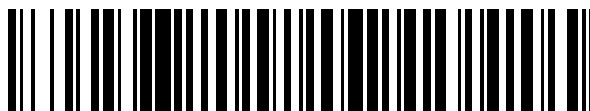


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 123**

51 Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2012** **E 12731472 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2701757**

54 Título: **Endoprótesis vascular implantable**

30 Prioridad:

12.07.2011 DE 102011107109

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

04.12.2014

73 Titular/es:

**TRANSLUMINA GMBH (100.0%)
Neue Rottenburger Strasse 50
72379 Hechingen, DE**

72 Inventor/es:

**BADER, CHRISTIAN y
BEHNISCH, BORIS**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 524 123 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

Endoprótesis vascular implantable

La presente invención se refiere a una endoprótesis vascular expansible radialmente, que presenta al menos una superficie de metal, prevista para la implantación en un vaso sanguíneo, que se apoya en el estado expandido en el vaso sanguíneo en el interior en su pared, en la que la endoprótesis vascular está provista con una mezcla, aplicada sobre su superficie, de un aglutinante bio-resorbible a base de ácido láctico y ácido glicólico así como de una sustancia activa.

Una endoprótesis vascular de este tipo se conoce a partir de la publicación de Feng Bo y col.: "Pharmacodynamics of Chinamide rapamycin-poly lactide-co-glycolide peripheral arterial eluting stent membrane: in vitro experiment", publicada en Zhonghua yi xue za zhi, 13 de Marzo de 2007, LNKD-pubmed: 17553311 (Resumen publicado en Medline: XP-002680484).

Las endoprótesis en el sentido de la presente invención son implantes intravasculares, que se designan como estentes. Tales estentes son endoprótesis expansibles radialmente, que se implantan transluminalmente en vasos sanguíneos, como por ejemplo vasos sanguíneos, tubos de alimentación, tubos de aire, canal intestinal, etc. y entonces se expanden radialmente, de manera que se apoyan en el interior en la pared del vaso sanguíneo.

Los estentes se utilizan, por ejemplo, para reforzar vasos sanguíneos y/o para impedir en el sistema vascular una restenosis después de una angioplastia previa. Pueden ser auto-expansibles o se expanden activamente a través de una fuerza radial ejercida desde dentro, cuando están montados, por ejemplo, sobre un balón.

Por una "endoprótesis vascular que se expanden radialmente" se entienden, por lo tanto, en el marco de la presente invención tanto endoprótesis auto-expansibles como también endoprótesis vasculares que se pueden expandir activamente.

Las endoprótesis vasculares presentan en este caso un cuerpo cilíndrico hueco con una pared formada por tirantes y ramificaciones unidos entre sí, que forman una estructura radialmente permeable y elástica. En una configuración preferida con frecuencia, el cuerpo cilíndrico hueco presenta segmentos en forma de anillo formados por ramificaciones cerradas en sí y que se extienden en forma de zig-zag, que configuran lazos adyacentes entre sí en la periferia con puntas próximas y distantes, de manera que cada segmento presenta en dirección circunferencial una estructura ondulada en forma de meandro. Los segmentos individuales están unidos entre sí por medio de tirantes cortos. Durante el ensanchamiento se acorta un poco la distancia entre las puntas próximas y distantes en cada segmento, sin embargo la estructura de zig-zag se mantiene igual.

El diámetro exterior del cuerpo corresponde en el estado expandido aproximadamente al diámetro interior del vaso a soportar, en cuya pared se apoya la endoprótesis vascular ejerciendo una fuerza radial condicionada por su estructura flexible y elástica. En dirección longitudinal, el cuerpo de la endoprótesis está abierto para el paso de medios o sustancias transportadas en el vaso apoyado.

Estos estentes se emplazan, en general, con la ayuda de los llamados sistemas de inserción en el cuerpo y se liberan en el lugar de empleo, a cuyo fin están cargados sobre catéteres – es decir sobre sus balones –, que se desplazan de acuerdo con la llamada técnica de Seldinger con la ayuda de alambres de guía, que se extienden a través del lumen interior del catéter, a través del vaso respectivo.

Cuando se ha alcanzado el lugar de liberación en el vaso sanguíneo respectivo, se expande el estente y se apoya en este caso con su superficie en el interior en la pared del vaso sanguíneo.

Especialmente en el caso de estentes se conoce, además, recubrir sus superficies abluminalmente con sustancias activas, en particular con medicamentos o prever depósitos de medicamentos en la estructura del estente o bien utilizar tirantes y ramificaciones microporosos, para almacenar temporalmente el medicamento. El medicamento se cede entonces localmente a la pared del vaso sanguíneo, para impedir de esta manera, por ejemplo, restenosis a través de proliferación del tejido circundante.

De esta manera, a través de estentes recubiertos de manera correspondiente o provistos con depósitos se ceden sustancias activas, por decirlo así, de manera selectiva en el lugar al tejido circundante. El recubrimiento de estentes, es decir, de prótesis de vasos sanguíneos, con sustancias activas es también deseable, porque de esta manera se mejora la biocompatibilidad de los implantes, con lo que se puede impedir, por ejemplo, la aparición de trombosis en superficies que entran en contacto con la sangre.

Un suministro de este tipo de la pared del vaso sanguíneo con medicamentos es especialmente importante en estentes con superficie metálica pura, los llamados estentes de metal desnudo (BMS), puesto que estos estentes muestran una tasa de restenosis relativamente alta de aproximadamente 30 %. La razón de ello es la lesión del vaso

sanguíneo provocada a través de la implantación, que conduce a una proliferación de las células musculares lisas.

Para impedir o bien debilitar una proliferación de las células musculares lisas, se recubren, por lo tanto, los estentes con medicamentos citostáticos o bien citotóxicos, como por ejemplo Rapamycin o Paclitaxel. Entonces se habla de Drug-Eluting-Stents (DES) (Estente Liberador de Fármaco).

Los medicamentos son ligados a tal fin con un aglutinante, en general un aglutinante polímero en la superficie del estente o es introducido en una matriz de polímero sobre la superficie de estente. Después de la implantación de los estentes, el medicamento llega por difusión a través del polímero hasta la pared del vaso sanguíneo. Una vez realizada la liberación del medicamento, el polímero permanece permanentemente sobre la superficie del estente.

El polímero permanecido puede conducir a inflamaciones y reacciones de sensibilización y deja crecer al estente peor que una BMS equiparable. Los tirantes de estente que no crecen conducen en el peor de los casos a una trombosis posterior del estente. No obstante, frente a una tasa de estenosis más reducida en comparación con BMS existe un riesgo elevado de trombosis posterior del estente.

Por lo tanto, es deseable dotar un DES tanto con buenas propiedades anti-restenosis como también con buen comportamiento de crecimiento interior y, por lo tanto, riesgo reducido de trombosis posteriores de estente. Este requerimiento se puede cumplir con DES libre de polímero. Pero puesto que su realización técnica es difícil, ya se ha propuesto utilizar aglutinantes bio-resorbible para un DES.

Los estentes con polímeros bio-degradables de este tipo se transforman después de la liberación del medicamento a través de la descomposición del componente polímero en un MBS y de esta manera combinan las buenas propiedades de seguridad de MBS con las buenas propiedades anti-restenosis de un DES.

Como aglutinantes bio-resorbibles se utilizan en este caso principalmente diferentes poliésteres a base de ácido láctico y/o ácido glicólico, que se descomponen en el cuerpo sin residuos. Se conoce la utilización de PLA, PLLA y PLGA con diferentes relaciones de monómeros. Estos polímeros se diferencian en sus propiedades mecánicas y químicas, en parte, claramente unos de los otros.

En la publicación de Fenb Bo y col. a.a.O. se describen estentes de arterias NiTi que se auto-expanden, que están revestidos con una capa de Rapamycin-poli(láctido-co-glicolido). El polímero de lactido-co-glicolido no está especificado en detalle. Los estentes han sido sometidos a ensayos de liberación in vitro, siendo realizadas mediciones los días 0, 1, 3, 5, 7 y 9. La curva de liberación sigue la ecuación de Higuchi, en la que se muestra que después de una ráfaga dentro de las primeras 24 horas el día 30 se liberó el 79,44 % y después de seis semanas se liberó aproximadamente el 90 % de la Rapamycin.

Un estente con un aglutinante bio-resorbible a base de PLGA se describe también en Falotico y col., "NEVO™: a new generation of sirolimus-eluting coronary stent", en EuroIntervention Supplement (2009) Vol. 5 (Suplemento 5) F88 - F93.

El estente conocido está provisto con depósitos distribuidos al mismo tiempo sobre su estructura, que están constituidos por orificios pasantes en el material del estente. Estos orificios se cierran o bien hacia dentro o hacia fuera con un fondo de PLGA, de manera que la relación de monómeros de ácido láctico y ácido glicólico es aquí 75:25, de manera que el polímero se degrada de acuerdo con las indicaciones de esta publicación dentro de 4 a 5 horas.

En el taladro ciego formado de esta manera se introduce una mezcla de PLGA con el medicamento Sirolimus en la relación 1,2:1. La cesión demorada en el tiempo, dirigida hacia fuera o hacia dentro del medicamento se realiza tanto a través de difusión del medicamento desde la matriz de polímero como también a través de la descomposición de la matriz de polímeros en los depósitos.

De acuerdo con esta publicación, se cede el 80 % del medicamento dentro de 30 días, al cabo de 90 debe haberse liberado el 100 % del medicamento. El estente conocido debe pasar, además, después de aproximadamente tres meses a un BMS puro. De esta publicación no se deduce si dentro de este periodo de tiempo ha sido degradado todo el aglutinante o permanecen todavía estos en los orificios del depósito.

Mientras que este estente conocido parece presentar los requerimientos esenciales de buenas propiedades anti-restenosis y buen comportamiento de crecimiento interior, sin embargo presenta una serie grande de inconvenientes.

Por una parte, el llenado de los depósitos es técnicamente complejo y costoso en el tiempo, puesto que para la cesión abluminal del medicamento debe introducirse en primer lugar el fondo de PLGA en cada orificio individual y a continuación debe rellenarse la mezcla de polímero y medicamento en los agujeros ciegos que resultan de esta

manera. Si se requiere adicionalmente una cesión luminal, debe rellenarse en una parte del depósito en primer lugar la mezcla y luego una tapa de PLGA. Por lo tanto, son necesarias dos veces dos etapas de trabajo.

- Además, en la relación de monómeros de 75:25 en ningún caso se garantiza que también el fondo o la tapa de PLGA se degraden totalmente al cabo de 3 meses, de manera que se cede polímero también todavía muchas semanas después de la liberación completa del medicamento al tejido, lo que puede conducir a problemas de inflamaciones y sensibilización.
- Un estente conocido a partir del documento EP 2 189 169 A1 está constituido por una aleación de magnesio y, por lo tanto, es totalmente auto bio-degradable. El aglutinante contiene el polímero polilactido-co-glicolido y debe retardar principalmente la descomposición del magnesio; además, debe servir también como matriz para la liberación de la sustancia activa.
- También el documento US 2010/0042206 A1 describe un estente totalmente auto bio-degradable de una aleación de magnesio, que se puede proveer con un recubrimiento de los más diferentes polímeros a base de ácido láctico y ácido glicólico, que sirven como matriz para la liberación de sustancias activas. La liberación de la sustancia activa y la degradación de la matriz deben realizarse en paralelo en el tiempo durante un periodo de tiempo de 1 a 12 meses.
- En el documento WO 2004/087214 A1 se describe igualmente un estente, que se puede proveer con un recubrimiento de polímeros a base de ácido láctico y ácido glicólico, que sirven como matriz para la liberación de sustancias activas. Este estente conocido se parece en la estructura al estente conocido a partir de la publicación mencionada anteriormente de Falotico y col. Presenta poros, en los que la sustancia activa se mantiene hasta la liberación a través de PLGA.
- El documento US 2008/1069582 describe la fabricación de estentes, que están constituidos totalmente por polímeros de cadena larga bio-degradable. La sustancia activa o bien se incorpora en el material de estente o se incrusta en una matriz de una capa de polímero adicional. Los polímeros se pueden basar en ácido láctico y ácido glicólico.
- El documento EP 1 977 772 A2 describe las ventajas de una liberación de sustancia activa limitada a seis semanas de DES para la prevención de trombosis de estente posteriores así como de la degradación completa precoz del polímero para la prevención de reacciones locales del tejido. Con esta finalidad se proponen estentes metálicos, que están recubiertos sobre el lado abluminal con Rapamycin-PLGA, de manera que se prefiere una relación de ácido láctico y ácido glicólico de 1:1 y la porción porcentual de PLGA con respecto a Rapamycin está entre 20:80 y 75:25.
- El documento WO 2010/111238 A2 describe una liberación total de Rapamycin dentro de seis semanas y una degradación completa del polímero al cabo de 45 días, debiendo emplearse PLGA como polímero.
- El documento WO 01/87376 A1 describe de la misma manera una liberación completa de Rapamycin dentro de dos seis semanas y un recubrimiento exclusivamente abluminal del estente.
- El documento US 2010/42206 A1 describe un estente, cuya superficie abluminal está ocupada con una capa de PLGA-Rapamycin, debiendo disolverse el recubrimiento dentro de aproximadamente doce meses.
- Ante estos antecedentes, la presente invención tiene el cometido de crear una endoprótesis vascular del tipo mencionado al principio, en la que se evitan los inconvenientes conocidos a partir del estado de la técnica. En particular, debe simplificarse la fabricación de la endoprótesis vascular y debe mejorarse la cinética de la liberación de la sustancia activa así como la degradación del aglutinante.
- En la endoprótesis vascular mencionada al principio, este cometido se soluciona de acuerdo con la invención porque el aglutinante bio-resorbible es un oligómero a base de ácido láctico y ácido glicólico, cuya longitud de la cadena es suficientemente corta para que el oligómero sea bio-degradado en el estado implantado dentro de aproximadamente 6 semanas, y el oligómero es un oligo(DL-lactato-co-glicolato), que presenta un peso molecular M_n , que está entre 1.000 y 4.000 Dalton.
- Puesto que la mezcla de aglutinante oligómero y sustancia activa está aplicada de acuerdo con la invención como recubrimiento sobre la superficie, no son necesarias zonas adicionales de aglutinante como la tapa o fondos en estentes conocidos, para mantener la mezcla durante tiempo prolongado. De esta manera, se puede diseñar el aglutinante oligómero ahora de tal manera que se degrada tal vez tan rápidamente como la sustancia activa.
- A tal fin se utiliza de acuerdo con la invención como aglutinante un oligómero, es decir, una sustancia con un grado de polimerización, que está de acuerdo con la definición habitual por debajo de 100. Los oligómeros utilizados en el marco de la invención presentan un grado de polimerización, que es inferior a 50 aproximadamente.

En este caso es especialmente ventajoso que el lavado o bien la disolución del medicamento desde la matriz de aglutinante y la degradación de esta matriz propiamente dicha se puedan desarrollar en paralelo, de tal manera que después de la liberación completa del medicamento no está presente ya ningún aglutinante sobre el estente.

5 A través de la posibilidad de acuerdo con la invención del ajuste de una velocidad de degradación correspondiente, se reduce la presencia de aglutinante sobre el estente a un periodo de tiempo lo más corto posible, de manera que se evitan en gran medida los inconvenientes mencionados al principio de inflamaciones y reacciones de sensibilización.

10 Puesto que el recubrimiento se aplica directamente sobre la superficie de la endoprótesis vascular, se evitan, además, las etapas de fabricación costosas, que son necesarias en el estente conocido a partir de la publicación de Falotico y col.

15 Además, es ventajoso que el recubrimiento superficial previsto de acuerdo con la invención, que descansa con preferencia cerrado sobre la superficie, proporcione una cesión abluminal uniforme del medicamento, lo que no se garantiza de esta manera, a pesar del número posiblemente alto de depósitos en el estente conocido a partir de la publicación de Falotico y col.

20 Por lo tanto, el nuevo estente no sólo proporciona una cinética de liberación muy buena del medicamento y una degradación rápida del aglutinante oligómero, sino que también posibilita una cesión distribuida de una manera uniforme sobre la superficie del medicamento.

El cometido en el que se basa la invención se soluciona totalmente de esta manera.

25 En este caso se prefiere que el oligómero presente un peso molecular $M_{n,1}$, está aproximadamente en 3.000 Dalton y que con preferencia la relación de monómeros de ácido láctico y ácido glicólico en el oligómero sea 1:1.

Este recubrimiento ha dado especialmente buen resultado en ensayos anteriores de los inventores.

30 En el estado de la técnica se ha propuesto hasta ahora, de acuerdo con los conocimientos de los inventores, la utilización de oligómeros a base de ácido láctico y ácido glicólico todavía de oligo(D,L-lactato-co-glicolato) como aglutinante. O bien se proponen como aglutinantes de manera inespecífica los polímeros de cadena larga PLGA, es decir, ácido poli(láctico-ácido co-glicólico), es decir, un polímero que se obtiene a través de policondensación de los dos ácidos o de manera específica poli(lactido-co-glicolido), es decir, un polímero de otra cristalinidad, que se
35 obtiene a través de polimerización de apertura del anillo de los dos diésteres.

Los inventores han reconocido ahora que aglutinantes, que están constituidos por los oligómeros de cadena corta, especialmente cuando se fabrican a partir de las sales de ácido láctico y ácido glicólico, son especialmente bien
40 adecuados como matriz para sustancias activas, porque se degradan en condiciones fisiológicas dentro de 6 semanas. Este periodo de tiempo corresponde al periodo de tiempo, dentro del cual debe liberarse la sustancia activa.

A partir de la publicación descrita al principio de Falotico y col. se conoce que la tasa de degradación de PLGA, es decir, de polímeros, está influenciada por la relación de monómeros de ácido láctico y ácido glicólico y por el peso
45 molecular expresado a través de la viscosidad inherente del poliéster. A continuación resulta la tasa de degradación más rápida con una relación de monómeros de 50:50, de manera que la tasa de degradación se incrementa a medida que se reduce la viscosidad.

Para polímeros con una relación de monómeros de 50:50, los tiempos de degradación según la viscosidad están en
50 1-2 semanas, 3-4 semanas o 1 a 2 meses. No se describe en qué condiciones se han determinado los tiempos de degradación. Las mediciones de los inventores de la presente solicitud muestran tiempos de descomposición claramente más largos que los indicados en la publicación de Falotico y col.

En el estente conocido se utiliza una relación de monómeros de 75:25, en la que el tiempo de degradación debe ser
55 aproximadamente de 4 a 5 meses. Este polímero se utiliza en el estente conocido de tal manera que durante la implantación no tiene lugar ningún contacto mecánico con la pared del vaso sanguíneo.

Después de 3 meses, cuando ya se ha liberado totalmente la sustancia activa, en el estente conocido está presente, por lo tanto, todavía aglutinante en los orificios del depósito, que se degrada solamente en las 4 a 8 semanas
60 siguientes. Esto es conveniente, puesto que el aglutinante sirve allí, respectivamente, entre otras cosas, para definir o bien limitar la dirección de la liberación, de manera que el aglutinante solamente puede degradarse totalmente cuando la sustancia activa ya ha sido liberada al 100 %.

Los inventores de la presente solicitud han reconocido ahora que se pueden utilizar oligómeros a base de ácido

lático y ácido glicólico, en particular oligo(D,L-lactato-co-glicolato) de manera especialmente buena para la aplicación de un recubrimiento con preferencia cerrado sobre la superficie de una endoprótesis, de manera que en el caso de la inclusión de una sustancia activa en la matriz de aglutinante a través de los oligómeros utilizados de acuerdo con la invención se puede ajustar una cinética de liberación de tal manera que el aglutinante ya ha sido degradado después de la liberación total de la sustancia activa y permanece un BMS puro.

No era previsible que un recubrimiento de este tipo con los oligómeros utilizados de acuerdo con la invención presentase, sin embargo, una estabilidad mecánica suficiente, de manera que el estente con recubrimiento aplicado se puede engarzar sobre un balón y después de la inserción en el vaso sanguíneo se puede dilatar, sin que el recubrimiento deshilache hilos, reviente o se encole.

El oligómero proporciona, de acuerdo con los conocimientos de los inventores, en efecto, una buena cohesión dentro del recubrimiento y una buena adhesión entre el recubrimiento y la superficie de la endoprótesis vascular.

La publicación de Falotico y col. no muestra oligómeros con los tiempos de degradación previstos de acuerdo con la invención.

Especialmente cuando el oligómero se mezcla con Rapamycin o con un derivado de Rapamycin, con preferencia en una relación en peso entre 3:1 y 1:3, con preferencia de aproximadamente 1:1, se obtiene un recubrimiento estable, que se descompone dentro de aproximadamente 6 semanas totalmente y sin restos.

Los ensayos con recubrimientos de Rapamycin pura han mostrado que se disuelve in vitro en función del espesor de capa en 4 a 6 semanas desde la superficie del estente.

De acuerdo con ello, el nuevo recubrimiento presenta la ventaja de que después de la disolución o lavado completo de los componentes de Rapamycin no se encuentran ya restos de aglutinantes sobre la superficie del estente, que podrían influir negativamente sobre las propiedades de seguridad.

Por lo tanto, la liberación no se realiza en este caso solamente a través de difusión o lavado de la sustancia activa, sino también a través de la bio-degradación del aglutinante.

La utilización de oligómero y Rapamycin en una relación en peso de 1:1 es ventajosa para determinados casos de aplicación, en el marco de la presente invención, pero también se pueden utilizar otras relaciones de peso.

De manera ventajosa, el recubrimiento se aplica sobre una endoprótesis vascular con superficie microporosa o rugosa, de manera que la endoprótesis vascular presenta con preferencia como metal un acero noble. La endoprótesis puede estar constituida en este caso totalmente del metal, con preferencia de acero noble o puede presentar una superficie de metal, de manera que la superficie está dirigida tanto hacia la pared interior del vaso sanguíneo como también, dado el caso, hacia el lumen del vaso sanguíneo.

Después de la liberación total de la sustancia activa y de la degradación completa implicada con ello del aglutinante, es decir, de la matriz, permanece la superficie metálica microporosa desnuda, que presenta el buen comportamiento de crecimiento del BMS. Sin embargo, la nueva endoprótesis muestra también las propiedades anti-restenosis de un DES.

La utilización del aglutinante oligómero posibilita de esta manera por primera vez un crecimiento interior rápido y completo de un DES, lo que se asocia, por ejemplo, en el caso de estentes de corona, en general, con alta seguridad.

Se conocen en la técnica estentes con superficie microporosa; ver por ejemplo el documento DE 102 00 387 A1. La superficie del estente conocido está provisto con poros, en los que están contenido en reserva medicamentos y polímeros. Pero también es posible proveer el estente con una superficie más bien rugosa, en la que están previstos poros mínimos.

Especialmente debido a las propiedades de formación de la película de los oligómeros utilizados de acuerdo con la invención, que se diferencian claramente de las propiedades de formación de la película de polímeros, de acuerdo con los conocimientos de los inventores de la presente solicitud se pueden fabricar recubrimientos estables sobre endoprótesis vasculares expansibles, que son especialmente estables, cuando la endoprótesis presenta una superficie porosa o rugosa.

Además, se prefiere que la superficie esté provista con un recubrimiento cerrado de un aglutinante bio-resorbible y de la sustancia activa.

Por un "recubrimiento cerrado" se entiende en el marco de la presente invención un recubrimiento, que cubre al

menos toda la superficie abluminal de la endoprótesis vascular y tampoco en el caso de engarce y posterior dilatación de la endoprótesis vascular se revienta de nuevo en zonas mayores.

Otras ventajas se deducen a partir de la descripción y del dibujo adjunto.

5 Un ejemplo de realización de la invención se representa en el dibujo adjunto y se explica en detalle en la descripción siguiente. En este caso:

10 La figura 1 muestra en vista lateral en sección esquemática un estente insertado en un vaso sanguíneo, provisto con un recubrimiento de acuerdo con la invención, antes de su dilatación.

La figura 2 muestra una toma de una superficie de estente todavía un engarzada, recubierta de acuerdo con la invención.

15 La figura 3 muestra una toma como en la figura 2, pero después del engarce.

La figura 4 muestra una representación como la figura 3, pero en representación ampliada y después de la dilatación.

20 La figura 5 muestra una representación como la figura 4, pero después de 2 semanas de contacto con solución de cloruro de sodio isotónico a 37°C.

La figura 6 muestra una representación como la figura 4, pero después de 6 semanas de contacto con la solución de cloruro de sodio isotónico,

25 En la figura 1 se muestra en vista lateral esquemática un estente 10, que está engarzado con un balón 11. El balón 11 ha sido insertado a través de un alambre de guía 12 en un vaso sanguíneo 14, con cuya pared entra en contacto después del ensanchamiento a través del balón 11.

30 El estente 10 presenta una superficie 16, sobre la que ha sido aplicado un recubrimiento indicado de forma esquemática en 17, que contiene en la relación en peso 1:1 un aglutinante y como sustancia activa contiene Rapamycin. El espesor de capa es aproximadamente de 7 a 10 µm, la solución de recubrimiento, a partir de la cual ha sido separado el recubrimiento sobre la superficie, era aproximadamente 2 % (= 10 mg/ml de Rapamycin y 10 mg/ml de aglutinante.

35 La superficie 16 es microporosa, por lo que presenta poros en el intervalo de diámetros de 1 a 5 µm. El estente 10 corresponde, por ejemplo, al estente conocido a partir del documento DE 102 00 387 A1. Pero también puede presentar una superficie rugosa 16.

40 El aglutinante es un oligoéster de ácido láctico y ácido glicólico, en el que los monómeros están contenidos en la relación 1:1. El oligómero (B2) tiene un peso molecular determinados a través de la viscosidad límite de aproximadamente 2.000 (B2) Dalton y presenta un grado de polimerización de aproximadamente 45. Se puede adquirir en el comercio a partir de la Firma Evonik bajo el nombre comercial Resomer® Condensate 50:50 Mn 2300, que se conoce a partir de la información técnica, Resomer® Condensate 50:50 Mn 2300, Evonik Röhm GmbH, Febrero de 2011, así como a partir del resumen de la Firma Evonik sobre sus productos polímeros estándar de los tipos "Lakeshore Biometals" y "Resomer". En STN-International con el número de acceso 149:518864 se describe la composición del número de registro RN = 34346-01-5.

50 Comparativamente se investigó un polímero (B1) con un grado de polimerización de aproximadamente 142 y con un peso molecular de aproximadamente 10.000 Dalton. El PLGA B1 se distribuye como Resomer(R) RG 502 H por Evonik.

Este recubrimiento se descompone en contacto con el tejido después de 2 semanas al 20 % (B1) o bien al 80 % (B2) y después de 6 semanas al 90 % (B1) o bien > 99 % (B2).

55 Los mejores valores se obtuvieron para B2, este recubrimiento se descompone después de 6 semana al 100 %.

Ambos recubrimientos son adecuados, en principio, para su empleo sobre estentes, puesto que presentan una estabilidad mecánica buena.

60 Pero solamente para B2 se obtuvieron resultados mecánicamente satisfactorios, con una tasa de degradación, que corresponde a la liberación de Rapamycin, que dura in vivo de 4 a 6 semanas.

Las figuras 2 y 3 muestran el estente descrito con B2 inmediatamente después del recubrimiento y después del

engarce.

5 Las figuras 4 a 6 muestran en una toma ampliada al microscopio electrónico el estente según la figura 2 después del engarce y la dilatación siguiente, inmediatamente después del recubrimiento (figura 4) así como al cabo de 2 semanas (figura 5) y después de 6 semanas (figura 6) de almacenamiento en solución de cloruro de sodio isotónico a 37°C.

10 Se puede reconocer que la calidad mecánica del recubrimiento de la superficie no padece a través del engarce y que el recubrimiento ha desaparecido totalmente al cabo de 6 semanas.

15

REIVINDICACIONES

- 1.- Endoprótesis vascular (10) expansible radialmente, que presenta al menos una superficie (16) de metal, prevista para la implantación en un vaso sanguíneo (14), que se apoya en el estado expandido en el vaso sanguíneo (14) en el interior en su pared (15), en la que la endoprótesis vascular está provista con una mezcla, aplicada sobre su superficie (16), de un aglutinante bio-resorbible a base de ácido láctico y ácido glicólico así como de una sustancia activa, **caracterizada** porque el aglutinante bio-resorbible es un oligómero a base de ácido láctico y ácido glicólico, cuya longitud de la cadena es suficientemente corta, de tal manera que el oligómero es biodegradable en el estado implantado dentro de aproximadamente 6 semanas, y el oligómero es un oligo(D,L-lactato-co-glicolato), que presenta un peso molecular (M_n), que está entre 1.000 y 4.000 Dalton.
- 2.- Endoprótesis vascular de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el oligómero presenta un peso molecular (M_n), que tiene aproximadamente 3.000 Dalton.
- 3.- Endoprótesis vascular de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la relación de monómeros del ácido láctico con respecto al ácido glicólico en el oligómero es aproximadamente 1:1.
- 4.- Endoprótesis vascular de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el aglutinante y la sustancia activa en el recubrimiento está en una relación en peso entre 3:1 y 1:3, con preferencia de aproximadamente 1:1.
- 5.- Endoprótesis vascular de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque la sustancia activa es rapamycin o un derivado de rapamycin.
- 6.- Endoprótesis vascular de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la superficie (16) es una superficie microporosa o rugosa.
- 7.- Endoprótesis vascular de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque la superficie (16) presenta un recubrimiento (17) cerrado formado por el aglutinante bio-resorbible y la sustancia activa.
- 8.- Endoprótesis vascular de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el metal es un acero noble.
- 9.- Endoprótesis vascular de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque está fabricada de metal, con preferencia de acero noble.

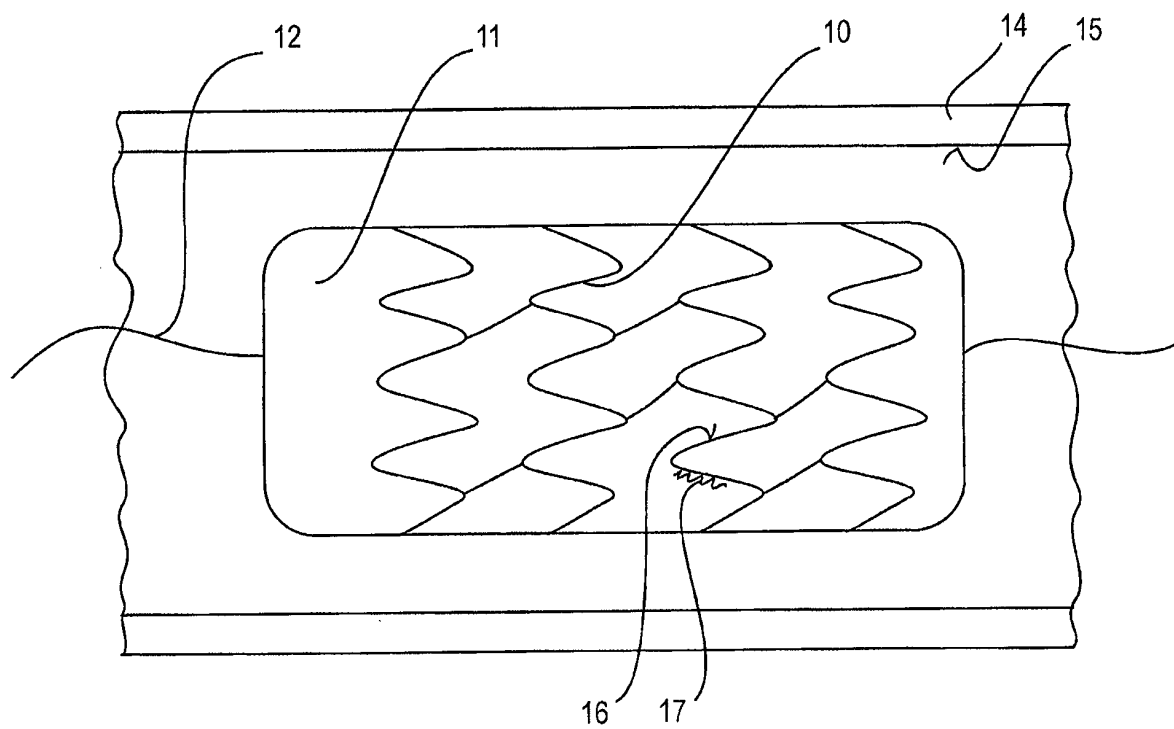


Fig. 1

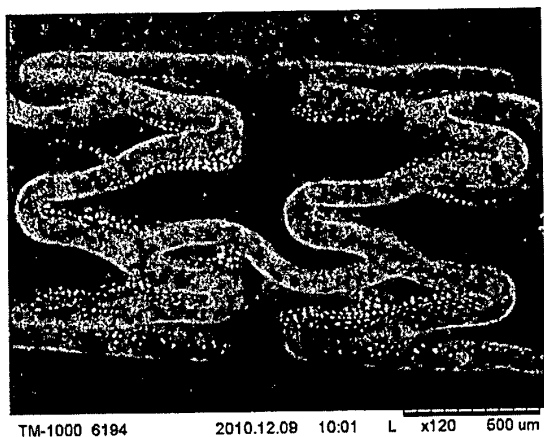


Fig. 2:

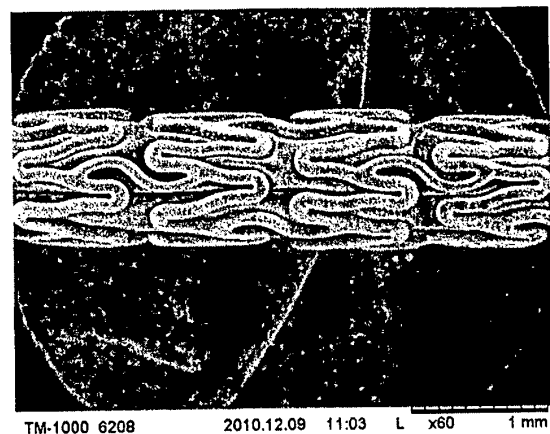


Fig. 3:

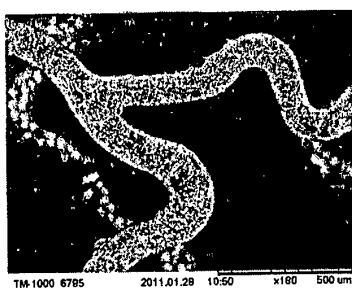


Fig. 4

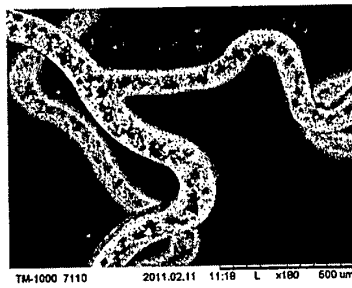


Fig. 5

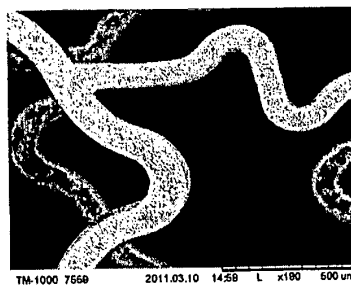


Fig. 6