



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 400**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01308349 .8**  
86 Fecha de presentación : **28.09.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1192957**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.04.2002**

54 Título: **Recubrimientos para dispositivos médicos.**

30 Prioridad: **29.09.2000 US 675882**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.10.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.10.2007**

73 Titular/es: **ETHICON, Inc.**  
**U.S. Route 22**  
**Somerville, New Jersey 08876, US**

72 Inventor/es: **Llanos, Gerard H.;**  
**Roller, Mark B. y**  
**Scopelianos, Angelo**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 281 400 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

Recubrimientos para dispositivos médicos.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a la utilización de copolímeros polifluorados como recubrimientos para dispositivos médicos quirúrgicos implantables.

10 **Antecedentes de la invención**

En diversas prácticas médicas se utilizan dispositivos médicos implantables. Entre estos dispositivos se incluyen, sin limitarse solo a ellos, stents, catéteres, suturas, mallas, injertos vasculares, derivaciones y filtros para separar émbolos (coágulos).

15 Los stents que por lo general son estructuras tubulares abiertas, han alcanzado cada vez más importancia en procedimientos médicos para restaurar la función de lúmenes corporales. Los stents se utilizan ahora comúnmente en procedimientos transluminales tales como angioplastia para restaurar un flujo sanguíneo adecuado al corazón y otros órganos. Sin embargo, el despliegue de stents puede estimular reacción a cuerpos extraños contra ellos lo que daría lugar a trombosis o restenosis.

20 Para evitar estas complicaciones, ha sido propuesta una diversidad de recubrimientos y composiciones de stents, para reducir la incidencia de estas complicaciones. Los recubrimientos pueden ser capaces por si mismos de reducir el estímulo que el stent proporciona a la pared del lumen lesionada, reduciendo así la tendencia a trombosis y restenosis. Alternativamente, el recubrimiento puede suministrar un agente farmacéutico/terapéutico o un fármaco al lumen que reduzca la proliferación de tejido de músculo liso o restenosis. El mecanismo señalado para suministro del agente ha sido por vía de difusión del agente a través del polímero en conjunto o a través de poros creados en la estructura del polímero, o por erosión de un recubrimiento biodegradable.

30 Los dos tipos de composiciones, las bioabsorbibles y las bioestables, han sido señalados como recubrimientos para stents. Generalmente, han sido recubrimientos poliméricos que o bien encapsulan un agente farmacéutico/terapéutico o fármaco, por ejemplo taxol, rapamicina, etc. o unen tal agente a la superficie, por ejemplo stents recubiertos de heparina. Estos recubrimientos se aplican al stent por diversos procedimientos, entre los que se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, inmersión, pulverización, y procesos de recubrimiento por rotación.

35 Una clase de materiales bioestables que ha sido señalada como recubrimientos de stents es la de homopolímeros polifluorados. Los homopolímeros de tetrafluoroetileno (PTFE) han sido utilizados como implantes durante muchos años. Estos homopolímeros no se disuelven en ningún disolvente a temperaturas razonables y, por tanto, son difíciles de aplicar como recubrimiento sobre pequeños dispositivos médicos manteniendo al mismo tiempo las características importantes de los dispositivos (por ejemplo ranuras en los stents).

40 La Patente europea EP 0633032-A describe una prótesis vascular que comprende un cuerpo poroso tubular hecho de resina sintética y un tubo que envuelve ese cuerpo alrededor, formado por fibra o lámina de un material polimérico y combinado con una sustancia antibacteriana. El material polimérico es politetrafluoroetileno o un copolímero tetrafluoroetileno-hexafluoropropileno y/o la resina sintética es poli-tetrafluoroetileno.

45 La Patente DE 19723723-A describe un recubrimiento de polímero sobre una prótesis, implante o electrodo corporal que consiste en copolímero de fluoruro de vinilideno/tri- o tetra-fluoroetileno (opcionalmente como un material compuesto con un poliácido, poliestireno y/o policarbonato), y se caracteriza por estar polarizado eléctricamente para impartir propiedades piezoeléctricas.

50 La Patente internacional WO 0038754-A describe una prótesis expandible que comprende un stent auto-expandible desplegable entre una configuración substancialmente comprimida radialmente y una configuración expandida radialmente, incluyendo el stent auto-expandible un primero y un segundo extremo y una superficie exterior que se extiende entre ellos, y un recubrimiento biocompatible unido a al menos una parte de la superficie exterior del stent auto-expandible en la configuración radialmente comprimida para inhibir su expansión radial a la configuración radialmente expandida. El recubrimiento biocompatible es politetrafluoroetileno expandido (PTFEe) o un material polímero fluorado similar tal como copolímeros de tetrafluoroetileno con otros monómeros, por ejemplo, etileno, clorotrifluoroetileno, perfluoroalcoxi-tetrafluoroetileno o un propileno fluorado, por ejemplo, hexafluoropropileno.

60 La Patente estadounidense US-5759205-A describe implantes ortopédicos o dentales biocompatibles que comprenden una prótesis que tiene una superficie de contacto con tejidos de un material polimérico de electreto cargado negativamente caracterizado por una carga monopolar en conjunto que produce un campo electrostático externo para promover crecimiento de células óseas en el interior y la adherencia a la prótesis. El material de electreto polímero fluorado preferido es un copolímero de etileno propileno fluorado (FEP) pero hay otros materiales que pueden utilizarse entre los que se incluyen politetrafluoroetileno (PTFE), polifluoruro de vinilideno (PVDF) y copolímeros de polifluoruro de vinilideno-trifluoroetileno (P(VDF-TrFE)).

La Patente WO 9808463-A describe un dispositivo médico resistente al crecimiento de microorganismos que comprende: un elemento del dispositivo que tiene superficies externas que quedarán expuestas a un entorno que contiene microorganismos cuando se colocan sobre o dentro de una cavidad animal; y un fluoropolímero capaz de inhibir el crecimiento de la citada superficie que comprende los citados microorganismos. El polímero fluorocarburo es, preferiblemente, un polímero o copolímero de al menos un monómero seleccionado entre tetrafluoroetileno, clorotrifluoroetileno, fluoruro de vinilideno y hexafluoro-propileno y, preferiblemente en particular, un siloxano sustituido con fluoroalquilo.

Se han sugerido stents con recubrimientos hechos de homopolímeros poli fluoruro de vinilideno y que contienen agentes farmacéuticos/terapéuticos o fármacos para liberación. Sin embargo, como la mayor parte de los homopolímeros polifluorados cristalinos, éstos también son difíciles de aplicar como películas de alta calidad sobre superficies sin someterlos a temperaturas relativamente altas, por ejemplo, superiores a aproximadamente 125-200°C que corresponden a la temperatura de fusión del polímero.

Sería ventajoso desarrollar recubrimientos para dispositivos médicos implantables que pudieran reducir las trombosis, restenosis u otras reacciones adversas, que pudieran incluir, pero no requerir, la utilización de agentes farmacéuticos o terapéuticos o fármacos para conseguir tales efectos, y que posean propiedades físicas y mecánicas efectivas para ser utilizados en tales dispositivos cuando son sometidos a temperaturas de un máximo relativamente bajo.

## Compendio de la invención

Según la presente invención, se proporcionan recubrimientos y películas biocompatibles para su utilización en dispositivos médicos implantables como se definen en las reivindicaciones adjuntas. Los dispositivos médicos que comprenden tales recubrimientos y películas aplicados a la superficie de los mismos están destinados a ponerse en contacto con los tejidos corporales de un mamífero. La película biocompatible proporciona una superficie inerte que se va a poner en contacto con el tejido corporal de un mamífero cuando se implante el dispositivo en el mamífero.

### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 indica la fracción de fármaco liberada, en función del tiempo, desde los recubrimientos de la presente invención sobre los que no ha sido puesta ninguna capa de acabado.

La Figura 2 indica la fracción de fármaco liberada como función del tiempo desde los recubrimientos de la presente invención que incluyen sobre ellos una capa de acabado.

La Figura 3 indica la fracción de fármaco liberada, en función del tiempo, desde los recubrimientos de la presente invención sobre los que no se ha dispuesto ninguna capa de acabado.

La Figura 4 explica la cinética de liberación de rapamicina *in vivo* desde el stent de poli(VDF/HFP).

### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona recubrimientos poliméricos que comprenden un copolímero polifluorado. Los stents pueden ir recubiertos con una película de los recubrimientos poliméricos en cantidades eficaces para reducir las trombosis y/o restenosis cuando se utilizan estos stents en, por ejemplo, procedimientos angioplásticos.

El monómero de hexafluoropropileno del copolímero poli fluorado puede proporcionar propiedades elastómeras al copolímero polifluorado, donde las cantidades de monómero de fluoruro de vinilideno (VDF) y el segundo monómero hexafluoropropileno (HFP) son eficaces para proporcionar recubrimientos hechos de tales copolímeros de PVDF con propiedades efectivas para utilizarlos como recubrimientos de dispositivos médicos implantables, donde el dispositivo recubierto se somete a una temperatura máxima de menos de 100°C. Los recubrimientos pueden comprender agentes farmacéuticos o terapéuticos para reducir la trombosis o restenosis, y los stents recubiertos con tales recubrimientos pueden proporcionar liberación sostenida de tales agentes. Las películas preparadas con los recubrimientos de copolímero polifluorado proporcionan las propiedades físicas y mecánicas requeridas de los dispositivos médicos recubiertos convencionales, mientras se mantienen las temperaturas máximas a las que se exponen el dispositivo, los recubrimientos y las películas a temperaturas relativamente bajas, por ejemplo, de menos de 100°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Esto es importante en particular cuando se utiliza el recubrimiento/película para suministrar agente farmacéutico/terapéutico o fármacos que son termo-sensibles o cuando se aplica el recubrimiento sobre dispositivos sensibles a la temperatura tales como, sin que quede limitado solo a ellos, a catéteres.

La presente invención proporciona recubrimientos biocompatibles mejorados para dispositivos médicos. Estos dispositivos proporcionan superficies inertes para ponerse en contacto con los tejidos corporales de un mamífero, por ejemplo, una persona, que son suficientes para reducir trombosis o restenosis u otras reacciones indeseables. Aunque la mayoría de los recubrimientos hechos de homopolímeros polifluorados de los que se ha informado requieren alta temperatura, por ejemplo superior a 125°C, para obtener películas con las propiedades físicas y mecánicas adecuadas para su utilización en dispositivos implantables, por ejemplo stents, películas preparadas a partir de los copolímeros polifluorados de la presente invención, proporcionan adecuadas adhesión y resistencia al agrietamiento cuando se

## ES 2 281 400 T3

forman sobre dispositivos médicos y se someten a temperaturas máximas relativamente bajas, por ejemplo, de menos de 100°C, preferiblemente menos de aproximadamente 65°C y más preferiblemente menos de 60°C.

5 Los copolímeros polifluorados utilizados para recubrimientos según la presente invención son polímeros formadores de película que tienen un peso molecular lo bastante alto para no ser cerosos o pegajosos. Los polímeros y las películas formadas de ellos deben adherirse al stent y no deformarse fácilmente, tras ser depositadas en el stent, como para poderse desplazar por esfuerzos hemodinámicos. El peso molecular del polímero debe ser lo bastante alto para proporcionar suficiente firmeza para que las películas que comprenden los polímeros no desaparezcan por roce durante el manejo o despliegue del stent. En ciertos modos de realización el recubrimiento no se agrietará cuando 10 tenga lugar la expansión del stent. La temperatura de fluencia del polímero utilizado en la presente invención deberá estar por encima de 40°C, preferiblemente por encima de 45°C, más preferiblemente por encima de 50°C y, lo más preferiblemente, por encima de 55°C.

15 Los recubrimientos de la presente invención comprenden copolímeros polifluorados que se preparan a partir de fluoruro de vinilideno como primer monómero y HFP como segundo monómero, en una relación en peso de 50 a 85 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno a 50 a 15 por ciento en peso de HFP. Más preferiblemente, los copolímeros de PVDF se preparan con 55 a 70 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno y 45 a 30 por ciento en peso de HFP. Aún más preferiblemente los copolímeros PVDF se preparan con 55 a 65 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno y 45 a 35 por ciento en peso de HFP. Los copolímeros de fluoruro de polivinilideno (PVDF) son solubles, en diverso grado, 20 en disolventes tales como dimetilacetamida (DMAc), tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y n-metil pirrolidona. Algunos son solubles en metiletilcetona (MEK), acetona, metanol y otros disolventes de los comúnmente empleados en la aplicación de recubrimientos a dispositivos médicos implantables convencionales.

25 Los homopolímeros polifluorados convencionales son cristalinos y difíciles de aplicar como películas de alta calidad sobre superficies metálicas sin que los recubrimientos se expongan a temperaturas relativamente altas que se corresponden con el punto de fusión ( $T_m$ ) del polímero. Esta elevada temperatura sirve para proporcionar películas preparadas a partir de tales recubrimientos de homopolímero de PVDF que presentan suficiente adhesión de la película al dispositivo, manteniendo preferiblemente al mismo tiempo la suficiente flexibilidad para resistir el agrietamiento de la película a la expansión/contracción del dispositivo médico recubierto. Las películas y recubrimientos según la 30 presente invención proporcionan estas mismas propiedades físicas y mecánicas, o esencialmente las mismas propiedades, incluso cuando las temperaturas máximas a las que se exponen los recubrimientos y películas son inferiores a 100°C y, preferiblemente inferiores a 65°C. Esto es importante en particular cuando los recubrimientos/películas comprenden agentes farmacéuticos o terapéuticos o fármacos que son termosensibles, por ejemplo sufren degradación química o física u otros efectos negativos inducidos por calor, o cuando los sustratos de recubrimientos sensibles al calor de dispositivos médicos sufren, por ejemplo, degradación estructural o en su composición inducida por el 35 calor.

La presente invención permite recubrir stents con una película de un copolímero de PVDF según la presente invención. Los stents convencionales se emplean en procedimientos translumenales tales como angioplastia para restauran el flujo sanguíneo adecuado al corazón y otros órganos. Por lo general son cilíndricos y perforados con pasajes que son ranuras ovoides, circulares o de forma similar. Los stents están compuestos también de una estructura de alambres enrollados en hélice o serpentín en que los espacios entre los alambres forman los pasajes. Los stents pueden consistir en estructuras perforadas planas que se enrollan subsiguientemente para formar la estructura tubular o cilíndrica que se 40 teje, envuelve, taladra, ataca químicamente o se corta para formar los pasajes. Entre los ejemplos de stents que pueden ser ventajosamente recubiertos por copolímeros de PVDF de la presente invención se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, los stents descritos en las Patentes estadounidenses números 4.733.665; 4.800.882; 4.886.062 y 5.514.154. Estos stents se pueden hacer de materiales biocompatibles, que incluyen materiales bioestables y bioabsorbibles. Los metales biocompatibles adecuados incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, acero inoxidable, tántalo, aleaciones de titanio (incluyendo nitinol), y aleaciones de cobalto (incluyendo aleaciones de cobalto-cromo-níquel). Entre los 50 materiales biocompatibles no-metálicos adecuados se incluyen, sin limitarse solo a ellos, poliamidas, poliolefinas (por ejemplo, polipropileno, polietileno etc.), poliésteres no absorbibles (por ejemplo, poli tereftalato de etileno), y poliésteres alifáticos bioabsorbibles (por ejemplo homopolímeros y copolímeros de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicolida, para-dioxanona, carbonato de trimetileno,  $\epsilon$ -caprolactona y mezclas de ellos).

55 Los recubrimientos de polímero biocompatible que forman película son aplicados al stent con el fin de reducir la turbulencia local en el flujo sanguíneo a través del stent, así como reacciones adversas de tejidos. Los recubrimientos y películas formadas de los mismos se utilizan también para administrar materiales farmacéuticamente activos al lugar de emplazamiento del stent. Por lo general, la cantidad de recubrimiento de polímero que se aplica al stent dependerá, entre otros parámetros posibles, del copolímero PVDF particular utilizado para preparar el recubrimiento, del diseño del stent y del efecto deseado del recubrimiento. Por lo general, el stent recubierto comprenderá de 0,1 a 15 por ciento en peso del recubrimiento, preferiblemente de 0,4 a 10 por ciento en peso. Los recubrimientos de copolímero polifluorado se pueden aplicar en una o más etapas de recubrimiento, dependiendo de la cantidad de copolímero polifluorado que se aplica. Se pueden utilizar diferentes copolímeros polifluorados para diferentes capas del recubrimiento del stent. Así, en ciertos modos de realización, es muy ventajoso utilizar una primera solución de 60 recubrimiento diluida que comprende un copolímero polifluorado como imprimador para promover la adhesión de una subsiguiente capa de recubrimiento de copolímero polifluorado que puede contener materiales farmacéuticamente activos. Los recubrimientos individuales se pueden preparar de diferentes copolímeros polifluorados.

## ES 2 281 400 T3

Adicionalmente, se puede aplicar un recubrimiento de acabado para retardar la liberación del agente farmacéutico, o se puede utilizar como matriz para suministro de un material farmacéuticamente activo diferente. Se puede emplear estratificación de los recubrimientos para graduar la liberación del fármaco o para controlar la liberación de diferentes agentes colocados en diferentes capas.

5

También se pueden utilizar mezclas de copolímeros polifluorados para controlar la velocidad de liberación de diferentes agentes o para proporcionar el equilibrio deseable de propiedades de recubrimiento, como son elasticidad, firmeza, etc. y las características de liberación del fármaco, por ejemplo, el perfil de liberación. Se pueden utilizar copolímeros polifluorados con diferentes solubilidades en disolventes para formar las diferentes capas de polímero que se pueden utilizar para suministrar diferentes fármacos o para controlar el perfil de liberación de un fármaco. Por ejemplos los copolímeros PVDF que comprenden 85,5/14,5 (peso/peso) de poli(fluoruro de vinilideno/HFP) y 60,6/39,4 (peso/peso) de poli(fluoruro de vinilideno/HFP) son, ambos, solubles en DMAc. Sin embargo solo el copolímero 60,6/39,4 de PVDF es soluble en metanol. Según esto, puede ir una primera capa del copolímero de 85,5/14,5 de PVDF que comprende un fármaco y aplicada sobre ella una capa de acabado del copolímero de 60,6/39,4 PVDF hecha con el disolvente metanol. El recubrimiento de acabado se puede utilizar para retardar el suministro del fármaco contenido en la primera capa. Alternativamente, la segunda capa podría contener un fármaco diferente para proporcionar el suministro secuencial de fármaco. Se podrán proporcionar múltiples capas de diferentes fármacos por capas alternantes, primero una de copolímero PVDF, y a continuación otra. Los especialistas en esta área podrán apreciar fácilmente que se pueden emplear numerosos métodos de estratificación para proporcionar el deseado suministro del fármaco.

20

Los recubrimientos se pueden utilizar para suministrar agentes terapéuticos y farmacéuticos tales como, sin que quede limitado a ellos, agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de vinca (esto es, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir etoposido, teniposido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorubicina, doxorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y elimina células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalan, clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo-busulfan, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatin y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina)); complejos de platino de coordinación (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxidurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (por ejemplo estrógeno); anticoagulantes (heparina, sales sintéticas de heparina y otros inhibidores de trombina), agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno de tejidos, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorios; antisecretores (breveldin); antiinflamatorios: tales como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fluorocortisona, prednisona, 6 $\alpha$ -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, y dexametasona), agentes no-esteroidales (derivados del ácido salicílico, es decir, aspirina; derivados de para-aminofenol, es decir acetaminofen; ácidos indol e indeno acéticos (indometacina, sulindac y etodalac), ácidos heteroaril acéticos (tolmetin, diclofenac, y ceterolac), ácidos arilpropiónicos (ibuprofen y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofin, aurotioglucosa, tiomalato de oro sodio), inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506) sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetil); angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); donadores de óxido nítrico; oligo nucleótidos anti-sentido y combinaciones de ellos.

45

El recubrimiento se puede formular por mezclado de uno o más agentes terapéuticos con los copolímeros polifluorados del recubrimiento en una mezcla de recubrimiento. El agente terapéutico puede estar presente como un líquido, un sólido finamente dividido o cualquier otra forma física apropiada. Opcionalmente, la mezcla de recubrimiento puede incluir uno o más aditivos, por ejemplo, sustancias auxiliares no tóxicas, tales como diluyentes, vehículos, excipientes, estabilizantes o similares. Otros aditivos adecuados se pueden formular con el polímero y agente o compuesto farmacéuticamente activo. Por ejemplo, se puede añadir polímero hidrófilo a un recubrimiento hidrófobo biocompatible para modificar el perfil de liberación, o se puede añadir un polímero hidrófobo a un recubrimiento hidrófilo para modificar el perfil de liberación. Un ejemplo sería la adición de un polímero hidrófilo seleccionado del grupo consistente en óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, polietilén glicol, carboximetil celulosa, e hidroximetilcelulosa a un recubrimiento de copolímero polifluorado para modificar el perfil de liberación. Las cantidades relativas apropiadas se pueden determinar por seguimiento de los perfiles de liberación *in vitro* y/o *in vivo* para los agentes terapéuticos.

55

Las mejores condiciones para la aplicación son aquellas en que el copolímero polifluorado y el agente farmacéutico tienen un disolvente común. Esto proporciona un recubrimiento en húmedo que es una verdadera solución. Menos deseables, aunque se pueden utilizar aún, son los recubrimientos que contienen el agente farmacéutico como una dispersión de sólido en una solución del polímero en disolvente. En las condiciones de dispersión, debe tenerse cuidado de asegurarse de que el tamaño de partícula del polvo del producto farmacéutico disperso, tanto el tamaño del polvo primario como el de sus agregados y aglomerados, sean lo bastante pequeños para no dar lugar a una superficie del recubrimiento irregular o para obturar las ranuras del stent que necesitan estar esencialmente libres de recubrimiento. En los casos en que se aplica una dispersión al stent y se requiere mejorar la suavidad de la superficie de la película de recubrimiento, o para asegurar que todas las partículas del fármaco están completamente encapsuladas en el polímero, o en el caso en que la velocidad de liberación del fármaco haya de reducirse, se puede aplicar una capa de acabado

65

neta (copolímero poli-fluorado solamente) del mismo copolímero polifluorado empleado para la liberación sostenida del fármaco u otro copolímero polifluorado que limite más la difusión del fármaco hacia fuera del recubrimiento. La capa de acabado se puede aplicar por recubrimiento de inmersión y emplear un mandril para dejar libres las ranuras. Este método está descrito en la Patente estadounidense No. 6153252. Otros métodos de aplicación de la capa de  
 5 acabado incluyen recubrimiento por rotación y recubrimiento por pulverizado. El recubrimiento por inmersión de la capa de acabado puede resultar problemático si el fármaco es muy soluble en el disolvente de recubrimiento, lo cual hincha el copolímero polifluorado, y la solución del recubrimiento neta actúa como un colector de concentración cero y redissuelve el fármaco previamente depositado. Puede ser necesario limitar el tiempo de estancia en el baño de inmersión de manera que el fármaco no sea extraído al baño libre de fármaco. El secado debe ser rápido para que el  
 10 fármaco previamente depositado no se difunda completamente en la capa de acabado.

La cantidad de agente terapéutico dependerá del fármaco particular empleado y del estado médico tratado. Típicamente, la cantidad de fármaco representa 0,001% a 70%, más típicamente 0,001% a 60%, más típicamente 0,001% a 45% en peso del recubrimiento.  
 15

La cantidad y el tipo de copolímeros polifluorados empleados en la película de recubrimiento que contiene el agente farmacéutico variará dependiendo del perfil de liberación deseado y la cantidad de fármaco empleada. El producto puede contener mezclas de copolímeros polifluorados iguales o diferentes que tienen diferentes pesos moleculares para proporcionar el deseado perfil de liberación o consistencia para una formulación dada.  
 20

Los copolímeros polifluorados pueden liberar el fármaco disperso por difusión. Esto puede dar lugar a suministro prolongado (a lo largo, por ejemplo, de 1 a 2.000 horas, preferiblemente 2 a 800 horas) de cantidades eficaces (por ejemplo,  $0,001 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  - minuto a  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ -minuto) del fármaco. La dosificación se puede diseñar según el sujeto que se está tratando, la gravedad de la enfermedad, el criterio del médico que ha de prescribir, y similares.  
 25

Las formulaciones individuales de fármacos y copolímeros polifluorados se pueden ensayar en modelos *in vitro* e *in vivo* apropiados para conseguir los perfiles de liberación de fármaco apropiados. Por ejemplo, se puede formular un fármaco con un copolímero polifluorado, o mezcla de copolímeros polifluorados, aplicarlo como recubrimiento sobre un stent y colocarlo en un sistema fluido agitado o en circulación, por ejemplo de etanol al 25% en agua. Podrán tomarse muestras del fluido circulante para determinar el perfil de liberación (también por cromatografía HPLC, análisis UV o empleo de moléculas radio-marcadas). Se puede modelar un sistema animal apropiado que podrá servir para estudiar la liberación de un compuesto farmacéutico desde un recubrimiento de un stent a la pared interior de un lumen. Se podrá entonces hacer un seguimiento del perfil de liberación del fármaco por medios apropiados tales como por toma de muestras en tiempos específicos y ensayando las muestras en cuanto a concentración de fármaco (utilizando cromatografía HPLC para detectar la concentración de fármaco). La formación de trombos puede inducirse en modelos animales por los métodos de formación de imagen con plaquetas-<sup>111</sup>In descritos por Hanson y Harker en *Proc. Acad. Sci. USA* 85: 3184-3188 (1988). Siguiendo este u otro procedimiento similar, los especialistas en la técnica serán capaces de formular una variedad de formulaciones de recubrimiento de stents.  
 30  
 35

Aunque no es requisito de la presente invención, los recubrimientos y películas pueden reticularse una vez aplicados a los dispositivos médicos. La reticulación puede ser efectuada por cualquiera de los mecanismos de reticulación conocidos, tales como químico, térmico o luminoso. Se pueden utilizar además iniciadores y promotores de reticulación cuando sea indicado y apropiado. En aquellos modos de realización que utilizan películas reticuladas que comprenden agentes farmacéuticos, el curado puede afectar a la velocidad a la que se difunde el fármaco desde el recubrimiento. Las películas y recubrimientos de copolímeros polifluorados reticulados de la presente invención se pueden utilizar también sin fármaco para modificar la superficie de dispositivos médicos implantables.  
 40  
 45

## Ejemplos

### 50 Ejemplo 1

Se examinaron homopolímero de PVDF (Solef 1008 de Solvay Advanced Polymers, Houston, Tejas, Tm (temperatura de fusión) de aproximadamente 175°C) y un copolímero de poli(fluoruro de vinilideno/HFP), 91/9 y 94/6 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno/HFP, respectivamente (por ejemplo Solef 11010 y 11008, Solvay Advanced Polimers, Huston, Tejas, Tm de aproximadamente 159°C y 160°C, respectivamente) como recubrimientos potenciales para stents. Estos polímeros son solubles en disolventes tales como, sin que quede limitado solo a ellos, DMAc, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), tetrahidrofurano (THF) y acetona. Los recubrimientos de polímero se prepararon por disolución de los polímeros en acetona, a 5 por ciento en peso como un imprimador, o por disolución del polímero en DMAc/acetona 50/50, a 30 por ciento en peso como capa de acabado.  
 55 Los recubrimientos que se aplicaron a los stents por inmersión y secado a 60°C al aire durante varias horas, seguido de 60°C durante 3 horas en un vacío de <100 mm Hg, daban lugar a películas co espuma blancas. Estas películas se adhieren muy mal al stent y se descaman, lo que indica que son demasiado frágiles. Cuando los stents recubiertos de esta manera se calentaron por encima de 175°C, es decir por encima de la temperatura de fusión del polímero, se forma una película transparente, adherente. Estos recubrimientos convencionales requieren altas temperaturas, por ejemplo, por encima de la temperatura de fusión del polímero para activar películas de alta calidad. Como se ha mencionado antes, el tratamiento térmico de alta temperatura es inaceptable para la mayor parte de compuestos fármaco debido a su sensibilidad para el calor.  
 65

## ES 2 281 400 T3

### Ejemplo 2

Se evaluó un copolímero polifluorado (Solef 21508) preparado a partir de 85,5 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno y 14,5 por ciento en peso de HFP, determinado por RMN-F<sup>19</sup>. Este copolímero es menos cristalino que el homopolímero y los copolímeros descritos en el Ejemplo 1. También tiene un punto de fusión más bajo que está señalado como de 133°C. Se aplicó de nuevo un recubrimiento que comprendía aproximadamente 10 por ciento en peso de copolímero PVDF (aplicado desde una solución del polímero en DMFc/MEK 50/50. Después secado (al aire) a 60°C durante varias horas, seguido de 3 horas a 60°C al vacío de < 100 mtorr de Hg, se obtuvieron películas adherentes transparentes. Esto eliminaba la necesidad de un tratamiento térmico a alta temperatura para conseguir películas de alta calidad. Los recubrimientos eran más lisos y más adherentes que los del Ejemplo 1. Algunos stents recubiertos que sufrieron expansión mostraban algún grado de pérdida de adherencia y una cierta "tendencia" de la película a salirse del metal. Si es necesario, se puede hacer modificación de los recubrimientos que contienen tales copolímeros, por ejemplo, por adición de plastificantes o similares a las composiciones de recubrimiento. Las películas preparadas a partir de estos recubrimientos se pueden utilizar para recubrir stents u otros dispositivos médicos, en particular cuando estos dispositivos no son susceptibles a la expansión al grado de los stents.

El proceso de recubrimiento anterior se repitió esta vez con un recubrimiento que comprende el 85,5/14,6 (peso/peso) (fluoruro de vinilideno/HFP) y aproximadamente 30 por ciento en peso de rapamicina (Wyeth-Ayerst Laboratories, Filadelfia, PA), basado en el peso total de los sólidos de recubrimiento. El resultado fue la obtención de películas transparentes que podían agrietarse ocasionalmente o desprenderse en la expansión de los stents recubiertos. Aunque este agrietamiento y desprendido son inaceptables, se cree que la inclusión de plastificantes y similares en la composición de recubrimiento dará por resultado recubrimientos y películas para su utilización en stents y otros dispositivos médicos.

### Ejemplo 3

Se examinaron copolímeros de PVDF de contenido en HFP aún más alto. Esta serie de polímeros no era semicristalina, sino que están comercializados como elastómeros. Uno de tales copolímeros es el Fluorel 2261Q (de Dyneon, 3M-Hoechst Enterprise, Oakdale, MN), un copolímero 60,6/39,4 (peso/peso) de fluoruro de vinilideno/HFP. Aunque este copolímero tiene una T<sub>g</sub> por debajo de la temperatura ambiente (T<sub>g</sub> de aproximadamente 20°C) no es pegajoso a temperatura ambiente ni incluso a 60°C. Este polímero no tiene cristalinidad detectable cuando se mide por Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) o por difracción de rayos X de amplio ángulo. Las películas formadas sobre stents como se ha descrito antes no eran pegajosas, eran transparentes y se expandían sin incidentes cuando se expandían los stents.

Se repitió el anterior proceso de recubrimiento, esta vez con recubrimientos que comprendían 60,6/39,4 (peso/peso) de fluoruro de vinilideno/HFP y aproximadamente 9, 30 y 50 por ciento en peso de rapamicina (Wyeth-Ayerst Laboratories, Filadelfia, PA), basado en el peso total de sólidos de recubrimiento, respectivamente. Los recubrimientos que comprenden aproximadamente 9 y 30 por ciento en peso de rapamicina proporcionan películas firmes, blancas, adherentes que se expanden sin incidentes sobre el stent. La inclusión de fármaco al 50%, de la misma manera, da lugar a algo de pérdida de adhesión en la expansión.

Los cambios en la composición de comonomeros del polímero fluorado pueden afectar también a la naturaleza del recubrimiento de estado sólido, una vez seco. Por ejemplo, el copolímero semicristalino, Solef 21508 que contiene 85,5% de PVDF y 14,5% en peso de HFP forma soluciones homogéneas con aproximadamente 30% de rapamicina (peso del fármaco dividido por el peso total de sólidos, por ejemplo fármaco más copolímero) en DMAc y 50/50 DMAc/MEK. Cuando la película se seca (60°C/16 horas seguido de 60°C/3 horas al vacío de 100 mm de Hg) se obtiene un recubrimiento transparente que indica una solución sólida del fármaco en el polímero. Inversamente, cuando un copolímero amorfo, Fluorel 2261Q de PDVF/HFP a 60,6/39,5 (peso/peso) forma una solución similar de rapamicina al 30% en DMAc/MEK y se seca de la misma manera, se obtiene una película blanca, lo que indica una separación de fases del fármaco y el polímero. Esta segunda película que contiene fármaco es de liberación mucho más lenta del fármaco en una solución de ensayo de etanol al 25% en agua *in vitro* que lo es la anterior película cristalina transparente de Solef 21508. Los análisis por rayos X de ambas películas indican que el fármaco está presente en forma no cristalina. Una solubilidad baja o muy baja del fármaco en el copolímero con alto contenido de HFP da lugar a una permeación lenta del fármaco a través de la fina película de recubrimiento. La permeabilidad es el producto de la velocidad de difusión de la especie que se difunde (en este caso el fármaco) a través de la película (el copolímero) y la solubilidad del fármaco en la película.

### Ejemplo 4

#### *Resultados de la liberación in vitro de rapamicina desde el recubrimiento*

La Figura 1 es un diagrama de los datos para el copolímero polifluorado de 85,5/14,5 de fluoruro de vinilideno/HFP, que indica la fracción de fármaco liberada en función del tiempo, sin capa de acabado.

La Figura 2 es un diagrama de datos para el mismo copolímero polifluorado sobre el que ha sido aplicada una capa de acabado, indicando que el mayor efecto sobre la velocidad de liberación es con una capa de acabado transparente.

## ES 2 281 400 T3

Tal como aquí se emplea, TC150 se refiere a un dispositivo que comprende 150 microgramos de capa de acabado. TC235 se refiere a 235 microgramos de capa de acabado, etc.

La Figura 3 es un diagrama para el copolímero polifluorado de fluoruro de vinilideno/HHF de 60,6/39,4 que indica la fracción de fármaco liberada como función del tiempo, mostrando un control significativo de la velocidad de liberación desde el recubrimiento sin utilización de capa de acabado. La liberación se controla por cargado del fármaco en la película.

### Ejemplo 5

#### *Cinética de la liberación in vivo desde el stent de rapamicina desde poli(VDF/HFP)*

A 9 conejos blancos de Nueva-Zelanda (2,5 - 3 kg) en una dieta normal se les dio aspirina 24 horas antes de la cirugía, frente a inmediatamente antes de la cirugía y durante el resto del estudio. En el momento de la cirugía, los animales se pre-medicaron con Acepromazina (0,1-0,2 mg/kg) y se anestesiaron con una mezcla de Cetamina/Xilazina (40 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente). Se dio a los animales una sola dosis, dentro del procedimiento, de heparina (150 UI/kg, i.v.)

Se realizó una arteriotomía de la arteria carótida común derecha y se colocó un introductor de catéter 5F (Cordis Inc.) recubierto con una película hecha de poli(VDF/HHF) (60,6/39,4) en el vaso sanguíneo y se ancló con ligaduras. Se inyectó agente de contraste de yodo para visualizar la arteria carótida común derecha, el tronco braquioencefálico y el arco aórtico. Se insertó un alambre guía orientable (0,014 pulgadas/180 cm, Cordis, Inc.) a través del introductor y se hizo avanzar secuencialmente a través de la arteria iliaca a una posición donde la arteria posee un diámetro muy próximo a 2 mm utilizando un mapa angiográfico hecho previamente. Se emplearon 2 stents en cada animal cuando era factible, uno en cada arteria iliaca, utilizando un balón de 3,0 mm y el inflado fue de 8-10 ATM durante 30 segundos, seguido, tras un intervalo de 1 minuto, de un segundo inflado de 8-10 ATM durante 30 segundos. Se obtuvieron angiográficos de seguimiento que visualizaban ambas arterias iliacas para confirmar la posición correcta del despliegue del stent.

Al final del proceso, se ligó la arteria carótida y se cosió la piel con sutura de vicrilo 3/0 utilizando un cerrado interrumpido de una capa. A los animales se les dio butoropropanol (0,4 mg/kg, subcutáneamente) y gentamicina (4 mg/kg, intramuscular). Después de la recuperación, se retornaron los animales a sus jaulas y se les dejó libre acceso al alimento y al agua.

Debido a muerte prematura y a las dificultades de la cirugía, hubo dos animales que no se utilizaron en este análisis. Se sacaron los vasos con stents de los siete animales restantes en los siguientes puntos de tiempo: 1 vaso (1 animal) 10 minutos después del implante; 6 vasos (3 animales) entre 45 min. y 2 horas post-implante (media: 1,2 horas); 2 vasos (2 animales) a 3 días post-implante; y 2 vasos (1 animal) a 7 días post-implante. En uno de los animales se recuperó el stent de la aorta en lugar de la arteria iliaca. Al separarlas, las arterias se arreglaron cuidadosamente en ambos extremos proximal y distal del stent. Se diseccionaron cuidadosamente entonces los vasos libres del stent, se inundaron para eliminar la posible sangre residual y tanto el stent como el vaso se congelaron inmediatamente, se envolvieron en una hoja por separado, se etiquetaron y se mantuvieron congelados a -80°C. Cuando todas las muestras habían sido recogidas, se congelaron los vasos y los stents, se transportaron y se analizaron subsiguientemente en cuanto a rapamicina sobre el stent y en tejido.

### Ejemplo 6

#### *Purificación del polímero*

El copolímero Fluorel 2261 Q se disolvió en MEK a aproximadamente 10 por ciento en peso y se lavó en una mezcla 50/50 de etanol/agua. El polímero precipitó y se separó de la fase disolvente por centrifugación. Se disolvió de nuevo el polímero en MEK y se repitió el proceso de lavado. Se secó el polímero después de cada etapa de lavado a 60°C en una estufa de vacío (<200 mtorr) durante toda la noche.

### Ejemplo 7

#### *Ensayo in vivo de stents recubiertos en arterias coronarias porcinas*

Se recubrieron stents CrosFlex® (comercializados por Cordis, una Compañía de Johnson & Johnson) con el copolímero PVDF Fluorel 2261 Q tal "como se recibió" y con el copolímero PVDF del Ejemplo 6, utilizando el método de inmersión y barrido. Los stents recubiertos se esterilizaron utilizando óxido de etileno y un ciclo convencional. Los stents recubiertos y los stents de metal desnudo (controles) se implantaron en arterias coronarias porcinas, donde permanecieron 28 días.

Se realizó una angiografía en los cerdos en el momento de la implantación y a los 28 días. La angiografía indicó que el stent sin recubrir de control presentaba aproximadamente 21 por ciento de restenosis. El copolímero polifluorado "tal como se recibió" presentaba aproximadamente 26% de restenosis (equivalente al control) y el copolímero lavado

## ES 2 281 400 T3

presentaba aproximadamente 12,5% de restenosis. El copolímero PVDF purificado fue único recubrimiento en el que se observaron mejores resultados en la angiografía que en los controles de metal desnudo.

5 Los resultados histológicos indicaban que había un área de neointima a los 28 días de  $2,89 \pm 0,2$ ,  $3,57 \pm 0,4$  y  $2,75 \pm 0,3$ , respectivamente, para el control del metal desnudo, el copolímero sin purificar y el copolímero purificado. Aunque los datos no son estadísticamente significativamente diferentes, es la primera observación de una puntuación numérica para un stent recubierto que es mejor que el metal desnudo control.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 281 400 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Un recubrimiento biocompatible para su utilización en dispositivos médicos implantables, comprendiendo el citado recubrimiento:

10 un copolímero polifluorado preparado a partir de 50 a 85 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno y de 50 a 15% en peso de hexafluoropropileno, basado en el peso total de monómero utilizado para preparar el citado copolímero, donde las cantidades de fluoruro de vinilideno y hexafluoropropileno son eficaces para proporcionar el citado recubrimiento con propiedades suficientes para utilizarlo para recubrir dispositivos médicos implantables cuando el citado dispositivo médico recubierto se somete a una temperatura máxima inferior a 100°C; y

un disolvente en el que el citado copolímero polifluorado es substancialmente soluble.

15 2. El recubrimiento según la reivindicación 1, donde el citado copolímero se prepara con 55 a 70 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno y de 45 a 30 por ciento en peso de hexafluoropropileno, basado en el peso total de monómeros utilizados para preparar el copolímero.

20 3. El recubrimiento según la reivindicación 1, donde el citado copolímero se prepara a partir de 55 a 65 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno, y de 45 a 35 por ciento en peso de hexafluoropropileno, basado en el peso total de monómero utilizado para preparar el citado copolímero.

4. El recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un agente terapéutico y/o agente farmacéutico.

25 5. El recubrimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el copolímero es eficaz para proporcionar al citado recubrimiento las propiedades suficientes para utilizarlo en el recubrimiento de dispositivos médicos implantables cuando dicho dispositivo recubierto se somete a una temperatura máxima inferior a 65°C.

30 6. El recubrimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde el citado disolvente se selecciona entre dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metil-pirrolidona, tetrahydrofurano, metiletilcetona y acetona.

7. Una película preparada a partir del recubrimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

35 8. Una película según la reivindicación 7 donde el copolímero polifluorado está reticulado.

40

45

50

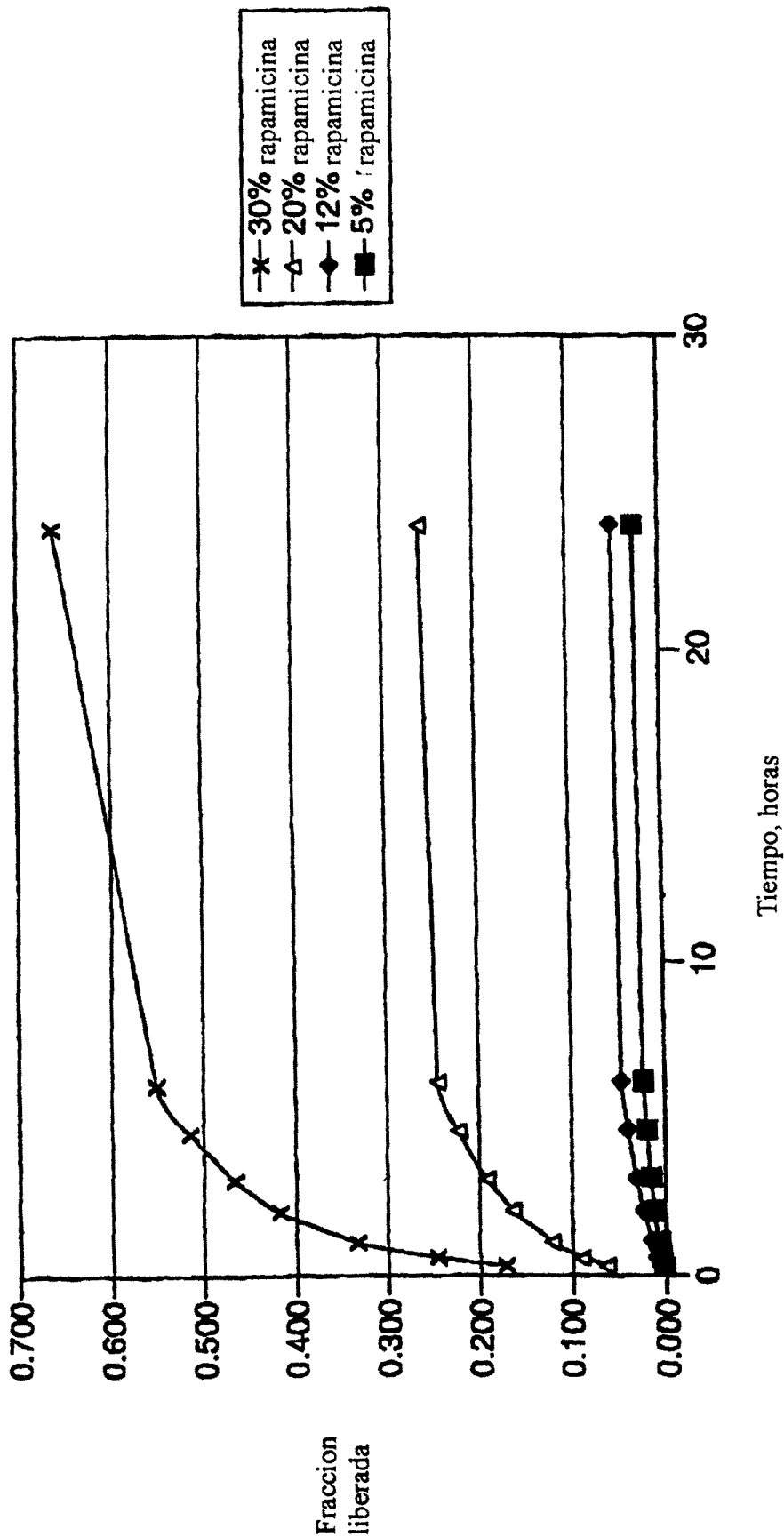
55

60

65

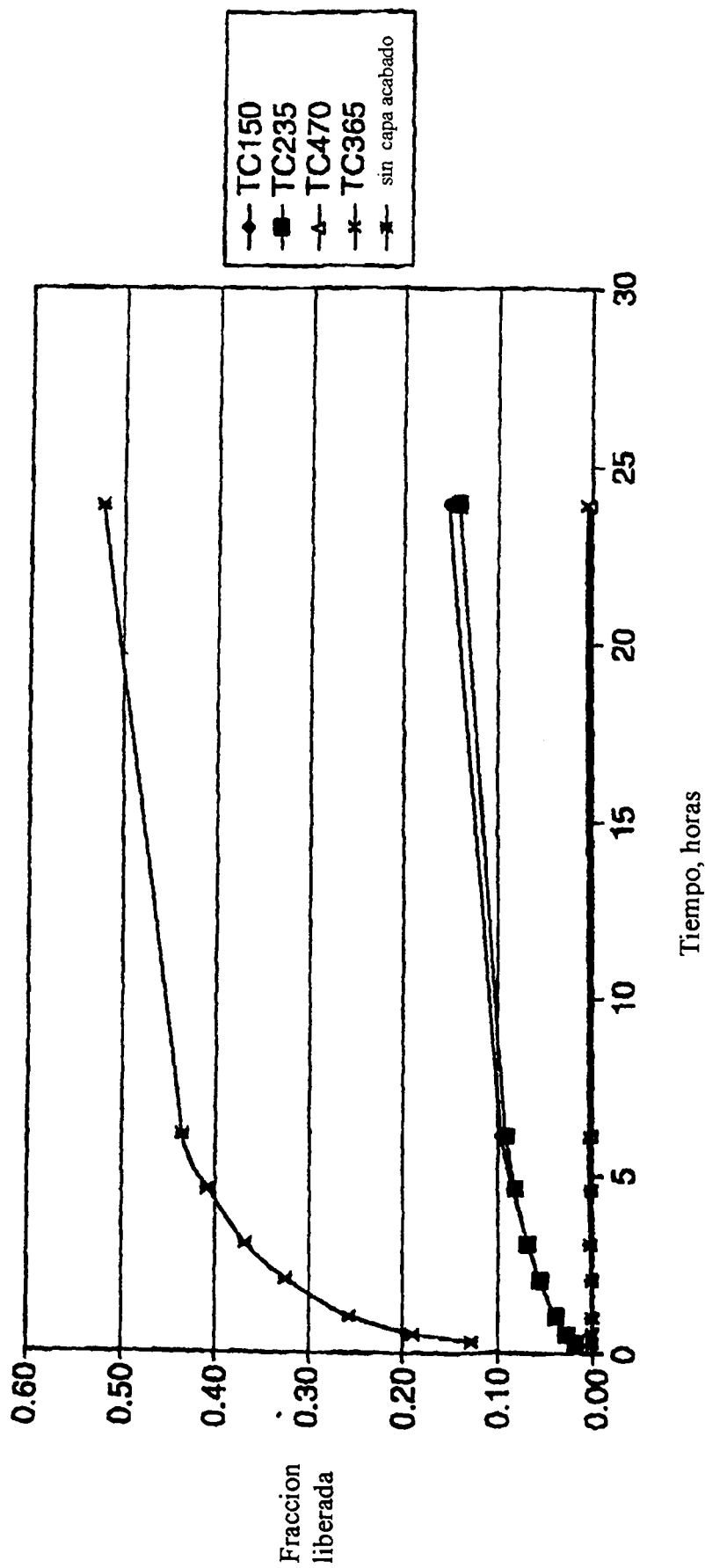
**FIG. 1**

Liberacion de rapamicina de VDF/HFP (84.5/14.5) in 25% EtOH

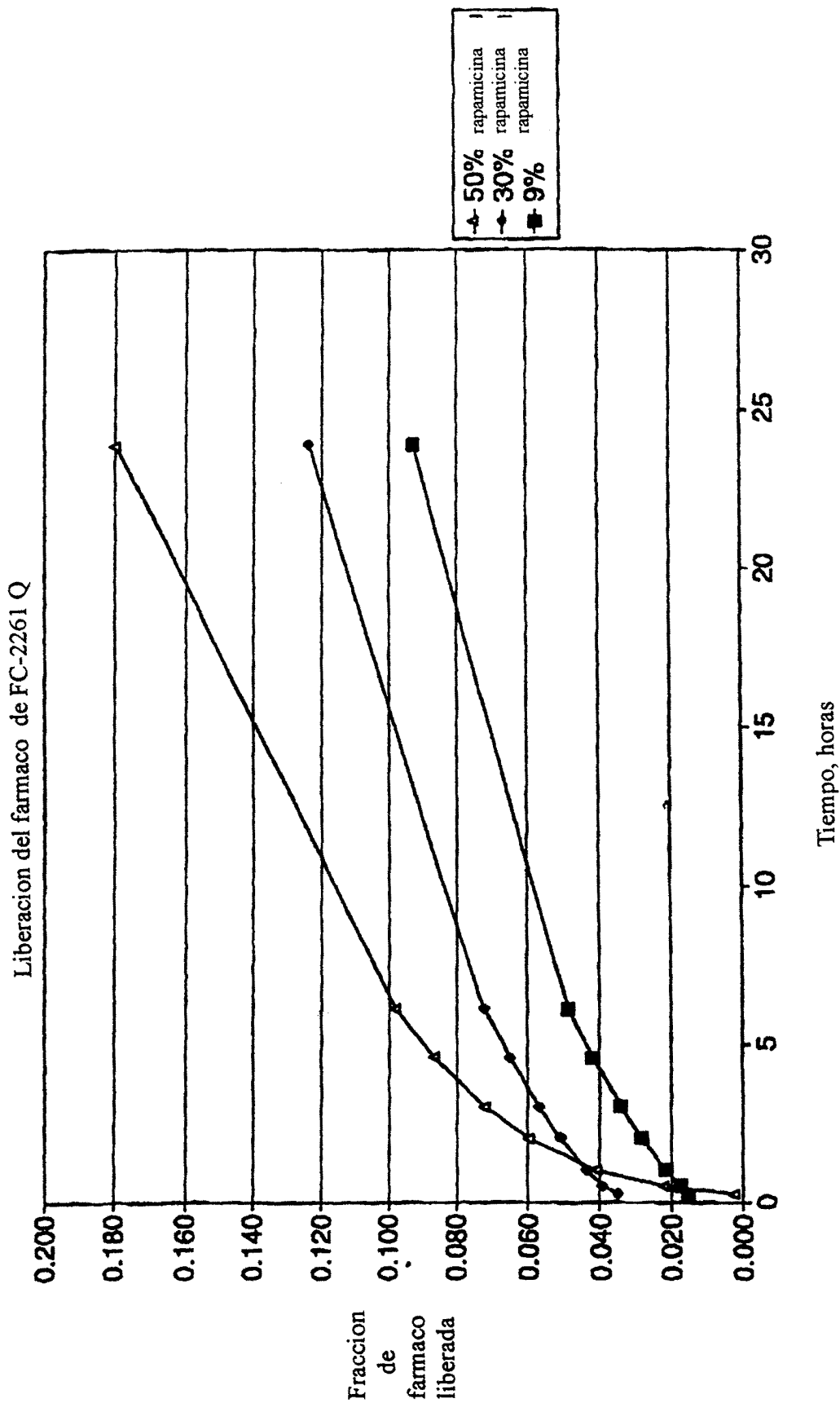


# FIG. 2

Liberacion en 25% de etanol ac. para  
21580 + capa acabado/agua rapamicina



**FIG. 3**



**FIG. 4**

