



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 530**

51 Int. Cl.:
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04813290 .6**
86 Fecha de presentación : **07.12.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1694373**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Revestimientos biológicamente absorbibles para dispositivos implantables basados en amidas de poliéster y métodos para fabricar los mismos.**

30 Prioridad: **16.12.2003 US 738704**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Abbott Cardiovascular Systems, Inc.**
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, California 95054, US

72 Inventor/es: **Pacetti, Stephen, D. y**
Desnoyer, Jessica, R.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 297 530 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

Revestimientos biológicamente absorbibles para dispositivos implantables basados en amidas de poliéster y métodos para fabricar los mismos.

5

Antecedentes**1. Campo de la invención**

Esta invención se refiere a revestimientos para dispositivos de suministro de fármacos tales como stents vasculares que liberan fármacos y métodos para producir los mismos.

2. Descripción del estado de la técnica

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es un procedimiento para tratar enfermedades cardíacas. Un ensamblaje de catéter que tiene una porción de globo se introduce por vía percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente mediante la arteria braquial o femoral. El ensamblaje de catéter se hace avanzar a través de la vasculatura coronaria hasta que la porción del globo se sitúa a través de la lesión oclusiva. Una vez en posición a través de la lesión, el globo se hincha hasta un tamaño predeterminado para comprimir de forma radial la placa aterosclerótica de la lesión para remodelar la pared del lumen. Después se deshinchas el globo hasta un perfil más pequeño para permitir retirar el catéter de la vasculatura del paciente.

Un problema asociado con el procedimiento anterior incluye la formación de flap intimal o desgarros del revestimiento arterial que pueden plegarse y ocluir el conducto después de que se deshinchas el balón. Además pueden desarrollarse trombosis y reestenosis de la arteria varios meses después del procedimiento, lo que puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una operación quirúrgica de by-pass. Para reducir la oclusión parcial o total de la arteria mediante el pliegue del revestimiento arterial y para reducir las posibilidades de desarrollo de trombosis y reestenosis, se implanta un stent en el lumen para mantener la patencia vascular.

Los stents se usan no solamente como una intervención mecánica sino también como un vehículo para proporcionar terapia farmacológica. Como intervención mecánica, los stents actúan como armazones, para mantener abiertos de forma física y, si se desea, para expandir la pared del pasaje. Típicamente, los stents pueden comprimirse de modo que pueden insertarse a través de vasos sanguíneos pequeños mediante catéteres y después expandirse hasta un diámetro mayor una vez que están en la ubicación deseada. Los ejemplos en la bibliografía de patentes que describen stents que se han aplicado en procedimientos de ACTP incluyen los stents ilustrados en la patente de Estados Unidos N°. 4.733.655 expedida a Palmaz, patente de Estados Unidos N°. 4.800.882 expedida a Gianturco, y patente de Estados Unidos N°. 4.886.062 expedida a Wiktor.

Puede conseguirse terapia farmacológica introduciendo medicamentos en los stents. Los stents con medicamentos posibilitan la administración local de una sustancia terapéutica en el sitio deseado. Para proporcionar una concentración eficaz al sitio tratado, la administración sistémica de dicho medicamento produce a menudo efectos secundarios tóxicos o adversos para el paciente. El suministro local es un método de tratamiento preferido debido a que se administran niveles totales más pequeños de medicamento en comparación con las dosificaciones sistémicas, pero que se concentran en un sitio específico. Por lo tanto el suministro local produce menos efectos secundarios y consigue resultados más favorables. Un método propuesto para introducir medicamentos en stents implica el uso de un vehículo polimérico extendido sobre la superficie de un stent. Una solución que incluye disolvente, un polímero disuelto en el disolvente y una sustancia terapéutica dispersada en la mezcla se aplica sobre el stent. Se permite que el disolvente se evapore, dejando sobre la superficie del stent un revestimiento del polímero y la sustancia terapéutica impregnada en el polímero.

Las amidas de poliéster como se describen en la patente de Estados Unidos N°. 6.503.538 de Chu *et al.*, son una categoría de polímeros muy adecuados para los revestimientos de stent. Las amidas de poliéster son muy biocompatibles y son una matriz eficaz para el suministro de fármacos. Sin embargo, pueden realizarse mejoras a las propiedades de las amidas de poliéster. Por ejemplo, las amidas de poliéster descritas por Chu *et al.*, son demasiado blandas y pegajosas lo que produce que estas amidas de poliéster se adhieran a la superficie del globo. Además, las amidas de poliéster descritas por Chu *et al.*, tienden a fluir durante la esterilización con óxido de etileno (ETO). Por consiguiente, existe la necesidad de poseer amidas de poliéster que incluyan unidades obtenidas de monómeros idénticos o similares a los de la patente de Estados Unidos N°. 6.503.538 con dureza mejorada, una capacidad aumentada para adherirse a las superficies del globo y un mayor grado de resistencia al arrastre durante un proceso de esterilización con ETO.

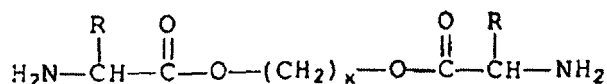
60

Resumen

Se proporciona un artículo médico que comprende un sustrato implantable que tiene un revestimiento, incluyendo el revestimiento el producto polimérico de la reacción entre una diol-diamina y un ácido dicarboxílico en el que la diol-diamina comprende una estructura de

65

ES 2 297 530 T3

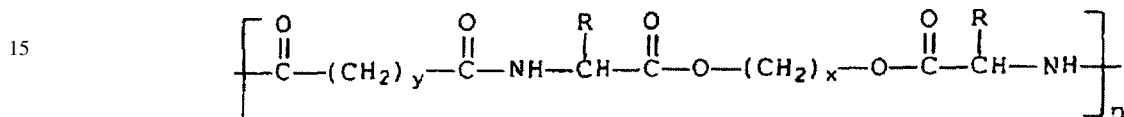


5 en la que:

R es hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida, o etilen amida, y

10 x es un número entero entre 2 y 16.

en el que el producto polimérico comprende una estructura de



20 en la que:

R es hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida, o etilen amida, y

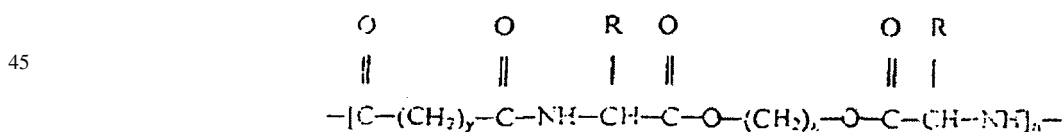
25 x es un número entero entre 2 y 16

y es un número entero entre 0 y 16, y

n es un número entero entre 35 y 1.100.

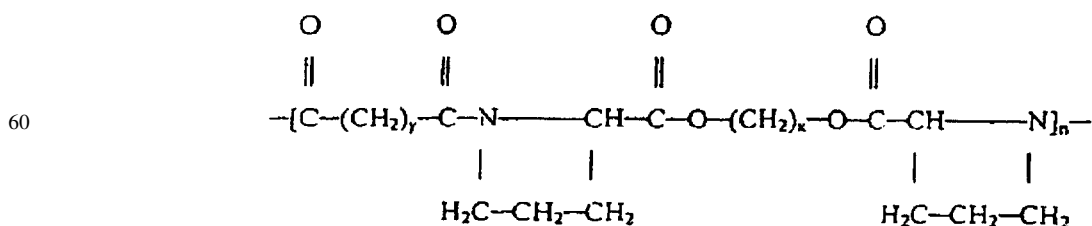
30 La diol-diamina, puede ser un producto de condensación de un aminoácido y un diol. Los ejemplos de aminoácidos que pueden usarse para preparar la diol-diamina, incluyen glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, fenilalanina, metionina, asparagina, glutamina, prolina y mezclas de los mismos. Los ejemplos de dioles que pueden usarse para fabricar la diol-diamina incluyen etilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,7-heptanodiol, 1,8-octanodiol, 1,9-nonanodiol, 1,10-decanodiol, 1,11-undecanodiol y 1,12-dodecanodiol y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos que pueden usarse para reaccionar con la diol-diamina, incluyen ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido undecanodioico, ácido dodecanodioico, ácido tetradecanodioico, ácido pentadecanodioico, ácido tápsico y mezclas de los mismos.

40 Se proporciona un artículo médico que comprende un sustrato implantable que tiene un revestimiento, el revestimiento incluye un copolímero de condensación que tiene la fórmula



50 en la que R se selecciona entre un grupo constituido por hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida y etilen amida; x es un número entero que tiene un valor entre 2 y 16; y es un número entero que tiene un valor entre 0 y 16; y n es un número entero que tiene un valor entre 35 y 1.100.

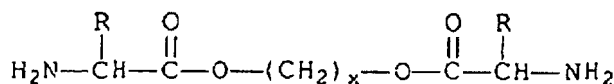
55 Se proporciona un artículo médico que comprende un sustrato implantable que tiene un revestimiento, el revestimiento incluye un copolímero de condensación que tiene una fórmula



65 en la que x es un número entero que tiene un valor entre 2 y 16; y es un número entero que tiene un valor entre 0 y 16; y n es un número entero que tiene un valor entre 35 y 1.100.

ES 2 297 530 T3

Se proporciona un método para fabricar un artículo médico, el método incluye sintetizar un copolímero de condensación y formar un revestimiento que comprende el copolímero sobre al menos una porción de un sustrato implantable, siendo la síntesis del copolímero la reacción de una diol-diamina con un ácido dicarboxílico, en la que la diol-diamina comprende una estructura de

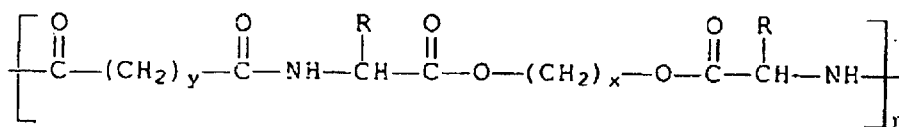


en la que:

R es hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida, o etilen amida, y

x es un número entero entre 2 y 16;

en el que el producto polimérico comprende una estructura de



en la que:

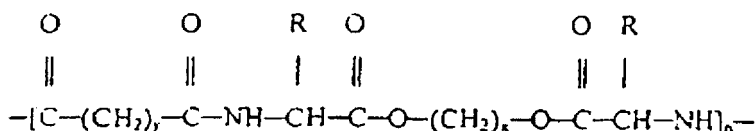
R es hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida, o etilen amida,

x es un número entero entre 2 y 16

y es un número entero entre 0 y 16, y

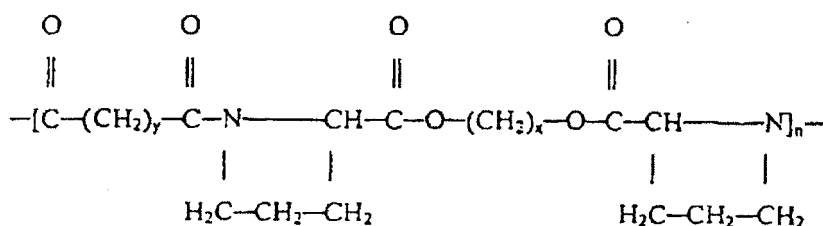
n es un número entero entre 35 y 1.100.

Se proporciona un método para fabricar un artículo médico, el método incluye sintetizar un copolímero de condensación y formar un revestimiento que comprende el copolímero sobre al menos una porción de un sustrato implantable, en el que el copolímero de condensación tiene una fórmula



en la que R se selecciona entre un grupo constituido por hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida, y etilen amida; x es un número entero que tiene un valor entre 2 y 16; y es un número entero que tiene un valor entre 0 y 16; y n es un número entero que tiene un valor entre 35 y 1.100.

Se proporciona un método para fabricar un artículo médico, el método incluye sintetizar un copolímero de condensación y formar un revestimiento que comprende el copolímero sobre al menos una porción de un sustrato implantable, en el que el copolímero de condensación tiene una fórmula



en la que x es un número entero que tiene un valor entre 2 y 16; y es un número entero que tiene un valor entre 0 y 16; y n es un número entero que tiene un valor entre 35 y 1.100.

Descripción detallada*1. Términos y Definiciones*

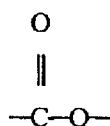
5 Se aplica las siguientes definiciones:

La expresión revestimientos y/o polímeros “biológicamente absorbibles” se define como revestimientos y/o polímeros que pueden degradarse, disolverse y/o erosionarse completamente cuando se exponen a fluidos corporales tales como la sangre y se reabsorben, absorben y/o eliminan gradualmente por el cuerpo. El proceso de disolución y eventual absorción y eliminación del revestimiento y/o polímero puede provocarse, por ejemplo, mediante hidrólisis, acción enzimática, oxidación, fagocitosis, procesos metabólicos, erosión de masa o de superficie o similares.

10 Cuando se hace referencia a revestimientos y/o polímeros de stent “biológicamente absorbibles” que forman dichos revestimientos del stent, se entiende que después de que el proceso de degradación, disolución, erosión, absorción y/o reabsorción se ha completado, no quedará ningún revestimiento sobre el stent.

La expresión “amida de poliéster” o “PEA” se define como un polímero que tiene al menos un enlace éster (I) y al menos un enlace amida (II):

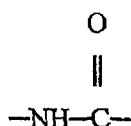
20



(I)

25

30



(II)

35 La expresión “copolímero de condensación” se define como un copolímero que es un producto de un proceso de policondensación de dos monómeros. “Policondensación” se define de acuerdo con la definición usada por la IUPAC (la “International Union for Pure and Applied Chemistry”. La IUPAC define la “policondensación” como un proceso de polimerización en el que el crecimiento de las cadenas poliméricas se realiza mediante reacciones de condensación entre moléculas de todos los grados de polimerización (Definición 3.7).

40 *2. Realizaciones de la invención*

Un revestimiento para un dispositivo médico implantable, tal como un stent, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención, puede ser una estructura multicapa que puede incluir cualquiera de las siguientes cuatro capas o cualquier combinación de las mismas:

45

(a) una capa inicial;

(b) una capa de fármaco-polímero (también denominada “depósito” o “capa de depósito”), que comprende un copolímero de condensación y un fármaco o como alternativa una capa de fármaco sin polímero;

50

(c) una capa de revestimiento superior; y/o

(d) una capa de revestimiento final.

55 Cualquiera de las capas del revestimiento del stent puede formarse sobre el stent, disolviendo el copolímero de condensación o una mezcla de copolímeros de condensación en un disolvente o una mezcla de disolventes y aplicando la solución de copolímeros resultantes sobre el stent pulverizándola o sumergiendo el stent en la solución. Después de que se ha aplicado la solución sobre el stent, el revestimiento se seca permitiendo que se evapore el disolvente. El proceso de secado puede acelerarse si el secado se realiza a una temperatura elevada.

60

Para incorporar un fármaco en la capa de depósito, el fármaco puede combinarse con la solución de copolímero que se aplica sobre el stent como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, para fabricar un depósito sin polímero, el fármaco puede disolverse en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada y la solución de fármaco resultante puede aplicarse sobre el stent mediante pulverización o sumergiendo el stent en la solución de fármaco.

65

En lugar de introducir el fármaco como una solución, el fármaco puede introducirse como un sistema coloidal, tal como una suspensión en una fase disolvente apropiada. Para preparar la suspensión, el fármaco puede dispersarse en la fase disolvente usando técnicas convencionales que se usan en química coloidal. Dependiendo de diversos factores,

ES 2 297 530 T3

Los reactivos descritos mediante la fórmula (III) son diol-diaminas que pueden sintetizarse mediante la condensación de un aminoácido y un diol. La síntesis puede realizarse en las condiciones que favorecen la esterificación del aminoácido mediante el grupo carboxilo del aminoácido. La reacción puede realizarse en condiciones de deshidratación que incluyen un entorno anhidro y una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 50°C. La reacción puede catalizarse mediante un ácido o base fuerte, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico. Las condiciones anhidras pueden obtenerse mediante la retirada del agua mediante destilación azeotrópica del disolvente de la reacción, por ejemplo, tolueno o benceno.

El diol que puede usarse para preparar las diol-diaminas que tienen la fórmula (III) tiene la fórmula $\text{OH}-(\text{CH}_2)_x-\text{OH}$, donde x se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dioles que pueden usarse incluyen etilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,7-heptanodiol, 1,8-octanodiol, 1,9-nonanodiol, 1,10-decanodiol, 1,11-undecanodiol y 1,12-dodecanodiol o mezclas de los mismos.

El aminoácido que puede usarse para preparar diol-diaminas que tienen la fórmula (III) tienen la fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}-\text{COOH}$, en la que R se ha definido anteriormente. Algunos aminoácidos que pueden usarse se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

Nº	R	Aminoácido ($\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}-\text{COOH}$)	
		Fórmula	Nombre
1	H	$\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}-\text{COOH}$	glicina (ácido aminoetanoico)
2	CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	alanina (ácido 2-aminopropanoico)
3	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	valina (ácido 2-amino-3-metil butírico)
4	$\text{sec-C}_4\text{H}_9$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	isoleucina (ácido 2-amino-3-metil pentanoico)
5	$i\text{-C}_4\text{H}_9$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	leucina (ácido 2-amino-4-metil pentanoico)
6	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	fenilalanina (ácido 2-amino-3-fenilpropanoico)
7	$(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	metionina (ácido α -amino- γ -mercaptobutírico)
8	$\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	asparagina (ácido 2,4-diamino-4-oxobutanoico)
9	$(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}_2$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	glutamina (ácido 2,5-diamino-4-oxopentanoico)

Además de los aminoácidos que se presentan en la Tabla 2, pueden usarse como alternativa otros aminoácidos por ejemplo, prolina (ácido 2-pirrolidín carboxílico).

Puede usarse un aminoácido o dos aminoácidos diferentes para sintetizar diol-diaminas que tienen la fórmula (III). Si se usa un aminoácido, pueden usarse dos equivalentes molares del aminoácido por un equivalente molar de un diol descrito anteriormente. Si se usan dos aminoácidos diferentes pueden usarse un equivalente molar del primer aminoácido y un equivalente molar del segundo aminoácido por un equivalente molar de un diol.

B. Reactivos del Grupo B - Ácidos Dicarboxílicos

Los reactivos del grupo B que comprenden ácidos dicarboxílicos que pueden usarse para sintetizar los copolímeros de condensación biológicamente absorbibles de acuerdo con las realizaciones de la presente invención son compuestos químicos que tienen una fórmula general (IV):



en la que y puede ser un número entero entre 0 y 16. Algunos ejemplos de ácidos dicarboxílicos descritos por la fórmula (IV) que pueden usarse se resumen en la Tabla 2. Las mezclas de los ácidos carboxílicos presentes en la Tabla 2 también pueden usarse, si se desea.

TABLA 2

Nº	y	Ácido Dicarboxílico (HOOC-(CH ₂) _y -COOH)	
		Fórmula	Nombre
1	0	HOOC-COOH	ácido oxálico (etanodioico)
2	1	HOOC-CH ₂ -COOH	malónico (propanodioico)
3	2	HOOC-(CH ₂) ₂ -COOH	ácido succínico (butanodioico)
4	3	HOOC-(CH ₂) ₃ -COOH	ácido glutárico (pentanodioico)
5	4	HOOC-(CH ₂) ₄ -COOH	ácido adípico (hexanodioico)
6	5	HOOC-(CH ₂) ₅ -COOH	ácido pimélico (heptanodioico)
7	6	HOOC-(CH ₂) ₆ -COOH	ácido subérico (octanodioico)
8	7	HOOC-(CH ₂) ₇ -COOH	ácido azelaico (nonanodioico)
9	8	HOOC-(CH ₂) ₈ -COOH	ácido sebácico (decanodioico)
10	9	HOOC-(CH ₂) ₉ -COOH	ácido nonano-1,9-dicarboxílico (undecanodioico)
11	10	HOOC-(CH ₂) ₁₀ -COOH	ácido decano-1,10-dicarboxílico (dodecanodioico)
12	11	HOOC-(CH ₂) ₁₁ -COOH	ácido brasílico (tridecanodioico)
13	12	HOOC-(CH ₂) ₁₂ -COOH	ácido dodecano-1,12-dicarboxílico (tetradecanodioico)
14	13	HOOC-(CH ₂) ₁₃ -COOH	ácido tridecano-1,13-dicarboxílico (pentanodecanodioico)
15	14	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -COOH	ácido tápsico (hexanodecanodioico)

Como se ha mencionado anteriormente, para sintetizar las PEA, al menos un reactivo del grupo A puede hacerse reaccionar con al menos un reactivo del grupo B. Del acoplamiento de las diol-diaminas directamente con los ácidos dicarboxílicos puede realizarse usando ácidos o catálisis en condiciones de deshidratación. Para realizar el proceso de acoplamiento con menos reacciones secundarias, el ácido dicarboxílico puede activarse previamente con una carbodiimida, tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). Como alternativa, en lugar de un ácido dicarboxílico, puede usarse un derivado del mismo, tal como cloruro diácido, bromuro diácido, o derivado de p-nitrofenol.

ES 2 297 530 T3

almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretano, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutireno y copolímeros de etileno-alfaolefina, polímeros de haluro de vinilo y copolímeros (tales como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (tales como polivinil metil éter), cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, polivinilcetonas, compuestos aromáticos de polivinilo (tales como poliestireno), éteres de polivinilo (tales como acetato de polivinilo), copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, por ejemplo, poli(etileno-co-alcohol vinílico) (EVAL), copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; poliamidas (tales como Nylon 66 y policarprolactama), resinas alkyd, policarbonato, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, resinas epoxi, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, celulosa acetato butirato, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa.

Los ejemplos representativos de algunos disolventes adecuados para preparar los revestimientos del stent, incluyen DMAC, DMF, THF, etanol absoluto al 100%, ciclohexanona, xileno, tolueno, acetona, *i*-propanol, metil etil cetona, propilenglicol monometil éter, metil butil cetona, acetato de etilo, acetato de *n*-butilo y dioxano. También pueden usarse algunas mezclas de disolventes. Los ejemplos representativos de las mezclas incluyen:

- (1) DMCA y metanol (por ejemplo a 50:50 en masa de la mezcla);
- (2) agua, *i*-propanol y DMAC (por ejemplo una mezcla 10:2:87 en masa);
- (3) *i*-propanol y DMAC (por ejemplo mezclas 80:20, 50:50 ó 20:80 en masa);
- (4) acetona y ciclohexanona (por ejemplo mezclas 80:20, 50:50 ó 20:80 en masa);
- (5) acetona y xileno (por ejemplo una mezcla 50:50 en masa);
- (6) acetona, FLUX REMOVER AMS y xileno (por ejemplo una mezcla 10:50:40 en masa); y
- (7) 1,1,2-tricloroetano y cloroformo (por ejemplo, una mezcla 80:20 en masa).

FLUX REMOVER AMS es el nombre comercial de un disolvente fabricado por Teach Spray, Inc., de Amarillo, Texas que comprende aproximadamente el 93,7% de una mezcla de 3,3-dicloro-1,1,1,2,2-pentafluoropropano y 1,3-dicloro-1,1,2,2,3-pentafluoropropano y el resto de metanol, con cantidades mínimas de nitrometano. Los especialistas en la técnica seleccionarán el disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para disolver un polímero particular.

La sustancia terapéutica que puede usarse en la capa de depósito puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico para un paciente. La sustancia terapéutica puede incluir pequeñas sustancias moleculares, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y similares. La sustancia terapéutica puede diseñarse, por ejemplo, para inhibir la actividad de las células del músculo liso vascular. Puede dirigirse a la inhibición de la migración y/o proliferación anormal o inapropiada de las células del músculo liso o para inhibir la reestenosis.

Los ejemplos de sustancias terapéuticas que pueden usarse incluyen sustancias antiproliferativas tales como actinomicina D o derivados y análogos de las mismas (fabricada por Sigma-Aldrich de Milwaukee, Wisconsin o COSMEGEN disponible de Merck). Los sinónimos de actinomicina D, incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁. El agente activo también puede estar dentro del género de las sustancias anti-neoplásicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticas, antialérgicas y antioxidantes. Los ejemplos de dichos antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen paclitaxel (por ejemplo TAXOL[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxel (por ejemplo Taxotere[®], de Aventis S.A., Frankfurt, Alemania), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorrubicina (por ejemplo Adriamycin[®] de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.) y mitomicina (por ejemplo Mutamycin[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Los ejemplos de dichos antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombina incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-fe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiramidol, anticuerpo antagonista del receptor de membrana de las plaquetas glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante e inhibidores de trombina tales como ANGIOMAX (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.). Los ejemplos de dichos agentes citoestáticos o antiproliferativos incluyen angiopectina, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, tales como captopril (por ejemplo Capoten[®] y Capozide[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.) cilazapril o lisinopril (por ejemplo Prinivil[®] y Prinzide[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ); bloqueantes de los canales de calcio (tales como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un fármaco que rebaja el colesterol o análogos comercials Mevacor[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tales los específicos para los receptores del factor de crecimiento obtenido de plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueantes de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF) y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es permirrolast potásico. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen interferón alfa, células epiteliales manipuladas genéticamente, tacrolimus, dexametasona y rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de los mismos, tales como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocido con la marca comercial de EVEROLIMUS disponible de Novartis) 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina.

Los revestimientos y métodos de la presente invención se han descrito con referencia a un stent tal como un globo expansible o un stent auto-expansible. Sin embargo, el uso del revestimiento no se limita a stent y el revestimiento también puede usarse con diversos dispositivos médicos diferentes. Los ejemplos del dispositivo médico implantable, que pueden usarse junto las realizaciones de esta invención, incluyen stents/injertos, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), válvulas cardiacas artificiales, shunts de fluido cerebroespinal, electrodos de marcapasos, shunts del eje coronario y derivaciones endocardiacas (por ejemplo FINELINE y ENDOTAK, disponibles de Guidant Corporation). La estructura subyacente del dispositivo puede tener virtualmente cualquier diseño. El dispositivo puede estar hecho de un material metálico o de una aleación, tal como, aunque sin limitación, aleaciones de cobalto-cromo (por ejemplo ELGILOY), acero inoxidable (316L), "MP35N", "MNP20N", ELASTINITE (Nitinol), tántalo, aleaciones basadas en tántalo, aleación de níquel-titanio, platino, aleaciones basadas en platino tales como por ejemplo aleación de platino-iridio, iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones basadas en titanio, aleaciones basadas en circonio o combinaciones de los mismos. Los dispositivos preparados a partir de polímeros bioabsorbibles o bioestables también pueden usarse con las realizaciones de la presente invención. En algunas realizaciones, el dispositivo, por ejemplo el stent, puede prepararse a partir de los copolímeros de la invención.

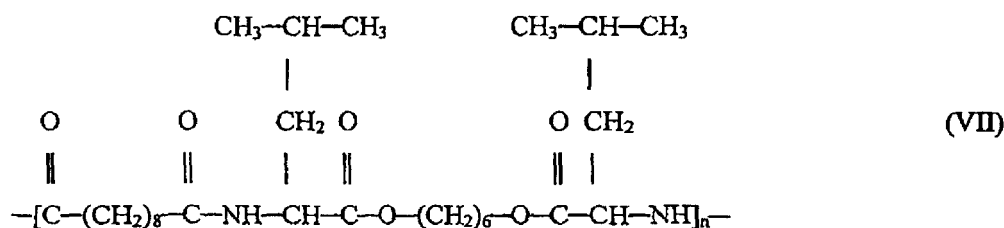
"MP35N" y "MP20N" son marcas comerciales de aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles de Standar Press Steel Co. de Jenkintown, Pensilvania. "MP35N" está constituida por el 35% de cobalto, el 35% de níquel, el 20% de cromo y el 10% de molibdeno. "MP20N" está constituida por el 50% de cobalto, el 20% de níquel, el 20% de cromo y el 10% de molibdeno.

3. Ejemplos

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar realizaciones adicionales de la presente invención.

Ejemplo 1

Un copolímero, co-poli-{N,N'-sebacoil-bis-(L-Leucin)-1,6-hexilen diéster}, que tiene la fórmula (VII) puede sintetizarse y usarse para poner en práctica la invención:



en la que n puede estar entre 85 y 95, por ejemplo 90.

Para sintetizar el copolímero (VII) puede hacerse reaccionar una diol-diamina de la familia que tiene la fórmula (III) con un ácido dicarboxílico de la familia que tiene la fórmula (IV).

La sustancia de diol-diamina puede ser la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de bis-(L-leucin)-1,6-hexilen diéster y puede sintetizarse mediante la condensación de L-leucina con 1,6-hexanodiol usando un catalizador de ácido *p*-toluenosulfónico.

La sustancia de ácido dicarboxílico puede ser el derivado de di-*p*-nitrofenilo del ácido sebácico y puede sintetizarse mediante la condensación de *p*-nitrofenol con cloruro de sebacoilo. Las condiciones para la síntesis de la diol-diamina y del ácido dicarboxílico pueden determinarse por los especialistas en la técnica.

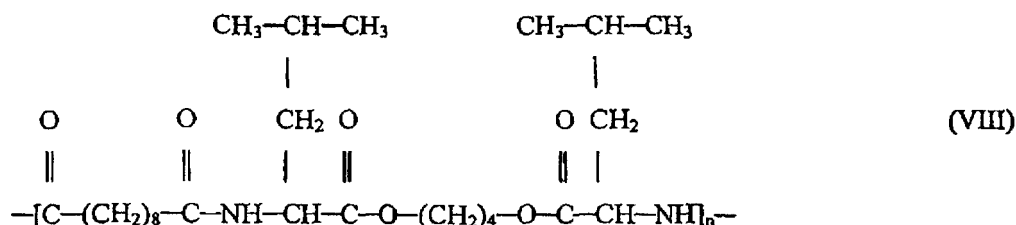
La síntesis del copolímero (VII) puede realizarse de acuerdo con el siguiente procedimiento. Aproximadamente 100,3 gramos (0,15 moles) de la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de bis-(L-leucin)-1,6-hexilen diéster pueden mezclarse con aproximadamente 105 ml de DMAC seca y pueden hacerse reaccionar con aproximadamente 66,67 g (0,15 moles) de sebacinato de di-*p*-nitrofenilo. Los reactivos pueden combinarse en un matraz de un litro de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un baño de aceite calentado, a temperatura ambiente.

Después pueden añadirse aproximadamente 46,2 ml (0,33 moles) de trietilamina seca al matraz con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción puede aumentarse a aproximadamente 80°C y la solución puede agitarse durante aproximadamente 10 horas. La mezcla de reacción viscosa puede enfriarse después a temperatura ambiente, diluirse con aproximadamente 250 ml de etanol y añadirse lentamente a aproximadamente 2 litros de agua desionizada con agitación. El polímero puede aislarse después mediante filtración, resuspenderse en aproximadamente 1 litro de agua desionizada y aislarse de nuevo mediante filtración. El proceso de resuspensión y filtración puede repetirse. Finalmente, el polímero puede secarse a aproximadamente 30°C a presión reducida durante una noche.

ES 2 297 530 T3

Ejemplo 2

Un copolímero, co-poli-{N,N'-sebacoil-*bis*-(L-Leucin)-1,4-butilen diéster}, que tiene la fórmula (VII) puede sintetizarse y usarse para poner en práctica la invención:



en la que n puede estar entre 140 y 160, por ejemplo 150.

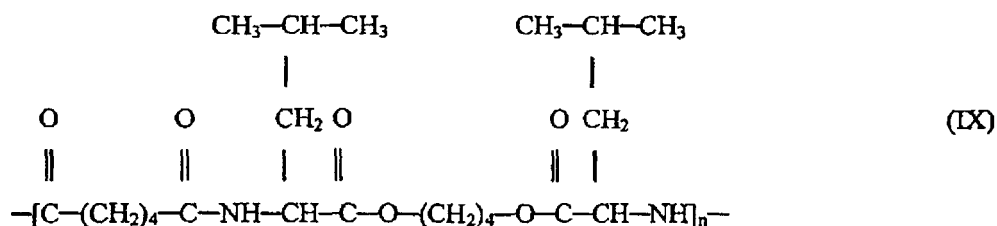
El copolímero (VIII) puede sintetizarse de la misma manera que el copolímero (VII) descrito en el ejemplo 1, excepto que puede usarse el derivado de 1,4-butanodiol en lugar del derivado de 1,6-hexanodiol. Específicamente puede usarse el siguiente procedimiento de síntesis.

Aproximadamente 99,13 g (0,15 moles) de la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de *bis*-(L-leucin)-1,4-butilen diéster pueden mezclarse con aproximadamente 150 ml de DMAC seca y pueden hacerse reaccionar con aproximadamente 66,67 g (0,15 moles) de sebacinato de di-*p*-nitrofenilo. Los reactivos pueden combinarse en un matraz de un litro de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un baño de aceite calentado, a temperatura ambiente.

Después pueden añadirse aproximadamente 46,2 ml (0,33 moles) de trietilamina seca al matraz con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción puede aumentarse a aproximadamente 80°C y la solución puede agitarse durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción viscosa puede enfriarse después a temperatura ambiente, diluirse con aproximadamente 250 ml de etanol y añadirse lentamente a aproximadamente 2 litros de agua desionizada con agitación. El polímero puede aislarse después mediante filtración, resuspenderse en aproximadamente 1 litro de agua desionizada y aislarse de nuevo mediante filtración. El proceso de resuspensión y filtración puede repetirse. Finalmente, el polímero puede secarse a aproximadamente 30°C a presión reducida durante una noche.

Ejemplo 3

Un copolímero, co-poli-{N,N'-adipoil-*bis*-(L-Leucin)-1,4-butilen diéster}, que tiene la fórmula (IX) puede sintetizarse y usarse para poner en práctica la invención:



en la que n puede estar entre 140 y 160, por ejemplo 150.

El copolímero (IX) puede sintetizarse de la misma manera que el copolímero (VIII) descrito en el Ejemplo 2, excepto que puede usarse ácido adípico en lugar de ácido sebácico. Específicamente puede usarse el siguiente procedimiento de síntesis.

Aproximadamente 99,13 g (0,15 moles) de la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de *bis*-(L-leucin)-1,4-butilen diéster pueden mezclarse con aproximadamente 76 ml de DMAC seca y puede hacerse reaccionar con aproximadamente 58,2 g (0,15 moles) de adipato de di-*p*-nitrofenilo. Los reactivos pueden combinarse en un matraz de un litro de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un baño de aceite calentado, a temperatura ambiente.

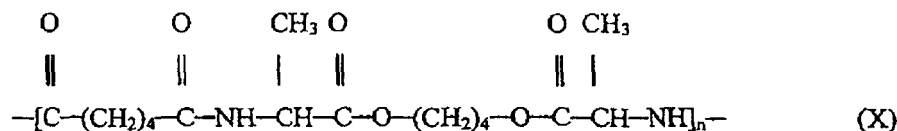
Después pueden añadirse aproximadamente 46,2 ml (0,33 moles) de trietilamina seca al matraz con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción puede aumentarse a aproximadamente 80°C y la solución puede agitarse durante aproximadamente 10 horas. La mezcla de reacción viscosa puede enfriarse después a temperatura ambiente, diluirse con aproximadamente 220 ml de etanol y añadirse lentamente a aproximadamente 2 litros de agua desionizada con agitación. El polímero puede aislarse después mediante filtración, resuspenderse en aproximadamente 1 litro de

ES 2 297 530 T3

agua desionizada y aislarse de nuevo mediante filtración. El proceso de resuspensión y filtración puede repetirse. Finalmente, el polímero puede secarse a aproximadamente 30°C a presión reducida durante una noche.

Ejemplo 4

Un copolímero, co-poli-{N,N'-adipoil-*bis*-(L-alanin)-1,4-butilen diéster}, que tiene la fórmula (X) puede sintetizarse y usarse para poner en práctica la invención:



en la que n puede estar entre 250 y 300, por ejemplo 275.

Para sintetizar el copolímero (X), puede hacerse reaccionar una sustancia de diol-diamina de una familia que tiene la fórmula (III) con una sustancia de ácido dicarboxílico de una familia que tiene la fórmula (IV).

La sustancia de diol-diamina puede ser la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de *bis*-(L-alanin)-1,4-butilen diéster y puede sintetizarse mediante la condensación de L-alanina con 1,4-butanodiol usando un catalizador de ácido *p*-toluenosulfónico.

La sustancia del ácido dicarboxílico puede ser el derivado de di-*p*-nitrofenilo del ácido adípico y puede sintetizarse mediante la condensación de *p*-nitrofenol con cloruro de adipóilo. Las condiciones para la síntesis de las sustancias de diol-diamina y de ácido dicarboxílico pueden determinarse por los especialistas en la técnica.

La síntesis del copolímero (X) puede realizarse de acuerdo con el siguiente procedimiento. Aproximadamente 86,4 g (0,15 moles) de la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de *bis*-(L-alanin)-1,4-butilen diéster pueden mezclarse con aproximadamente 72 ml de DMAC seca y pueden hacerse reaccionar con aproximadamente 58,2 g (0,15 moles) de adipato de di-*p*-nitrofenilo. Los reactivos pueden combinarse en un matraz de un litro de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un baño de aceite calentado, a temperatura ambiente.

Después pueden añadirse aproximadamente 46,2 ml (0,33 moles) de trietilamina seca al matraz con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción puede aumentarse a aproximadamente 80°C y la solución puede agitarse durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción viscosa puede enfriarse después a temperatura ambiente, diluirse con aproximadamente 205 ml de etanol y añadirse lentamente a aproximadamente 2 litros de agua desionizada con agitación. El polímero puede aislarse después mediante filtración, resuspenderse en aproximadamente 1 litro de agua desionizada y aislarse de nuevo mediante filtración. El proceso de resuspensión y filtración puede repetirse. Finalmente, el polímero puede secarse a aproximadamente 30°C a presión reducida durante una noche.

Ejemplo 5

Puede prepararse una primera composición mezclando los siguientes componentes:

(a) aproximadamente el 2,0% en masa de co-poli-N,N'-sebacoil-*bis*-(L-Leucin)-1,4-butilen diéster, teniendo el copolímero la fórmula (VIII); y

(b) el resto etanol, absoluto (al 100%).

La primera composición puede aplicarse sobre la superficie de un pequeño stent desnudo de 12 mm VISION (disponible de Guidant Corporation). El revestimiento puede pulverizarse y secarse para formar una capa inicial. Puede usarse un pulverizador que tiene un inyector redondo de 0,014 mantenido a temperatura ambiente con una presión de suministro 2,5 psi (0,17 atm) y una presión de atomización de aproximadamente 15 psi (1,2 atm). Pueden aplicarse aproximadamente 20 µg del revestimiento por pasada del pulverizador. Entre las pasadas del pulverizador el stent puede secarse durante aproximadamente 10 segundos en un chorro de aire a aproximadamente 50°C. Pueden aplicarse aproximadamente 110 µg de revestimiento húmedo. Los stent puede cocerse a aproximadamente 50°C durante aproximadamente una hora, produciendo una capa inicial constituida por aproximadamente 100 µg del copolímero (VII).

Puede prepararse una segunda composición mezclando los siguientes componentes:

(a) aproximadamente el 2,0% en masa del copolímero de fórmula (VIII);

(b) aproximadamente el 2,0% en masa de EVEROLIMUS; y

(c) el resto etanol absoluto.

ES 2 297 530 T3

La segunda composición puede aplicarse sobre la capa inicial seca, usando la misma técnica de pulverización y el mismo equipo que se usó para aplicar la capa inicial, para formar la capa de fármaco-polímero. Pueden aplicarse aproximadamente 120 μg de revestimiento húmedo seguido de un secado y una cocción a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 1 hora, para producir una capa de fármaco-polímero seca que tiene un contenido sólido de aproximadamente 110 μg .

Puede prepararse una tercera composición mezclando los siguientes componentes:

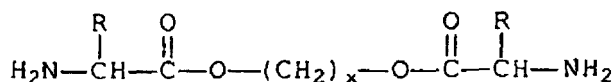
(a) aproximadamente el 2,0% en masa del copolímero de fórmula (VIII); y

(b) el resto, etanol absoluto.

La tercera composición puede aplicarse sobre las capas de fármaco polímero secas, usando la misma técnica de pulverización y el mismo equipo utilizados para aplicar las capas inicial y de fármaco-polímero, para formar una capa de revestimiento superior. Pueden aplicarse aproximadamente 200 μg de revestimiento húmedo seguido de un secado y una cocción a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 1 hora, para producir una capa de revestimiento superior seca que tiene un contenido sólido de aproximadamente 200 μg .

REIVINDICACIONES

1. Un artículo médico que comprende un sustrato implantable que tienen un revestimiento, incluyendo el revestimiento el producto polimérico de la reacción entre una diol-diamina y un ácido dicarboxílico, en el que la diol-diamina tiene la estructura de

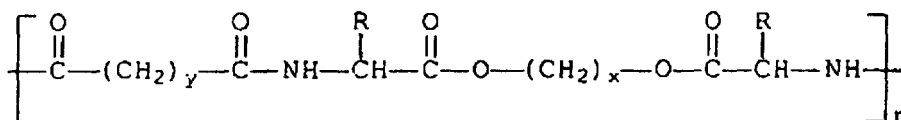


en la que:

R es hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida o etilen amida,

x es un número entero entre 2 y 16;

en el que el producto polimérico tiene la estructura de



en la que:

R es hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida o etilen amida,

x es un número entero entre 2 y 16;

y es un número entero entre 0 y 16; y

n es un número entero entre 35 y 1.100.

2. El artículo médico de la reivindicación 1, en el que el sustrato implantable es un stent.

3. El artículo médico de la reivindicación 1, en el que la diol-diamina es un producto de condensación de un aminoácido y un diol.

4. El artículo médico de la reivindicación 3, en el que el aminoácido comprende una sustancia que tiene la fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}-\text{COOH}$, en la que R se selecciona entre un grupo constituido por hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida y etilen amida.

5. El artículo médico de la reivindicación 3, en el que el aminoácido se selecciona en un grupo constituido por glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, fenilalanina, metionina, asparagina, glutamina, prolina y mezclas de los mismos.

6. El artículo médico de la reivindicación 3, en el que el diol comprende una sustancia que tiene la fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2)_x-\text{OH}$, en la que x es un número entero que tiene un valor entre 2 y 16.

7. El artículo médico de la reivindicación 3, en el que el diol se selecciona entre un grupo constituido por etilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,7-heptanodiol, 1,8-octanodiol, 1,9-nonanodiol, 1,10-decanodiol, 1,11-undecanodiol y 1,12-dodecanodiol y mezclas de los mismos.

8. El artículo médico de la reivindicación 1, en el que el ácido dicarboxílico comprende una sustancia que tiene la fórmula $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_y-\text{COOH}$, en la que y es un número entero que tiene un valor entre 0 y 16.

9. El artículo médico de la reivindicación 1, en el que el ácido dicarboxílico se selecciona entre un grupo constituido por ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido undecanodioico, ácido dodecanodioico, ácido brasílico, ácido tetradecanodioico, ácido pentadecanodioico, ácido tápsico y mezclas de los mismos.

ES 2 297 530 T3

en la que:

R es hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida o etilen amida,
y

x es un número entero entre 2 y 16;

y es un número entero entre 0 y 16; y

n es un número entero entre 35 y 1.100.

13. El método de la reivindicación 12, en el que el sustrato implantable es un stent.

14. El método de la reivindicación 12, en el que la diol-diamina es un producto de condensación de un aminoácido y un diol.

15. El método de la reivindicación 14, en el que el aminoácido comprende una sustancia que tiene la fórmula $H_2N-CHR-COOH$, en la que R se selecciona entre un grupo constituido por hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida y etilen amida.

16. El método de la reivindicación 14, en el que el aminoácido se selecciona entre un grupo constituido por glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, fenilalanina, metionina, asparagina, glutamina, prolina y mezclas de los mismos.

17. El método de la reivindicación 14, en el que el diol comprende una sustancia que tiene la fórmula $HO-(CH_2)_x-OH$, en la que x es un número entero que tiene un valor entre 2 y 16.

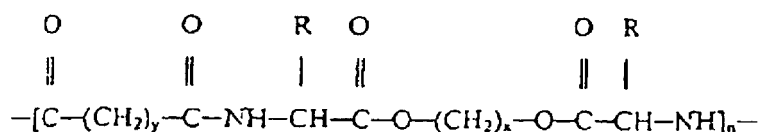
18. El método de la reivindicación 12, en el que el ácido dicarboxílico comprende una sustancia que tiene la fórmula $HOOC-(CH_2)_y-COOH$, en la que y es un número entero que tiene un valor entre 0 y 16.

19. El método de la reivindicación 12, en el que el ácido dicarboxílico se selecciona entre un grupo constituido por ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido undecanodioico, ácido dodecanodioico, ácido brasílico, ácido tetradecanodioico, ácido pentadecanodioico, ácido tápsico y mezclas de los mismos.

20. Un método para fabricar un artículo médico, incluyendo el método:

(a) sintetizar un copolímero de condensación; y

(b) formar un revestimiento que comprende el copolímero sobre al menos una porción de un sustrato implantable, en el que el copolímero de condensación tiene una fórmula



en la que:

R se selecciona entre un grupo constituido por hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, sobutilo, bencilo, metil mercaptoetilo, metilen amida y etilen amida;

x es un número entero que tiene un valor entre 2 y 16;

y es un número entero que tiene un valor entre 0 y 16, y

n es un número entero que tiene un valor entre 35 y 1.100.

21. El método de la reivindicación 20, en el que el sustrato implantable es un stent.

22. Un método para fabricar un artículo médico, incluyendo el método:

(a) sintetizar un copolímero de condensación; y

