



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 644**

51 Int. Cl.:
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03797902 .8**
96 Fecha de presentación : **10.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1542740**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Recubrimientos de fluoropolímero para dispositivos médicos implantables.**

30 Prioridad: **19.09.2002 US 251111**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2009

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

72 Inventor/es: **Pacetti, Stephen, D.;**
Hossainy, Syed, F.A.;
Ding, Ni y
Roorda, Wouter, E.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 de fluoropolímero para dispositivos médicos implantables.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

Esta invención se refiere a recubrimientos para dispositivos de aporte de fármacos, como *stents* vasculares que liberan un fármaco (*stent* = prótesis endovascular, generalmente en forma de malla, empleada en los procedimientos de angioplastia percutánea). Más particularmente, esta invención se refiere a recubrimientos para controlar la velocidad de liberación de fármacos desde *stents* y a métodos para fabricarlos.

Descripción de la técnica relacionada

En el tratamiento de trastornos vasculares, los *stents* han resultado ser un auxiliar estándar en angioplastia de balón. Los *stents* pueden eliminar vasoespasmos, disecciones en la pared de vasos sanguíneos y reducir remodelado negativo. Además de su funcionalidad mecánica, los *stents* se modifican para proporcionar terapia farmacéutica. El aporte local de fármacos con un *stent* puede proporcionar una concentración eficaz de un fármaco en el sitio de tratamiento. Por el contrario, la administración sistémica de la medicación puede producir al paciente efectos secundarios adversos o tóxicos. El aporte local de un fármaco al paciente mediante un *stent* puede ser el método preferido de tratamiento porque se administran niveles totales menores de medicación en comparación con dosificaciones sistémicas, pero concentrados en un sitio específico.

Los *stents* se fabrican típicamente de varillas interconectadas que tienen usualmente una anchura entre 50 y 150 micrómetros. Al fabricarse de un metal, como acero inoxidable, los *stents* no recubiertos tienen que ser modificados para proporcionar un medio de aporte de fármacos. En consecuencia, los *stents* se modifican formando sobre su superficie un recubrimiento polimérico que contiene un fármaco. Se puede rociar sobre el *stent* un polímero disuelto en un disolvente y al que se ha añadido un fármaco o se puede sumergir el *stent* en la composición. Una vez que se evapora de la composición el disolvente, queda sobre la superficie del *stent* una capa de una película polimérica que contiene un fármaco.

En el grado en que se ha optimizado la funcionalidad mecánica de los *stents*, se pueden conseguir mejoras continuadas en el recubrimiento de los *stents*. Por ejemplo, una mejora puede ser mantener la concentración de un fármaco a un nivel terapéuticamente efectivo durante un período de tiempo aceptable. En consecuencia, controlar o, de hecho, disminuir la velocidad de liberación de un fármaco desde el *stent* es importante para proporcionar una liberación del fármaco de larga duración. Una manera de controlar la velocidad de liberación del fármaco desde una capa de un polímero es depositando una capa superior sobre la capa de polímero-fármaco. La capa superior actúa como membrana de barrera, retardando el proceso de disipación del fármaco. La tecnología actual usando una capa superior puede ser mejorada proporcionando capas superiores que tengan absorción baja de agua, hidrofobia alta y estabilidad y compatibilidad biológicas mayores. Además, las capas superiores pueden tener otras funciones importantes, como proporcionar el *stent* con mayor lubricidad.

La solicitud de patente WO 02/26271 describe dispositivos médicos recubiertos y esterilización de estos. La patente de los Estados Unidos 6.153.252 describe un proceso para recubrir *stents*. La patente de los Estados Unidos 5.820.917 describe un dispositivo médico y un método de contacto con la sangre. La patente de los Estados Unidos 5.837.008 describe un *stent* intravascular y un método. La solicitud de patente de los Estados Unidos 2002/122877 describe métodos de formar un recubrimiento para una prótesis. La patente de los Estados Unidos 5.879.697 describe recubrimientos que liberan un fármaco para dispositivos médicos. La patente de los Estados Unidos 5.928.279 describe injertos tubulares de politetrafluoroetileno (PTFE), expansibles radialmente, para *stents*. La patente de los Estados Unidos 5.873.904 describe un dispositivo médico implantable de plata. La patente de los Estados Unidos 6.299.604 describe un dispositivo médico implantable recubierto. La solicitud de patente WO 01/30403 describe dispositivos médicos biocompatibles. La solicitud de patente WO 01/87268 describe un proceso para recubrir dispositivos médicos que usa dióxido de carbono supercrítico.

En vista de lo anterior, las realizaciones de la presente invención proporcionan recubrimientos para dispositivos médicos implantables, como *stents*, con características mejores para el aporte de agentes farmacéuticos.

Resumen

La presente invención proporciona un recubrimiento para un dispositivo médico implantable, de acuerdo con la reivindicación 1. La invención proporciona además un proceso para producir un dispositivo médico implantable que comprende un recubrimiento, de acuerdo con la reivindicación 2. La invención proporciona además un dispositivo médico implantable de acuerdo con la reivindicación 23.

Ejemplos de polímeros fluorados incluyen poli(fluoruro de vinilideno), poli((fluoruro de vinilideno-hexafluoropropeno), poli(tetrafluoroetileno), poli(etileno-propileno) fluorado, poli(hexafluoropropeno), poli(clorotrifluoroetileno), poli(fluoruro de vinilideno-tetrafluoroetileno), poli(tetrafluoroetileno-hexafluoropropeno), poli(tetrafluoroetileno-al-

cohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-acetato de vinilo), poli(tetrafluoroetileno-propeno), poli(hexafluoropropeno-alcohol vinílico), poli[(tetrafluoroetileno-(fluorometil vinil éter)], poli(etileno-tetrafluoroetileno), poli(etileno-hexafluoropropeno), poli(fluoruro de vinilideno-clorotrifluoroetileno), siliconas fluoradas y mezclas de estos polímeros. El polímero fluorado puede tener un parámetro de solubilidad menor que aproximadamente $11 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$.

Breve descripción de los dibujos

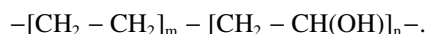
Las figuras 1 y 2 ilustran los resultados de liberación de un fármaco por recubrimientos fabricados de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

Las figuras 3-5 son cortes histológicos que muestran los resultados de los estudios de biocompatibilidad de recubrimientos fabricados de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada

Un recubrimiento de *stent* de acuerdo con la presente invención puede incluir una capa opcional de imprimación, una capa de polímero-fármaco, una capa superior, una membrana intermedia opcional y una capa opcional de acabado. La capa de polímero-fármaco actúa como depósito de la sustancia terapéutica. La capa de imprimación se puede usar si hay necesidad de mejorar la adherencia del recubrimiento a la superficie del *stent*, particularmente cuando el fármaco comprendido en el recubrimiento puede comprometer la adherencia. Cada una de estas capas se puede formar disolviendo un polímero en un disolvente adecuado que debe ser seleccionado por los expertos en la materia y aplicando después la solución al *stent*, por ejemplo, por inmersión, aplicación con cepillo, rociado o cualquier otro método convencional de recubrimiento.

Un copolímero de etileno y alcohol vinílico (EVAL) es un ejemplo de polímero que se puede usar para fabricar la capa opcional de imprimación y/o la capa de polímero-fármaco. El copolímero EVAL tiene la fórmula general



El copolímero EVAL es un producto de la hidrólisis de copolímeros de etileno-acetato de vinilo y también puede ser un terpolímero que incluya hasta 5% en moles de unidades derivadas de estireno, propileno y otros monómeros insaturados adecuados. Se puede usar un copolímero de etileno y alcohol vinílico distribuido comercialmente por Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, o fabricado por EVAL Company of America, Lisle, Illinois.

Alternativamente, se puede usar un copolímero de bloques para fabricar la capa opcional de imprimación y/o la capa de polímero-fármaco. El copolímero de bloques se denomina también "copolímero segmentado". El término "copolímero de bloques" se define de acuerdo con la terminología usada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) y se refiere a un copolímero que contiene una disposición lineal de bloques. El término "bloque" se define como porción de la molécula de un polímero en la que las unidades monoméricas tienen por lo menos una característica constitucional o configuracional ausente en las porciones adyacentes.

Por ejemplo, un copolímero de bloques de A y B puede ser descrito como -A-A-A-B-B-B-... Los bloques de "A" y "B" pueden tener un número igual o diferente de unidades "A" y "B". No es necesario que los bloques estén unidos en los extremos puesto que los bloques individuales usualmente son lo suficientemente largos para ser considerados polímeros por sí mismos. El término "copolímero" incluye en general dos o más tipos de bloques, como tres bloques.

Ejemplos de copolímeros de bloques que se pueden usar incluyen clases de copolímeros de bloques como poliureas, poliuretanos, poli(ureauretanos), por ejemplo, BIOMER, copolímeros de tres bloques de estireno-butadieno-estireno, copolímeros de tres bloques de estireno-isopreno-estireno y copolímeros de tres bloques de estireno-etileno/propileno-estireno. Los poliuretanos que se pueden usar incluyen:

- (a) poliuretanos que tienen segmentos blandos de poli(dimetilsiloxano), como ELAST-EON,
- (b) poliuretanos que tienen segmentos blandos de policarbonato, como BIONATE,
- (c) poliuretanos que tienen segmentos blandos de poliéter, como PELLETHANE, TECOTHANE o TECOFLEX,
- (d) poliuretanos con segmentos blandos de poliéster, y
- (e) poliuretanos con segmentos blandos alifáticos.

BIOMER es el nombre comercial de un copolímero de tres bloques de poli(éter-uretano-urea), disponible de Johnson & Johnson Co., New Brunswick, New Jersey.

ES 2 326 644 T3

ELAST-EON es el nombre comercial de un producto de la policondensación de un componente basado en isocianato (segmento duro) y un componente polimérico hidrófobo (segmento blando), disponible de AorTech Biomaterials Co., Chatswood, Australia. Con respecto a un tipo de ELAST-EON, el componente basado en isocianato se puede sintetizar por reacción de un diisocianato aromático, diisocianato de 4,4'-metilendifenilo (MDI), con butano-1,4-diol. El segmento blando hidrófobo puede ser una mezcla de poli(hexametilenglicol) y un polidimetilsiloxano (PDMS) terminado en carbinol.

BIONATE es el nombre comercial de un elastómero termoplástico de policarbonato-uretano, formado como producto de la reacción entre un policarbonato terminado en hidroxilo, un diisocianato aromático y un glicol de peso molecular bajo usado como alargador de la cadena. BIONATE es un producto disponible de The Polymer Technology Group Incorporated, Berkeley, California.

PELLETHANE es el nombre comercial de una familia de elastómeros termoplásticos de poliuretanos basados en poliéter o poliéster, registrados por Upjohn Co., Kalamazoo, Michigan, y disponibles de Dow Chemical Co., Midland, Michigan.

TECOTHANE es el nombre comercial de una familia de elastómeros termoplásticos aromáticos de poliuretanos basados en poliéter y TECOFLEX es el nombre comercial de una familia de elastómeros termoplásticos alifáticos de poliuretanos basados en poliéter. TECOTHANE y TECOFLEX son productos disponibles de Thermedics Inc., Woburn, Massachusetts.

Alternativamente, la capa opcional de imprimación también se puede fabricar de un silano, un siloxano, un perfluoropolímero amorfo soluble en un disolvente del tipo de fluorocarbonos, una silicona fluorada, poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), un copolímero de poli(tetrafluoroetileno) (PTFE) y fluorometil vinil éter, un polímero que contiene fluoroalcoxilo, una mezcla de silicona y un fluoropolímero, o combinaciones de estos polímeros.

También otro ejemplo de material adecuado para preparar la capa opcional de imprimación es un copolímero de PTFE/silicona, polimerizado sobre la superficie del *stent* mediante descarga luminiscente. También otro ejemplo de polímero adecuado para preparar la capa opcional de imprimación es un recubrimiento de PARYLENE. PARYLENE es el nombre comercial de un recubrimiento basado en poli(paraxilileno), disponible de Specialty Coating Systems Co., Indianapolis, Indiana.

Si es necesario mejorar la adherencia, se puede usar una capa de imprimación que tenga más de una subcapa, por ejemplo, se puede aplicar primero al *stent* una subcapa de poli(metacrilato de butilo) y aplicar después un polímero fluorado, como un copolímero de PTFE y fluorometil vinil éter, y finalmente aplicar el PTFE amorfo.

Alternativamente, si se desea, se pueden usar otros polímeros para preparar la capa opcional de imprimación y/o la capa de polímero-fármaco. Ejemplos representativos de estos polímeros alternativos incluyen poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonatos), copolímeros de éter-éster (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileño, polifosfocenos, biomoléculas (como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno/ α -olefinas, polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluros de vinilo, como poli(cloruro de vinilo), poli(vinil éteres), como poli(vinil metil éter), poli(haluros de vinilideno), como poli(cloruro de vinilideno), poliacrilonitrilo, poli(vinil cetonas), polímeros vinílicos aromáticos (como poliestireno), poli(ésteres de vinilo) [como poli(acetato de vinilo)], copolímeros vinílicos entre sí y con olefinas [como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de poli(acrilonitrilo-butadieno-estireno) (ABS) y copolímeros de etileno-acetato de vinilo], poliamidas (como náilon 6.6 y policaprolactama), resinas alquídicas, policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, resinas epoxídicas, rayón, triacetato de rayón, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa.

La sustancia terapéutica o fármaco puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico en la práctica de la presente invención. El fármaco puede incluir moléculas pequeñas, péptidos o proteínas. El fármaco puede ser para inhibir migración y proliferación anormales o inapropiadas de células de músculos lisos para el tratamiento de la restenosis.

Ejemplos de fármacos que se pueden usar incluyen sustancias antiproliferativas, como actinomicina D o derivados y análogos de ésta. Sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁. El agente activo también puede pertenecer al género de fármacos antineoplásicos, antiinflamatorios, antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antimitóticos, antibióticos, antialérgicos y antioxidantes. Ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen paclitaxelo, docetaxelo, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, hidroclicloruro de doxorubicina y mitomicina. Ejemplos de antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrinas y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de peso molecular bajo, heparinoides, derivados de heparina que contienen contraiones hidrófobos, hirudina, argatrofano, forskolina, vapirost, prostaciclina y prostaciclina-dextrano, D-Phe-Pro-Arg-(clorometil cetona) (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista de receptores de membrana de plaquetas de glucoproteínas IIb/IIIa, hirudina recombinante y trombina. Ejemplos de agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como captopril, cilazapril o lisinopril, bloqueadores del canal de calcio (como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso

ω -3), antagonistas de histaminas, lovastatina (un inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa, un fármaco reductor del colesterol), anticuerpos monoclonales [como los específicos de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)], nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasas, inhibidores de prostaglandinas, suramina, bloqueadores de serotoninas, esteroides, inhibidores de tioproteasas, triazolopirimidina (un antagonista del PDGF) y óxido nítrico. Ejemplo de agente antialérgico es permirolast potásico. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen interferón α , células epiteliales diseñadas genéticamente, tacrolimus, clobetasol, dexametasona y sus derivados, rapamicina y sus derivados y análogos, como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocida con el nombre comercial de EVEROLIMUS y disponible de Novartis Corp., New Cork), 40-O-(3-hidroxipropil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina.

El polímero EVAL también se puede usar para preparar la capa opcional de acabado. Sin embargo, para proporcionar una capa superior con mejores propiedades de barrera es deseable elegir otro polímero distinto del EVAL. Así, la capa superior y la capa opcional de acabado pueden ser de un polímero que tenga mayor hidrofobia que el EVAL puro.

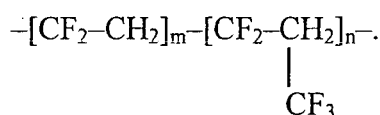
Generalmente la hidrofobia de un polímero puede ser valorada usando el parámetro de solubilidad Hildebrand δ . Los polímeros hidrófobos tienen típicamente un valor δ bajo. Un polímero suficientemente hidrófobo a usar en la capa superior o en la capa opcional de acabado puede tener un parámetro de solubilidad menor que aproximadamente $11 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$. El término "parámetro de solubilidad Hildebrand" se refiere a un parámetro que mide la densidad de energía de cohesión de una sustancia. El parámetro δ se determina por la fórmula siguiente:

$$\delta = (\Delta E/V)^{1/2}$$

en la que δ es el parámetro de solubilidad $(\text{cal/cm}^3)^{1/2}$, ΔE es la energía de vaporización (cal/mol) y V es el volumen molar (cm^3/mol) .

En consecuencia, diversas realizaciones de la presente invención que se describirán más adelante se refieren al recubrimiento de un *stent* en el que la capa exterior del recubrimiento (esto es, la capa superior o la capa opcional de acabado) incluye un polímero fluorado hidrófobo soluble en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, más particularmente en realizaciones en las que se usa una capa superior así como una capa opcional de acabado dispuesta sobre la capa superior, la capa superior y la capa opcional de acabado pueden incluir un polímero fluorado.

Ejemplos de polímeros muy fluorados incluyen PVDF que tiene la fórmula general $-\text{[CF}_2\text{-CH}_2\text{]}_m-$ y poli(fluoruro de vinilideno-hexafluoropropeno) (PVDF-HFP) que tiene la fórmula general



Se puede usar una marca de PVDF conocida con el nombre comercial KYNAR, disponible de Atofina Chemicals Inc., Philadelphia, Pennsylvania.

Como alternativa, los expertos en la materia pueden seleccionar otros polímeros muy fluorados. A los efectos de la presente invención, el término "polímero muy fluorado" se define como cualquier homopolímero, copolímero, terpolímero o mezcla de ellos en los que por lo menos el 50% de los átomos monovalentes presentes en la macromolécula son átomos de flúor.

Un grupo de estos polímeros muy fluorados alternativos incluye polímeros basados en olefinas fluoradas o en mezclas de ellas. El término "polímero basado en olefinas fluoradas" se refiere a polímeros que incluyen unidades derivadas de olefinas total o parcialmente fluoradas, como etileno fluorado. En la tabla 1 se indican ejemplos de polímeros que pertenecen a este grupo.

TABLA 1

Ejemplos de polímeros fluorados basados en olefinas y adecuados para recubrimientos de stents

Núm.	Polímero fluorado	Abreviatura	Fórmula general
1	Poli(tetrafluoroetileno) *	PTFE	$-\text{[CF}_2\text{-CF}_2\text{]}_m-$
2	Poli(etileno-propileno) fluorado	FPEP	$-\text{[CF}_2\text{-CHF]}_m-\text{[CH}_2\text{-CH]}_n-$ CF ₃
3	Poli(hexafluoropropeno)	PHFP	$-\text{[CF}_2\text{-CF]}_n-$ CF ₃
4	Poli(clorotrifluoroetileno)	PCTFE	$-\text{[CClF-CF}_2\text{]}_m-$
5	Poli(fluoruro de vinilideno) **	PVDF	$-\text{[CF}_2\text{-CH}_2\text{]}_m-$
6	Poli(fluoruro de vinilideno-tetrafluoroetileno)	PVDF-TFE	$-\text{[CF}_2\text{-CH}_2\text{]}_m-\text{[CF}_2\text{-CF}_2\text{]}_n-$
7	Poli(fluoruro de vinilideno-hexafluoropropeno)	PVDF-HFP	$-\text{[CF}_2\text{-CH}_2\text{]}_m-\text{[CF}_2\text{-CF]}_n-$ CF ₃
8	Poli(tetrafluoroetileno-hexafluoropropeno)	PTFE-HFP	$-\text{[CF}_2\text{-CF}_2\text{]}_m-\text{[CF}_2\text{-CF]}_n-$ CF ₃
9	Poli(tetrafluoroetileno-alcohol vinílico)	PTFE-VAL	$-\text{[CF}_2\text{-CF}_2\text{]}_m-\text{[CH}_2\text{-CH]}_n-$ OH
10	Poli(tetrafluoroetileno-acetato de vinilo)	PTFE-VAC	$-\text{[CF}_2\text{-CF}_2\text{]}_m-\text{[CH}_2\text{-CH]}_n-$ OC(O)CH ₃
11	Poli(tetrafluoroetileno-propeno)	PTFEP	$-\text{[CF}_2\text{-CF}_2\text{]}_m-\text{[CH}_2\text{-CH]}_n-$ CH ₃
12	Poli(hexafluoropropeno-alcohol vinílico)	PHFP-VAL	$-\text{[CF}_2\text{-CF]}_m-\text{[CH}_2\text{-CH]}_n-$ CF ₃ OH
13	Poli(etileno-tetrafluoroetileno)	PETFE	$-\text{[CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_m-\text{[CF}_2\text{-CF}_2\text{]}_n-$
14	Poli(etileno-hexafluoropropeno)	PEHFP	$-\text{[CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_m-\text{[CF}_2\text{-CF]}_n-$ CF ₃
15	Poli(fluoruro de vinilideno-clorotrifluoroetileno)	PVDF-CTFE	$-\text{[CF}_2\text{-CH}_2\text{]}_m-\text{[CClF-CF}_2\text{]}_m-$

Notas a la tabla 1 anterior

(*) Incluidas diversas marcas de TEFLON disponibles de E. I. DuPont de Nemours & Co, Wilmington, Delaware

(**) La fórmula muestra un ejemplo de un FPEP posible. Se pueden usar otros tipos de FPEP

(***) Incluidas diversas marcas de KYNAR

Los polímeros fluorados antes descritos son muy hidrófobos. Por ejemplo, el PTFE tiene un parámetro de solubilidad Hildebrand de 6,2. Otros polímeros muy fluorados que se pueden usar para formar la capa superior y/o la capa opcional de acabado incluyen polímeros que tienen fragmentos heterocíclicos o que tienen átomos de oxígeno en la estructura principal. Estas clases de polímeros no se basan en olefinas fluoradas. Ejemplos de estos polímeros incluyen:

- (1) productos amorfos de la polimerización de ésteres cíclicos fluorados, como poli(perhalo-2,2-di(alquilo inferior)-1,3-dioxol/perfluoro-2-metilenometil-1,3-dioxolano), (designados en la presente invención "polifluorooxalanos"), por ejemplo, poli(perhalo-2,2-dimetil-1,3-dioxol/perfluoro-2-metilenometil-1,3-dioxolano),
- (2) polímeros fluorados cíclicos resinosos termoplásticos que tienen una cadena principal con una estructura cíclica asimétrica, con unidades repetitivas de perfluoroalquil vinil éter y/o perfluorobutenil vinil éter polimerizados cíclicamente, por ejemplo, poli(perfluorobutenil vinil éter) (PPBVE), y
- (3) copolímeros de perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol (PDD) con monómeros tales como perfluoroolefinas y perfluoroalquil vinil éteres (designados en la presente invención "polifluorooxoles", incluido el producto TEFLON AF. TEFLON AF es el nombre comercial de un producto que incluye poli(tetrafluoroetileno/perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol), disponible de E. I. DuPont de Nemours & Co.

Los polifluorooxoles pueden contener entre aproximadamente 1 y 99,5 (en moles) de unidades derivadas de PDD, siendo el resto unidades derivadas de perfluorobutenil vinil éter, y pueden contener opcionalmente cantidades menores de monómeros adicionales, como olefinas cloradas o fluoradas, por ejemplo, tetrafluoroetileno o clorotrifluoroetileno, y perfluoroalquil vinil éteres, como perfluoropropil vinil éter, fluoruro de perfluoro-3,6-dioxa-4-metil-7-octenosulfonilo y perfluoro-4,7-dioxa-5-metil-8-nonenoato de metilo. Se puede usar un PPVBE con el nombre comercial CYTOP, disponible de Asahi Glass Co., Charlotte, North Carolina.

Todos los polímeros fluorados usados en la presente invención son solubles en al menos un disolvente orgánico o en una mezcla de diversos disolventes orgánicos. Disolventes adecuados incluyen disolventes fluorados, por ejemplo, sistemas de fluorocarbonos que tienen una temperatura de ebullición de aproximadamente 60 a aproximadamente 140°C, como FLUORINERT FC-75 y diversos FREONES, y otros disolventes fluorados, como FLUX REMOVER AMS y NOVEC.

FLUORINERT FC-75 es el nombre comercial de un perfluoro(2-butiltetrahidrofurano), un disolvente disponible de Minnesota Mining and Manufacturing Corp. (3M Corp.), Saint Paul, Minnesota. FREON es el nombre comercial de diversos fluorocarbonos clorados disponibles de E. I. Dupont de Nemours & Co.

FLUX REMOVER AMS es el nombre comercial de un disolvente fabricado por Tech Spray Inc., Amarillo, Texas, que comprende aproximadamente 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, siendo el resto metanol, con cantidades traza de nitrometano. NOVEC es el nombre comercial de una familia de disolventes basados en hidrofluoroéteres disponibles de 3M Corp., Saint Paul, Minnesota.

Alternativamente se pueden usar otros disolventes para disolver los polímeros fluorados antes descritos. Ejemplos representativos de estos otros disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida (DMAC), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), acetona, ciclohexanona, metil isobutil cetona, metil etil cetona, N-metilpirrolidona y 1,4-dioxano.

Para formar la capa superior, la capa de acabado y/o la capa de polímero-fármaco, se pueden aplicar las capas desde una solución de cada polímero como se ha descrito anteriormente. Para preparar la solución de los polímeros, se puede disolver una mezcla de varios de los fluoropolímeros antes descritos en uno o en una mezcla de varios de los disolventes antes mencionados. Si fuera deseable incorporar EVAL u otros de los polímeros no fluorados antes descritos en la capa de superior y/o en la capa de acabado, se pueden incluir estos polímeros en la solución de los polímeros. Para el curado del recubrimiento no es necesario reticular el recubrimiento ni exponerlo a temperaturas altas aunque se puede aplicar opcionalmente calor moderado para facilitar la eliminación del disolvente.

En una realización, para mejorar aún más las propiedades de barrera de la capa superior se puede aplicar una membrana intermedia por debajo de la capa superior o entre la capa superior y la capa de acabado, membrana intermedia que se deposita sobre la capa superior. La membrana intermedia puede ser aplicada por deposición de vapores

ES 2 326 644 T3

químicos de acuerdo con técnicas conocidas por los expertos en la materia. Materiales típicos usados para depositar la membrana intermedia incluyen tetrafluoroetileno y fluoruro de vinilideno para obtener una membrana similar al PTFE o al PVDF.

Alternativamente se pueden usar materiales no fluorados, como PARYLENE o DYLYN, para formar la membrana intermedia. DYLYN es el nombre comercial de un carbono pirolítico que tiene hidrógeno extraíble (recubrimiento adiamantado que tiene átomos de carbono sp^2 y sp^3 y aplicado por deposición de vapores químicos ayudada por plasma). Se puede obtener DYLYN de ART Inc., Buffalo, New York.

Los recubrimientos de todas las realizaciones de la presente invención han sido descritos en relación con un *stent*. Sin embargo, los recubrimientos también pueden ser usados con una diversidad de otros dispositivos médicos. Ejemplos de dispositivos médicos implantables que se pueden usar en realizaciones de esta invención incluyen *stent*-injertos, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, derivaciones del fluido cerebroespinal, electrodos de marcapasos, derivaciones coronarias y sondas de endocardio (por ejemplo, FINELINE y ENDOTAK, disponibles de Guidant Corporation). La estructura subyacente del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. El dispositivo puede ser de un metal o aleación metálica como, pero sin carácter limitativo, aleaciones de cobalto-cromo (por ejemplo, ELGILOY), acero inoxidable (316L), "MP35N", "MP20N", ELASTINITE (Nitinol), tantaló, aleaciones basadas en tantaló, aleación de níquel-titanio, platino, aleaciones basadas en platino (como, por ejemplo, aleación de platino-iridio), iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones basadas en titanio, aleaciones basadas en circonio o combinaciones de estos materiales. También se pueden usar en realizaciones de la presente invención dispositivos fabricados de polímeros bioabsorbibles o bioestables

"MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales de aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles de Standard Press Steel Co., Jenkintown, Pennsylvania. "MP20N" es una aleación compuesta de 50% de cobalto, 20% de níquel, 20% de cromo y 10% de molibdeno.

Ejemplos

En los ejemplos siguientes se ilustran realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

Se preparó una primera composición mezclando los componentes siguientes:

- (a) aproximadamente 2,0% en peso de EVAL, y
- (b) el resto, una mezcla de disolventes compuesta de DMAC y etanol en una proporción de DMAC a etanol de aproximadamente 70:30 en peso.

Se aplicó la primera composición rociándola sobre la superficie de un *stent* TETRA no recubierto de 13 mm (disponible de Guidant Corp.) y se secó para formar una capa de imprimación. Se usó un rociador que tenía una válvula de rociado EFD 7803 con una boquilla de soplado de 0,036 cm con un sistema de control VALVEMATE 7040, fabricado por EFD Inc., East Providence, Rhode Island. La boquilla de soplado se mantuvo a aproximadamente 60°C, con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm y una presión de atomización de aproximadamente 1,35 atm. Se aplicó una media de aproximadamente 19 μg por pasada de recubrimiento y una cantidad total media de aproximadamente 62 μg de recubrimiento húmedo.

La capa de imprimación se calentó en un horno a aproximadamente 140°C durante aproximadamente una hora dando una capa con una cantidad total media de sólidos de aproximadamente 61 μg , correspondiente a un espesor medio de 0,65 μm sobre el *stent*. El término "sólidos" significa la cantidad de residuo seco depositado sobre el *stent* después de haber eliminado todos los compuestos orgánicos volátiles (por ejemplo, el disolvente).

Se preparó una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (c) aproximadamente 2,0% en peso de EVAL,
- (d) aproximadamente 0,7% en peso de rapamicina y
- (e) el resto, una mezcla de disolventes compuesta de DMAC y etanol en una proporción de DMAC a etanol de aproximadamente 70:30 en peso.

Se aplicó la segunda composición sobre la capa seca de imprimación para formar una capa de polímero-fármaco usando la misma técnica de rociado y equipo usados para la capa de imprimación. Se aplicó aproximadamente 497 μg de recubrimiento húmedo y después se secó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas. La cantidad total de sólidos de la capa de polímero-fármaco fue aproximadamente 494 μg , correspondiente a un espesor medio de aproximadamente 5,3 μm sobre el *stent*.

ES 2 326 644 T3

Se preparó una tercera composición mezclando los componentes siguientes:

(g) aproximadamente 2,0% en peso de PVDF-HPF, y

(h) el resto, una mezcla de disolventes compuesta de ciclohexanona, acetona y AMS FLUX REMOVER en una proporción de 25:50:25 en peso.

Se aplicó la tercera composición sobre la capa de polímero-fármaco para formar una capa superior usando la misma técnica de rociado y equipo usados para aplicar las capas de imprimación y de polímero-fármaco. Se aplicó aproximadamente 475 μg de recubrimiento húmedo y después se calentó en un horno a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas. La cantidad total media de sólidos de la capa superior fue aproximadamente 449 μg , correspondiente a un espesor medio de 3,08 μm sobre el *stent*.

En la tabla 2 se resumen las propiedades del recubrimiento obtenido de acuerdo con el procedimiento antes descrito.

TABLA 2

Propiedades del recubrimiento del ejemplo 1

Capa del recubrimiento	Peso (μg)	Espesor medio (μm)
Imprimación (EVAL)	61 $\pm$ 5	0,65
Capa de polímero-fármaco (EVAL-rapamicina)	494 $\pm$ 21	5,3
Capa superior (PVDF-HFP)	449 $\pm$ 10	3,08
Recubrimiento total	1.004 $\pm$ 36	9,03

Ejemplo 2

(Comparativo)

Se formó sobre un *stent* una capa de imprimación y una capa de polímero-fármaco como se ha descrito en el ejemplo 1. Se preparó una composición para la capa superior mezclando los componentes siguientes:

(a) aproximadamente 2,0% en peso de EVAL y

(b) el resto, una mezcla de disolventes compuesta de DMAC y pentano en una proporción de DMAC a pentano de aproximadamente 80:20 en peso.

Se aplicó esta composición sobre la capa de polímero-fármaco para formar una capa superior usando la misma técnica de rociado y equipo usados para aplicar las capas de imprimación y de polímero-fármaco. Se aplicó aproximadamente 348 μg de recubrimiento húmedo y después se calentó en un horno a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas. La cantidad total media de sólidos de la capa superior fue aproximadamente 295 μg , correspondiente a un espesor medio de aproximadamente 3,16 μg sobre el *stent*.

Ejemplo 3

Se ensayó en los *stents* recubiertos de acuerdo con el ejemplo 1 y el ejemplo 2 (comparativo) el contenido total de fármaco mediante extracción con un disolvente, seguida de análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se usaron seis *stents* por cada grupo. La cantidad media de fármaco presente, basada en el peso gravimétrico de la capa de polímero-fármaco, fue aproximadamente el 80% de la cantidad teórica.

También se ensayó la liberación de fármaco de los *stents*. De nuevo, se usaron seis *stents* por cada grupo. Se sumergieron los *stents* en suero porcino agitado a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 24 horas para simular un medio *in vivo*. Se ensayó el fármaco remanente en el *stent* usando el mismo ensayo del contenido total de fármaco. Se encontró que los tres *stents* que tenían la capa superior de PVDF-HFP liberaron una media de aproximadamente 6,5% del fármaco, lo cual indica una liberación lenta del fármaco. *Stents* similares que tenían una capa superior de 285 μg de EVAL liberaron una media de aproximadamente 14,7% de rapamicina en aproximadamente 24 horas en las mismas condiciones. En la tabla 3 se proporcionan los resultados comparativos de los dos grupos.

ES 2 326 644 T3

TABLA 3

Resultados comparativos del estudio de liberación de fármaco

Capa superior del recubrimiento del <i>stent</i>	Cantidad teórica media de rapamicina	Cantidad real de rapacima (% de la cantidad teórica)	Rapamicina liberada en 24 horas (%)
PVDF-HPF	127	80,5	6,5
Eval	128	80,1	14,7

Los espesores de la capa superior de PVDF-HPF en el ejemplo 1 y de EVAL en el ejemplo 2 (comparativo) son próximos a 3,08 y 3,16 μm , respectivamente. Como se ve por los resultados presentados en la tabla 3, la capa superior de fluoropolímero del recubrimiento del *stent* proporciona una disminución sustancial (más del 55%) en la velocidad de liberación del fármaco en comparación con una capa superior de EVAL.

Ejemplo 4

Se preparó una primera composición mezclando los componentes siguientes:

- (a) aproximadamente 2,67 g de una solución de 15% en peso de EVAL en DMAC,
- (b) aproximadamente 0,20 g de 17- β -estradiol, y
- (c) aproximadamente 17,13 g de DAMC adicional.

Se aplicó la primera composición sobre un *stent* para formar una capa de polímero-fármaco. Se aplicó aproximadamente 323 μg de recubrimiento húmedo. La cantidad total de sólidos de la capa de polímero-fármaco fue aproximadamente 316 μg , correspondiente a un espesor de aproximadamente 3,38 μm .

Se preparó una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (d) aproximadamente 6,0 g de una solución de 5% en peso de KYNAR-FLEX 2800 en acetona,
- (e) aproximadamente 1,65 g de acetona adicional,
- (f) aproximadamente 3,675 g de ciclohexanona, y
- (g) aproximadamente 3,675 g de AMS FLUX REMOVER.

Se aplicó la segunda composición por rociado usando una válvula de rociado EFD 7803 con una boquilla de soplado de 0,036 cm para formar una capa superior y después se secó. La temperatura de la boquilla fue la temperatura ambiente, con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm y una presión de atomización de aproximadamente 1 atm. La temperatura del secador fue la temperatura ambiente, con una presión del aire de secado de aproximadamente 2,7 atm. Se aplicó una media de aproximadamente 15 μg por pasada de recubrimiento y una cantidad total media de aproximadamente 461 μg de recubrimiento húmedo. Esta capa superior se calentó en un horno a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas, dando una cantidad total de sólidos de aproximadamente 439 μg , correspondiente a un espesor de aproximadamente 3,0 μm .

Ejemplo 5

En tres *stents* recubiertos de acuerdo con el ejemplo 4 se ensayó el contenido total de fármaco mediante extracción con un disolvente y análisis por HPLC. El porcentaje de fármaco presente, basado en el peso de la capa de polímero/fármaco, fue $92 \pm 1,1\%$. También se ensayó en los tres *stents* la liberación de fármaco. Se sumergieron los *stents* en suero porcino agitado a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 24 horas para simular un medio *in vivo*. Se encontró que los tres *stents* liberaron una media de aproximadamente 2,5% del fármaco, lo cual indica una velocidad lenta de liberación. *Stents* similares con una capa superior de 300 μg de EVAL liberaron el 100% del 17- β -estradiol en aproximadamente 24 horas en las mismas condiciones.

ES 2 326 644 T3

Ejemplo 6

Se aplicó sobre un *stent* una capa de polímero-fármaco como se ha descrito en el ejemplo 1, excepto que se usó 17- β -estradiol en lugar de rapamicina. Se preparó una composición para la capa superior mezclando los componentes siguientes:

- (a) aproximadamente 1,2 g de una solución de 10% en peso de KYNAR-FLEX 2800 en acetona,
- (b) aproximadamente 1,89 g de acetona adicional,
- (c) aproximadamente 5,94 g de ciclohexanona, y
- (d) aproximadamente 2,97 g de AMS FLUX REMOVER.

Se aplicó esta composición por rociado usando una válvula de rociado EFD 7803 con una boquilla de soplado de 0,036 cm para formar una capa superior y después se secó. La temperatura de la boquilla fue la temperatura ambiente, con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm y una presión de atomización de aproximadamente 1 atm. La temperatura del secador fue la temperatura ambiente, con una presión del aire de secado de aproximadamente 2,7 atm. Se aplicó una media de aproximadamente 5 μ g por pasada de recubrimiento y una cantidad total media de aproximadamente 60 μ g de recubrimiento húmedo. La capa superior se calentó en un horno a aproximadamente 50°C durante 2 horas, dando una cantidad de total de sólidos de aproximadamente 55 μ g, correspondiente a un espesor de aproximadamente 0,38 μ m.

Se ensayó la velocidad de liberación de fármaco en tres *stents* recubiertos de acuerdo con este ejemplo. Se sumergieron los *stents* en recipientes agitados individuales que contenían una solución salina tamponada con fosfato que incluía aproximadamente 1% en peso de dodecilsulfato sódico. La solución tampón tenía un pH de aproximadamente 7,4 a una temperatura controlada de 37°C. Se determinó por HPLC la cantidad de 17- β -estradiol liberado a intervalos medidos. En la figura 1 se representa el porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo en tres *stents*. Los datos demuestran buena reproducibilidad. Hay un pequeño estallido inicial de fármaco durante las primeras 20 horas, después de las cuales la velocidad de liberación es aproximadamente lineal.

Ejemplo 7

Se preparó una primera composición mezclando los componentes siguientes:

- (a) aproximadamente 10 g de una solución de 10% en peso de EVAL en DMAC,
- (b) aproximadamente 0,8 g de EVEROLIMUS,
- (c) aproximadamente 9,56 g de DMAC adicional, y
- (d) 4,64 g de pentano.

Se aplicó la primera composición sobre la superficie de un *stent* VISION medio no recubierto de 18 mm usando una válvula de rociado EFD 780S con una punta de la boquilla de soplado de 0,036 cm y una cámara redonda de aire de 0,07 cm para formar una capa de polímero-fármaco y después se secó. La temperatura de la boquilla fue aproximadamente 45°C, con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm y una presión de atomización de aproximadamente 1,3 atm. La temperatura del secador fue 80°C, con una presión del aire de secado de aproximadamente 1,3 atm. Se aplicó una media de aproximadamente 30 μ g por pasada de recubrimiento y una cantidad total media de aproximadamente 332 μ g de recubrimiento húmedo. La capa de polímero-fármaco se calentó en un horno a 80°C durante aproximadamente 2 horas, dando una cantidad total de sólidos de aproximadamente 309 μ g, correspondiente a un espesor de aproximadamente 2,1 μ m.

Se preparó una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (e) aproximadamente 4,0 g de una solución de 10% en peso de KYNAR-FLEX 2800 en acetona,
- (f) aproximadamente 1,3 g de acetona adicional,
- (g) aproximadamente 9,8 g de ciclohexanona, y
- (h) aproximadamente 4,9 g de AMS FLUX REMOVER.

ES 2 326 644 T3

Se aplicó la segunda composición por rociado usando una válvula de rociado EFD 7803 con una punta de la boquilla de soplado de 0,036 cm y una cámara redonda de aire de 0,036 cm para formar una capa superior y después se secó. La temperatura de la boquilla fue la temperatura ambiente, con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm y una presión de atomización de aproximadamente 1 atm. La temperatura del secador fue la temperatura ambiente, con una presión del aire de secado de aproximadamente 1,25 atm. Se aplicó una media de aproximadamente 10 μg por pasada de recubrimiento. En un grupo de *stents* el peso medio de la capa superior húmeda fue aproximadamente 105 μg . En otro grupo de *stents* el peso medio de la capa superior húmeda fue aproximadamente 164 μg . En los dos casos, la capa superior se calentó en un horno a aproximadamente 80°C durante aproximadamente una hora dando una cantidad total de sólidos de aproximadamente 79 y 131 μg , respectivamente, correspondientes a un espesor medio de la capa superior seca de aproximadamente 0,39 y 0,65 μm , respectivamente.

Se ensayó la liberación *in vitro* de fármaco de tres *stents* de cada grupo. Se agitaron los *stents* a 37°C en una solución tampón y, a intervalos medidos de tiempo, se ensayó por HPLC el contenido de fármaco en cada solución. En la figura 2 se representa la fracción de EVEROLIMUS liberada en función del tiempo en los seis *stents* (dos grupos de tres *stents* cada uno).

En la figura 2, las curvas 1-3 corresponden a los *stents* que tienen un espesor de la capa superior de KYNAR-FLEX 2800 de 0,65 μm . Las curvas 4-6 corresponden a *stents* que tienen un espesor de la capa superior de KYNAR-FLEX 2800 de 0,39 μm . Las curvas 7-9 corresponden a *stents* que no tienen capa superior. La figura 2 demuestra que, en comparación con los *stents* sin capa superior, los *stents* que tienen una capa superior de KYNAR-FLEX 2800 reducen la velocidad de liberación de EVEROLIMUS. Espesores diferentes de la capa superior de KYNAR-FLEX 2800 permiten velocidades controladas diferentes de liberación de EVEROLIMUS.

Ejemplo 8

Para evaluar la respuesta vascular crónica, se hizo un estudio para comparar *stents* metálicos no recubiertos con *stents* recubiertos con KYNAR-FLEX 2800. Los *stents* recubiertos y no recubiertos se implantaron durante 28 días en el sistema coronario de cerdos.

Para preparar los *stents* recubiertos, se preparó una primera composición mezclando los componentes siguientes:

- (a) aproximadamente 6,0 g de una solución de 10% en peso de EVAL en DMAC,
- (b) aproximadamente 6,12 g de DMAC adicional, y
- (c) 2,88 g de pentano.

Se aplicó la primera composición sobre un *stent* usando el equipo y la técnica descritos en el ejemplo 6, para formar una capa de imprimación. Se aplicó aproximadamente 66 μg de recubrimiento húmedo y después se calentó en un horno a aproximadamente 140°C durante una hora. La cantidad total de sólidos de la capa seca de imprimación fue aproximadamente 65 μg , correspondiente a un espesor medio de aproximadamente 0,7 μm .

Se preparó una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (d) aproximadamente 7,94 g de una solución de 6,3% en peso de PVDF-HFP en acetona,
- (e) aproximadamente 12,25 g de ciclohexanona, y
- (f) aproximadamente 4,81 g de AMS FLUX REMOVER.

Se aplicó la segunda composición por rociado usando una válvula de rociado EFD 7803 con una punta de la boquilla de soplado de 0,036 cm y una cámara redonda de aire de 0,036 cm para formar una capa superior y después se secó. La temperatura de la boquilla fue la temperatura ambiente, con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm y una presión de atomización de aproximadamente 1 atm. La temperatura del secador fue aproximadamente 60°C, con una presión del aire de secado de aproximadamente 1,35 atm. Se aplicó una media de aproximadamente 20 μg por pasada de recubrimiento. Se varió el número de pasadas. La capa superior se calentó en un horno a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 horas. En un grupo de *stents* la cantidad total de sólidos fue aproximadamente 200 μg , correspondiente a un espesor medio de la capa superior seca de aproximadamente 1,4 μm . En otro grupo de *stents* la cantidad total de sólidos fue aproximadamente 486 μg , correspondiente a un espesor medio de la capa superior seca de aproximadamente 3,3 μm . Los *stents* recubiertos de los dos grupos antes descritos se montaron en catéteres TETRA de 3,0x13 mm y se esterilizaron por radiación de haces de electrones.

Se usaron cerdos de granja sanos no ateroscleróticos de ambos sexos con un peso en el intervalo de 30-40 kg. Se usaron siete animales con tres *stents* implantados por animal. Se les administró diariamente 500 mg de ticlopidina y 325 μg de aspirina, empezando un día antes de la implantación de los *stents*. Se eligieron al azar las arterias coronarias. Se usaron nueve *stents* recubiertos que tenían un espesor de la capa superior de aproximadamente 3,3 μm , seis *stents*

recubiertos que tenían un espesor de la capa superior de aproximadamente $1,4 \mu\text{m}$ y seis *stents* no recubiertos (de control). Los *stents* se implantaron en una relación teórica *stent* a arteria de 1,1 a 1 (el diámetro de los *stents* fue aproximadamente 10% mayor que el diámetro de las arterias).

De los nueve cerdos, uno murió 4 días después de la cirugía. El resto de los animales se sacrificó el día 28 después de la cirugía. Las arterias se extrajeron, se conservaron en formol del 10%, se embebieron en resina de metacrilato y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se hicieron cortes histológicos y se prepararon fotomicrografías. Los cortes histológicos se muestran en la figura 3 (*stent* que tiene un recubrimiento de PVDF-HFP de $1,4 \mu\text{m}$ de espesor), figura 4 (*stent* con un recubrimiento de PVDF-HFP de $3,3 \mu\text{m}$ de espesor) y figura 5 (*stent* no recubierto de control). Se hizo análisis morfométrico (examen microscópico) de los histogramas usando planimetría computerizada. El daño a las arterias se valoró como se describe en R. S. Schwartz et al., Restenosis and the Proportional Neointimal Response to Coronary Artery Injury: Results in a Porcine Model, *Journal of American College of Cardiology*, vol. 19, pág. 267-274 (1992). En la tabla 3 se indica el valor medio del daño a las arterias, el porcentaje de estenosis (relación entre la superficie de la íntima y la superficie circunscrita por la lámina elástica interior) y el espesor de la íntima encima de las varillas (que refleja el crecimiento de tejido encima del *stent*).

TABLA 3

Resumen de los experimentos con cerdos

Clase de <i>stents</i>	Valoración del daño (método de Schwartz) ³	Espesor de la íntima (mm)	Estenosis (%)
No recubiertos ¹	$1,34 \pm 0,36$	$0,30 \pm 0,18$	$32,6 \pm 16,1$
Recubiertos con $1,4 \mu\text{m}$ de PVDF-HFP ¹	$1,13 \pm 0,10$	$0,11 \pm 0,04$	$15,3 \pm 4,6$
Recubiertos con $3,3 \mu\text{m}$ de PVDF-HFP ²	$1,18 \pm 0,17$	$0,16 \pm 0,11$	$23,5 \pm 11,6$

(1) Valores medios de 5 *stents*

(2) Valores medios de 8 *stents*

(3) El valor "0" (valor mínimo) indica ausencia de daño; el valor "3" indica el grado máximo de daño

La implantación *in vivo* durante 28 días de *stents* recubiertos de PVDF-HFP fue bien tolerada en el modelo porcino. Con el análisis angiográfico y morfométrico no se observaron defectos de obstrucción, estrechamiento del diámetro interior, aneurismas ni trombos. En todos los *stents*, las varillas estaban bien ajustadas a la pared de la arteria. La estenosis media morfométrica (%) de los *stents* recubiertos de PVDF-HFP es por lo menos equivalente a los de acero inoxidable no recubierto, lo cual indica biocompatibilidad del polímero de PVDF-HFP para uso como recubrimiento de *stents* coronarios.

Ejemplo 9

Se puede preparar una primera composición mezclando los componentes siguientes:

- entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,0% en peso de EVAL,
- entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,7% en peso de actinomicina D, y
- el resto, DMAC (disolvente).

Se puede aplicar la primera composición sobre un *stent* para formar una capa de polímero-fármaco con aproximadamente 40 μg de sólidos totales, con o sin la capa opcional de imprimación.

ES 2 326 644 T3

Se puede preparar una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (d) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 1,5% en peso de PVDF, y
- (e) el resto, DMAC (disolvente).

5

Se puede aplicar la segunda composición sobre la capa seca de polímero-fármaco, por ejemplo, por rociado o inmersión, para formar la capa superior. La capa superior puede tener, por ejemplo, un peso total de sólidos de aproximadamente 30 μg .

10

Ejemplo 10

Se puede preparar una primera composición mezclando los componentes siguientes:

15

- (a) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,0% en peso de EVAL,
- (b) entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,7% en peso de actinomicina D, y
- (c) el resto, DMAC (disolvente).

20

25

Se puede aplicar la primera composición sobre un *stent* para formar una capa de polímero-fármaco con aproximadamente 40 μg de sólidos totales, con o sin la capa opcional de imprimación.

Se puede preparar una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

30

- (d) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 1,5% en peso de PVDF, y
- (e) el resto, DMAC (disolvente).

35

Se puede aplicar la segunda composición sobre la capa seca de polímero-fármaco, por ejemplo, por rociado o inmersión, para formar la capa superior. La capa superior puede tener, por ejemplo, un peso total de sólidos de aproximadamente 30 μg .

40

Se puede preparar una tercera composición mezclando los componentes siguientes:

- (f) aproximadamente 2,0% en peso de EVAL, y

45

- (e) el resto, DMAC (disolvente).

Se puede aplicar la tercera composición sobre la capa superior seca, para formar una capa de acabado. La capa de acabado puede tener, por ejemplo, un peso total de sólidos de aproximadamente 30 μg .

50

Ejemplo 11

Se puede preparar una primera composición mezclando los componentes siguientes:

55

- (a) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,0% en peso de EVAL,
- (b) entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,7% en peso de actinomicina D, y
- (c) el resto, DMAC (disolvente).

60

Se puede aplicar la primera composición sobre un *stent* para formar una capa de polímero-fármaco con aproximadamente 40 μg de sólidos totales, con o sin la capa opcional de imprimación.

65

ES 2 326 644 T3

Se puede preparar una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (d) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 1,77% en peso de PVDF-HFP,
- (e) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 3,23% en peso de EVAL, y
- (f) el resto, DMAC (disolvente).

Se puede aplicar esta segunda composición sobre la capa seca de polímero-fármaco, por ejemplo, por rociado o inmersión, para formar la capa superior. La capa superior puede tener, por ejemplo, un peso total de sólidos de aproximadamente 30 μg .

Ejemplo 12

Se puede preparar una primera composición mezclando los componentes siguientes:

- (a) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,0% en peso de EVAL,
- (b) entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,7% en peso de actinomicina D, y
- (c) el resto, DMAC (disolvente).

Se puede aplicar la primera composición sobre un *stent* para formar una capa de polímero-fármaco con aproximadamente 40 μg de sólidos totales, con o sin la capa opcional de imprimación.

Se puede preparar una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (d) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,99% en peso de PVDF,
- (e) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 1,58% en peso de EVAL, y
- (f) el resto, DMAC (disolvente).

Se puede aplicar la segunda composición sobre la capa seca de polímero-fármaco, por ejemplo, por rociado o inmersión, para formar la capa superior. La capa superior puede tener, por ejemplo, un peso total de sólidos de aproximadamente 30 μg .

Ejemplo 13

Se puede preparar una primera composición mezclando los componentes siguientes:

- (a) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,0% en peso de EVAL,
- (b) entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,7% en peso de actinomicina D, y
- (c) el resto, DMAC (disolvente).

Se puede aplicar la primera composición sobre un *stent* para formar una capa de polímero-fármaco con aproximadamente 40 μg de sólidos totales, con o sin la capa opcional de imprimación. Sobre la capa de polímero-fármaco se puede formar por deposición de vapor químico de poli(tetrafluoruro de etileno) una membrana basada en un polímero similar al PTFE. El método de deposición de vapores químicos es bien conocido por los expertos en la materia. La membrana puede tener un espesor entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,25 μm , por ejemplo, aproximadamente 0,1 μm .

ES 2 326 644 T3

Se puede preparar una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (d) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 1,5% en peso de PVDF,
- (e) el resto, DMAC (disolvente).

Se puede aplicar la segunda composición sobre la membrana antes descrita formada por deposición de vapor químico, por ejemplo, por rociado o inmersión, para formar la capa superior. La capa superior puede tener, por ejemplo, un peso total de sólidos de aproximadamente 30 μg .

Ejemplo 14

Se puede preparar una primera composición mezclando los componentes siguientes:

- (a) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,0% en peso de ELAST-EON 55D, y
- (b) el resto, una mezcla de disolventes compuesta de DMAC y FLUX REMOVER AMS en una proporción de DMAC a FLUX REMOVER AMS de aproximadamente 50:50 en peso.

ELAST-EON 55D es uno de los polímeros de la familia ELAST-EON y es un polímero aromático basado en poliuretano sobre un segmento blando que contiene un siloxano terminado en carbinol.

Se puede aplicar la primera composición rociándola sobre la superficie de un *stent* TETRA no recubierto de 13 mm y secar después, para formar una capa de imprimación. Se puede aplicar una media de entre aproximadamente 9 y 12 μg por pasada de recubrimiento y una cantidad total de aproximadamente 50 μg de recubrimiento húmedo. Se puede calentar esta primera composición en un horno a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 1 hora, dando una capa de imprimación.

Se puede preparar una segunda composición mezclando los componentes siguientes:

- (d) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,0% en peso de ELAST-EON 55D,
- (e) entre aproximadamente 0,1 y 2,0% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,7% en peso de EVEROLIMUS, y
- (f) el resto, una mezcla de disolventes compuesta de DMAC y FLUX REMOVER AMS en una proporción de DMAC a FLUX REMOVER AMS de aproximadamente 50:50 en peso.

Se puede aplicar la segunda composición sobre la capa seca de imprimación. El método de aplicación de la segunda composición puede ser el mismo que el de la primera composición. Se puede aplicar una media de entre aproximadamente 14 y 24 μg por pasada de recubrimiento. Después de haber aplicado la segunda composición, se puede calentar en un horno a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 horas para dar, por ejemplo, entre aproximadamente 294 y aproximadamente 311 μg de capa seca de polímero-fármaco.

Se puede preparar una tercera composición mezclando los componentes siguientes:

- (f) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente 2,0% en peso de PVDF-HFP, y
- (e) el resto, una mezcla de disolventes compuesta de DMAC y acetona en una proporción de DAMAC a acetona de aproximadamente 50:50 en peso.

Se puede aplicar la tercera composición sobre la capa seca de polímero-fármaco, por ejemplo, por rociado o inmersión, para formar la capa superior. Se puede aplicar una media de entre aproximadamente 16 y 19 μg por pasada de recubrimiento. Después de aplicar la tercera composición, se puede calentar en un horno a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 horas para dar, por ejemplo, entre aproximadamente 275 y aproximadamente 300 μg de capa superior seca.

REIVINDICACIONES

1. Un recubrimiento para un dispositivo médico implantable, recubrimiento que comprende:

(a) una capa de polímero-fármaco, capa de polímero-fármaco que comprende una sustancia terapéutica y un primer polímero, primer polímero que se selecciona de un copolímero de etileno y alcohol vinílico (EVAL), un copolímero de bloques de poliurea, un copolímero de tres bloques de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de tres bloques de estireno-isopreno-estireno, una poliimida, un poliéter, una resina epoxídica, rayón, triacetato de rayón, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, un éter de celulosa, carboximetilcelulosa, un poli(aminoácido), un cianoacrilato, un poli(carbonato de trimetileno), un poli(iminocarbonato), un copolímero de éter-éster, un oxalato de polialquileño, un polifosfaceno, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, ácido hialurónico, un poliuretano, una silicona, un poliéster, un poliisobutileno, un copolímero de etileno/ α -olefina, un polímero o copolímero acrílico, un poli(éster de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), una poli(vinil cetona), un polímero vinílico aromático, una poliamida, una resina alquídica, un policarbonato y un polioximetileno, y

(b) una capa superior, capa superior que comprende un segundo polímero fluorado, polímero fluorado que es soluble en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos.

2. Un proceso para producir un dispositivo médico implantable que comprende un recubrimiento, recubrimiento que comprende:

(a) una capa de polímero-fármaco, capa de polímero-fármaco que comprende una sustancia terapéutica y un primer polímero, primer polímero que se selecciona de un copolímero de etileno y alcohol vinílico (EVAL), un copolímero de bloques de poliurea, un copolímero de tres bloques de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de tres bloques de estireno-isopreno-estireno, una poliimida, un poliéter, una resina epoxídica, rayón, triacetato de rayón, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, un éter de celulosa, carboximetilcelulosa, un poli(aminoácido), un cianoacrilato, un poli(carbonato de trimetileno), un poli(iminocarbonato), un copolímero de éter-éster, un oxalato de polialquileño, un polifosfaceno, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, ácido hialurónico, un poliuretano, una silicona, un poliéster, un poliisobutileno, un copolímero de etileno/ α -olefina, un polímero o copolímero acrílico, un poli(éster de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), una poli(vinil cetona), un polímero vinílico aromático, una poliamida, una resina alquídica, un policarbonato y un polioximetileno, y

(b) una capa superior, capa superior que comprende un segundo polímero fluorado, polímero fluorado que es soluble en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos,

proceso que comprende:

- (i) formar la citada capa de polímero-fármaco disolviendo el citado primer polímero y la citada sustancia terapéutica en un primer disolvente y aplicar la solución resultante a un dispositivo médico implantable, y
- (ii) formar la citada capa superior aplicando al dispositivo médico implantable una solución del citado segundo polímero fluorado en el citado disolvente orgánico o en la citada mezcla de disolventes orgánicos y dejando evaporar el disolvente o disolventes orgánicos.

3. Un recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en los que el dispositivo es un *stent*.

4. Un recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3 o un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en los que el polímero fluorado es un polímero basado en olefinas.

5. Un recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en los que el polímero fluorado es poli(fluoruro de vinilideno), poli(fluoruro de vinilideno-hexafluoropropeno), poli(tetrafluoroetileno), poli(etileno-propileno) fluorado, poli(hexafluoropropeno), poli(clorotrifluoroetileno), poli(fluoruro de vinilideno-tetrafluoroetileno), poli(tetrafluoroetileno-hexafluoropropeno), poli(tetrafluoroetileno-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-acetato de vinilo), poli[tetrafluoroetileno-(fluorometil vinil éter)], poli(etileno-tetrafluoroetileno), poli(etileno-hexafluoropropeno), poli(fluoruro de vinilideno-clorotrifluoroetileno), siliconas fluoradas o mezclas de estos polímeros.

6. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en los que el polímero fluorado tiene un parámetro de solubilidad menor que $11 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$.

7. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en los que el polímero fluorado comprende unidades derivadas de ésteres cíclicos fluorados.

ES 2 326 644 T3

8. Un recubrimiento o un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en los que el polímero fluorado comprende poli(perhalo-2,2-dimetil-1,3-dioxol/perfluoro-2-metilenometil-1,3-dioxolano), poli(perfluoroolefina/perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol) o poli[(perfluoroalquil vinil éter)/perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol].

9. Un recubrimiento o un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en los que el poli(perfluoroolefina/perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol) es poli(tetrafluorometileno/perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol).

10. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 9 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en los que el polímero fluorado comprende unidades derivadas de vinil éteres fluorados.

11. Un recubrimiento o un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en los que el polímero fluorado es poli(perfluorobutenil vinil éter).

12. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 11 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en los que el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos es una sustancia orgánica fluorada o una mezcla de sustancias orgánicas fluoradas.

13. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 12 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en los que el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos tiene una temperatura de ebullición entre 60 y 140°C.

14. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 13 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en los que el disolvente orgánico es perfluoro(2-butiltetrahidrofurano) o un fluorocarbono clorado.

15. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 14 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en los que el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos comprende una mezcla de 3,3-dicloro-1,1,1,2,2-pentafluoropropano y 1,3-dicloro-1,1,2,2,3-pentafluoropropano.

16. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 15 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en los que el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos es N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, acetona, ciclohexanona, metil isobutil cetona, metil etil cetona, N-metilpirrolidona, 1,4-dioxano o mezclas de estos disolventes.

17. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, que comprende además un polímero basado en carbono pirrolítico o en poli(paraxilileno).

18. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 17 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, en los que la sustancia terapéutica es rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina o 40-O-tetrazol-rapamicina.

19. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 18, que comprende además un copolímero de bloques.

20. Un recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el copolímero de bloques es una poliurea, un poliuretano, un poli(ureauretano), un copolímero de tres bloques de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de tres bloques de estireno-isopreno-estireno o un copolímero de tres bloques de estireno-etileno/propileno-estireno.

21. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16 y 18, que comprende además incluir en el recubrimiento un polímero basado en carbono pirrolítico o en poli(paraxilileno).

22. Un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 20 o un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, 18 y 21, en los que el primer polímero es un copolímero de etileno y alcohol vinílico (EVAL).

23. Un dispositivo médico implantable que comprende un recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 20 y 22.

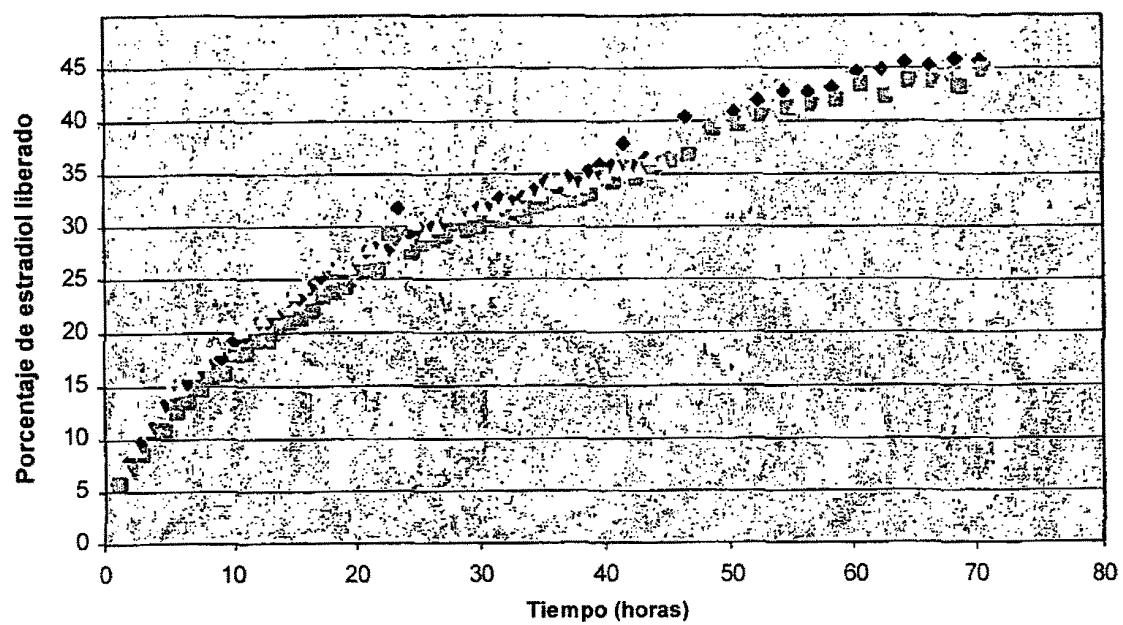


Fig. 1

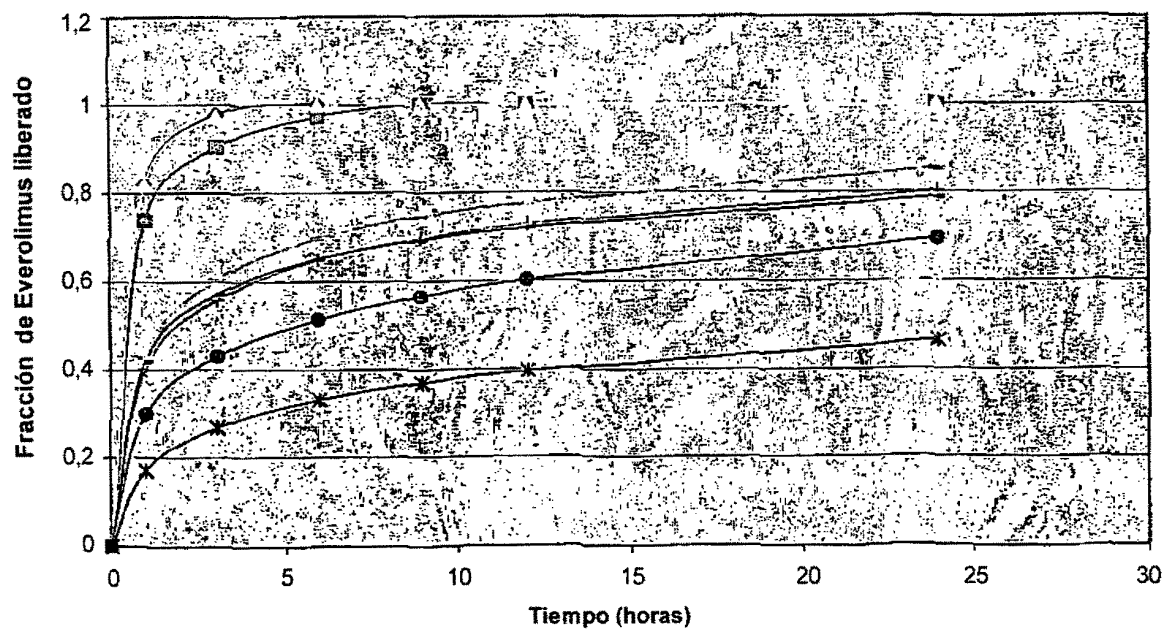


Fig. 2

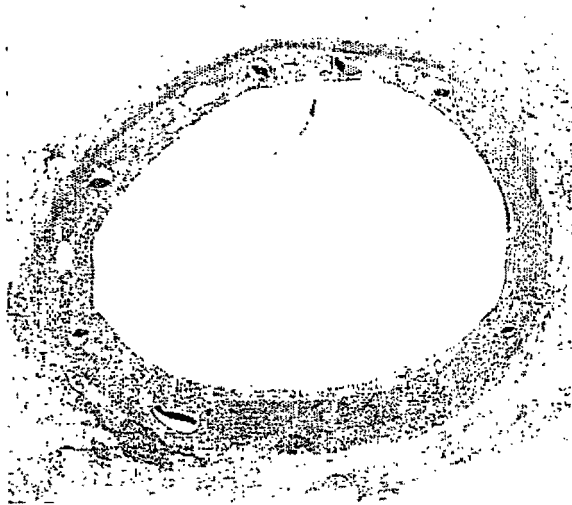


Fig. 3

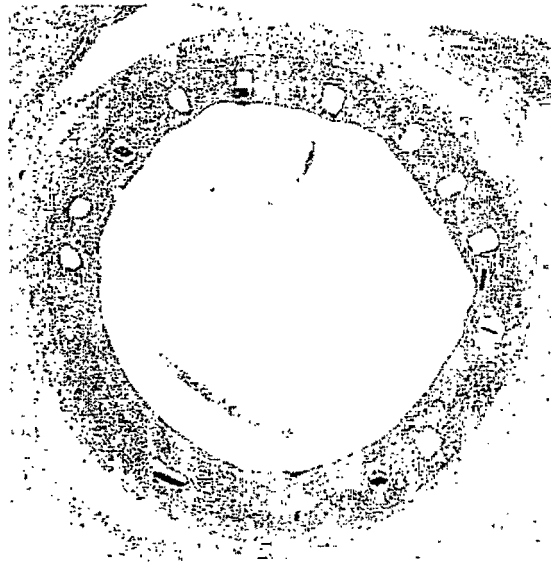


Fig. 4

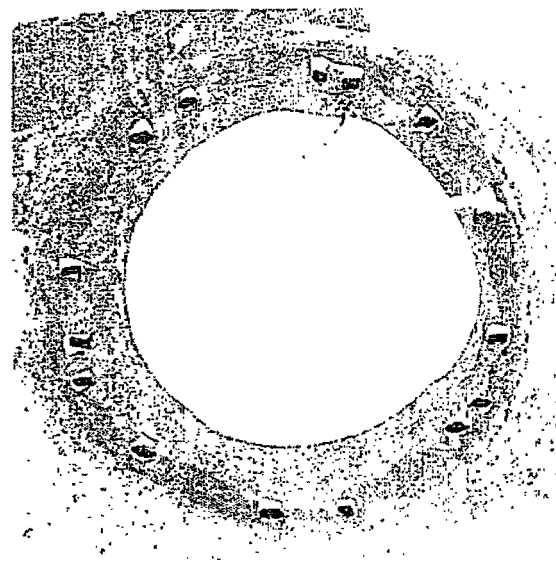


Fig. 5