



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 312**

51 Int. Cl.:  
**A61L 29/02** (2006.01)  
**A61L 31/02** (2006.01)  
**A61L 31/12** (2006.01)  
**A61F 2/06** (2006.01)  
**C22C 14/00** (2006.01)  
**C22C 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04758998 .1**  
96 Fecha de presentación : **26.03.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1608416**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Dispositivos médicos que presentan propiedades de elución de fármacos y procedimientos de fabricación de los mismos.**

30 Prioridad: **31.03.2003 US 459392 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2009**

73 Titular/es: **Memry Corporation**  
**3 Berkshire Boulevard**  
**Bethel, Connecticut 06801, US**

72 Inventor/es: **Wu, Ming, H. y**  
**Poncet, Philippe**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 318 312 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**

Dispositivos médicos que presentan propiedades de elución de fármacos y procedimientos de fabricación de los mismos.

**Antecedentes**

La presente exposición se refiere a dispositivos médicos que presentan propiedades de elución de fármacos y a procedimientos de fabricación de los mismos.

Las enfermedades vasculares provocadas por el bloqueo progresivo de los vasos sanguíneos a menudo conducen a hipertensión, lesión isquémica, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Las lesiones ateroscleróticas, que limitan u obstruyen el flujo sanguíneo, son la principal causa de enfermedad vascular. La angioplastia con globo es un procedimiento médico cuyo propósito es aumentar el flujo sanguíneo a través de una arteria y se utiliza como tratamiento predominante para estenosis vascular. La utilización creciente de este procedimiento puede atribuirse a su tasa de éxito relativamente alta y su invasividad mínima en comparación con la derivación coronaria o la cirugía vascular. Una limitación asociada con la angioplastia con globo es el nuevo cierre abrupto o progresivo del vaso tras el procedimiento o restenosis.

Las dificultades asociadas con la angioplastia con globo han facilitado la utilización de dispositivos médicos tales como stent y tecnología de stent en la mayoría de las intervenciones coronarias o vasculares. La utilización de dichos dispositivos médicos ha reducido significativamente la tasa de restenosis desde aproximadamente el 40% tras la angioplastia con globo sola, hasta aproximadamente menos del 15% cuando la angioplastia con globo va seguida por la posterior colocación de un dispositivo médico tal como un stent. Aunque la remodelación contractiva del vaso es el mecanismo primario que conduce a la restenosis tras angioplastia con globo, la restenosis tras colocación de stent está asociada con hiperplasia de la neointima, que se supone que se provoca por una lesión vascular durante la colocación del stent. El proceso de restenosis en el stent se produce en primer lugar con acumulación de plaquetas sobre la superficie del stent. El músculo liso comienza a migrar hacia el sitio de la acumulación de plaquetas y proliferar en respuesta a la inflamación. Finalmente la matriz extracelular se deposita sobre el sitio durante los últimos estadios del proceso de cicatrización. La acumulación de plaquetas y el desarrollo de la matriz extracelular son perjudiciales para el funcionamiento de la arteria.

Para combatir la restenosis, los dispositivos médicos tales como stent a menudo encapsulan fármacos o están recubiertos con fármacos con el fin de inhibir o minimizar los diversos estadios de actividad celular no deseada. Las características farmacológicas de los fármacos propuestos como recubrimientos para la atenuación de tal actividad celular no deseada incluyen, pero no se limitan a, propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas, inmunosupresoras y antimigración. Ejemplos de dichos fármacos incluyen sirolimús, everolimús, abt 578, paclitaxel, dexametasona y ácido micofenólico.

Los recubrimientos de fármaco comprenden generalmente agentes biológicamente activos y polímeros. El agente biológicamente activo puede combinarse físicamente o encapsularse en un polímero biorreabsorbible, para formar un recubrimiento de fármaco, que entonces se utiliza para recubrir el dispositivo médico y permitir la(s) liberación/liberaciones de fármaco a diversas tasas tras el procedimiento. Puesto que los polímeros utilizados en recubrimientos de fármaco presentan generalmente temperaturas de transición vítrea alrededor de la temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 23°C) pueden diseñarse y fabricarse para presentar suficiente flexibilidad a temperaturas superiores a la temperatura ambiente. Sin embargo, cuando se enfrían hasta temperaturas inferiores a la temperatura de transición vítrea se fragilizan fácilmente y experimentan daños permanentes haciéndolos así inutilizables o ineficaces.

Algunas de las aleaciones utilizadas en la fabricación de dispositivos médicos autoexpansibles tales como stent (sobre las cuales se aplican los recubrimientos de fármaco) pueden ser aleaciones con memoria de forma que presentan una temperatura de inicio de transformación martensítica inversa ( $A_s$ ) de aproximadamente 0°C con una temperatura de terminación de transformación austenítica ( $A_f$ ) comprendido entre aproximadamente 20°C y 30°C. Debido a las propiedades superelásticas mostradas por estas aleaciones a temperaturas superiores o iguales a aproximadamente  $A_f$ , cargar un dispositivo médico autoexpansible en un sistema de administración a o cerca de la temperatura ambiente representa un gran desafío ya que el dispositivo muestra a menudo una tendencia a recuperar su forma expandida tal como un muelle normal. Para minimizar este fenómeno similar a muelle y lograr características de carga libre o potenciada en un sistema de administración, en primer lugar generalmente se enfría un dispositivo autoexpansible hasta una temperatura inferior a su temperatura  $A_s$ , que también es inferior a la temperatura ambiente. Tal como se indicó anteriormente, esta deformación a baja temperatura del dispositivo promueve la fragilización del recubrimiento de fármaco, que a menudo conduce a rupturas o degradación mecánica no deseadas en el recubrimiento.

**Sumario**

En una forma de realización, un dispositivo médico comprende una aleación con memoria de forma que presenta una temperatura de inicio de transformación martensítica inversa superior o igual a aproximadamente 0°C; y un recubrimiento de fármaco que comprende una resina polimérica y un agente biológicamente activo.

En otra forma de realización, el dispositivo médico es un stent implantable.

## ES 2 318 312 T3

Todavía en otra forma de realización, una composición de aleación de níquel-titanio comprende aproximadamente el 55,5% en peso de níquel basándose en la composición total de la aleación.

5 Todavía en otra forma de realización, una composición de aleación de níquel-titanio-niobio comprende aproximadamente el 48% en peso de níquel y aproximadamente el 14% en peso de niobio basándose en la composición total de la aleación.

10 Todavía en otra forma de realización, un procedimiento de fabricación de un stent comprende conformar en frío una aleación con memoria de forma a partir de un hilo; tratar con calor la aleación con memoria de forma conformada en frío a una temperatura superior a aquélla a la que puede producirse una transformación martensítica; y recubrir el stent con un recubrimiento de fármaco que comprende un agente biológicamente activo.

15 Todavía en otra forma de realización, un procedimiento de fabricación de un stent comprende cortar por láser, cortar por chorro de agua, mecanizar por electroerosión (EDM), grabar química, electromecánica o fotoquímicamente una aleación níquel-titanio que presenta aproximadamente el 55,5% en peso de níquel o una aleación níquel-titanio-niobio que presenta aproximadamente el 48% en peso de níquel y aproximadamente el 14% en peso de niobio a partir de un tubo, en el que los porcentajes en peso se basan en el peso total de la composición; tratar con calor la aleación a una temperatura superior a aquélla a la que puede producirse una transformación martensítica; y recubrir la aleación con un recubrimiento de fármaco que comprende un agente biológicamente activo.

### 20 Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa una vista en sección transversal del extremo de un catéter ilustrando un stent que va a implantarse;

25 la figura 2 es una representación gráfica de una curva de tensión de tracción-deformación de Ti-55,5% en peso de Ni sometido a prueba a 10°C; y

30 la figura 3 es una representación gráfica de una curva de tensión de tracción-deformación de Ti-55,5% en peso de Ni sometido a prueba 37°C.

### Descripción detallada de formas de realización preferidas

35 Se da a conocer en la presente memoria un dispositivo médico recubierto con un recubrimiento de fármaco que comprende una resina polimérica y un agente biológicamente activo, en el que se fabrica el dispositivo médico a partir de una aleación que presenta una temperatura de inicio de transformación martensítica inversa  $A_s$  superior o igual a aproximadamente 0°C, preferentemente superior o igual a aproximadamente 10°C y además en el que la resina polimérica también presenta una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) inferior o igual a aproximadamente  $A_s$ . La utilización de una aleación que presenta una  $A_s$  superior o igual a aproximadamente 0°C junto con un recubrimiento de fármaco en el que el polímero presenta una  $T_g$  inferior o igual a aproximadamente  $A_s$ , permite ventajosamente utilizar el dispositivo médico a temperaturas que son generalmente inferiores a temperaturas por debajo de la ambiental sin ninguna deformación permanente ni fragilización de la resina polimérica. Adicionalmente, puesto que la aleación utilizada en el dispositivo médico presenta una  $A_s$  superior o igual a aproximadamente 0°C, se reduce la necesidad de enfriar el dispositivo médico hasta temperaturas inferiores a 0°C para minimizar el “comportamiento similar a muelle”, facilitando así la carga del dispositivo en el sistema de administración mejorando el rendimiento del dispositivo médico tras el procedimiento.

50 El dispositivo médico puede ser un stent, un stent recubierto, una aguja, una aguja curvada, grapas óseas, un filtro de vena cava, una sutura o mecanismo de tipo anclaje. En una realización a modo de ejemplo, el dispositivo médico es un stent implantable. Un stent tal como se define en la presente memoria puede ser un dispositivo implantable o bien sólido, hueco o bien poroso, que está recubierto con o que encapsula el/los recubrimiento(s) de fármaco. Puesto que el stent puede ser hueco, sólido o poroso, el/los recubrimiento(s) de fármaco puede(n) aplicarse a la superficie exterior, la superficie interior, ambas superficies del stent, sobre ubicaciones selectivas en el stent, por ejemplo puede aplicarse un recubrimiento diferente a los extremos de un stent en comparación con su parte central.

55 La figura ilustra una forma de realización de un catéter que presenta un stent implantable. En la figura, el extremo distal de un catéter 11 que presenta un stent 16 portado dentro del mismo para su implantación en el organismo de un paciente. El extremo proximal del catéter 11 está conectado a un mecanismo de administración adecuado y el catéter 11 es de longitud suficiente para alcanzar el punto de implantación del stent 16 desde el punto de introducción en el organismo. El catéter 11 incluye una vaina 10 externa, un tubo central 12 que puede estar formado de un muelle comprimido, y un tubo interno 14 flexible (por ejemplo, poliamida). Un stent 16 para su implantación en un paciente se lleva dentro de la vaina 10 externa. El stent 16 se fabrica generalmente a partir de un marco 18 de aleación con memoria de forma, que se forma en un patrón entrecruzado, que puede cortarse por láser. Puede dejarse destapado uno o ambos extremos del stent 16 tal como se ilustra en 22 y 24 para proporcionar anclaje dentro del vaso en el que va a implantarse el stent 16.

65 Generalmente, se fija una punta 26 atraumática radioopaca a un extremo del tubo interno 14 del catéter. La punta 26 atraumática presenta un extremo redondeado y se inclina gradualmente para ayudar en el movimiento del catéter a

## ES 2 318 312 T3

través del vaso del organismo. La punta 26 atraumática es radioopaca de modo que puede monitorizarse su ubicación mediante el equipamiento apropiado durante el procedimiento quirúrgico. El tubo interno 14 es hueco de modo que aloja un hilo guía, que comúnmente se coloca en el vaso antes de la inserción del catéter, aunque una sección interna sólida puede utilizarse sin un hilo guía. El tubo interno 14 presenta suficiente resistencia a los pliegues para ajustarse con la anatomía vascular sin unión durante la colocación y retirada del sistema de administración. Además, el tubo interno 14 es de suficiente tamaño y fuerza para permitir inyecciones de solución salina sin ruptura.

Se proporciona un elemento 28 generalmente en forma de cubeta dentro del catéter 11 adyacente al extremo posterior del stent 16 y se une al extremo del muelle 12 mediante unos medios apropiados, por ejemplo, el elemento 28 de cubeta puede ser de plástico en el que el muelle 12 se moldea en su base, o el elemento 28 de cubeta puede ser de acero inoxidable en el que el muelle 12 se fija mediante soldadura o similares. El extremo abierto del elemento 28 de cubeta sirve para comprimir el extremo 24 del stent 16 con el fin de proporcionar una superficie de contacto segura entre el stent 16 y el muelle 12. Alternativamente, en lugar de forma de cubeta, el elemento 28 puede formarse a partir de un disco simple que presenta una superficie o bien plana o bien ligeramente cóncava para ponerse en contacto con el extremo 24 del stent 16.

Las aleaciones utilizadas en los dispositivos médicos son preferentemente aleaciones con memoria de forma que presentan una  $A_s$  superior o igual a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ . Los dispositivos médicos pueden ser autoexpansibles o expansibles térmicamente. Es deseable que un dispositivo médico autoexpansible presente la  $A_s$  de la aleación con memoria de forma superior o igual a aproximadamente  $10^\circ\text{C}$ , preferentemente superior o igual a aproximadamente  $15^\circ\text{C}$ , preferentemente superior o igual a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ , y más preferentemente superior o igual a aproximadamente  $23^\circ\text{C}$ . En otra forma de realización, las aleaciones con memoria de forma utilizadas en los dispositivos médicos autoexpansibles presentan una temperatura  $A_f$  comprendida entre aproximadamente  $25^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $37^\circ\text{C}$ . Dentro de este intervalo es generalmente deseable presentar una temperatura  $A_f$  superior o igual a aproximadamente  $28^\circ\text{C}$ , preferentemente superior o igual a aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ . También es deseable dentro de este intervalo una temperatura  $A_f$  inferior o igual a aproximadamente  $36^\circ\text{C}$ , preferentemente inferior o igual a aproximadamente  $35^\circ\text{C}$ .

Si el dispositivo médico es expansible térmicamente, entonces es preferible que las aleaciones con memoria de forma presenten una  $A_s$  superior o igual a aproximadamente  $35^\circ\text{C}$ . Cuando un dispositivo médico es expansible térmicamente tal como se logra mediante la utilización de una solución salina caliente, puede ser deseable presentar una temperatura  $A_f$  inferior o igual a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ .

Generalmente, es deseable utilizar aleaciones con memoria de forma que presentan propiedades pseudoelásticas, y que pueden conformarse para dar formas y geometrías complejas sin la creación de grietas o fracturas. También es deseable generalmente utilizar aleaciones con memoria de forma que permiten grandes deformaciones plásticas durante la fabricación del dispositivo médico antes de establecer las propiedades pseudoelásticas deseadas y en las que se desarrollan las propiedades pseudoelásticas después de la fabricación.

Aleaciones con memoria de forma que pueden utilizarse en los dispositivos médicos son generalmente aleaciones de níquel y titanio. Ejemplos adecuados de aleaciones de níquel y titanio son aleaciones de níquel-titanio-niobio, níquel-titanio-cobre, níquel-titanio-hierro, níquel-titanio-hafnio, níquel-titanio-paladio, níquel-titanio-oro, níquel-titanio-platino y similares, y combinaciones que comprenden por lo menos una de las aleaciones de níquel y titanio anteriores. Aleaciones preferidas son aleaciones de níquel-titanio y aleaciones de titanio-níquel-niobio.

Las aleaciones níquel-titanio que pueden utilizarse en los dispositivos médicos generalmente comprenden níquel en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 54,5 por ciento en peso (% en peso) y aproximadamente el 57,0% en peso basándose en la composición total de la aleación. Dentro de este intervalo generalmente es deseable utilizar una cantidad de níquel superior o igual a aproximadamente el 54,8, preferentemente superior o igual a aproximadamente el 55 y más preferentemente superior o igual a aproximadamente el 55,1% en peso basándose en la composición total de la aleación. También es deseable dentro de este intervalo una cantidad de níquel inferior o igual a aproximadamente el 56,9, preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 56,5 y más preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 56,0% en peso, basándose en la composición total de la aleación.

Una composición a título de ejemplo de una aleación de níquel-titanio que presenta una  $A_s$  superior o igual a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  es una que comprende aproximadamente el 55,5% en peso de níquel (a continuación en la presente memoria aleación Ti-55,5% en peso de Ni) basándose en la composición total de la aleación. La aleación Ti-55,5% en peso de Ni presenta una temperatura  $A_s$  en el estado totalmente recocido de aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ . Tras la fabricación en frío y tratamiento con calor para ajuste de forma, la aleación de Ti-55,5% en peso de Ni presenta una  $A_s$  de aproximadamente  $10$  a aproximadamente  $15^\circ\text{C}$  y una temperatura de terminación de transformación austenítica ( $A_f$ ) de aproximadamente  $30$  a aproximadamente  $35^\circ\text{C}$ .

Otra composición a título de ejemplo de una aleación de níquel-titanio que presenta una  $A_s$  superior o igual a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  es una que comprende aproximadamente el 55,8% en peso de níquel (a continuación en la presente memoria aleación de Ti-55,8% en peso de Ni) basándose en la composición total de la aleación. La aleación de Ti-55,8% en peso de Ni generalmente presenta una  $A_s$  de  $0^\circ\text{C}$  en su estado recién fabricado, y una  $A_f$  comprendida entre aproximadamente  $15$  y aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ . Sin embargo, tras someter la aleación de Ti-55,8% en peso de Ni a envejecimiento mediante recocido, se aumentan tanto la  $A_s$  como la  $A_f$ . La aleación de Ti-55,8% en peso de Ni

## ES 2 318 312 T3

presenta una temperatura  $A_s$  en el estado totalmente recocido de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$ . Tras las fabricación en frío y tratamiento con calor para ajuste de forma, la aleación de Ti-55,8% en peso de Ni presenta una  $A_s$  de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y una temperatura de terminación de transformación austenítica ( $A_f$ ) de aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ .

5 Las aleaciones de níquel-titanio-niobio (NiTiNb) que pueden utilizarse en los dispositivos médicos generalmente comprenden níquel en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 30 por ciento el peso (% en peso) y aproximadamente el 56% en peso y niobio en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 4% en peso y aproximadamente el 43% en peso, siendo el resto titanio. Los porcentajes en peso se basan en la composición total de la aleación. Dentro del intervalo para níquel, generalmente es deseable utilizar una cantidad superior o igual a aproximadamente el 35, preferentemente superior o igual a aproximadamente el 40 y más preferentemente superior o igual a aproximadamente el 47% en peso, basándose en la composición total de la aleación. También es deseable dentro de este intervalo una cantidad de níquel inferior o igual a aproximadamente el 55, preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 50 y más preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 49% en peso, basándose en la composición total de la aleación. Dentro del intervalo para niobio, generalmente es deseable utilizar una cantidad superior o igual a aproximadamente el 11, preferentemente superior o igual a aproximadamente el 12 y más preferentemente superior o igual a aproximadamente el 13% en peso, basándose en la composición total de la aleación. También es deseable dentro de este intervalo una cantidad de niobio inferior o igual a aproximadamente el 25, preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 20 y más preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 16% en peso, basándose en la composición total de la aleación.

20 Una composición a título de ejemplo de una aleación de titanio-níquel-niobio es una que presenta aproximadamente el 48% en peso de níquel y aproximadamente el 14% en peso de niobio, basándose en la composición total de la aleación. La aleación en el estado totalmente recocido presenta una temperatura  $A_s$  inferior a la temperatura del organismo. Sin embargo, cuando se deforma posteriormente con una cantidad de deformación controlada apropiadamente a una temperatura criogénica, puede elevarse la temperatura  $A_s$  por encima de la temperatura ambiente. La temperatura criogénica tal como se define en la presente memoria son temperaturas comprendidas entre aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $-90^\circ\text{C}$ . Por tanto, puede fabricarse una aleación de NiTiNb en su geometría expandida, recocerse y posteriormente deformarse para manipular la temperatura  $A_s$  superior a la ambiente.

30 Pueden fabricarse los dispositivos médicos a partir de las aleaciones con memoria de forma mediante una variedad de procedimientos diferentes. Por ejemplo, puede fabricarse un dispositivo médico, tal como un stent, a partir de hilos por medio de conformación en frío y procedimiento de tratamiento con calor para ajuste de forma o por medio de conformación en caliente a temperaturas superiores a la temperatura a la que ya no puede inducirse mecánicamente la transformación martensítica. También puede fabricarse el stent a partir de tubos de níquel-titanio mediante corte por láser, grabado químico u otros medios de corte seguido por tratamiento con calor para ajuste de forma u otros procedimientos de conformación y tratamiento con calor. Una vez que la temperatura  $A_s$  del stent es superior a la temperatura ambiente, puede recubrirse el stent con el recubrimiento de fármaco y entonces engancharse en el sistema de administración a temperatura ambiente. Durante el despliegue del stent, si la temperatura  $A_f$  permanece inferior a la temperatura del organismo, el stent puede autoexpandirse y desplegarse simplemente retirando la vaina. Sin embargo, si la temperatura  $A_f$  es superior a la temperatura del organismo, el stent necesita desplegarse térmicamente, por ejemplo, purgando solución salina caliente dentro del globo de expansión.

El recubrimiento de fármaco utilizado para recubrir el stent puede comprender cualquier resina polimérica que presenta una temperatura de transición vítrea inferior o igual a aproximadamente la  $A_s$ . Generalmente es deseable que la resina polimérica presente una temperatura de transición vítrea superior o igual a aproximadamente  $-100^\circ\text{C}$ , preferentemente superior o igual a aproximadamente  $-50^\circ\text{C}$ , más preferentemente superior o igual a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  e incluso más preferentemente alrededor de aproximadamente  $10^\circ\text{C}$ , dependiendo de la  $A_s$  de la aleación con memoria de forma utilizada en el dispositivo médico. En general, la resina polimérica puede derivarse de un oligómero, polímero, copolímero de bloque, copolímero injertado, copolímero de bloque de estrella, dendrímeros, ionómeros adecuados que presentan un peso molecular promedio en número ( $M_n$ ) de aproximadamente 1.000 gramos por mol (g/mol) a aproximadamente 1.000.000 g/mol. La resina polimérica puede ser o bien una resina termoplástica, resina termoendurecible o bien una mezcla de una resina termoplástica con una resina termoendurecible. Ejemplos adecuados de resinas termoplásticas incluyen poliactal, poliacrílica, estireno-acrilonitrilo, acrilonitrilo-butadieno-estireno, policarbonatos, poliestirenos, polietileno, polipropileno, poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno), poliamidas tales como nailon 6, nailon 6,6, nailon 6,10, nailon 6,12, nailon 11 o nailon 12, poliamidaimidas, polibencimidazoles, polibenzoxazoles, polibenzotiazoles, polioxadiazoles, politiazoles, poliquinoxalinas, poliiimidazopirrolonas, poliarilatos, poliuretanos, olefinas termoplásticas tales como monómero etileno-propileno-dieno, caucho de etileno-propileno, poliariilsulfona, polietersulfona, poli(sulfuro de fenileno), poli(cloruro de vinilo), polisulfona, polieterimida, politetrafluoroetileno, etileno fluorado-propileno, polímero de perfluoroalcoxilo, policlorotrifluoroetileno, poli(fluoruro de vinilideno), poli(fluoruro de vinilo), polietercetona, poli(éter-etercetona), poli(éter-cetona-cetona) o similares, o combinaciones que comprenden por lo menos una de las resinas termoplásticas anteriores.

Ejemplos adecuados de mezclas de resinas termoplásticas incluyen acrilonitrilo-butadieno-estireno/nailon, policarbonato/acrilonitrilo-butadieno-estireno, acrilonitrilo-butadieno-estireno/poli(cloruro de vinilo), poli(fenilen-éter)/poliestireno, poli(fenilen-éter)/nailon, polisulfona/acrilonitrilo-butadieno-estireno, policarbonato/uretano termoplástico, policarbonato/poli(tereftalato de etileno), policarbonato/poli(tereftalato de butileno), aleaciones de elastómero termoplástico, nailon/elastómeros, poliéster/elastómeros, poli(tereftalato de etileno)/poli(tereftalato de butileno), acetal/elastómero, estireno-anhídrido maleico/acrilonitrilo-butadieno-estireno, poli(éter-etercetona)/polietersulfona, po-

lietileno/nailon, polietileno/poliacetal o similares, o combinaciones que comprenden por lo menos una de las mezclas termoplásticas anteriores. Ejemplos adecuados de materiales termoendurecibles poliméricos incluyen poliuretanos, caucho natural, caucho sintético, resina epoxídica, fenólica, poliésteres, poliamidas, siliconas o similares, o combinaciones que comprenden por lo menos uno de los anteriores.

5 La resina polimérica generalmente se mezcla con o encapsula un agente biológicamente activo para formar el recubrimiento de fármaco, que se utiliza para recubrir el dispositivo médico. El agente biológicamente activo también puede estar dispuesto entre capas de polímero para formar el recubrimiento de fármaco. Entonces se libera gradualmente el agente biológicamente activo del recubrimiento de fármaco, que simplemente actúa como vehículo. Cuando se  
10 combina físicamente (es decir, no se une de modo covalente) la resina polimérica con el agente biológicamente activo, se controla por difusión la liberación del agente biológicamente activo del recubrimiento de fármaco. Generalmente, es deseable que el recubrimiento de fármaco comprenda una cantidad comprendida entre aproximadamente el 5% en peso y aproximadamente el 90% en peso del agente biológicamente activo basándose en el peso total del recubrimiento de fármaco. Dentro de este intervalo, generalmente es deseable presentar el agente biológicamente activo presente en  
15 una cantidad superior o igual a aproximadamente el 10, preferentemente superior o igual a aproximadamente el 20 y más preferentemente superior o igual a aproximadamente el 30% en peso basándose en el peso total del recubrimiento de fármaco. Dentro de este intervalo generalmente es deseable presentar el agente biológicamente activo presente en una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 75, preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 70 y más preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 65% en peso basándose en el peso total del recubrimiento de fármaco. El recubrimiento de fármaco puede recubrirse opcionalmente con un recubrimiento superficial adicional si se desea. Cuando se utiliza un recubrimiento superficial adicional, se controla de modo interfacial la liberación del agente biológicamente activo.

25 En otra forma de realización a título de ejemplo, el agente biológicamente activo puede estar unido de modo covalente con un polímero biodegradable para formar el recubrimiento de fármaco. A continuación, se controla la tasa de liberación mediante la tasa de degradación del polímero biodegradable. Ejemplos adecuados de polímeros biodegradables son poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), copolímeros de poli(ácido láctico-glicólico) y policaprolactona (copolímero PCL-PLGA), poli(hidroxi-butilato-valerato) (PHBV), poliortoéster (POE), poli(óxido de etileno)-(tereftalato de butileno) (PEO-PBTP), copolímero de bloque poli(ácido D,L-láctico-*p*-dioxanona)-polietilenglicol (PLA-DX-PEG) o similares, o combinaciones que comprenden por lo menos uno de los polímeros biodegradables anteriores.

35 Cuando el recubrimiento de fármaco comprende un polímero biodegradable, generalmente es deseable que el agente biológicamente activo esté presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 5% en peso y aproximadamente el 90% en peso basándose en el peso total del recubrimiento de fármaco. Dentro de este intervalo, generalmente es deseable presentar el agente biológicamente activo presente en una cantidad superior o igual a aproximadamente el 10, preferentemente superior o igual a aproximadamente el 20 y más preferentemente superior o igual a aproximadamente el 30% en peso basándose en el peso total del recubrimiento de fármaco. Dentro de este intervalo, también es deseable generalmente presentar el agente biológicamente activo presente en una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 75, preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 70 y más preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 65% en peso basándose en el peso total del recubrimiento de fármaco.

45 Puede recubrirse el recubrimiento de fármaco en el dispositivo médico de una variedad de maneras. En una forma de realización, puede disolverse el recubrimiento de fármaco en un disolvente tal como agua, acetona, alcoholes tales como etanol, isopropanol, metanol, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida y hexano, y recubrirse sobre el dispositivo médico. En otra forma de realización, puede unirse de modo covalente un monómero con el agente biológicamente activo y a continuación polimerizarse para formar el recubrimiento de fármaco, que entonces se aplica sobre el dispositivo médico. Aún en otra forma de realización, en primer lugar puede aplicarse la resina polimérica como un recubrimiento sobre el dispositivo médico, tras lo cual se sumerge el dispositivo recubierto en el agente  
50 biológicamente activo, permitiendo así la difusión en el recubrimiento para formar el recubrimiento de fármaco.

También puede ser deseable presentar dos o más agentes biológicamente activos dispersos en una única capa de recubrimiento de fármaco. Alternativamente, puede ser deseable presentar dos o más capas del recubrimiento de fármaco recubiertas sobre el dispositivo médico. Pueden emplearse diversos procedimientos de recubrimiento para recubrir el  
55 dispositivo médico tales como recubrimiento por rotación, pintura electrostática, recubrimiento por inmersión, deposición por plasma o a vacío, pintura con un pincel y similares, y combinaciones que comprenden por lo menos uno de los procedimientos de recubrimiento anteriores.

60 Pueden utilizarse diversos tipos de agentes biológicamente activos en el recubrimiento de fármaco, que se utiliza para recubrir el dispositivo médico. Pueden utilizarse los recubrimientos sobre el dispositivo médico para administrar agentes biológicamente activos terapéuticos y farmacéuticos incluyendo agentes antiproliferativos/antimitóticos incluyendo productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina, actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina, mitramicina y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa, que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva las células que no pueden sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios tales como inhibidores de G(GP) IIb/IIIa y antagonistas de receptor de vitronectina, agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilme-

## ES 2 318 312 T3

laminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos-busulfán, nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), triazenos-dacarbazina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina {cladribina}), complejos coordinados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimidina, hormonas (por ejemplo, estrógeno), anticoagulantes (por ejemplo, heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina), agentes fibrinolíticos (por ejemplo, activadores de plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, dipridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, agente antimigratorio, agente antisecretor (por ejemplo, brefeldina), agente antiinflamatorio tal como esteroides adrenocorticales (por ejemplo, cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 $\alpha$ -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (por ejemplo, derivados de ácido salicílico tales como aspirina, derivados de para-aminofenol tales como acetaminofén, ácidos indolacético e indenacético (por ejemplo, indometacina, sulindaco, etodolaco), ácidos heteroarilacéticos (por ejemplo, tolmetina, diclofenaco, ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (por ejemplo, ácido mefenámico, ácido meclofenámico), ácidos enólicos (por ejemplo, piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifentratazona), nabumetona, compuestos de oro (por ejemplo, auranofina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro), inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolímús (FK-506), sirolímús (por ejemplo, rapamicina, azatioprina, micofenolato mofetilo), agentes angiogénicos tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento del fibroblastos (FGF), bloqueadores de receptor de la angiotensina, donadores de óxido nítrico, oligonucleótidos antisentido y combinaciones de los mismos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR e inhibidores de cinasa de transducción de señal de receptor de factor de crecimiento, retinoides, inhibidores de ciclina/CDK, inhibidores de HMG co-enzima reductasa (estatinas), inhibidores de proteasa.

En una forma de realización, un dispositivo médico preferido fabricado a partir de una aleación que presenta una temperatura de transformación martensítica inversa  $A_s$  superior o igual a aproximadamente 10°C y recubierto con el recubrimiento de fármaco es un stent. Haciendo referencia a continuación a la figura, con el fin de desplegar el stent 16 dentro de un vaso del organismo durante un procedimiento quirúrgico, se introduce el catéter 11 dentro del vaso designado por medio de un introductor colocado en la piel del paciente. Puede haberse introducido anteriormente un hilo guía en el vaso en cuyo caso se introduce el catéter 11 haciendo pasar la punta 26 a lo largo del extremo del hilo guía en el exterior del paciente y moviendo el catéter 11 a lo largo de la trayectoria dentro del vaso, que se ha establecido mediante el hilo guía.

Se sigue la pista de la posición del catéter 11 monitorizando la punta 26 por medio de un fluoroscopio. Cuando el catéter 11 está en la ubicación deseada, es decir, cuando el stent 16 está posicionado en la ubicación en la que va a implantarse, se detiene el movimiento del catéter 11. A continuación, debe retirarse el catéter 11, dejando el stent 16 en su sitio en la ubicación deseada dentro del vaso. Esto se logra retrayendo inicialmente la vaina 10 externa, es decir, hacia la izquierda en la figura, hasta que ya no cubre el stent 16. Se mantiene el muelle 12 en una posición fija y junto con el elemento 28 de cubeta, sirve para mantener el stent 16 en su posición deseada durante la retracción de la vaina 10 externa. Después de retraer la vaina 10 externa de modo que ya no cubre el stent 16 y expandirse el stent 16, puede tirarse la punta 26 hacia atrás a través del stent 16 hasta que la punta 26 hace tope con la vaina 10 externa. Tal como se ilustra, el diámetro de la punta 26 es ligeramente superior al diámetro interno del stent 16 cuando está dentro de la vaina 10 externa. El stent 16 se expandirá a medida que se calienta hasta la temperatura del organismo como resultado de sus características de retención de memoria. A continuación, se tira de la punta 26 a través del centro del stent 16 después que el stent 16 se ha expandido tras la retirada de la vaina 10. Una vez que se ha tirado la punta 26 hacia atrás contra la vaina 10 externa, puede retirarse el catéter 11 del vaso del paciente. Este procedimiento de retracción garantiza que la punta 26 no se queda atrapada sobre o incrustada en cualquier vaso del organismo cuando se está tirando hacia fuera del paciente.

Se mantiene el muelle 12 de tubo estacionario durante la retirada de la vaina 10 externa y sirve para mantener el stent 16 en su ubicación deseada. El muelle 12 de tubo está muy bien adaptado para esta tarea puesto que presenta compresión extremadamente baja en una dirección longitudinal una vez que está totalmente comprimido. También está muy bien adaptado para la introducción del catéter 11 dentro del vaso del organismo, puesto que es extremadamente flexible. Alternativamente, pueden emplearse otros materiales, tales como diversos materiales plásticos, como el tubo 12 central, siempre que la compresión sea baja para mantener la colocación del stent y se proporcione la flexibilidad necesaria para moverse a través del vaso. Con el fin de desplegar apropiadamente el stent 16, deber retraerse suavemente la vaina 10 externa mientras que el muelle 12 de tubo mantiene su posición.

Los dispositivos médicos fabricados a partir de aleaciones con memoria de forma que presentan una temperatura de transformación martensítica inversa  $A_s$  superior o igual a aproximadamente 0°C ofrecen numerosas ventajas con respecto a dispositivos fabricados a partir de aleaciones que presentan temperaturas  $A_s$  inferiores. Debido a las temperaturas  $A_s$  y  $A_f$  elevadas de las aleaciones utilizadas en la fabricación del dispositivo médico, se aumenta la eficacia del agente biológicamente activo y además puede mantenerse un mayor control sobre la liberación. La utilización de dispositivos médicos que presentan temperaturas de transformación martensítica inversa superiores permite la utilización de recubrimientos de elución de fármaco superiores que pueden presentar ventajosamente múltiples propiedades útiles tales como biocompatibilidad, adhesión mejorada al stent, una adhesión mínima al sistema de administración, flexibilidad e integridad suficientes durante el despliegue *in vivo*, así como buena estabilidad frente a procedimientos de esterilización que se someten durante la vida útil de almacenamiento. Por ejemplo, un stent autoexpansible fabricado a partir de una aleación con memoria de forma que presenta una temperatura de transformación martensítica inversa

## ES 2 318 312 T3

superior o igual a aproximadamente 10°C, es ideal para el recubrimiento de fármaco que presenta una temperatura de transición vítrea superior o igual a aproximadamente 10°C. Por tanto, el stent recubierto puede deformarse y permanecer en su configuración deformada a 10°C cuando el polímero o el recubrimiento de fármaco polimerizado permanece flexible y dúctil sin inducir grietas, fracturas o deslaminación. También puede cargarse el stent recubierto en el catéter de administración en la temperatura de deformación de 10°C sin la resistencia de la recuperación de forma. Por tanto, puede cargarse libre el stent en el sistema de administración sin los riesgos de deformar el recubrimiento en su estado frágil. La carga libre también evita el posible riesgo de raspar el recubrimiento contra la cubierta o vaina, que se utiliza generalmente para limitar un stent autoexpansible durante las fases almacenamiento, transporte y administración.

Los siguientes ejemplos, que se pretende que sean a título de ejemplo, no limitativos, ilustran los procedimientos de fabricación para algunas de las diversas realizaciones de los dispositivos médicos preparados a partir de las aleaciones con memoria de forma descritas en la presente memoria.

### Ejemplo

Se emprendió el siguiente ejemplo para demostrar las propiedades pseudoelásticas y superelásticas de una aleación con memoria de forma de Ti-55,5% en peso de Ni. La aleación comprende el 55,5% en peso de níquel, siendo el resto titanio. La  $A_s$  de la aleación es de 30°C. Se fabricó la aleación mediante fusión por inducción a vacío, seguido por refusión por arco a vacío secundaria. Se forjó en caliente el lingote, se laminó en caliente y finalmente se estiró en frío para dar hilos de diversos diámetros en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 5 mm. El recocido entre pasadas en el laminador entre reducciones en frío se llevó a cabo a 800°C en un horno de aire para hilos que presentan un diámetro superior a 2,0 mm o mediante recocido estirado en caliente bajo atmósfera inerte para diámetros más pequeños. Se determinaron las propiedades de tracción utilizando una máquina para prueba de material de Instron modelo 5565 equipada con un extensómetro de 12,5 mm de longitud calibrada. Se realizaron las pruebas de tracción a temperaturas de 10°C y 37°C y los resultados se muestran en las figuras 2 y 3 respectivamente. La figura 2 muestra los resultados de una prueba de tracción realizada a 10°C, a partir de la cual puede observarse que la aleación, tras someterse a una deformación de aproximadamente el 6%, sólo recupera aproximadamente el 2% del cambio en longitud. Sin embargo a 37°C, el material muestra un comportamiento pseudoelástico retornando a su longitud original.

# ES 2 318 312 T3

## REIVINDICACIONES

1. Dispositivo médico que comprende:

5 una aleación con memoria de forma que presenta una temperatura de inicio de transformación martensítica inversa superior o igual a aproximadamente 0°C; y

un recubrimiento de fármaco que comprende una resina polimérica y uno o más agentes biológicamente activos.

10 2. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la aleación con memoria de forma presenta una temperatura de inicio de transformación martensítica inversa ( $A_s$ ) comprendida entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 15°C.

15 3. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la aleación con memoria de forma presenta una temperatura de inicio de transformación martensítica inversa ( $A_s$ ) superior o igual a aproximadamente 20°C.

4. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la aleación con memoria de forma presenta una temperatura de terminación de transformación ( $A_f$ ) comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C.

20 5. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la aleación con memoria de forma es una aleación a base de níquel-titanio.

25 6. Dispositivo médico según la reivindicación 5, en el que la aleación a base de níquel-titanio es una aleación de níquel-titanio-niobio que comprende entre aproximadamente el 30 y el 56% en peso de níquel, entre aproximadamente el 4% en peso y aproximadamente el 43% en peso de niobio, siendo el resto titanio y en el que los porcentajes en peso se basan en la composición total de la aleación.

30 7. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la resina polimérica presenta una temperatura de transición vítrea inferior o igual a una temperatura de inicio de transformación martensítica inversa ( $A_s$ ) de la aleación con memoria de forma.

35 8. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que el recubrimiento de fármaco comprende una cantidad comprendida entre aproximadamente el 5 por ciento en peso y aproximadamente el 90 por ciento en peso del agente biológicamente activo basándose en el peso total del recubrimiento de fármaco.

9. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que los agentes biológicamente activos están copolimerizados con la resina polimérica.

40 10. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que los agentes biológicamente activos están dispersos dentro de la resina polimérica.

11. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que los agentes biológicamente activos están encapsulados entre las capas de resinas poliméricas.

45 12. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la resina polimérica es un polímero biodegradable que presenta diferentes tasas de biodegradabilidad con el fin de controlar la liberación de fármacos a diversas tasas y tiempos o para liberar múltiples fármacos con diferentes comportamientos farmacéuticos.

50 13. Dispositivo médico según la reivindicación 12, en el que el polímero biodegradable es un poli(ácido láctico-glicólico), policaprolactona, copolímero de poli(ácido láctico-glicólico) y policaprolactona, poli(hidroxi-butirato-valerato), poliorotéster, poli(óxido de etileno-tereftalato de butileno), copolímero de bloque de poli(ácido D,L-láctico-p-dioxanona)-polietilenglicol o una combinación que comprende por lo menos uno de los polímeros biodegradables anteriores.

55 14. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un dispositivo implantable.

15. Dispositivo médico según la reivindicación 14, en el que el dispositivo implantable es un stent, grapa ósea, un filtro de vena cava, una sutura o mecanismo similar de tipo anclaje.

60 16. Procedimiento de fabricación de un stent que comprende:

conformar en frío una aleación con memoria de forma a partir de un hilo;

65 tratar con calor la aleación con memoria con una forma conformada en frío a una temperatura superior a la que puede producirse una transformación martensítica; y

recubrir el stent con un recubrimiento de fármaco que comprende un agente biológicamente activo.

## ES 2 318 312 T3

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que la aleación con memoria de forma presenta una temperatura de inicio de transformación martensítica inversa ( $A_s$ ) superior o igual a aproximadamente 0°C.

5 18. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que la aleación con memoria de forma presenta una temperatura de terminación de transformación ( $A_f$ ) comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C.

19. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que la aleación con memoria de forma es una aleación a base de níquel-titanio.

10 20. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el recubrimiento de fármaco comprende asimismo una resina polimérica que presenta una temperatura de transición vítrea superior o igual a aproximadamente -180°C y en el que la resina polimérica es una resina termoplástica, resina termoendurecible o una mezcla de una resina termoplástica con una resina termoendurecible.

15 21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que la resina polimérica es biodegradable.

22. Procedimiento de fabricación de un stent que comprende:

20 cortar por láser o grabar químicamente una aleación de níquel-titanio que presenta aproximadamente el 55,5 por ciento en peso de níquel o una aleación de níquel-titanio-niobio que presenta aproximadamente el 48 por ciento en peso de níquel y aproximadamente el 14 por ciento en peso de niobio a partir de un tubo, en el que los porcentajes en peso se basan en el peso total de la composición;

25 y tratar por calor la aleación a una temperatura superior a la que puede producirse una transformación martensítica;

recubrir la aleación con un recubrimiento de fármaco que comprende un agente biológicamente activo.

30

35

40

45

50

55

60

65

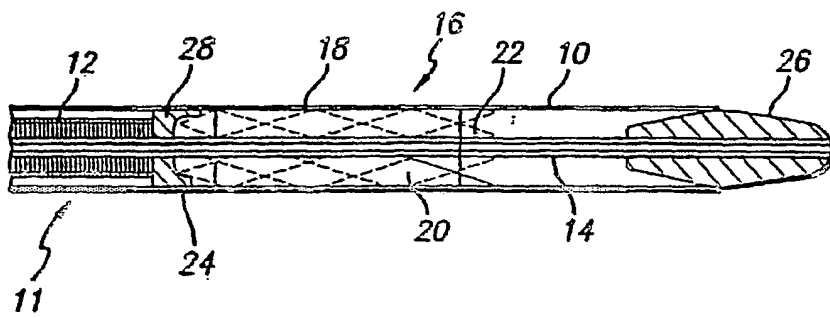


FIG. 1

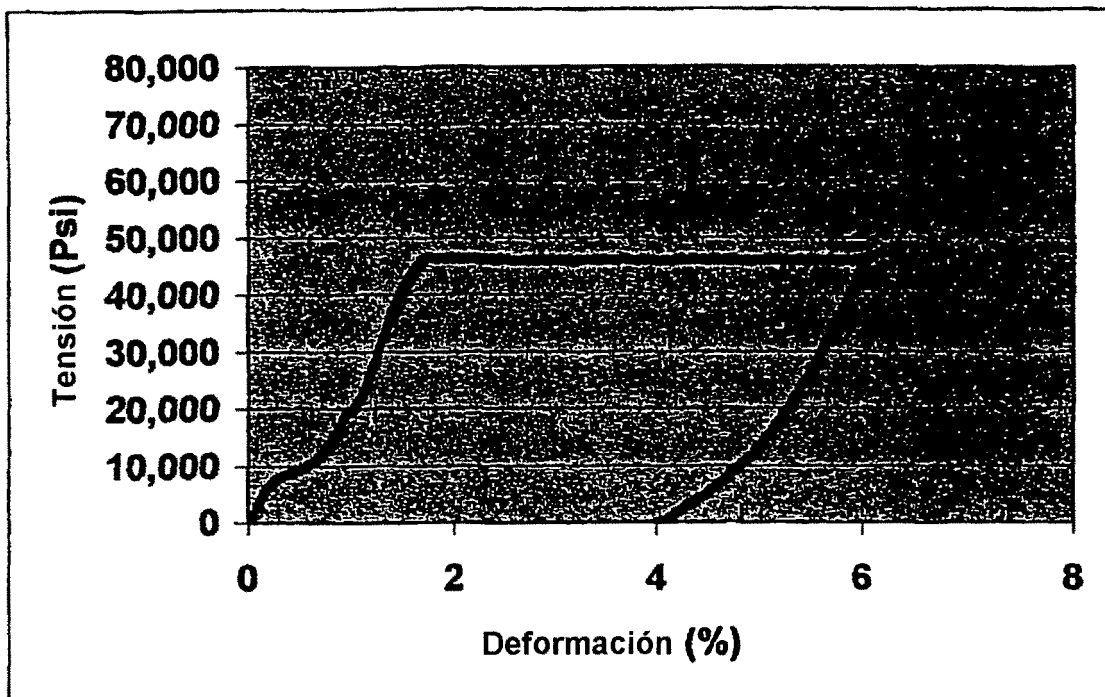


Fig. 2

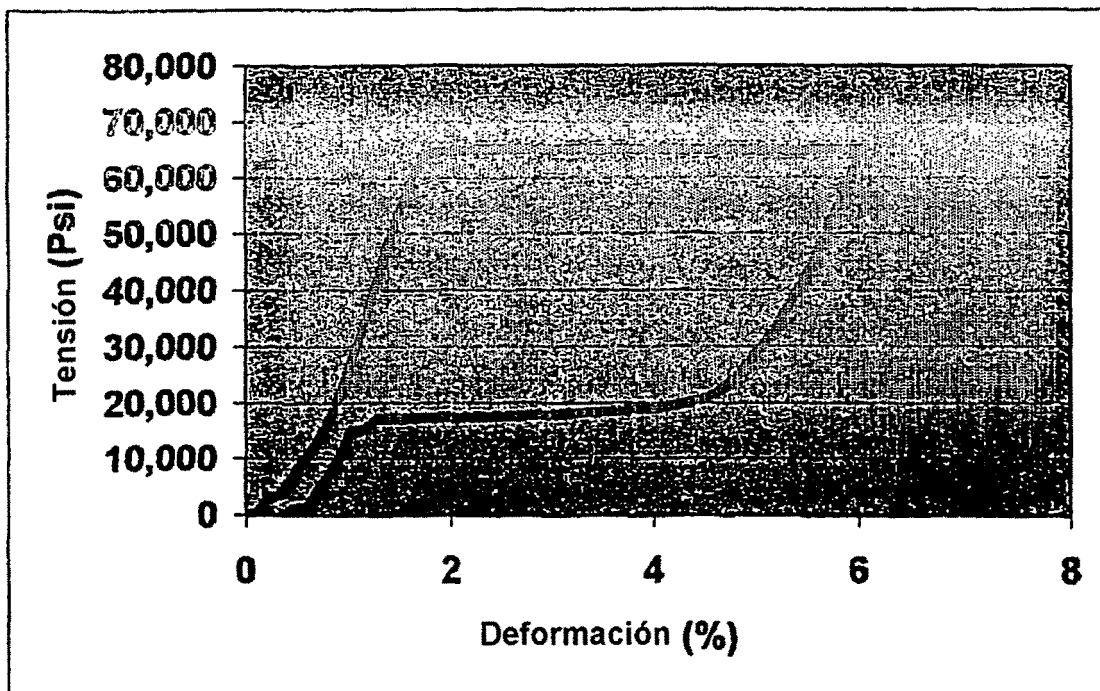


Fig. 3