertas desventajas asociadas con los dispositivos de administración de fármacos de primera generación. El examen de seguimiento de pacientes de ensayos clínicos entre seis y dieciocho meses después de la implantación del stent recubierto con fármaco indica que la mala aposición de los puntales del stent a las paredes arteriales y la reestenosis con efecto de borde pueden ocurrir en un número significativo de pacientes. La reestenosis por efecto de borde ocurre justo más allá de los bordes proximales y distales del stent y progresa alrededor de los bordes del stent y hacia el espacio interior (luminal), lo que a menudo requiere una revascularización repetida del paciente.

50 Otra desventaja potencial es que la expansión del stent puede estresar un recubrimiento polimérico suprayacente que hace que el recubrimiento se despreque, agriete o rompa, lo que puede afectar la cinética de liberación del fármaco o tener otros efectos adversos. Estos efectos se han observado en los stents recubiertos con fármacos de primera generación cuando estos stents se expanden a diámetros mayores, evitando su uso hasta ahora en arterias de mayor diámetro. Además, la expansión de dicho stent recubierto en un vaso sanguíneo aterosclerótico colocará fuerzas de corte circunferenciales sobre el recubrimiento polimérico, lo que puede hacer que el recubrimiento se separe de la superficie subyacente del stent. Tal separación puede tener nuevamente efectos adversos, incluida la embolización de fragmentos de recubrimiento que causan obstrucción vascular.

60 Otro problema que puede abordarse mediante la administración local de agentes beneficiosos basada en stent es la trombosis. Un stent se puede recubrir con un agente antitrombótico además de uno o más agentes terapéuticos para tratar la reestenosis. Sin embargo, dependiendo de los recubrimientos en la superficie del stent, por ejemplo, puede ser preferible un recubrimiento antitrombótico con fármacos, capa(s) adicional(es) o capa(s) de imprimación para mejorar la adhesión de otros agentes terapéuticos a las superficies recubiertas del stent.

65 El imprimador promotor de la adhesión para las superficies recubiertas con heparina descritas en la presente memoria descriptiva supera las dificultades brevemente descritas anteriormente.

La presente invención proporciona un dispositivo médico implantable que comprende:

5 un esqueleto intraluminal cilíndrico que comprende una pluralidad de puntales interconectados por bisagras dúctiles, y que se puede expandir desde un primer diámetro para su administración a un vaso hasta un segundo diámetro para expandir el vaso por deformación de las bisagras mientras los puntales permanecen sin deformar, teniendo el esqueleto intraluminal una superficie luminal y una superficie abluminal, definiendo la distancia entre la superficie luminal y la superficie abluminal el grosor de la pared del esqueleto intraluminal, el esqueleto intraluminal también tiene una pluralidad de aberturas en los puntales,

10 un primer recubrimiento (908) que comprende un agente antitrombótico que tiene una primera carga eléctrica que se fija a al menos una porción de al menos una superficie del esqueleto y a las superficies de las aberturas, y

15 un segundo recubrimiento que comprende un conjugado polimérico que tiene una segunda carga eléctrica fijada al primer recubrimiento solo en la pluralidad de aberturas, comprendiendo el conjugado polimérico un primer componente que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) y un segundo componente seleccionado del grupo que consiste en un péptido de arginina oligomérico, polilisina, poli(arginina), protamina, poli(dimetilaminoetil) metacrilato, poli(dimetilaminoetil acrilato) y poli(etilenimina), y siendo la segunda carga eléctrica la carga opuesta a la primera carga eléctrica,

20 caracterizado porque el dispositivo incluye una matriz de administración de fármacos que incluye al menos un agente terapéutico y un excipiente polimérico, y que se deposita en al menos una de la pluralidad de aberturas, de modo que el segundo recubrimiento está configurado como una capa intermedia entre el primero recubrimiento y la matriz de administración de fármacos.

25 La presente invención también proporciona un procedimiento para recubrir un esqueleto intraluminal que tiene una pluralidad de aberturas en el mismo, comprendiendo el procedimiento:

30 aplicar un recubrimiento de primera capa que comprende un agente antitrombótico que tiene una primera carga eléctrica a al menos una porción de una superficie del esqueleto intraluminal y una superficie de la pluralidad de aberturas;

35 aplicar una segunda capa de recubrimiento que comprende un conjugado polimérico que tiene una segunda carga eléctrica al primer recubrimiento solo en la pluralidad de aberturas, comprendiendo el conjugado polimérico un primer componente que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) y un segundo componente seleccionado del grupo que consiste en un péptido de arginina oligomérico, polilisina, poli(arginina), protamina, poli(dimetilaminoetil) metacrilato, poli(dimetilaminoetil acrilato) y poli(etilenimina), y siendo la segunda carga eléctrica opuesta a la primera carga eléctrica; y

40 caracterizado porque el procedimiento comprende además la etapa de aplicar una matriz de administración de fármacos que incluye al menos un agente terapéutico y un excipiente polimérico en al menos una de la pluralidad de aberturas para formar una configuración en capas de modo que la segunda capa de recubrimiento ocupe un espacio entre la primera capa de recubrimiento y la matriz de administración de fármacos depositada en al menos una de la pluralidad de aberturas.

45 El dispositivo de la invención puede administrar un volumen relativamente grande de un agente beneficioso a un sitio traumatizado en el lumen de un vaso al tiempo que evita los numerosos problemas potenciales asociados con los recubrimientos superficiales que contienen agentes beneficiosos, sin aumentar el espesor efectivo de la pared del stent, y sin afectar negativamente las propiedades de expansión mecánica del stent.

50 El dispositivo de la invención puede proporcionarse con diferentes agentes beneficiosos proporcionados en diferentes orificios para lograr una distribución espacial deseada de dos o más agentes beneficiosos.

55 El dispositivo de la invención puede proporcionarse con diferentes agentes beneficiosos proporcionados en diferentes orificios para lograr una cinética de liberación diferente deseada para dos agentes beneficiosos diferentes del mismo dispositivo.

60 El dispositivo de la invención se puede recubrir en todas sus superficies con un agente antitrombótico y luego utilizar un imprimador en los orificios o aberturas para aumentar la adhesión del uno o más agentes beneficiosos que llenan los orificios.

65 Las composiciones y configuraciones de imprimación para mejorar la adhesión de una matriz de administración de fármacos, por ejemplo, combinación de agente terapéutico y polímero, a las aberturas de un dispositivo médico, por ejemplo, un stent, que tiene una heparina el recubrimiento se describe en la presente memoria descriptiva. Los recubrimientos y configuraciones de imprimación son particularmente ventajosos cuando el recubrimiento de heparina está unido covalentemente a una superficie metálica o polimérica del dispositivo médico. El imprimador

comprende preferentemente un componente de alto peso molecular o un componente de bajo peso molecular, y la matriz de administración de fármacos comprende un fármaco y/u otro agente beneficioso y un excipiente, preferentemente un excipiente polimérico. Además, el imprimador también puede comprender preferentemente un material que tiene una carga opuesta con una densidad similar a la de la capa subyacente, por ejemplo, heparina.

5

Las realizaciones de la invención se describen a continuación a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

10

La Figura 1 es una vista isométrica de un dispositivo médico expandible con un agente beneficioso en sus extremos.

La Figura 2 es una vista isométrica de un dispositivo médico expandible con un agente beneficioso en una porción central y sin agente beneficioso en sus extremos.

15

La Figura 3 es una vista isométrica de un dispositivo médico expandible con diferentes agentes beneficiosos en diferentes orificios.

La Figura 4 es una vista isométrica de un dispositivo médico expandible con diferentes agentes beneficiosos en orificios alternos.

20

La Figura 5 es una vista lateral ampliada de una porción de un dispositivo médico expandible con aberturas de agente beneficioso en los elementos de puente.

La Figura 6 es una vista lateral ampliada de una porción de un dispositivo médico expandible con una abertura de bifurcación.

25

La Figura 7 es una vista en sección transversal de un dispositivo médico expandible que tiene una combinación de un primer agente, tal como un agente antiinflamatorio, en una primera pluralidad de orificios y un segundo agente, tal como un agente antiproliferativo, en una segunda pluralidad de orificios.

30

La Figura 8 es un gráfico de las tasas de liberación de un ejemplo de un antiinflamatorio y un antiproliferativo administrado por el dispositivo médico expandible de la Figura 7.

Las Figuras 9A-9C son representaciones esquemáticas parciales de otra realización de un dispositivo médico expandible.

35

La Figura 10 muestra una reacción de conjugación entre PLGA con un grupo terminal de ácido carboxílico y PEI de bajo peso molecular.

La Figura 11 muestra una reacción de conjugación entre PLGA con un grupo terminal de ácido carboxílico y PEI de alto peso molecular o ramificado.

40

Con referencia a los dibujos, la Figura 1 muestra un dispositivo médico expandible que tiene una pluralidad de orificios que comprenden un agente beneficioso para la administración al tejido por medio del dispositivo médico expandible. El dispositivo médico expandible 10 que se muestra en la Figura 1 se corta de un tubo de material para formar un dispositivo cilíndrico expandible. El dispositivo médico expandible 10 incluye una pluralidad de secciones cilíndricas 12 interconectadas por una pluralidad de elementos de puente 14. Los elementos de puente 14 permiten que el dispositivo de soporte de tejido se doble axialmente cuando pasa a través del tortuoso camino de la vasculatura a un sitio de despliegue y permite que el dispositivo doble axialmente cuando sea necesario para que coincida con la curvatura de un lumen a soportar. Cada uno de los tubos cilíndricos 12 está formado por una red de puntales alargados 18 que están interconectados por bisagras dúctiles 20 y puntales circunferenciales 22. Durante la expansión del dispositivo médico 10, las bisagras dúctiles 20 se deforman mientras que los puntales 18 no se deforman. Detalles adicionales de un ejemplo del dispositivo médico expandible se divulgan en el documento US-6241762.

45

50

55

Como se muestra en la Figura 1, los puntales alargados 18 y los puntales circunferenciales 22 incluyen aberturas 30, algunos de los cuales comprenden un agente beneficioso para la administración al lumen en el que se implanta el dispositivo médico expandible. Además, otras partes del dispositivo 10, como los elementos de puente 14, pueden incluir aberturas, como se discute a continuación con respecto a la Figura 5. Preferentemente, las aberturas 30 se proporcionan en porciones no deformables del dispositivo 10, tales como los puntales 18, de modo que las aberturas no se deforman y el agente beneficioso se administra sin riesgo de fractura, expulsión o daño de otro modo durante la expansión del dispositivo. Una descripción adicional de un ejemplo de la manera en que el agente beneficioso puede cargarse dentro de las aberturas 30 se divulgan en el documento US-A-2002/0068969.

60

65

Los dispositivos de la presente invención pueden refinarse adicionalmente usando Análisis de Elementos Finitos y

- 5 otras técnicas para optimizar el despliegue de los agentes beneficiosos dentro de las aberturas 30. Básicamente, la forma y la ubicación de las aberturas 30, pueden modificarse para maximizar el volumen de los huecos mientras se conserva la resistencia y rigidez relativamente altas de los puntales con respecto a las bisagras dúctiles 20. De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, las aberturas tienen un área de al menos  $3,2 \times 10^{-9} \text{ m}^2$  ( $5 \times 10^{-6}$  pulgadas<sup>2</sup>), y preferentemente al menos  $4.5 \times 10^{-9} \text{ m}^2$  ( $7 \times 10^{-6}$  pulgadas<sup>2</sup>). Usualmente, la proporción del volumen de las aberturas que se llena con agente beneficioso es de aproximadamente 50% a aproximadamente 95%.
- 10 Los términos "agente", "agente terapéutico" y "agente beneficioso" incluyen cualquier agente terapéutico o fármaco, así como agentes inactivos tales como capas de barrera, capas portadoras, capas terapéuticas o capas protectoras.
- 15 Los términos "fármaco" y "agente terapéutico" se usan indistintamente para referirse a cualquier sustancia terapéuticamente activa que se administra a un lumen corporal de un ser vivo para producir un efecto deseado, generalmente beneficioso. Los agentes beneficiosos pueden incluir uno o más fármacos o agentes terapéuticos.
- 20 La presente invención es particularmente adecuada para la administración de antineoplásicos, antiangiogénicos, factores angiogénicos, antiinflamatorios, inmunosupresores tales como rapamicina, antirrestenóticos, agentes antiplaquetarios, vasodilatadores, antitrombóticos, antiproliferativos, como el paclitaxel, por ejemplo, y antitrombinas, como la heparina, por ejemplo.
- 25 El término "erosión" se usa para referirse al proceso por el cual los componentes de un medio o matriz son bioabsorbidos y/o degradados y/o descompuestos por procesos químicos, físicos o enzimáticos. Por ejemplo, con referencia a las matrices de polímeros biodegradables, puede producirse erosión por escisión o hidrólisis de las cadenas de polímeros, aumentando así la solubilidad de la matriz y los agentes beneficiosos suspendidos.
- 30 El término "tasa de erosión" se usa para referirse a la cantidad de tiempo que tarda el proceso de erosión (se mide en  $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ).
- 35 Los términos "matriz" o "matriz biorreabsorbible" se usan indistintamente para referirse a un medio o material que, tras la implantación en un sujeto, no provoca una respuesta perjudicial suficiente para dar como resultado el rechazo de la matriz. La matriz usualmente no proporciona ninguna respuesta terapéutica en sí misma, aunque la matriz puede contener o rodear un agente beneficioso, como se define en la presente memoria descriptiva. Una matriz también es un medio que simplemente puede proporcionar soporte, integridad estructural o barreras estructurales. La matriz puede ser polimérica, no polimérica, hidrófoba, hidrófila, lipófila, anfifílica y similares. Además, la matriz biorreabsorbible también debe entenderse como la absorción completa de la matriz por el cuerpo a lo largo del tiempo.
- 40 El término "aberturas" incluye tanto pasajes como huecos ciegos.
- 45 El término "farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a la característica de no ser tóxico para un huésped o paciente y adecuado para mantener la estabilidad de un agente beneficioso y permitir la administración del agente beneficioso a células o tejidos diana.
- 50 El término "polímero" se usa para referirse a moléculas formadas a partir de la unión química de dos o más unidades repetitivas, llamadas monómeros. Por consiguiente, incluidos en el término "polímero" pueden estar, por ejemplo, dímeros, trímeros y oligómeros. El polímero puede ser sintético, natural o semisintético. En forma preferente, el término "polímero" se refiere a moléculas que usualmente tienen un peso molecular mayor que aproximadamente 3000 y preferentemente mayor que aproximadamente 10000 y un peso molecular que es menor que aproximadamente  $10^7$ , preferentemente menor que aproximadamente  $10^6$  y más preferentemente menos de aproximadamente 200.000. Los ejemplos de polímeros incluyen, pero no se limitan a, ésteres de poli-alfa-hidroxiácidos tales como ácido poliláctico (PLLA o DLPLA), ácido poliglicólico, ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), ácido poliláctico-co-caprolactona; polímeros (PEO-bloque-PLGA y PEO-bloque-PLGA-bloque-PEO) poli (bloque-óxido de etileno-bloque-lactida-co-glicólico); polietilenglicol y óxido de polietileno, poli (bloque-óxido de etileno-bloque-óxido de propileno-bloque-óxido de etileno); polivinilpirrolidona; poliortoésteres; polisacáridos y derivados de polisacáridos tales como ácido polihialurónico, poli (glucosa), ácido polialginico, quitina, quitosano, derivados de quitosano, celulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, ciclodextrinas y ciclodextrinas sustituidas, tales como betaciclodextrinas, tales como betaciclodextrinas, tales como betaciclodextrinas y sulfatos de beta-clorodextrinas, tales como betaciclodextrinas y sulfatos polipéptidos y proteínas, tales como polilisina, ácido poliglutámico, albúmina; polianhídridos; polihidroxialcanoatos tales como polihidroxialvarato, polihidroxibutirato y similares.
- 60 El término "principalmente" con respecto a la administración direccional, se usa para referirse a una cantidad mayor que aproximadamente el 50% de la cantidad total de agente terapéutico proporcionado a un vaso sanguíneo se proporciona en la dirección primaria.
- 65

Las diversas realizaciones de la presente invención descritas en la presente memoria descriptiva proporcionan diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas en el dispositivo expandible o agente beneficioso en algunas aberturas y no en otras. La estructura particular del dispositivo médico expandible puede variar. Como cada aberturas se llena de forma independiente, se pueden impartir composiciones químicas individuales y propiedades farmacocinéticas al agente beneficioso en cada aberturas.

Un ejemplo del uso de diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas en un dispositivo médico expandible o agentes beneficiosos en algunas aberturas y no en otras, es abordar la reestenosis de efecto de borde. Como se discutió anteriormente, los stents recubiertos de la generación actual pueden tener una dificultad con la reestenosis de efecto de borde o la reestenosis que ocurre justo más allá de los bordes del stent y que progresa alrededor del stent y hacia el espacio luminal interior.

Las causas de la reestenosis de efecto de borde en los stents de administración de fármacos de primera generación actualmente no se conocen bien. Puede ser que la región de la lesión del tejido debido a la angioplastia y/o la implantación del stent se extienda más allá del intervalo de difusión de los agentes beneficiosos de la generación actual, como el paclitaxel, que tiende a dividirse fuertemente en el tejido. Se ha observado un fenómeno similar en las terapias de radiación en las que dosis bajas de radiación en los bordes del stent han demostrado ser estimulantes en presencia de una lesión. En este caso, la irradiación a lo largo de una longitud mayor hasta que se irradia tejido no lesionado resolvió el problema. En el caso de stents de administración de fármacos, colocando dosis más altas o concentraciones más altas de agentes beneficiosos a lo largo de los bordes del stent, colocando diferentes agentes en los bordes del stent que se difunden más fácilmente a través del tejido, o colocando diferentes agentes beneficiosos o combinaciones de agentes beneficiosos en los bordes del dispositivo puede ayudar a remediar el problema de reestenosis del efecto de borde.

La Figura 1 muestra un dispositivo médico expandible 10 con "extremos calientes", en el que se proporciona agente beneficioso en las aberturas 30a en los extremos del dispositivo para tratar y reducir la reestenosis de efecto de borde. Las aberturas restantes 30b en la porción central del dispositivo pueden estar vacías (como se muestra) o pueden contener una concentración más baja de agente beneficioso.

Otros mecanismos de reestenosis de efecto de borde pueden implicar la citotoxicidad de fármacos particulares o combinaciones de fármacos. Dichos mecanismos podrían incluir una contracción física o mecánica del tejido similar a la observada en la formación de tejido cicatricial epidérmico, y el stent podría evitar la respuesta contráctil dentro de sus propios límites, pero no más allá de sus bordes. Además, el mecanismo de esta última forma de reestenosis puede estar relacionado con secuelas de la administración sostenido o local de fármacos a la pared arterial que se manifiesta incluso después de que el fármaco ya no esté presente en la pared. Es decir, la reestenosis puede ser una respuesta a una forma de lesión nociva relacionada con el fármaco y/o el vehículo del fármaco. En esta situación, podría ser beneficioso excluir ciertos agentes de los bordes del dispositivo.

La Figura 2 muestra una realización alternativa de un dispositivo médico expandible 200 que tiene una pluralidad de aberturas 230 en las que las aberturas 230b en una porción central del dispositivo están llenas de un agente beneficioso y las aberturas 230a en los bordes del dispositivo permanecen vacíos. El dispositivo de la Figura 2 se indica como que tiene "extremos fríos".

Además del uso para reducir la reestenosis de efecto de borde, el dispositivo médico expandible 200 de la Figura 2 se puede usar junto con el dispositivo médico expandible 10 de la Figura 1 u otro stent de administración de fármacos cuando un procedimiento de colocación de stent inicial tiene que complementarse con un stent adicional. Por ejemplo, en algunos casos, el dispositivo 10 de la Figura 1 con "extremos calientes" o un dispositivo con distribución uniforme de fármacos puede implantarse incorrectamente. Si el médico determina que el dispositivo no cubre una porción suficiente del lumen, se puede agregar un dispositivo suplementario en un extremo del dispositivo existente y superponiendo ligeramente el dispositivo existente. Cuando se implanta el dispositivo suplementario, el dispositivo 200 de la Figura 2 se usa para que los "extremos fríos" del dispositivo médico 200 eviten la doble dosificación del agente beneficioso en las partes superpuestas de los dispositivos 10, 200.

La Figura 3 muestra una realización adicional de la invención en la que se colocan diferentes agentes beneficiosos en diferentes orificios de un dispositivo médico expandible 300. Se proporciona un primer agente beneficioso en los orificios 330a en los extremos del dispositivo y un segundo agente beneficioso es provisto en los orificios 330b en una porción central del dispositivo. El agente beneficioso puede contener diferentes fármacos, los mismos fármacos en diferentes concentraciones o diferentes variaciones del mismo fármaco. La realización de la Figura 3 se puede usar para proporcionar un dispositivo médico expandible 300 con "extremos calientes" o "extremos fríos".

Preferentemente, cada porción extrema del dispositivo 300 que incluye los orificios 330a que comprende el primer agente beneficioso se extiende al menos un orificio y hasta aproximadamente quince orificios desde el borde. Esta distancia corresponde a aproximadamente 0,127 a aproximadamente 2,5 mm (aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,1 pulgada) desde el borde de un dispositivo no expandido. La distancia desde el borde del

dispositivo 300 que incluye el primer agente beneficioso es preferentemente de aproximadamente una sección, donde se define una sección entre los elementos de puente.

5 Se pueden disponer diferentes agentes beneficiosos que comprenden diferentes fármacos en diferentes aberturas en el stent. Esto permite la administración de dos o más agentes beneficiosos desde un solo stent en cualquier patrón de administración deseado. Alternativamente, diferentes agentes beneficiosos que comprenden el mismo fármaco en diferentes concentraciones pueden disponerse en diferentes aberturas. Esto permite que el fármaco se distribuya uniformemente al tejido con una estructura de dispositivo no uniforme.

10 Los dos o más agentes beneficiosos diferentes proporcionados en los dispositivos descritos en la presente memoria descriptiva pueden comprender (1) fármacos diferentes; (2) diferentes concentraciones del mismo fármaco; (3) el mismo fármaco con diferentes cinéticas de liberación, es decir, diferentes tasas de erosión de la matriz; o (4) diferentes formas del mismo fármaco. Los ejemplos de diferentes agentes beneficiosos que comprenden el mismo fármaco con una cinética de liberación diferente pueden usar diferentes vehículos para  
15 lograr los perfiles de elución de diferentes formas. Algunos ejemplos de diferentes formas del mismo fármaco incluyen formas de un fármaco que tiene hidrofilia o lipofilia variable.

20 En un ejemplo del dispositivo 300 de la Figura 3, los orificios 330a en los extremos del dispositivo se cargan con un primer agente beneficioso que comprende un fármaco con una alta lipofilia, mientras que los orificios 330b en una parte central del dispositivo se cargan con un segundo agente beneficioso que comprende el fármaco con una lipofilia menor. El primer agente beneficioso de alta lipofilia en los "extremos calientes" se difundirá más fácilmente en el tejido circundante reduciendo la reestenosis de efecto de borde.

25 El dispositivo 300 puede tener una línea de transición abrupta en la que el agente beneficioso cambia de un primer agente a un segundo agente. Por ejemplo, todas las aberturas dentro de 1,3 mm (0,05 pulgadas) del extremo del dispositivo pueden comprender el primer agente, mientras que las aberturas restantes comprenden el segundo agente. Alternativamente, el dispositivo puede tener una transición gradual entre el primer agente y el segundo agente. Por ejemplo, una concentración del fármaco en las aberturas puede aumentar (o disminuir) progresivamente hacia los extremos del dispositivo. En otro ejemplo, una cantidad de un primer fármaco en las  
30 aberturas aumenta mientras que una cantidad de un segundo fármaco en las aberturas disminuye moviéndose hacia los extremos del dispositivo.

35 La Figura 4 muestra una realización alternativa adicional de un dispositivo médico expandible 400 en el que diferentes agentes beneficiosos se colocan en diferentes aberturas 430a, 430b en el dispositivo de manera alterna o intercalada. De esta manera, se pueden administrar múltiples agentes beneficiosos al tejido sobre toda el área o una parte del área soportada por el dispositivo. Esta realización será útil para la administración de múltiples agentes beneficiosos donde la combinación de los múltiples agentes en una única composición para cargar en el dispositivo no es posible debido a interacciones o problemas de estabilidad entre los agentes beneficiosos.

40 Además del uso de diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas para lograr diferentes concentraciones de fármaco en diferentes áreas definidas de tejido, la carga de diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas se puede usar para proporcionar una distribución espacial más uniforme del agente beneficioso administrado en instancias en las que el dispositivo médico expandible tiene una distribución no uniforme de aberturas en la configuración expandida.

45 El uso de diferentes fármacos en diferentes aberturas de manera intercalada o alterna permite la administración de dos fármacos diferentes que pueden no ser administrables si se combinan dentro de la misma composición de matriz de polímero/fármaco. Por ejemplo, los fármacos en sí pueden interactuar de manera indeseable. Alternativamente, los dos fármacos podrían no ser compatibles con los mismos polímeros para la formación de la matriz o con los mismos solventes para la administración de la matriz de polímero/fármaco en las aberturas.  
50

55 Además, la realización de la Figura 4 que tiene diferentes fármacos en diferentes aberturas en una disposición intercalada, proporciona la capacidad de administrar diferentes fármacos con una cinética de liberación deseada muy diferente desde el mismo dispositivo médico o stent y optimizar la cinética de liberación dependiendo del mecanismo de acción y propiedades de los agentes individuales. Por ejemplo, la solubilidad en agua de un agente afecta en gran medida la liberación del agente de un polímero u otra matriz. Un compuesto altamente soluble en agua generalmente se administrará muy rápidamente desde una matriz polimérica, mientras que un agente lipófilo se administrará durante un período de tiempo más largo desde la misma matriz. Por lo tanto, si un agente hidrófilo y un agente lipófilo se administran como una combinación de doble fármaco desde un dispositivo médico, es difícil  
60 lograr un perfil de liberación deseado para estos dos agentes administrados desde la misma matriz polimérica.

65 El sistema de la Figura 4 permite la administración de un fármaco hidrófilo y lipófilo fácilmente desde el mismo stent. Además, el sistema de la Figura 4 permite la administración de dos agentes en dos cinéticas de liberación y/o períodos de administración diferentes. Cada una de las liberaciones iniciales en las primeras 24 horas, la tasa de liberación después de las primeras 24 horas, el período de administración total y cualquier otra característica

de la liberación de los dos fármacos pueden controlarse de forma independiente. Por ejemplo, la tasa de liberación del primer agente beneficioso se puede ajustar para que se administre con al menos el 40% (preferentemente al menos el 50%) del fármaco administrado en las primeras 24 horas y el segundo agente beneficioso se puede ajustar para que se administre con menos del 20% (preferentemente menos del 10%) del fármaco administrado en las primeras 24 horas. El período de administración del primer agente beneficioso puede ser de aproximadamente tres semanas o menos (preferentemente dos semanas o menos) y el período de administración del segundo agente beneficioso puede ser de aproximadamente cuatro semanas o más.

La reestenosis o la recurrencia de la oclusión posterior a la intervención implica una combinación o serie de procesos biológicos. Estos procesos incluyen la activación de plaquetas y macrófagos. Las citoquinas y los factores de crecimiento contribuyen a la proliferación de las células del músculo liso y la regulación positiva de los genes y las metaloproteinasas conducen al crecimiento celular, la remodelación de la matriz extracelular y la migración de las células del músculo liso. Una terapia farmacológica que aborda una pluralidad de estos procesos mediante una combinación de fármacos puede ser la terapia antirestenótica más exitosa. La presente invención proporciona un medio para lograr una terapia farmacológica de combinación tan exitosa.

Los ejemplos analizados a continuación ilustran algunos de los sistemas de fármacos combinados que se benefician de la capacidad de liberar diferentes fármacos en diferentes orificios o aberturas. Un ejemplo de un sistema beneficioso para administrar dos fármacos desde orificios intercalados o alternados es la administración de un agente antiinflamatorio o un agente inmunosupresor en combinación con un agente antiproliferativo o un agente antimigratorio. Otras combinaciones de estos agentes también pueden usarse para apuntar a múltiples procesos biológicos involucrados en la reestenosis. El agente antiinflamatorio mitiga la respuesta inflamatoria inicial del vaso a la angioplastia y la colocación del stent, y se administra a una tasa alta inicialmente seguida de una administración más lenta durante un período de tiempo de aproximadamente dos semanas para igualar el pico en el desarrollo de macrófagos que estimulan la respuesta inflamatoria. El agente antiproliferativo se administra a una tasa relativamente uniforme durante un período de tiempo más largo para reducir la migración y proliferación de células del músculo liso.

Además de los ejemplos que se proporcionan a continuación, la siguiente tabla ilustra algunas de las dos terapias de combinación de fármacos útiles que se pueden lograr colocando los fármacos en diferentes aberturas en el dispositivo médico.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	PTX	2-Cda	Epotilona D	Mesilato de imatinib Gleevec	Análogo de rapamicina	Pimecrolimus	PKC-412	Dexametasona	Farglitazar	Insulina	VIP	ApoA-I milano
PTX	x			x		x	x	x		x	x	x
2-Cda			x	x	x	x	x		s			
Epotilona D				x			x	x		x	x	x
Mesilato de imatinib Gleevec					x	x	x	x				
Análogo de rapamicina							x	x		x	x	x
Pimecrolimus							x	x		x	x	x
PKC-412								x		x	x	x
Dexametasona											x	x
Farglitazar											x	x
Insulina											x	
VIP												x
ApoA-I milano												

La colocación de los fármacos en diferentes aberturas permite que la cinética de liberación se adapte al agente particular independientemente de la hidrofobicidad o lipofobicidad del fármaco. En el documento WO-04/110302 se divulgan ejemplos de algunas disposiciones para la administración de un fármaco lipófilo a una tasa de liberación sustancialmente constante o lineal. En el documento WO-04/043510 se divulgan ejemplos de algunas de las disposiciones para la administración de fármacos hidrófilos. Los fármacos hidrófilos mencionados anteriormente incluyen CdA, Gleevec, VIP, insulina y ApoA-1 milano. Los fármacos lipófilos enumerados anteriormente incluyen paclitaxel, epotilona D, rapamicina, pimecrolimus, PKC-412 y dexametasona. Farglitazar es en parte lipófilo y en parte hidrófilo.

Además de la administración de múltiples fármacos para abordar diferentes procesos biológicos implicados en la reestenosis, la presente invención puede administrar dos fármacos diferentes para el tratamiento de diferentes enfermedades desde el mismo stent. Por ejemplo, un stent puede administrar un fármaco antiproliferativo, como paclitaxel o limus, desde un conjunto de aberturas para el tratamiento de la reestenosis mientras administra un fármaco conservante del miocardio, como la insulina, desde otras aberturas para el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

En muchos de los dispositivos expandibles conocidos y para el dispositivo que se muestra en la Figura 5, la cobertura del dispositivo 500 es mayor en las porciones de tubo cilíndrico 512 del dispositivo que en los elementos de puente 514. La cobertura se define como la relación del área de superficie del dispositivo al área del lumen en la que se despliega el dispositivo. Cuando se usa un dispositivo con cobertura variable para administrar un agente beneficioso contenido en las aberturas del dispositivo, la concentración del agente beneficioso administrado al tejido adyacente a las porciones de tubo cilíndrico 512 es mayor que el agente beneficioso administrado al tejido adyacente a los elementos de puente 514. Con el fin de abordar esta variación longitudinal en la estructura del dispositivo y otras variaciones en la cobertura del dispositivo que conducen a concentraciones desiguales de administración del agente beneficioso, la concentración del agente beneficioso puede variar en las aberturas en partes del dispositivo para lograr una distribución más uniforme del agente beneficioso en todo el tejido. En el caso de la realización mostrada en la Figura 5, las aberturas 530a en las porciones de tubo 512 incluyen un agente beneficioso con una concentración de fármaco más baja que las aberturas 530b en los elementos de puente 514. La uniformidad de la administración de agente se puede lograr en una variedad de maneras que incluyen variar la concentración del fármaco, el diámetro o la forma de la abertura, la cantidad de agente en la abertura (es decir, el

porcentaje de la abertura presentada), el material de la matriz o la forma del fármaco.

Otro ejemplo de una aplicación para el uso de diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas está en un dispositivo médico expandible 600, como se muestra en la Figura 6, configurado para usar en una bifurcación en un vaso. Los dispositivos de bifurcación incluyen un orificio lateral 610 que está posicionado para permitir que la sangre fluya a través de una rama lateral de un vaso. Un ejemplo de un dispositivo de bifurcación se describe en el documento US-6293967. El dispositivo de bifurcación 600 incluye la característica de orificio lateral 610 que interrumpe el patrón regular de haces que forman el resto del dispositivo. Dado que un área alrededor de una bifurcación es un área particularmente problemática para la reestenosis, se puede aumentar la concentración de un fármaco antiproliferativo en las aberturas 830a en un área que rodea el orificio lateral 610 del dispositivo 600 para administrar mayores concentraciones del fármaco donde sea necesario. Las aberturas restantes 630b en un área alejada de la abertura lateral contienen un agente beneficioso con una concentración más baja del antiproliferativo. El aumento de antiproliferativo administrado a la región que rodea el orificio de bifurcación puede ser proporcionado por un agente beneficioso diferente que contiene un fármaco diferente o un agente beneficioso diferente que contiene una concentración más alta del mismo fármaco.

Además de la administración de diferentes agentes beneficiosos al lado mural o abluminal del dispositivo médico expandible para el tratamiento de la pared del vaso, se pueden administrar agentes beneficiosos al lado luminal del dispositivo médico expandible para prevenir o reducir la trombosis. Los fármacos que se administran en el torrente sanguíneo desde el lado luminal del dispositivo pueden ubicarse en un extremo proximal del dispositivo o en un extremo distal del dispositivo.

Los procedimientos para cargar diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas en un dispositivo médico expandible pueden incluir técnicas conocidas tales como inmersión y recubrimiento y también técnicas de microinyección piezoeléctricas conocidas. Los dispositivos de microinyección pueden controlarse por ordenador para administrar cantidades precisas de dos o más agentes beneficiosos líquidos a ubicaciones precisas en el dispositivo médico expandible de una manera conocida. Por ejemplo, un dispositivo de inyección de doble agente puede administrar dos agentes simultáneamente o secuencialmente en las aberturas. Cuando los agentes beneficiosos se cargan en aberturas de paso en el dispositivo médico expandible, un lado luminal de las aberturas de paso puede bloquearse durante la carga mediante un mandril elástico que permite que los agentes beneficiosos se administren en forma líquida, como con un solvente. Los agentes beneficiosos también pueden cargarse mediante dispositivos de inyección manual.

### Ejemplo de referencia 1

La Figura 7 muestra un stent de doble fármaco 700 que tiene un agente antiinflamatorio y un agente antiproliferativo administrado desde diferentes orificios en el stent para proporcionar una cinética de liberación independiente de los dos fármacos que están programados específicamente para que coincidan con los procesos biológicos de reestenosis. De acuerdo con este ejemplo, el stent de doble fármaco incluye un agente antiinflamatorio pimecrolimus en un primer conjunto de aberturas 710 en combinación con el agente antiproliferativo paclitaxel en un segundo conjunto de aberturas 720. Cada agente se proporciona en un material de matriz dentro de los orificios del stent en una disposición de incrustación específica diseñada para lograr la cinética de liberación que se muestra en la Figura 8. Cada uno de los fármacos se administra principalmente de forma mural para el tratamiento de la reestenosis.

Como se muestra en la Figura 7, se proporciona pimecrolimus en el stent para administración direccional al lado mural del stent mediante el uso de una barrera 712 en el lado luminal del orificio. La barrera 712 está formada por un polímero biodegradable. El pimecrolimus se carga dentro de los orificios de una manera que crea una cinética de liberación que tiene fases dobles. Una primera fase de la liberación de pimecrolimus es proporcionada por una región mural 716 de la matriz que tiene una formulación de liberación rápida que incluye pimecrolimus y polímero biodegradable (PLGA) con un alto porcentaje de fármaco, como aproximadamente el 90% del fármaco a aproximadamente el 10% del polímero. Una segunda fase de la liberación es proporcionada por una región central 714 de la matriz con pimecrolimus y polímero biodegradable (PLGA) en una proporción de aproximadamente 50% de fármaco a 50% de polímero. Como se puede apreciar en el gráfico de la Figura 8, la primera fase de la liberación de pimecrolimus administra aproximadamente el 50% del fármaco cargado en aproximadamente las primeras 24 horas. La segunda fase de la liberación administra el 50% restante durante aproximadamente dos semanas. Esta versión está programada específicamente para que coincida con la progresión del proceso inflamatorio después de la angioplastia y la colocación de stent. Además, o como alternativa al cambio de la concentración del fármaco entre las dos regiones para lograr la liberación en dos fases, se pueden usar diferentes polímeros o diferentes proporciones de comonomero del mismo polímero en dos regiones diferentes del fármaco para lograr las dos tasas de liberación diferentes.

El paclitaxel se carga dentro de las aberturas 720 de una manera que crea una cinética de liberación que tiene una liberación sustancialmente lineal después de las primeras aproximadamente 24 horas, como se muestra en la Figura 8. Las aberturas 720 de paclitaxel están cargadas con tres regiones que incluyen una región base 722 de

polímero principalmente con un fármaco mínimo en un lado luminal del orificio, una región central 724 con paclitaxel y polímero (PLGA) proporcionada en un gradiente de concentración y una región de tapa 726 principalmente con polímero que controla la liberación del paclitaxel. El paclitaxel se libera con una liberación inicial en el primer día de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% de la carga total de fármaco seguido de una liberación sustancialmente lineal durante aproximadamente 20 a 90 días. En el documento WO-04/110302 mencionado anteriormente, se describen ejemplos adicionales de disposiciones para paclitaxel en los orificios con un gradiente de concentración.

La Figura 7 muestra las regiones de fármaco, barrera y tapa como regiones distintas dentro de las aberturas para facilitar la ilustración. Debe entenderse que estas regiones son indistintas y están formadas por una combinación de las diferentes áreas. Por lo tanto, aunque las capas de barrera son principalmente polímero sin fármaco, dependiendo de los procesos de fabricación empleados, se puede incorporar una pequeña cantidad de fármaco de la región posterior en la región de barrera.

La cantidad de los fármacos administrados varía según el tamaño del stent. Para un stent de 3 mm por 6 mm, la cantidad de pimecrolimus es de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 µg, preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 µg. La cantidad de paclitaxel administrada desde este stent es de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 µg, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 µg. En un ejemplo, se administran aproximadamente 200 µg de pimecrolimus y aproximadamente 20 µg de paclitaxel. Los fármacos pueden estar ubicados en orificios alternos en el stent. Sin embargo, en vista de la gran diferencia en las dosis que se administrarán entre los dos fármacos, puede ser conveniente colocar el paclitaxel en cada tercio del cuarto orificio del stent. Alternativamente, los orificios para la administración del fármaco de dosis baja (paclitaxel) pueden hacerse más pequeños que los orificios para la dosis alta.

Las incrustaciones de polímero/fármaco se forman mediante técnicas de inyección piezoeléctrica controladas por ordenador como se describe en el documento WO-04/026182. Las incrustaciones del primer agente pueden formarse primero seguidas de las incrustaciones del segundo agente usando el inyector piezoeléctrico. Alternativamente, el sistema del documento WO-04/02182 puede estar equipado con dos dispensadores piezoeléctricos para dispensar los dos agentes al mismo tiempo.

### **Ejemplo de referencia 2**

De acuerdo con este ejemplo, el stent de doble fármaco incluye el Gleevec en el primer conjunto de aberturas 710 en combinación con el agente antiproliferativo paclitaxel en el segundo conjunto de aberturas 720. Cada agente se proporciona en un material de matriz dentro de los orificios del stent en una disposición de incrustación específica diseñada para lograr la cinética de liberación ilustrada en la Figura 8. El Gleevec se administra con una liberación de dos fases que incluye una liberación inicial alta en el primer día y luego una liberación lenta durante 1 a 2 semanas. La primera fase de la liberación de Gleevec suministra aproximadamente el 50% del fármaco cargado en las primeras 24 horas. La segunda fase de la liberación suministra el 50% restante durante aproximadamente 1 a 2 semanas. El paclitaxel se carga dentro de las aberturas 720 de una manera que crea una cinética de liberación que tiene una liberación sustancialmente lineal después de las primeras 24 horas aproximadamente, como se ilustra en la Figura 8 y como se describió anteriormente en el Ejemplo 1.

La cantidad de los fármacos administrados varía según el tamaño del stent. Para un stent de 3 mm por 6 mm, la cantidad de Gleevec es de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 µg, preferentemente de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 µg. La cantidad de paclitaxel administrada desde este stent es de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 µg, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 µg. Como en el Ejemplo 1, los fármacos pueden ubicarse en orificios alternos en el stent o intercalados de manera no alterna. Las incrustaciones de polímero/fármaco se forman de la manera descrita en el Ejemplo 1.

### **Ejemplo de referencia 3**

De acuerdo con este ejemplo, el stent de doble fármaco incluye el PKC-412 (un regulador del crecimiento celular) en el primer conjunto de aberturas en combinación con el agente antiproliferativo paclitaxel en el segundo conjunto de aberturas. Cada agente se proporciona en un material de matriz dentro de los orificios del stent en una disposición de incrustación específica diseñada para lograr la cinética de liberación que se describe a continuación.

El PKC-412 se administra a una tasa de liberación sustancialmente constante después de las primeras aproximadamente 24 horas, con la liberación durante un período de aproximadamente 4 a 16 semanas, preferentemente de aproximadamente 6 a 12 semanas. El paclitaxel se carga dentro de las aberturas de una manera que crea una cinética de liberación que tiene una liberación sustancialmente lineal después de las primeras 24 horas aproximadamente, con la liberación durante un período de aproximadamente 4 a 16 semanas, preferentemente de aproximadamente 6 a 12 semanas.

La cantidad de fármacos administrados varía según el tamaño del stent. Para un stent de 3 mm por 6 mm, la

cantidad de PKC-412 es de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 µg, preferentemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 µg. La cantidad de paclitaxel administrada desde este stent es de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 µg, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 µg. Como en el Ejemplo 1, los fármacos pueden ubicarse en orificios alternos en el stent o intercalados de manera no alterna. Las incrustaciones de polímero/fármaco se forman de la manera descrita en el Ejemplo 1.

#### Agentes terapéuticos

La presente invención se refiere a la administración de agentes antirrestenóticos que incluyen paclitaxel, rapamicina, cladribina (CdA) y sus derivados, así como otros agentes citotóxicos o citostáticos y agentes estabilizadores de microtúbulos. Aunque los agentes antirrestenóticos se han descrito principalmente en la presente memoria descriptiva, la presente invención también se puede usar para administrar otros agentes solos o en combinación con agentes antirrestenóticos. Algunos de los agentes terapéuticos para usar con la presente invención que pueden transmitirse principalmente luminalmente, principalmente muralmente, o ambos y pueden administrarse solos o en combinación incluyen, pero no se limitan a, antiproliferativos, antitrombinas, inmunosupresores que incluyen sirolimus, agentes antilipídicos, agentes antiinflamatorios, antineoplásicos, antiplaquetarios, agentes angiogénicos, agentes antiangiogénicos, vitaminas, antimitóticos, inhibidores de metaloproteinasas, donantes de NO, estradiolos, agentes antiesclerosantes y agentes vasoactivos, factores de crecimiento endotelial, estrógenos, bloqueadores beta, bloqueadores AZ, hormonas, estatinas, factores de crecimiento de la insulina, antioxidantes, agentes estabilizadores de membrana, antagonistas del calcio, retenoides, bivalirudina, fenoxodiol, etopósido, ticlopidina, dipiridamol y trapidil solos o en combinación con cualquier agente terapéutico mencionado en la presente memoria descriptiva. Los agentes terapéuticos también incluyen péptidos, lipoproteínas, polipéptidos, polinucleótidos que codifican polipéptidos, lípidos, proteínas-fármacos, fármacos conjugados de proteínas, enzimas, oligonucleótidos y sus derivados, ribozimas, otro material genético, células, oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales, plaquetas, priones, virus, bacterias y células eucariotas tales como células endoteliales, células madre, inhibidores de la ACE, monocitos/macrófagos o células vasculares del músculo liso, por nombrar solo algunos ejemplos. El agente terapéutico también puede ser un profármaco, que se metaboliza en el fármaco deseado cuando se administra a un huésped. Además, los agentes terapéuticos pueden formularse previamente como microcápsulas, microesferas, microburbujas, liposomas, niosomas, emulsiones, dispersiones o similares antes de que se incorporen a la capa terapéutica. Los agentes terapéuticos también pueden ser isótopos radiactivos o agentes activados por alguna otra forma de energía, como el lumen o la energía ultrasónica, o por otras moléculas circulantes que pueden administrarse sistémicamente. Los agentes terapéuticos pueden realizar múltiples funciones, incluyendo modulación de la angiogénesis, reestenosis, proliferación celular, trombosis, agregación plaquetaria, coagulación y vasodilatación.

Los antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como derivados del ácido aril acético, por ejemplo, diclofenaco; derivados de ácido aril propiónico, por ejemplo, naproxeno; y derivados de ácido salicílico, por ejemplo, diflunisal. Los antiinflamatorios también incluyen glucocorticoides (esteroides) como dexametasona, aspirina, prednisolona y triamcinolona, pifenidona, ácido meclofenámico, tranilast y antiinflamatorios no esteroideos. Los antiinflamatorios pueden usarse en combinación con antiproliferativos para mitigar la reacción del tejido al antiproliferativo.

Los agentes también pueden incluir anti-linfocitos; sustancias anti-macrófagos; agentes inmunomoduladores; inhibidores de la ciclooxigenasa; antioxidantes; fármacos para disminuir el colesterol; estatinas y enzima convertidora de la angiotensina (ACE); fibrinolíticos; inhibidores de la cascada de coagulación intrínseca; antihiperlipoproteinémicos; y agentes antiplaquetarios; antimetabolitos, tales como 2-clordesoxi adenosina (2-CdA o cladribina); inmunosupresores que incluyen sirolimus, everolimus, tacrolimus, etopósido y mitoxantrona; antileucocitos tales como 2-CdA, inhibidores de IL-1, anticuerpos monoclonales anti-CD 116/CD18, anticuerpos monoclonales para VCAM o ICAM, protoporfirina de zinc; sustancias anti-macrófagos tales como fármacos que elevan el NO; sensibilizadores celulares a la insulina, incluidas las glitazonas; lipoproteínas de alta densidad (HDL) y derivados; y facsímil sintético de HDL, como lipador, lovastatina, pranastatina, atorvastatina, simvastatina y derivados de estatinas; vasodilatadores, como adenosina y dipiridamol; donantes de óxido nítrico; prostaglandinas y sus derivados; compuestos anti-TNF; fármacos para la hipertensión, incluidos los bloqueadores Beta, los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de los canales de calcio; sustancias vasoactivas que incluyen polipéptidos intestinales vasoactivos (VIP); insulina; sensibilizadores celulares a la insulina, incluyendo glitazonas, agonistas PPAR y metformina; proteínas quinasas; oligonucleótidos antisentido que incluyen Resten-NG; agentes antiplaquetarios que incluyen tirofiban, eptifibatida y abciximab; protectores cardiovasculares que incluyen, VIP, péptido activador de adenilato ciclasa hipofisario (PACAP), apo-I milano, amlodipina, nicorandil, cilostaxona y tienopiridina; inhibidores de la ciclooxigenasa que incluyen inhibidores de COX-1 y COX-2; e inhibidores de la petidosa que aumentan el metabolismo glicolítico, incluido el omnipatrilato. Otros fármacos que pueden usarse para tratar la inflamación incluyen agentes hipolipemiantes, estrógenos y progestina, agonistas de los receptores de endotelina y antagonistas de interleuquina-6 y adiponectina. Los agentes terapéuticos también pueden incluir inhibidores de la fosfodiesterasa (PDEi), tales como agonistas del receptor de cilastazol y adenosina, preferentemente agonistas del receptor A2A, como el regadenosón.

Los agentes también pueden administrarse usando un enfoque basado en terapia génica en combinación con un dispositivo médico expandible. La terapia génica se refiere a la administración de genes exógenos a una célula o tejido, lo que hace que las células objetivo expresen el producto génico exógeno. Los genes se administran usualmente por procedimientos mecánicos o mediados por vectores.

5 Algunos de los agentes descritos en la presente memoria descriptiva pueden combinarse con aditivos que preserven su actividad. Por ejemplo, se pueden usar aditivos que incluyen tensioactivos, antiácidos, antioxidantes y detergentes para minimizar la desnaturalización y la agregación de un fármaco proteico. Se pueden usar tensioactivos aniónicos, catiónicos o no iónicos. Los ejemplos de excipientes no iónicos incluyen, pero sin limitación, azúcares que incluyen sorbitol, sacarosa, trehalosa; dextranos incluyendo dextrano, carboximetil (CM) dextrano, dietilaminoetil (DEAE) dextrano; derivados de azúcar que incluyen ácido D-glucosamínico y dietilmercaptal D-glucosa; poliéteres sintéticos que incluyen polietilenglicol (PEO) y polivinilpirrolidona (PVP); ácidos carboxílicos que incluyen ácido D-láctico, ácido glicólico y ácido propiónico; tensioactivos con afinidad por las interfaces hidrófobas que incluyen n-dodecil-.beta.-D-maltosido, n-octil-.beta.-D-glucósido, ésteres de ácidos grasos PEO (por ejemplo, estearato (myrj 59) u oleato), PEO-sorbitán-ésteres de ácidos grasos (p. ej., Tween 80, PEO-20 sorbitán monooleato), sorbitán-ésteres de ácidos grasos (p. ej., SPAN 60, monoestearato de sorbitán), PEO-glicerilo-ésteres de ácidos grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerilo (por ejemplo, monoestearato de glicerilo), éteres de hidrocarburos de PEO (por ejemplo, éter oleílico de PEO-10; tritón X-100; y Lubrol). Los ejemplos de detergentes iónicos incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido graso que incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio y estearato de zinc; fosfolípidos que incluyen lecitina y fosfatidil colina (PC); CM-PEG; ácido cólico; dodecil sulfato de sodio (SDS); docusato (AOT) y ácido taumocólico.

Un stent o esqueleto intraluminal, como se describe en la presente memoria descriptiva, se puede recubrir con un agente antitrombótico además de uno o más agentes terapéuticos depositados en los orificios o aberturas. En una realización, el stent puede fabricarse con las aberturas en el mismo y antes de la adición o depósito de otros agentes terapéuticos en las aberturas, puede fijarse un agente antitrombótico, con o sin un vehículo portador (polímero o matriz polimérica) el stent o una porción del mismo. En esta realización, las superficies luminal y abluminal del stent se pueden recubrir con el agente o recubrimiento antitrombótico, así como las superficies de las paredes de las aberturas. En otra realización, un stent se puede recubrir primero con un agente o recubrimiento antitrombótico y luego se pueden fabricar las aberturas. En esta realización, solo las superficies luminal y abluminal tendrían el agente o recubrimiento antitrombótico y no las paredes de las aberturas. En cada una de estas realizaciones, puede fijarse cualquier cantidad de agentes antitrombóticos a todos o partes de los stents. Además, se puede utilizar cualquier cantidad de técnicas conocidas para fijar el agente antitrombótico al stent, como el utilizado en productos vendidos bajo las marcas HEPACOAT y Bx Velocity por Cordis Corporation. Alternativamente, los stents pueden fabricarse con una textura superficial rugosa o tener una micro textura para mejorar la unión celular y la endotelización, independientemente o además del recubrimiento antitrombótico. Además, se puede depositar cualquier número de agentes terapéuticos en las aberturas y se pueden utilizar diferentes agentes en diferentes regiones del stent.

40 Como se describió anteriormente, es importante tener en cuenta que se puede utilizar cualquier cantidad de fármacos y/o agentes de acuerdo con la presente invención, incluidos: agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir, etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomomicina D), daunorrubicina, doxorubicina e idarubicina), antracilinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar sus células que no tienen la capacidad de sintetizar su capacidad para no tener la capacidad de sintetizar sus células propia asparagina); agentes antiplaquetarios tales como inhibidores G(GP)IIb/IIIa y antagonistas del receptor de vitronectina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametil-melamina y tiotepa), alquil sulfonatos-busulfán, nirtosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos – dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluoro-uracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina {cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógenos); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorio antisecretor (breveldin); antiinflamatorio: como los esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6-metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados de ácido salicílico, es decir, aspirina; derivados de para-aminofenol, es decir, acetaminofeno; ácidos acéticos de indol e indeno (indometacina, sulindac y etodalac), ácidos acéticos de heteroarilo (tolmetina, diclofenaco y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico, y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentratrazona), 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), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoetina; bloqueador del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligionucleótidos antisentido y combinaciones de los mismos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR e inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento.

5

Las Figuras 9A, 9B y 9C muestran una representación esquemática de una porción de un stent. Como se muestra en la Figura 9A, el stent 900 comprende una pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 902. En esta realización, la pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 902 se extiende a través de la pared del stent 900. En otras palabras, la pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 902 se extiende desde la superficie abluminal del stent 904 a la superficie abluminal del stent 906, en la que el grosor de la pared se define como la distancia entre las superficies luminal y abluminal. En otras realizaciones; sin embargo, las aberturas no necesitan extenderse a través de la pared del stent 900. Por ejemplo, las aberturas o depósitos pueden extenderse parcialmente desde las superficies luminal o abluminal o ambas. El stent 900 en la Figura 9A tiene superficies no tratadas 904 y 906 y aberturas vacías 902.

15

En la Figura 9B, al menos una superficie se ha recubierto con un agente terapéutico 908. El agente terapéutico comprende preferentemente un agente antitrombótico tal como heparina; sin embargo, se puede utilizar cualquier agente antitrombótico. El agente antitrombótico puede fijarse utilizando cualquier técnica como se describió brevemente anteriormente. En esta realización, tanto las superficies abluminales como las lumbinales tienen un agente antitrombótico fijado a las mismas. Además, como no hay nada en la pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 902 en esta unión, las paredes de las aberturas 902 también pueden tener algún agente antitrombótico fijado a las mismas. La cantidad de agente antitrombótico fijado a las paredes de las aberturas 910 depende de cómo se fije el agente. Por ejemplo, si el agente se adhiere mediante recubrimiento por inmersión, las paredes de las aberturas tendrán más agente adherido a ellas que si el agente se adhiere utilizando una técnica de recubrimiento por pulverización. En esta realización, todas las superficies expuestas tienen un recubrimiento antitrombótico sustancial fijado a la misma; sin embargo, en otras realizaciones, solo las superficies específicas pueden tener un antitrombótico fijado a las mismas. Por ejemplo, en una realización, solo la superficie en contacto con la sangre puede tratarse con el agente antitrombótico. En otra realización adicional, una o ambas superficies pueden estar recubiertas con el agente antitrombótico mientras que las paredes de las aberturas no lo están. Esto se puede lograr de varias maneras, incluyendo la obstrucción de las aberturas antes del recubrimiento o la creación de las aberturas después de que se haya fijado el agente antitrombótico.

20

25

30

La Figura 9C muestra un stent completo de acuerdo con esta realización. Como se muestra en esta figura, la pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 902 se han llenado con uno o más agentes terapéuticos para tratar enfermedades vasculares tales como reestenosis e inflamación o cualquier otra muerte como se describe en la presente memoria descriptiva. Cada abertura 902 puede llenarse con el mismo agente terapéutico o agentes diferentes como se describe en detalle anteriormente. Como se muestra en la figura, estos diferentes agentes 912, 914 y 916 se usan en un patrón particular; sin embargo, como se detalló anteriormente, cualquier combinación es posible, así como la utilización de un agente simple con diferentes concentraciones. Los fármacos, como la rapamicina, pueden depositarse en las aberturas 902 de cualquier manera adecuada. Las técnicas para depositar el agente incluyen los procedimientos de micro pipeteo y/o llenado de chorro de tinta. En una realización, el llenado del fármaco se puede hacer de modo que la matriz del fármaco y/o fármaco/polímero en la abertura esté por debajo del nivel de las superficies del stent para que no haya contacto con el tejido circundante. Alternativamente, las aberturas pueden llenarse de manera que el fármaco y/o la matriz de fármaco/polímero puedan entrar en contacto con el tejido circundante. Además, la dosis total de cada uno de los fármacos, si se utilizan múltiples fármacos, puede diseñarse con la máxima flexibilidad. Además, la tasa de liberación de cada uno de los fármacos puede controlarse individualmente. Por ejemplo, las aberturas cerca de los extremos pueden contener más fármacos para tratar la reestenosis del borde.

35

40

45

50

De acuerdo con esta realización, el orificio o las aberturas pueden configurarse no solo para la terapia farmacológica más eficaz, sino también para crear una separación física entre diferentes fármacos. Esta separación física puede ayudar a evitar que los agentes interactúen.

55

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la rapamicina incluye la rapamicina y todos los análogos, derivados y conjugados que se unen a FKBP12 y otras inmunofilinas y posee las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina, incluida la inhibición de TOR. Además, todos los fármacos y agentes descritos en la presente memoria y sus análogos, derivados y conjugados.

60

65

Como se describe en la presente memoria descriptiva, un stent que tiene orificios de paso, orificios, depósitos o aberturas en el mismo se puede recubrir con un agente y/o fármaco antitrombótico o una combinación de fármacos tales como los descritos en la presente memoria descriptiva, y las aberturas se llenan con uno o más agentes terapéuticos solos o en combinación con uno o más polímeros. Esencialmente, el stent puede fabricarse con las aberturas en el mismo y antes de la adición o deposición de agentes terapéuticos solos o en combinación con uno o más polímeros en las aberturas, puede fijarse un agente antitrombótico, con o sin un vehículo portador al stent o una porción del mismo. En la realización descrita, las superficies luminal y abluminal del stent, así como las

superficies de las paredes de las aberturas, se pueden recubrir con el agente antitrombótico. En esta realización, el agente antitrombótico comprende heparina o sus diversos derivados, tales como heparina de bajo peso molecular (LMWH), aunque puede utilizarse cualquier cantidad de agentes antitrombóticos adecuados. La heparina y/o LMWH tienen cargas negativas muy altas.

5 La superficie completa del stent descrito en la presente memoria, incluidas las superficies interiores de los orificios de paso o las aberturas que se convierten en depósitos para el agente terapéutico y/o los polímeros combinados, y el agente terapéutico recibe primero un recubrimiento de heparina unido covalentemente. El recubrimiento de heparina en sí está unido a la superficie metálica del stent por su propio imprimador que comprende capas alternas de poli(etilenimina), un polímero fuertemente catiónico conocido por la abreviatura PEI y sulfato de dextrano (un anión polimérico). La aplicación de este tipo de imprimador se describe en los documentos US-5213898, US-5049403, US-6461665 y US-6767405. Más específicamente, la heparina se une covalentemente al imprimador, incluidas las capas de sulfato de PEI-dextrano, que a su vez se une a la superficie del metal. Una vez que todas las superficies están cubiertas con la mezcla de heparina, cada uno de los orificios o depósitos se llena utilizando uno de los procesos descritos anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, se describen las composiciones y configuraciones de imprimación para mejorar la adhesión de una matriz de administración de fármacos, por ejemplo, el agente terapéutico y la combinación de polímeros, en una superficie recubierta de heparina de un dispositivo médico, por ejemplo, un stent. Las composiciones de imprimación son particularmente ventajosas cuando el recubrimiento de heparina está unido covalentemente a una superficie metálica o polimérica del dispositivo médico. El imprimador comprende preferentemente un componente de alto peso molecular o un componente de bajo peso molecular, y la matriz de administración de fármacos comprende un fármaco y/u otro agente beneficioso y un excipiente, preferentemente un excipiente polimérico. Además, el imprimador también puede comprender preferentemente un material que tiene una carga eléctrica opuesta y una densidad de carga similar a la de la capa subyacente, por ejemplo, heparina.

El concepto de un imprimador en la parte superior de una capa o recubrimiento de heparina para aumentar la unión de una superficie recubierta con heparina a cualquier otra matriz o recubrimiento es único, ya que usualmente la superficie de heparina se utiliza para conferir propiedades antitrombóticas y, por lo tanto, no estará cubierta en usos prácticos. Solo las superficies de la pared interior de los orificios o aberturas en el stent son las que sostienen los depósitos de fármaco-polímero que se cubrirán con el imprimador descrito en la presente memoria descriptiva, aumentando así la adhesión entre las dos capas y limitando la pérdida potencial de la matriz de fármaco-polímero sin afectar sustancialmente la superficie de heparina fuera de los depósitos. Es importante tener en cuenta que los imprimadores de bloqueo de heparina descritos en la presente memoria descriptiva son biocompatibles en sus usos originales previstos.

El imprimador descrito en la presente memoria descriptiva puede utilizarse con cualquier tipo de stent. En la realización aquí descrita, el imprimador se utiliza con el stent o stents mostrados en las Figuras 1 a 4.

40 De acuerdo con una realización, el imprimador comprende conjugados polímero-poli(etilenimina), por ejemplo, ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) y poli(etilenimina) PEI y/o PLGA-protamina. La poli(etilenimina) es un polímero fuertemente catiónico que se une a ciertas proteínas o polisacáridos cargados negativamente. Además de PEI, el otro material útil en este conjugado es la protamina. La protamina es un fármaco de proteína aprobado de bajo peso molecular que se utiliza como antídoto contra la heparina. Es una solución en agua poco densa. De esta manera, el imprimador puede interactuar simultánea y fuertemente con el recubrimiento de heparina y la matriz que contiene el fármaco, mejorando así la adhesión entre las dos sustancias. Debido a que la heparina es una especie poli(aniónica), se anticipa que una especie poli(catiónica) como la protamina se uniría bien a la heparina, pero sería suficientemente hidrófoba en las otras secciones de su estructura para permitir una buena unión del componente PLGA de la matriz polimérica del fármaco en el depósito.

Las reacciones de unión entre PLGA y PEI y PEI y heparina pueden ser reacciones de unión iónica o unión covalente. La Figura 10 ilustra un ejemplo de unión covalente entre PLGA y PEI. Más específicamente, la Figura 10 ilustra la reacción de conjugación entre PLGA con un grupo terminal de ácido carboxílico y PEI de bajo peso molecular. Alternativamente, el imprimador puede comprender una PEI de alto peso molecular o una PEI ramificada. Con referencia a la Figura 11, se ilustra la reacción de conjugación entre PLGA con un grupo terminal de ácido carboxílico y una PEI de alto peso molecular o ramificada. Como se ilustra, la reacción puede configurarse para una relación uno a uno o un conjugado de PLGA-PEI-PLGA para una relación 2:1 entre PLGA y PEI.

60 La tabla dada a continuación ilustra la efectividad de PEI como un imprimador para aumentar la adhesión del complejo de fármaco/polímero a las superficies recubiertas de heparina. Los stents de prueba se sumergen en un medio de prueba que comprende una solución salina tamponada con fosfato y albúmina de suero bovino que simula las condiciones fisiológicas de los fluidos. El complejo de fármaco/polímero comprende una rapamicina y PLGA.

65

ES 2 744 360 T3

		Porcentaje (%) de Depósitos Vacíos frente a Depósitos Iniciales Totales (después de la inmersión en PBS-BSA)												
		Inicial	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 30	Día 35	Día 42	Día 49	Día 60	Día 75	Día 90	
5	Stent recubierto con heparina													
10	Sin imprimación	Prom	0	--	0	0.3	3.1	--	3.7	4.1	4.8	4.8	5.1	5.3
		DesvEst	0	--	0	0.4	2.1	--	2.0	2.0	1.2	1.2	1.3	1.5
		RSD	n/a	--	n/a	124.9	68.3	--	56.0	48.5	25.3	25.3	25.1	28.4
15	Imprimado con 0,25% de PEI (lineal) en agua	Prom	0.0	0.0	--	--	--	0.0				0.0		
		DesvEst	0.0	0.0	--	--	--	0.0				0.0		
		RSD	n/a	n/a	--	--	--	n/a				n/a		
20	Imprimado con 0,5% de PEI (lineal) en agua	Prom	0	--	0	0	0	--	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
		DesvEst	0	--	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0
		RSD	n/a	--	n/a	n/a	n/a	--	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
25	Imprimado con 0,5% de PEI (lineal) en DMSO	Prom	0	--	0	0	0	--	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
		DesvEst	0	--	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0
		RSD	n/a	--	n/a	n/a	n/a	--	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
30	Imprimado con 0,5% de PEI (ramificado) en agua	Prom	0	--	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0
		DesvEst	0	--	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0
		RSD	n/a	--	n/a	n/a	n/a	--	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
35	Imprimado con 0,5% de PEI (ramificado) en DMSO	Prom	0	--	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0
		DesvEst	0	--	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0
		RSD	n/a	--	n/a	n/a	n/a	--	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
40	Imprimado con 0,75% de PEI (lineal) en agua	Prom	0.0	0.0	--	--	--	0.0				0.0		
		DesvEst	0.0	0.0	--	--	--	0.0				0.0		
		RSD	n/a	n/a	--	--	--	n/a				n/a		

En otra realización, el imprimador puede comprender cationes complejantes de bajo peso molecular a heparina, que incluyen cloruro de benzalconio y/o péptidos de arginina oligoméricos, o cationes complejantes de alto peso molecular, que incluyen polilisina, poli(arginina), protamina, poli(dimetilaminoetil) metacrilato o poli(dimetilaminoetil) acrilato.

El proceso para aumentar la adhesión del complejo farmacológico a la heparina puede incluir la aplicación del imprimador promotor de la adhesión seguido de una solución de relleno de polímero/fármaco o la aplicación del imprimador promotor de la adhesión seguido de PLGA terminado en carboxilo o una mezcla de PLGA regular y terminado en carboxilo y solución de llenado de PLGA/fármaco. El imprimador se aplicará a las paredes interiores recubiertas con heparina de los orificios o aberturas en el stent antes de que las aberturas se llenen con una matriz local de administración de fármacos. En otras palabras, en el stent de elución de fármaco terminado, el imprimador ocupará un espacio entre la superficie del recubrimiento de heparina y el cuerpo de la matriz de administración de fármacos y aumentará la adhesión entre el recubrimiento de heparina y la matriz de administración de fármaco. La

mejora de la adhesión se logra a través de múltiples factores, incluida la reducción de la osmolaridad/infiltración de agua del recubrimiento de heparina en uso después de la neutralización de la carga por un imprimador catiónico, la solubilidad acuosa reducida del complejo de heparina/imprimador catiónico en comparación con la superficie de la heparina sola, unión iónica, unión covalente y mejor adhesión física entre el imprimador y la matriz de polímero/fármaco debido a la tensión superficial y similares. El imprimador tendrá preferentemente una porción de su estructura molecular que está cargada positivamente para unirse al recubrimiento de heparina cargada negativamente, y una porción que es hidrófoba, hidrófila o equilibrada para unirse al componente polimérico de la matriz de administración de fármaco. Esta porción del imprimador variará dependiendo de la naturaleza de la matriz de administración de fármacos. Más específicamente, el imprimador está diseñado para mejorar la adhesión de la matriz de administración de fármacos a las aberturas recubiertas con heparina del stent, de modo que ninguna o sustancialmente ninguna de las aberturas o depósitos pierde su contenido cuando el stent entra en contacto con fluidos a base de agua, como como solución salina, sangre y/o líquido intercelular.

Aunque el imprimador ha sido descrito específicamente para aumentar la adhesión entre las paredes interiores recubiertas con heparina de un depósito de stent y la mezcla de fármaco/polímero que llena el depósito, puede ser útil para la fijación o unión de cualquier sustrato a una porción de una superficie recubierta con heparina. Por ejemplo, los dispositivos médicos de plástico que entran en contacto con la sangre a menudo están recubiertos con heparina para minimizar la trombosis en el dispositivo, pero puede desear adherirse más tarde a esa superficie. Se podría aplicar una mezcla de los imprimadores descritos en la presente memoria descriptiva en un solvente a un área seleccionada del dispositivo, el solvente se evaporó para proporcionar un área recubierta con imprimador en la superficie de heparina, y luego un nuevo subsistema podría unirse al área cubierta por el imprimador.

El material de imprimación se aplicará ventajosamente como una solución del imprimador polimérico en un solvente tal como dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona o mezclas de agua de los mismos y puede introducirse en los depósitos utilizando cualquiera de las técnicas de llenado descritas en la presente solicitud. Tal solución de imprimación podría secarse para proporcionar el recubrimiento de la capa de imprimación sobre la superficie recubierta con heparina. Preferentemente, la aplicación de la capa de imprimación requerirá solo una sola etapa de deposición en el proceso de llenado del stent. La selección de un solvente adecuado para la deposición de un imprimador catiónico se determina principalmente por su capacidad para disolver un imprimador y su compatibilidad con el aparato y el proceso de llenado descritos en la presente memoria descriptiva.

El primer recubrimiento comprende un agente antitrombótico adecuado. Por ejemplo, se puede usar un polisacárido como la heparina. El segundo recubrimiento comprende un conjugado polimérico que tiene segmentos catiónicos. Los ejemplos de cationes poliméricos incluyen péptidos de arginina oligoméricos, polilisina, poli(arginina), protamina, poli(dimetilaminoetil) poli(etilenimina). Los conjugados catiónicos poliméricos incluyen ácido poliláctico-co-glicólico como primer componente y el segundo componente comprende cualquiera de los cationes establecidos anteriormente. El agente terapéutico puede comprender un antirrestenótico, un antiinflamatorio, un antitrombótico, un antiproliferativo, un agente para minimizar el daño al tejido infartado o cualquier combinación de los mismos.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable que comprende:

5 un esqueleto intraluminal cilíndrico (10, 12) que comprende una pluralidad de puntales (18; 22) interconectados por bisagras dúctiles (20), y que se puede expandir desde un primer diámetro para su administración a un vaso hasta un segundo diámetro para expandir el vaso mediante deformación de las bisagras mientras los puntales permanecen sin deformar, teniendo el esqueleto intraluminal una superficie luminal y una superficie abluminal, definiendo la distancia entre la superficie luminal y la superficie abluminal el espesor de la pared del esqueleto intraluminal, el esqueleto intraluminal también tiene una pluralidad de aberturas (30; 902) en los puntales,

15 un primer recubrimiento (908) que comprende un agente antitrombótico que tiene una primera carga eléctrica que se fija a al menos una porción de al menos una superficie del esqueleto y a las superficies de las aberturas, y

20 un segundo recubrimiento que comprende un conjugado polimérico que tiene una segunda carga eléctrica fijada al primer recubrimiento solo en la pluralidad de aberturas, comprendiendo el conjugado polimérico un primer componente que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) y un segundo componente seleccionado del grupo que consiste en un péptido de arginina oligomérico, polilisina, poli(arginina), protamina, poli(dimetilaminoetil) metacrilato, poli(dimetilaminoetil acrilato) y poli(etilenimina), y siendo la segunda carga eléctrica la carga opuesta a la primera carga eléctrica,

25 **caracterizado porque** el dispositivo incluye una matriz de administración de fármacos (912, 914, 916) que incluye al menos un agente terapéutico y un excipiente polimérico, y que se deposita en al menos una de la pluralidad de aberturas, de modo que el segundo recubrimiento está configurado como una capa intermedia entre el primer recubrimiento y la matriz de administración de fármacos.

30 2. El dispositivo médico implantable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente antitrombótico comprende un polisacárido.

3. El dispositivo médico implantable de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el polisacárido comprende polisacáridos sulfatados.

35 4. El dispositivo médico implantable de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el polisacárido comprende heparina.

40 5. El dispositivo médico implantable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un antirrestenótico, un antiinflamatorio, un antitrombótico, un antiproliferativo y un cardioprotector para minimizar daño al tejido infartado.

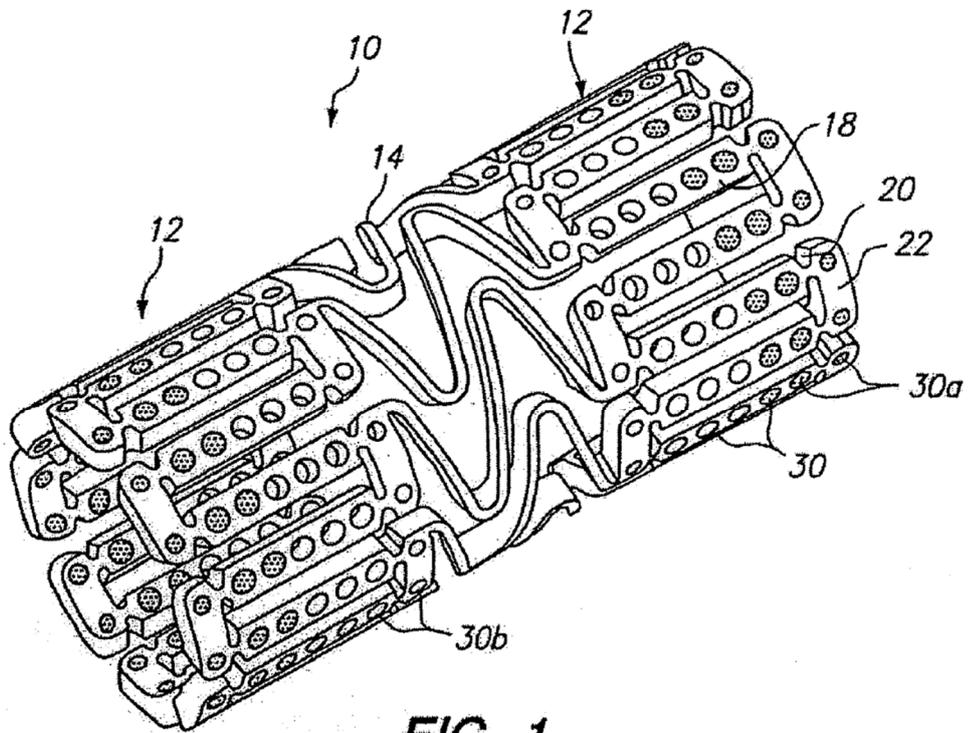
6. Un procedimiento para recubrir un esqueleto intraluminal (10, 12) que tiene una pluralidad de aberturas en el mismo, comprendiendo el procedimiento:

45 aplicar un recubrimiento de primera capa (908) que comprende un agente antitrombótico que tiene una primera carga eléctrica a al menos una porción de una superficie del esqueleto intraluminal y una superficie de la pluralidad de aberturas;

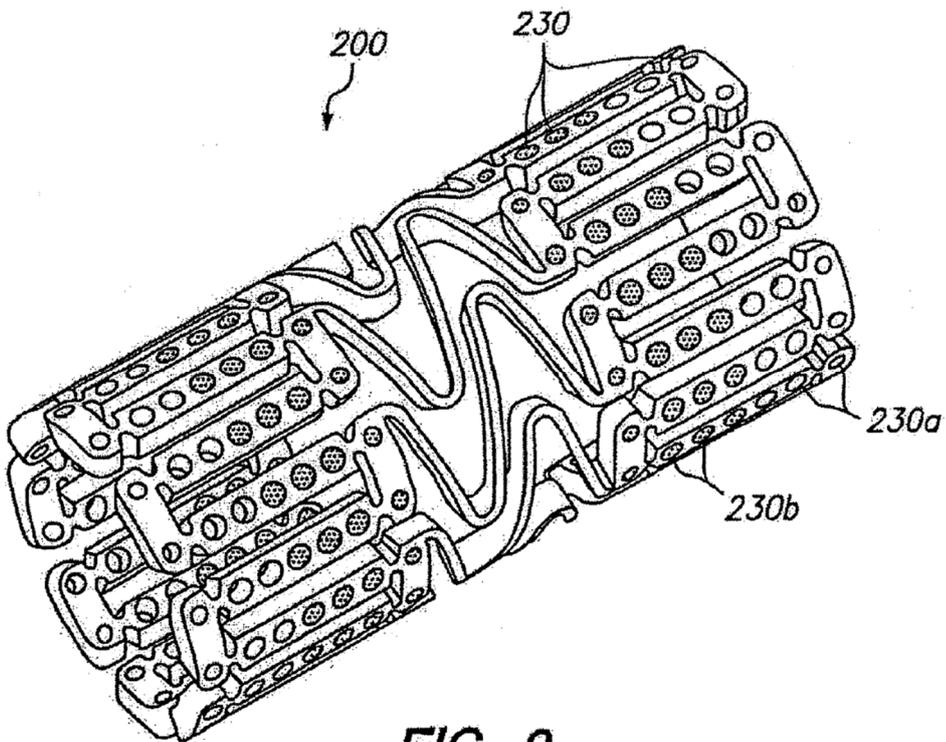
50 aplicar una segunda capa de recubrimiento que comprende un conjugado polimérico que tiene una segunda carga eléctrica al primer recubrimiento solo en la pluralidad de aberturas, comprendiendo el conjugado polimérico un primer componente que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) y un segundo componente seleccionado del grupo que consiste en un péptido de arginina oligomérico, polilisina, poli(arginina), protamina, poli(dimetilaminoetil) metacrilato, poli(dimetilaminoetil acrilato) y poli(etilenimina), y siendo la segunda carga eléctrica opuesta a la primera carga eléctrica; y

55 **caracterizado porque** el procedimiento comprende además la etapa de aplicar una matriz de administración de fármacos que incluye al menos un agente terapéutico y un excipiente polimérico dentro de al menos una de la pluralidad de aberturas para formar una configuración en capas de modo que la segunda capa de recubrimiento ocupe un espacio entre la primera capa de recubrimiento y la matriz de administración de fármacos depositada en al menos una de la pluralidad de aberturas.

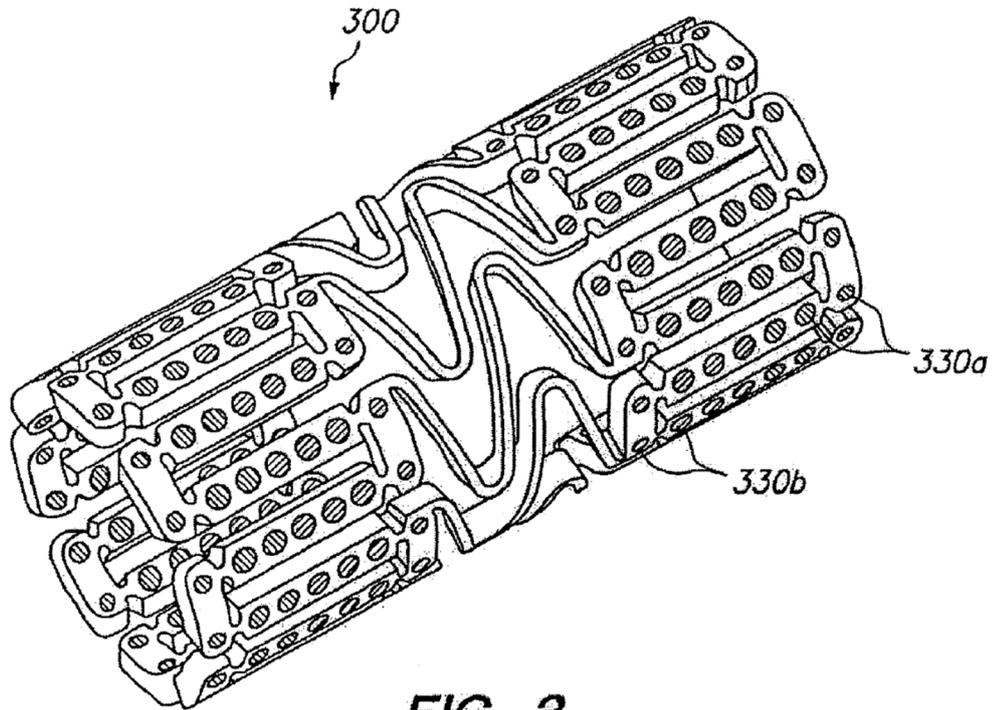
65



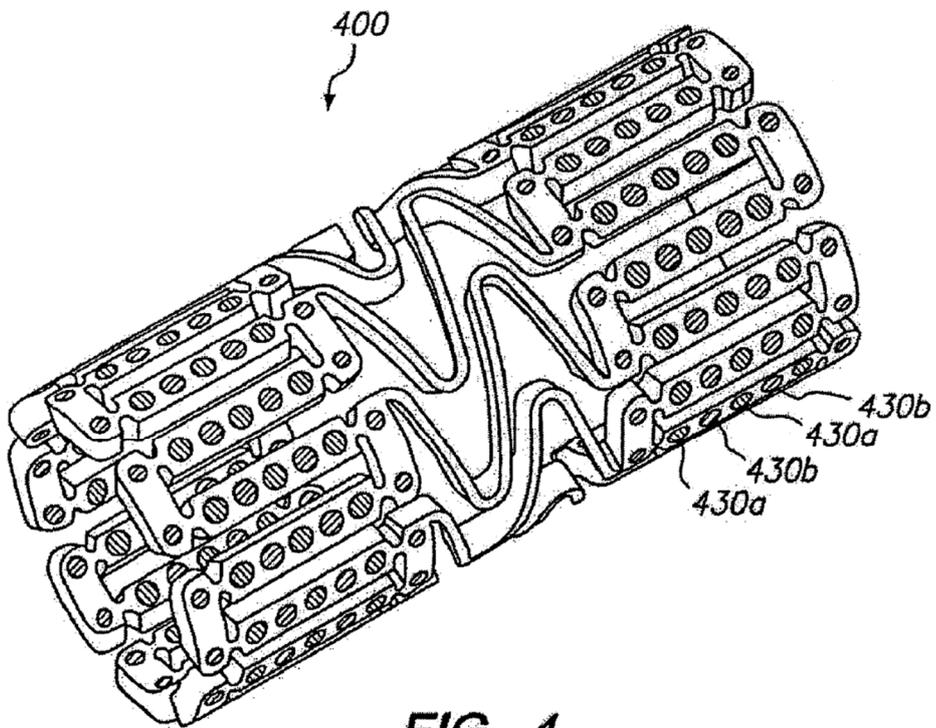
**FIG. 1**



**FIG. 2**

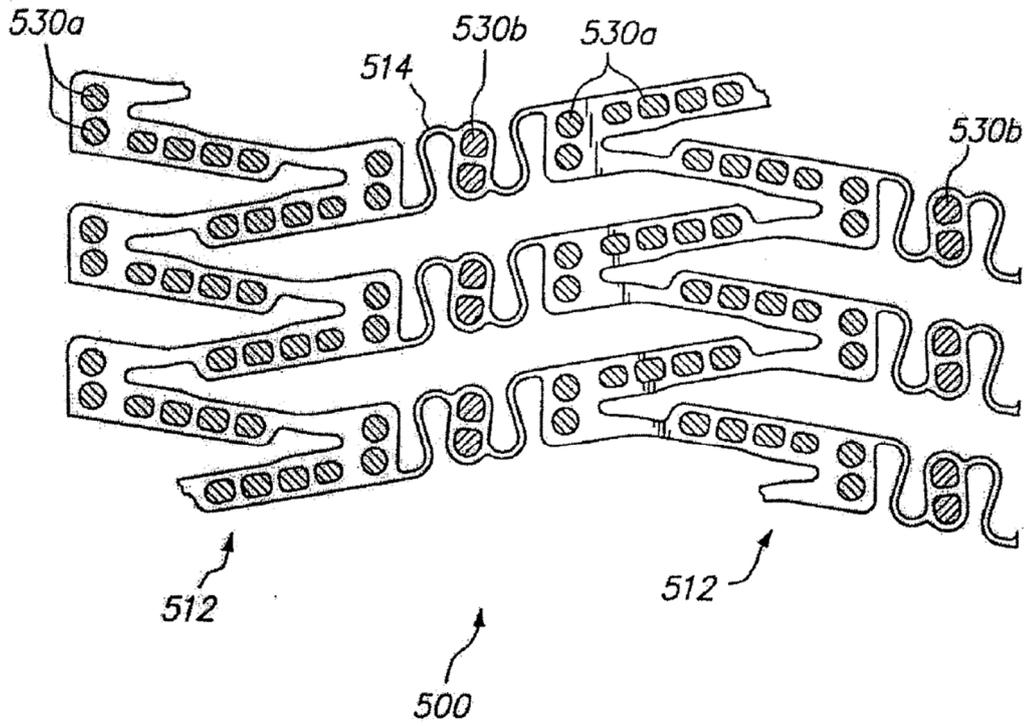


**FIG. 3**



**FIG. 4**

**FIG. 5**



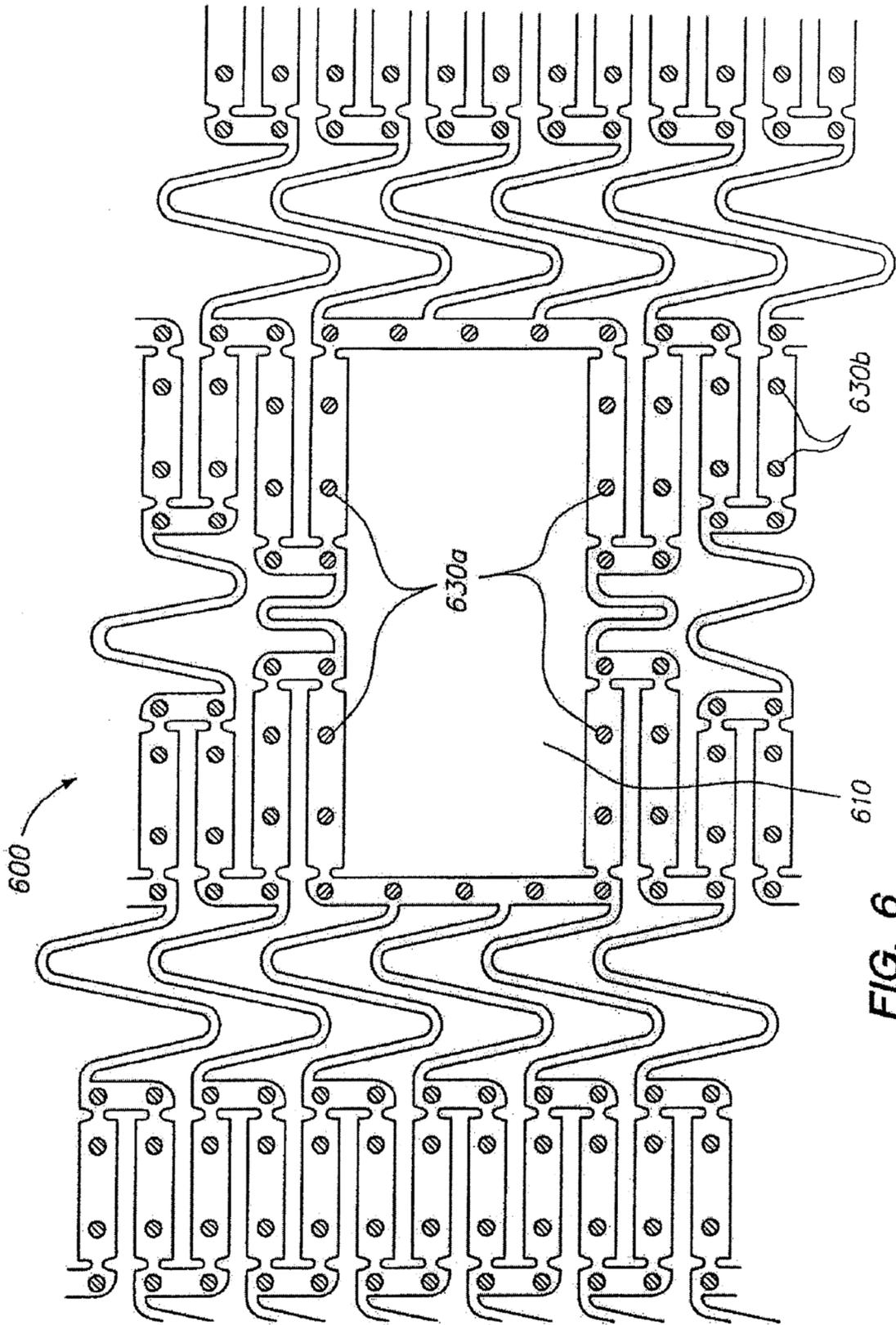
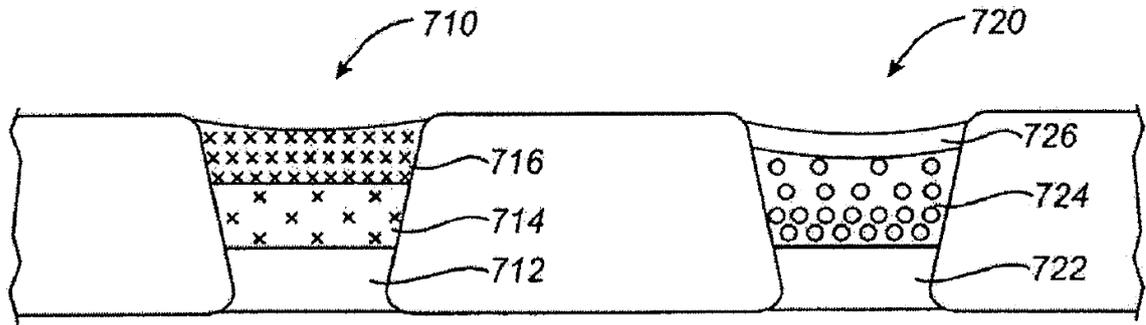
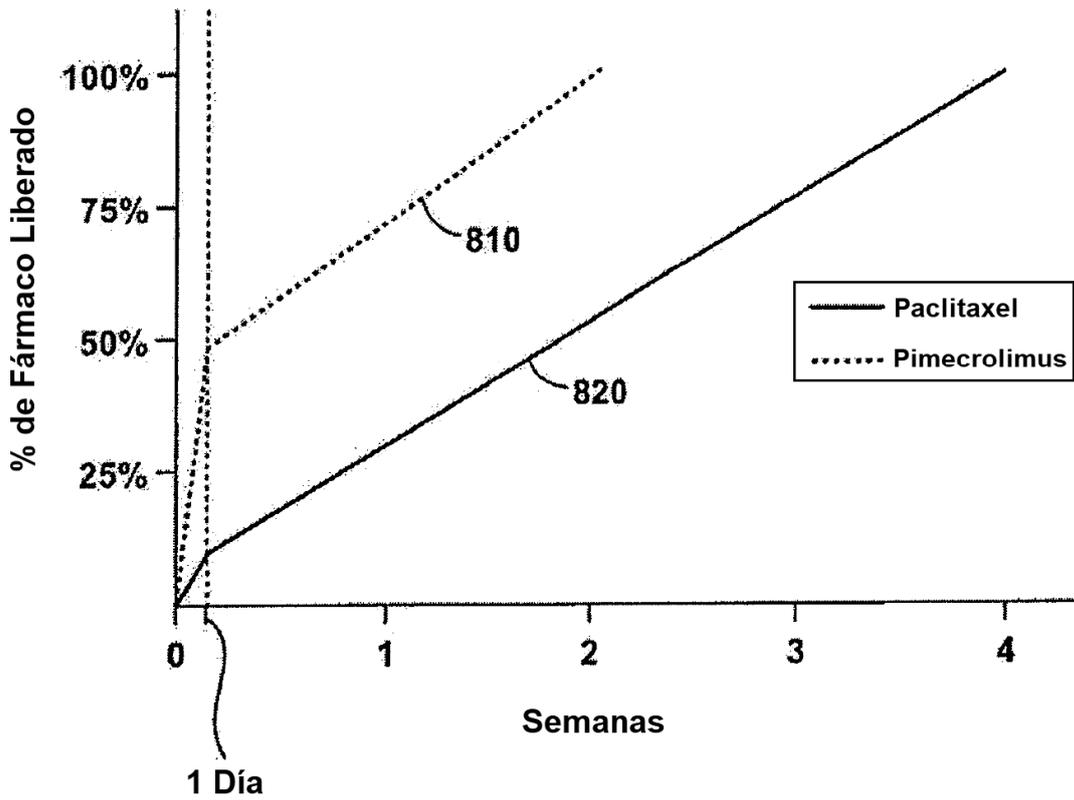


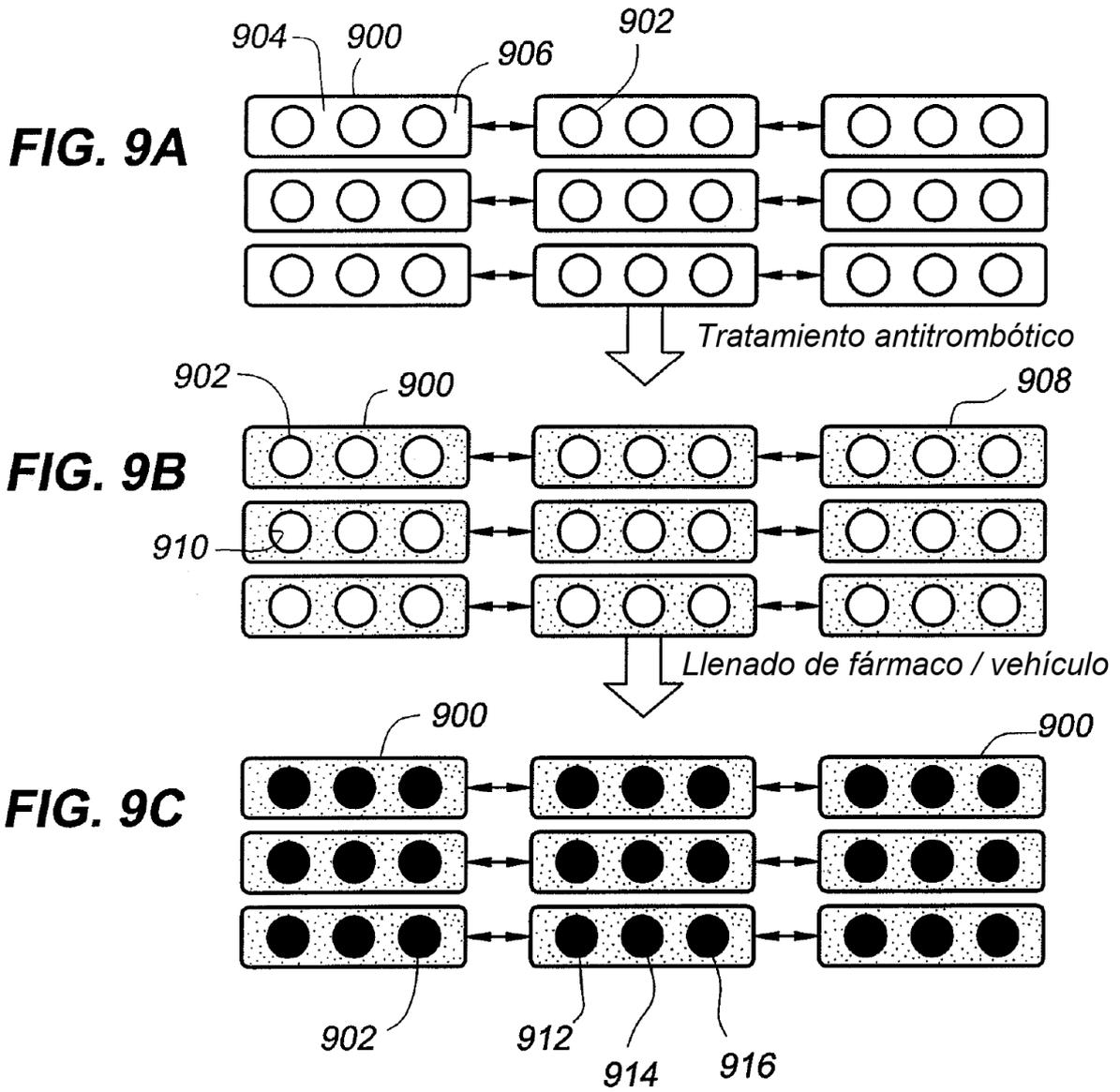
FIG. 6



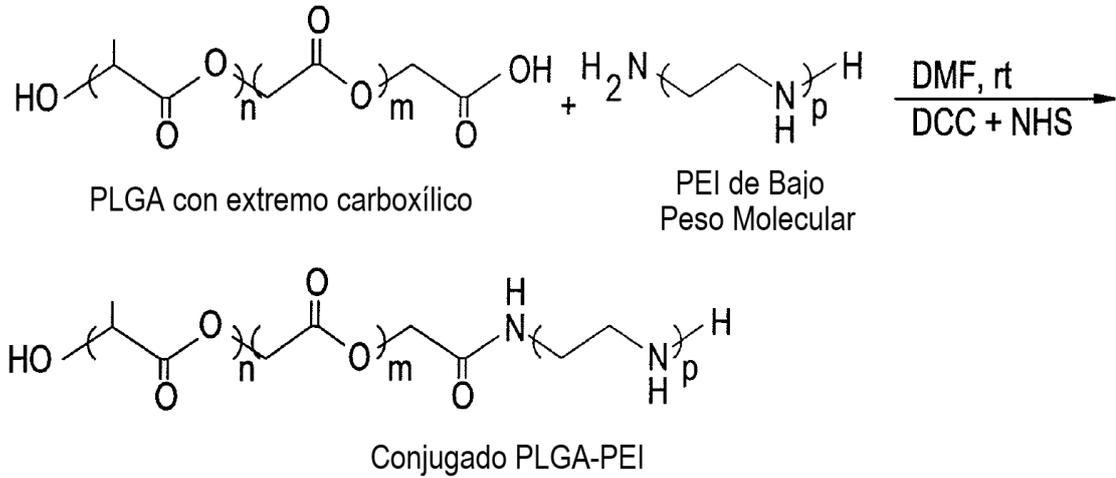
700 **FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 10**



**FIG. 11**

