

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 732**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/436** (2006.01)  
**A61K 31/337** (2006.01)  
**A61K 31/727** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2015 PCT/US2015/020390**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15138862**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2015 E 15718391 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024 EP 3116581**

54 Título: **Dispositivo médico implantable que tiene recubrimientos**

30 Prioridad:

**13.03.2014 US 201414210118**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.10.2024**

73 Titular/es:

**W. L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)  
555 Paper Mill Road  
Newark, DE 19711, US**

72 Inventor/es:

**ANTONI, PER;  
LEONTEIN, KARIN;  
VINCENT, LARS;  
CLEEK, ROBERT, L.;  
DRUMHELLER, PAUL, D.;  
HOLLAND, THERESA, A.;  
JOHNSON, TODD, J.;  
PIETRZAK, KRZYSZTOF, R. y  
STEINHAUS, BRUCE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 981 732 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

Dispositivo médico implantable que tiene recubrimientos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a dispositivos médicos implantables con recubrimientos que comprenden un resto heparina inmovilizado y paclitaxel eluible y a métodos para fabricar tales dispositivos revestidos.

**Antecedentes de la invención**

10 Los dispositivos médicos implantables se usan frecuentemente para tratar la anatomía de los pacientes. Tales dispositivos pueden ser implantados permanente o semipermanentemente en la anatomía para proporcionar tratamiento al paciente. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen *stents*, injertos, injertos de *stents*, filtros, válvulas, oclusores, marcadores, dispositivos de mapeo, dispositivos de administración de agentes terapéuticos, prótesis, bombas, vendajes, combinaciones de los mismos, y otros dispositivos endoluminales e implantables.

15 Los dispositivos médicos implantables pueden usarse para administrar un agente terapéutico en las proximidades del implante, proporcionando de este modo administración localizada en oposición a sistémica. Tales dispositivos pueden describirse como dispositivos de elución de fármacos. Por ejemplo, en el caso de enfermedad vascular localizada, la administración sistémica de un fármaco puede no ser deseable porque el fármaco puede tener efectos no deseados en partes del cuerpo que no se quieren tratar, o porque el tratamiento de la vasculatura enferma requiere una alta concentración de fármaco que puede no ser alcanzable por la administración sistémica. Por lo tanto, a menudo es deseable administrar fármacos de manera localizada a los tejidos vasculares.

20 Se conocen varios dispositivos para la administración localizada de fármacos, incluyendo *stents* o injertos de *stents* que se han recubierto con un fármaco eluible.

25 Un fármaco comúnmente usado para el tratamiento localizado de enfermedades vasculares, en particular para la prevención y el tratamiento de la restenosis, es el paclitaxel. El paclitaxel puede utilizarse para recubrir la superficie de un dispositivo usando una variedad de técnicas de recubrimiento. Una técnica implica combinar el paclitaxel con un excipiente, ya sea en forma seca usando métodos en polvo, o en solución, o en suspensión usando métodos con disolventes. La combinación paclitaxel-excipiente se aplica entonces a la superficie del dispositivo, ya sea en forma de un polvo o mediante la aplicación de la solución o suspensión seguido de una etapa de secado.

30 Existen numerosos factores que deben considerarse cuando se crea una combinación de paclitaxel-excipiente, y cuando se utiliza la combinación para recubrir un dispositivo médico. En general, la combinación de fármacos y excipientes y el recubrimiento de dispositivos médicos con combinaciones de fármaco-excipiente son áreas complicadas de la tecnología. Implican los desafíos de formulación habituales, tales como los de los productos farmacéuticos orales o inyectables, junto con el desafío añadido de mantener la adherencia del fármaco al dispositivo médico después de la compactación (si se recubre en su estado expandido), así como mantener la adherencia hasta que alcanza el sitio diana y posteriormente administrar el fármaco a los tejidos diana (es decir, despliegue y luego elución) con la cinética de liberación y absorción deseada. También debe considerarse la degradación química del paclitaxel y los excipientes tras el almacenamiento, y un requisito clave adicional es que el paclitaxel, cuando se formula en el recubrimiento sobre un dispositivo médico implantable, debe sobrevivir a un proceso de esterilización esencialmente intacto, en particular a un proceso de esterilización con óxido de etileno.

40 Por tanto, existe la necesidad de desarrollar combinaciones de paclitaxel-excipiente que sean apropiadas para el tratamiento localizado de enfermedad vascular. En particular, existe la necesidad de desarrollar recubrimientos que tengan buena adherencia al dispositivo durante los procesos de fabricación y la manipulación, pero que demuestren características óptimas de liberación de paclitaxel cuando se implanten en el tejido vascular diana.

45 Cuando se implanta un dispositivo médico en el cuerpo, se ponen en movimiento varias reacciones diferentes, dando algunas de ellas como resultado inflamación y algunas la coagulación de la sangre en contacto con la superficie del dispositivo. Con el fin de contrarrestar estos efectos adversos graves, el compuesto anticoagulante bien conocido heparina se ha administrado durante mucho tiempo sistémicamente a pacientes antes de que el dispositivo médico se coloque en su cuerpo, o cuando está en contacto con sus fluidos corporales, con el fin de proporcionar un efecto antitrombótico. Las superficies recubiertas con heparina también tienden a ser biocompatibles, evitando/reduciendo de este modo la inflamación.

50 La trombina es uno de varios factores de coagulación, todos los cuales trabajan juntos para dar como resultado la formación de trombos en una superficie en contacto con la sangre. La antitrombina (también conocida como antitrombina III) ("ATIII") es el inhibidor de la coagulación más prominente. Neutraliza la acción de la trombina y otros factores de coagulación y por tanto restringe o limita la coagulación de la sangre. La heparina aumenta drásticamente la velocidad a la que la antitrombina inhibe los factores de coagulación. El cofactor II de heparina ("HCII") es otro factor de coagulación que inhibe rápidamente la trombina en presencia de heparina.

Sin embargo, el tratamiento sistémico con dosis altas de heparina está asociado frecuentemente con efectos secundarios graves de los que predomina la hemorragia. Otra complicación rara, pero grave, de la terapia con heparina es el desarrollo de una respuesta alérgica denominada trombocitopenia inducida por heparina que puede conducir a trombosis (tanto venosa como arterial). El tratamiento sistémico con heparina a dosis altas, por ejemplo, durante la cirugía, también requiere una monitorización frecuente del tiempo de coagulación activado (usado para monitorizar y guiar la terapia con heparina) y los ajustes de dosis correspondientes según sea necesario.

Por lo tanto, se han buscado soluciones en las que la necesidad de una heparinización sistémica del paciente fuera innecesaria o pueda limitarse. Se pensó que esto se podría lograr a través de una modificación de la superficie de los dispositivos médicos usando las propiedades anticoagulantes de la heparina. Así, se han desarrollado varias tecnologías más o menos exitosas donde una capa de heparina se une a la superficie del dispositivo médico buscando por ello volver la superficie no trombogénica. Para dispositivos en los que se requiere bioactividad a largo plazo, la heparina debe ser deseablemente resistente a la lixiviación y degradación.

La heparina es un polisacárido que porta grupos sulfato y ácido carboxílico cargados negativamente en las unidades de sacárido. Por tanto, se intentó la unión iónica de heparina a superficies policatiónicas, pero las modificaciones superficiales experimentaron falta de estabilidad dando como resultado falta de función, a medida que la heparina se lixivaba de la superficie. Después de esto, se han preparado diferentes modificaciones superficiales en las que la heparina se ha unido covalentemente a grupos en la superficie.

Uno de los procesos más exitosos para hacer un dispositivo médico no trombogénico ha sido la unión covalente de un fragmento de heparina a una superficie modificada del dispositivo. El método general y las mejoras del mismo se describen en diversos documentos de patente (véanse EP-B-0086186, EP-B-0086187, EP-B-0495820 y US 6.461.665).

Estas patentes describen la preparación de una superficie heparinizada haciendo reaccionar heparina modificada para portar grupos aldehído terminales con una superficie en un dispositivo médico que ha sido modificado para portar grupos amino primarios. Se forma una base de Schiff intermedia que se reduce *in situ* para formar un enlazador de amina secundaria estable, inmovilizando de este modo covalentemente la heparina.

Se describen métodos adicionales para unir covalentemente heparina a una superficie mientras se retiene su bioactividad en WO2010/029189, WO2011/110684 y WO2012/123384.

US2011238011 divulga una combinación de catéteres de balón y formulaciones que contienen sustancias activas que se adhieren a la superficie de la membrana del balón. EP2198814 divulga un dispositivo médico implantable que comprende un armazón intraluminal que tiene una pluralidad de aberturas en el mismo. WO2008106223 divulga un dispositivo médico implantable para administrar un agente terapéutico al tejido corporal de un paciente, y un método para fabricar tal dispositivo médico. EP2228082 divulga un método para preparar una *stents* de elución de fármaco usando deposición química de vapor. WO03074196 divulga un aparato para recubrir un dispositivo médico, incluyendo el aparato una cámara de recubrimiento, una estructura vibratoria dentro de la cámara de recubrimiento, siendo la estructura vibratoria capaz de suspender un dispositivo médico colocado en la cámara de recubrimiento, y una fuente de recubrimiento, estando colocada la fuente de recubrimiento para introducir recubrimiento en la cámara de recubrimiento. Byung Ha Lee et al. 2006 21(9) 2432-2438 divulga que los injertos de hemodiálisis de politetrafluoroetileno expandido recubierto con paclitaxel inhiben la hiperplasia neointimal en un modelo porcino de estenosis de injerto.

#### Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo médico implantable con una superficie que tiene un recubrimiento que comprende:

una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado y

una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico,

en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un dispositivo médico implantable recubierto que comprende las etapas de:

i) tratar el dispositivo médico para proporcionar una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y, además

ii) tratar el dispositivo médico para proporcionar una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico,

en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

**Breve descripción de las figuras**

- Figura 1: muestra el consumo plaquetario para injertos de *stent* de la invención y comparadores tras el ensayo de evaluación del contacto con la sangre (Ejemplo 20);
- 5 Figura 2: muestra la ausencia de formación de coágulos en los injertos de *stent* de la invención después del ensayo de evaluación del contacto con la sangre (Ejemplo 20);
- Figura 3: muestra una imagen SEM de la superficie de un injerto de *stent* de la invención antes de la manipulación (Ejemplo 21);
- Figura 4: muestra una imagen SEM de la superficie de un injerto de *stent* de la invención después de la manipulación (Ejemplo 21).
- 10 Figura 5: muestra la colada de colorante-disolvente de injertos de *stents* con y sin un recubrimiento de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento) (Ejemplo 23).
- Figura 6: muestra un *estent* con bandas de fluoropolímero interconectadas (como se describe en US2009/0182413).
- Figura 7: muestra un injerto de *stent* que consiste en un miembro de *stent* y un miembro de injerto.
- 15 Figura 8: muestra el contenido de paclitaxel de un injerto de *stent* de la invención y un comparador antes y después de la compactación y expansión (Ejemplo 5).
- Figura 9: muestra una disposición de recubrimiento en donde un dispositivo tubular se recubre en ambos extremos con la segunda capa de recubrimiento en partículas.
- 20 Figura 10: muestra algunas posibles disposiciones de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas en realizaciones de la invención.

**Descripción detallada de la invención****Dispositivos y materiales médicos implantables**

25 Los dispositivos médicos implantables son dispositivos que se implantan en la anatomía, por ejemplo, en la vasculatura u otro lumen, espacio o cavidad corporal para proporcionar un efecto terapéutico. Los dispositivos implantables se dejan, en parte o en su totalidad, en la anatomía después del procedimiento quirúrgico inmediato para administrarlos. Los dispositivos que se insertan transitoriamente en una región de tratamiento (es decir, se insertan y después se retiran en el mismo procedimiento quirúrgico), tal como un globo médico (por ejemplo, uno insertado en la vasculatura durante una angioplastia transluminal percutánea (PTA)), no se consideran dispositivos médicos implantables dentro del contexto de la presente invención. Por lo tanto, el dispositivo médico implantable no es un globo médico.

30 En una realización, el dispositivo médico implantable es un dispositivo médico tubular. Adecuadamente, el dispositivo médico implantable es un dispositivo médico endoluminal implantable, en particular un dispositivo médico endovascular implantable.

35 Los ejemplos de dispositivos médicos implantables incluyen *stents*, injertos, injertos de *stents*, filtros permanentes, válvulas, oclusores, marcadores, dispositivos de mapeo, dispositivos de administración de agentes terapéuticos, prótesis, bombas y vendajes y otros dispositivos endoluminales e implantables.

40 Los ejemplos adicionales de dispositivos médicos implantables incluyen líneas de infusión crónicas de monitorización permanente, líneas arteriales, dispositivos para infusiones subaracnoideas continuas, tubos de alimentación, derivaciones del SNC (por ejemplo, una derivación ventrículo-pleural, una derivación ventrículo-auricular (VA), o una derivación ventrículo-peritoneal (VP)), derivaciones peritoneales ventriculares, derivaciones auricular ventriculares, derivaciones portosistémicas y derivaciones para ascitis, dispositivos para el filtrado o retirada de obstrucciones tales como embolias y trombos de vasos sanguíneos, dispositivos de dilatación para restablecer la permeabilidad a un paso corporal ocluido, dispositivos de oclusión para suministrar selectivamente un medio para obstruir o llenar un paso o espacio, y como un dispositivo de mecanismo de centrado para instrumentos transluminales como catéteres.

45 Los ejemplos adicionales de dispositivos médicos implantables de la presente invención son catéteres. Los ejemplos de catéteres incluyen, pero no se limitan a, catéteres venosos centrales, catéteres intravenosos periféricos, catéteres de hemodiálisis, catéteres tales como catéteres recubiertos que incluyen catéteres venosos implantables, catéteres venosos tunelizados, catéteres coronarios útiles para angiografía, angioplastia o procedimientos de ultrasonidos en el corazón o en venas y arterias periféricas, catéteres de infusión de arteria hepática, CVC (catéteres venosos centrales), catéteres intravenosos periféricos, catéteres venosos centrales insertados periféricamente (líneas PIC), catéteres de arteria pulmonar con punta de globo dirigidos por flujo, catéteres de nutrición parenteral total, catéteres de alojamiento crónico (por ejemplo, catéteres gastrointestinales de alojamiento crónico y catéteres genitourinarios de alojamiento

crónico), catéteres de diálisis peritoneal, catéteres CPB (bajapás cardiopulmonar), catéteres urinarios y microcatéteres (por ejemplo, para aplicación intracraneal).

En una realización, el dispositivo médico implantable es un *stent*. En otra realización, el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent*.

5 En una realización, el dispositivo médico implantable es un *stent* tal como un *stent* bifurcado, un *stent* expandible con balón o un *stent* autoexpandible. Los *stents* están configurados como trenzas, formas de alambre enrollado, formas cortadas con láser, materiales depositados, construcciones impresas en 3-D, o combinaciones de los mismos, o adoptan otras formas estructurales, incluyendo aquellas con ajustabilidad de longitud, que proporcionan soporte a una pared o región luminal. Los *stents* están contruidos de materiales biocompatibles que incluyen metales, aleaciones metálicas, tales como acero inoxidable y aleación de níquel-titanio (NiTi, o nitinol), polímeros, cerámicas, materiales biodegradables (tales como polímeros biodegradables, cerámicas, metales y aleaciones metálicas), o combinaciones de los mismos. Los *stents* pueden ser de forma sustancialmente unitaria o comprender componentes separados, por ejemplo, anillos. Ya sean unitarias o compuestas por componentes, las estructuras de *stent* pueden unirse entre sí mediante puntales, bisagras, conectores o materiales que revisten o cubren completa o parcialmente el *stent*. En una realización, la estructura de *stent* se une con fluoropolímeros que forman "redes" como se describe en US2009/0182413 (Gore Enterprise Holdings, Inc.) y se ilustra en la Figura 6.

En una realización, el dispositivo médico es un *stent* formado a partir de un metal, una aleación metálica, un polímero, una cerámica, un material biodegradable, o una combinación de los mismos, en particular a partir de un metal o una aleación metálica. En una realización, el *stent* está formado de acero inoxidable. En otra realización, el *stent* está formado de nitinol.

Un injerto de *stent* comprende típicamente un miembro de *stent* y un miembro de injerto. Los aspectos descritos anteriormente con respecto a los *stents* se aplican igualmente a los miembros de *stent* de injertos de *stents*. Los injertos se configuran típicamente como miembros tubulares, con paredes cerradas o paredes con aberturas. Los materiales de injerto incluyen materiales biocompatibles tales como fluoropolímeros, incluyendo politetrafluoroetileno (PTFE) y politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). Otros materiales de injerto adecuados incluyen polímeros tales como tereftalato de polietileno y polietileno de peso molecular ultra alto (UHMWPE). Los materiales de injerto pueden fabricarse para que posean diferentes resistencias, densidades, dimensiones, porosidades y otras características funcionales y pueden adoptar la forma de películas, extrusiones, materiales electrohilados, recubrimientos, deposiciones o artículos moldeados. Los injertos pueden usarse solos o los materiales de injerto pueden revestir o recubrir completa o parcialmente una estructura de *stent*. En una realización, el injerto de *stent* puede adoptar formas como se describe en US5.876.432 (Gore Enterprise Holdings, Inc.). Una construcción típica de injerto de *stent* se ilustra en la Figura 7.

En otra realización, el injerto de *stent* es un injerto vascular que incorpora un *stent* en una parte de su longitud, como se describe en US2009/0076587 (Gore Enterprise Holdings, Inc.).

35 En una realización, el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent*, en donde el miembro de *stent* comprende nitinol. En otra realización, el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent* en donde el miembro de injerto está formado a partir de un polímero, adecuadamente un polímero biocompatible. Adecuadamente, el miembro de injerto está formado a partir de un fluoropolímero tal como politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). En una realización, el miembro de injerto está compuesto de ePTFE.

40 En una realización, el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent* que comprende un miembro de *stent* y un miembro de injerto, en donde el miembro de *stent* comprende nitinol y el miembro de injerto comprende ePTFE.

Antes del recubrimiento con la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas, los *stents*, los injertos de *stents* y los injertos pueden ser recubiertos con diversos materiales tales como polímeros y capas de imprimación. En una realización, la estructura de *stent* o injerto se modifica para potenciar la capacidad del dispositivo para contener o liberar un agente terapéutico, en particular paclitaxel, aplicado al dispositivo. Por ejemplo, pueden formarse agujeros u orificios ciegos en los puntales del *stent* en los que se carga un agente terapéutico.

US2010/0152841 (Dave et al.) describe un dispositivo médico no extraíble expansible que puede implantarse dentro de un lumen corporal de un ser humano o animal, con aberturas para la administración de una pluralidad de agentes beneficiosos y un recubrimiento superficial de agente antitrombótico. También se describen recubrimientos de imprimación para su uso entre el recubrimiento de agente antitrombótico y otras matrices de agente terapéutico/polímero.

En una realización, antes de recubrir el dispositivo médico implantable comprende una superficie con, o está cubierta con, un material poroso. En una realización, este material poroso es un fluoropolímero tal como politetrafluoroetileno (PTFE), un PTFE expandido (ePTFE), etileno-propileno fluorado (FEP), copolímeros de perfluorocarbono, por ejemplo, copolímeros de tetrafluoroetileno perfluoroalquilvinil éter (TFE/PAVE), copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinil éter (PMVE), copolímeros de TFE con monómeros funcionales que comprenden acetato, alcohol, amina, amida, sulfonato, grupos funcionales y similares como se describe en la Pat. de EE. UU. No. 8.658.707 (W.L. Gore y Associates), así como combinaciones de los mismos. La estructura de PTFE expandido caracterizada por

5 nodos interconectados por fibrillas, se enseña en las Pat. de EE. UU. No. 3.953.566 y 4.187.390 (W. L. Gore & Associates). En una realización, el material poroso comprende ePTFE que tiene una estructura de material con fibrillas o fibrillas y nodos. En otra realización, las fibrillas o fibrillas y los nodos cambian de tamaño, dimensión u orientación a medida que cambia una dimensión de la cubierta del dispositivo médico implantable. En otra realización, el material poroso es un poliéster hilado, tejido o trenzado.

10 En una realización, el dispositivo médico implantable recubierto tiene una cubierta dispuesta alrededor de al menos una parte de un recubrimiento. Tal cubierta se describe típicamente como una restricción o una funda y se usa para ayudar en el seguimiento y la administración de un dispositivo médico tal como un *stent* o injerto de *stent*. La restricción se considera que es una entidad separada del dispositivo médico implantable de la invención. En una realización, la restricción está dispuesta sobre el dispositivo médico implantable recubierto. La restricción puede comprender cualquier material biocompatible, incluyendo cualquiera que posea porosidad o permeabilidad. En una realización, la porosidad o permeabilidad varía a medida que el material se deforma o se altera de otra manera en su dimensión.

15 La o las superficies o configuración exterior del material de restricción puede modificarse con texturas, protuberancias, alambres, cuchillas, púas, estriados, depresiones, ranuras, recubrimientos, partículas y similares. Estas modificaciones pueden servir para diversos propósitos tales como modificar tejidos en los que se van a administrar (o se han administrado) los agentes terapéuticos, controlar la colocación del sistema del dispositivo médico implantable de la invención y la transferencia directa de fluido. Dichas texturas pueden ayudar a aumentar la transferencia de un agente terapéutico sobre, más profundamente y/o en tejidos más profundos. Tales texturas pueden estar compuestas por el material de recubrimiento, o pueden estar compuestas por un material añadido.

20 La restricción puede contener o marcarse con marcadores radiopacos o construirse para ser radiopaco en su totalidad. Dichos indicadores radiopacos son utilizados por los médicos para rastrear y colocar adecuadamente un dispositivo médico expandible de la invención. Como se describe en US8.753.386 (Shaw) el posicionamiento óptimo del injerto de *stent* puede determinarse mediante diversas técnicas conocidas ahora o desconocidas hasta ahora.

25 El dispositivo médico implantable, en particular una superficie del dispositivo médico implantable, puede estar compuesto por uno o más materiales como se describió anteriormente en la presente memoria. El dispositivo médico implantable puede comprender, consistir, consistir esencialmente en, o estar formado por un metal o un polímero orgánico o inorgánico sintético o natural o un material cerámico, *inter alia*.

30 Por lo tanto, en una realización, el dispositivo médico implantable, en particular una superficie del dispositivo médico implantable, está compuesto por un polímero o material orgánico o inorgánico sintético o de origen natural, incluyendo, pero sin limitarse a, materiales tales como poliolefinas, poliésteres, poliuretanos, poliamidas, amidas de bloques de poliéter, poliimidas, policarbonatos, sulfuros de polifenileno, óxidos de polifenileno, poliéteres, siliconas, policarbonatos, polihidroxiethylmetacrilato, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, caucho, caucho de silicona, polihidroxiácidos, polialilamina, alcohol polialílico, poliacrilamida y ácido poliacrílico, polímeros estirénicos, politetrafluoroetileno y copolímeros de los mismos, politetrafluoroetileno expandido y copolímeros del mismo, derivados del mismo y mezclas de los mismos. Algunas de estas clases están disponibles tanto como termoendurecibles como polímeros termoplásticos. Como se usa en la presente memoria, el término "copolímero" se usará para referirse a cualquier polímero formado a partir de dos o más monómeros, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, etc. También son útiles los biorreabsorbibles, tales como poli(D,L-lactida) y poliglicólidos y copolímeros de los mismos. Los materiales de red bioabsorbibles no tejidos que comprenden un copolímero tribloque tal como el copolímero tribloque de poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno) (PGA:TMC) también son útiles (como se describe en US 7.659.219; Biran et al.). Las poliamidas útiles incluyen, pero no se limitan a, nylon 12, nylon 11, nylon 9, nylon 6/9 y nylon 6/6. Los ejemplos de algunos copolímeros de tales materiales incluyen las poliéter-bloque-amidas, disponibles en Elf Atochem North America en Filadelfia, Pa. bajo el nombre comercial de PEBAX®. Otro copolímero adecuado es una poliésterestaramida. Los copolímeros de poliéster adecuados incluyen, por ejemplo, tereftalato de polietileno y tereftalato de polibutileno, éteres de poliéster y copolímeros elastómeros de poliéster tales como los disponibles en DuPont en Wilmington, Del. bajo el nombre comercial de HYTREL.RTM. Los elastómeros copolímeros de bloques tales como los copolímeros que tienen bloques terminales de estireno, y bloques medios formados a partir de butadieno, isopreno, etileno/butileno, etileno/propeno, etc. pueden emplearse en la presente memoria. Otros copolímeros de bloques estirénicos incluyen copolímeros de bloques de acrilonitrilo-estireno y acrilonitrilo-butadieno-estireno. También, pueden emplearse en la presente invención copolímeros de bloque en los que los elastómeros termoplásticos de copolímero de bloque particulares en los que el copolímero de bloque está constituido por segmentos duros de un poliéster o poliamida y segmentos blandos de poliéter. Otros materiales útiles son poliestirenos, poli(metil)metacrilatos, poli(acrilonitrilos), poli(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), polímeros que contienen cloro tales como cloruro de poli(vinilo), polioximetilenos, policarbonatos, poliamidas, poliimidas, poliuretanos, fenólicos, resinas amino-epoxi, poliésteres, siliconas, plásticos a base de celulosa, y plásticos similares al caucho. Pueden emplearse combinaciones de estos materiales con y sin reticulación. Los materiales poliméricos pueden mezclarse opcionalmente con cargas y/o colorantes, tales como una carga de oro, bario o tántalo para hacer que el material polimérico sea radiopaco. Los materiales poliméricos pueden modificarse opcionalmente en su superficie mientras se retienen las propiedades de volumen usando métodos conocidos en la técnica, tales como grabado ácido o básico, hidrólisis, aminólisis, modificación de plasma, injerto de plasma, modificación de descarga en corona, deposición química de vapor, implantación de iones, pulverización iónica, ozonización, fotomodificación,

modificación de haz de electrones, modificación de haz gamma y similares. En una realización, una superficie del dispositivo médico está compuesta de nailon.

5 El dispositivo médico implantable, en particular una superficie del dispositivo médico implantable, puede estar compuesto por polímeros fluorados tales como fluoropolímeros, por ejemplo, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE),  
 10 politetrafluoroetileno (PTFE), etileno-propileno fluorado (FEP), copolímeros de perfluorocarbono, por ejemplo, copolímeros de tetrafluoroetileno perfluoroalquilvinil éter (TFE/PAVE), copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinil éter (PMVE), copolímeros de TFE con monómeros funcionales que comprenden acetato, alcohol, amina, amida, sulfonato, grupos funcionales y similares como se describe en la Pat. de EE. UU. No. 8.658.707 (W.L. Gore and Associates), así como combinaciones de los mismos. También se contemplan combinaciones de los  
 15 anteriores con y sin reticulación entre las cadenas poliméricas, polietileno expandido, cloruro de polivinilo, poliuretano, silicona, polietileno, polipropileno, poliuretano, ácido poliglicólico, poliésteres, poliamidas, elastómeros y sus mezclas, mezclas y copolímeros o derivados de los mismos. ePTFE tiene una microestructura porosa que es particularmente útil en el dispositivo médico de la invención. En una realización, el dispositivo médico implantable comprende ePTFE. Adecuadamente, una superficie del dispositivo médico implantable está compuesta de ePTFE. La porosidad exacta de un dispositivo compuesto de ePTFE dependerá de la naturaleza de los componentes de ePTFE y de la manera en que se procesa el dispositivo. La porosidad de un dispositivo compuesto de ePTFE puede evaluarse usando diversos métodos y parámetros, tal como se describe en US2013/0231733 (W.L. Gore & Associates, Inc.).

20 El dispositivo médico implantable, en particular una superficie del dispositivo médico implantable, también puede estar compuesto por metales, incluyendo, pero sin limitación, metales biocompatibles, titanio, acero inoxidable, acero inoxidable con alto contenido de nitrógeno, oro, plata, rodio, cinc, platino, rubidio, cobre y magnesio, y combinaciones de los mismos. Las aleaciones adecuadas incluyen aleaciones de cobalto que incluyen aleaciones de cobalto-cromo tales como L-605, MP35N, Elgiloy, aleaciones de titanio que incluyen aleaciones de níquel-titanio (tales como Nitinol), tántalo y aleaciones de niobio, tales como Nb-1 % Zr y otras. En una realización, el dispositivo médico es un *stent* y está compuesto de metal biocompatible seleccionado de acero inoxidable, tántalo, aleaciones de titanio y aleaciones de cobalto. El dispositivo médico implantable, en particular una superficie del dispositivo médico implantable, también puede estar compuesto por un sustrato cerámico que incluye, pero no se limita a, óxidos de silicona, óxidos de aluminio, alúmina, sílice, hidroxiapatitas, vidrios, óxidos de calcio, polisilanoles y óxido de fósforo.

#### Capa de recubrimiento

30 El recubrimiento sobre el dispositivo médico implantable de la presente invención comprende una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado y una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico.

#### Primera capa de recubrimiento

35 La primera capa de recubrimiento comprende un resto de heparina inmovilizado. El término "resto de heparina" se refiere a una molécula de heparina, un fragmento de la molécula de heparina o un derivado o análogo de heparina. Los derivados de heparina pueden ser cualquier variación funcional o estructural de heparina. Las variaciones representativas incluyen sales de heparina de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como heparina sódica (por ejemplo, Hepsal o Pularin), heparina potásica (por ejemplo, Clarin), heparina de litio, heparina cálcica (por ejemplo, Calciparina), heparina magnésica (por ejemplo, Cutheparina) y heparina de bajo peso molecular (preparada, por ejemplo, por despolimerización oxidativa, degradación enzimática o escisión desaminativa, por ejemplo, ardeparina sódica, tinzaparina o dalteparina). Otros ejemplos incluyen heparán sulfato, heparinoides, compuestos basados en heparina y heparina que tiene un contraión hidrófobo. Otras entidades anticoagulantes deseables incluyen composiciones de heparina sintética denominadas composiciones de "fondaparinux" (por ejemplo, Arixtra de GlaxoSmithKline) que implican inhibición mediada por antitrombina del factor Xa. Los derivados adicionales de heparina incluyen heparinas y restos de heparina modificados por medio de, por ejemplo, degradación suave con ácido nitroso (US4.613.665) u oxidación con peryodato (US 6.653,457) y otras reacciones de modificación conocidas en la técnica en las que se conserva la bioactividad del resto de heparina. Los restos de heparina también incluyen dichos restos unidos a un conector o espaciador como se describe a continuación.

En una realización, el resto de heparina es heparina de longitud completa.

50 La heparina desulfatada y la heparina funcionalizada mediante, por ejemplo, el grupo ácido carboxílico del resto de ácido urónico, son menos adecuadas que otras formas de heparina debido a sus propiedades anticoagulantes generalmente reducidas en relación con otras formas de heparina. Por lo tanto, en una realización, el resto de heparina no es heparina desulfatada. Los grados de monofuncionalización o de funcionalización baja de los grupos de ácido carboxílico pueden ser aceptables siempre que se conserve la bioactividad de la heparina.

55 US 6.461.665 (Scholander) divulga la mejora de la actividad antitrombogénica de la heparina inmovilizada en superficie mediante el tratamiento de la heparina antes de la inmovilización. La mejora se logra tratando la heparina a temperatura elevada o a pH elevado, o poniendo en contacto la heparina con catalizadores nucleófilos tales como aminas, alcoholes, tioles o grupos amino, hidroxilo o tiol inmovilizados.

El resto de heparina se "inmoviliza" en el sentido de que sustancialmente todo permanece unido al dispositivo (como parte de la primera capa de recubrimiento) durante la vida útil del dispositivo. El resto de heparina no eluye o lixivia sustancialmente de la primera capa de recubrimiento. Como se analiza a continuación, el resto de heparina puede inmovilizarse mediante diversos métodos. Preferiblemente, el resto de heparina se inmoviliza covalentemente.

- 5 El resto de heparina se inmoviliza sobre una superficie del dispositivo médico implantable, preferiblemente mediante inmovilización sobre un polímero. Por lo tanto, en una realización, la primera capa de recubrimiento comprende un polímero. En otra realización, la primera capa de recubrimiento comprende un polímero en donde el resto de heparina está unido al polímero. En esta realización, el polímero puede aplicarse al dispositivo médico, seguido de inmovilización del resto de heparina en el polímero. Alternativamente, el resto de heparina puede inmovilizarse en primer lugar en el polímero, y después el conjugado polímero-resto de heparina inmovilizado puede aplicarse a la superficie del dispositivo médico implantable.

Así, en una realización, la primera capa de recubrimiento se forma mediante un proceso que comprende las etapas de:

- a) tratar el dispositivo médico para proporcionar una capa de recubrimiento de polímero; y después
- 15 b) hacer reaccionar dicha capa de polímero con un resto de heparina para inmovilizar el resto de heparina en la capa de recubrimiento de polímero.

En otra realización, la primera capa de recubrimiento se forma mediante un proceso que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar un polímero con un resto de heparina, para formar de este modo un conjugado de polímero-resto de heparina en donde el resto de heparina se inmoviliza en el polímero;
- 20 b) tratar el dispositivo médico con el conjugado polímero-resto de heparina de la etapa a).

El resto de heparina puede inmovilizarse en el polímero por diversos métodos. En una realización, el resto de heparina está unido covalentemente en el extremo de un polímero. Adecuadamente, el resto de heparina está unido covalentemente al polímero, preferiblemente conectado a través del extremo reductor (posición C1 del terminal reductor) del resto de heparina.

- 25 Un proceso de unión de punto final representativo se describe en EP-B-0086186 (Larm) que divulga un proceso para la unión covalente de sustancias orgánicas oligoméricas o poliméricas a sustratos de diferentes tipos que contienen grupos amino primarios. La sustancia a acoplar, que puede ser heparina, se somete a degradación por diazotación para formar un fragmento de sustancia que tiene un grupo aldehído terminal libre. El fragmento de sustancia se hace reaccionar a continuación a través de su grupo aldehído con el grupo amino del sustrato para formar una base de Schiff, que se convierte a continuación (mediante reducción) en una amina secundaria. La ventaja de la unión del extremo de heparina, especialmente la unión al extremo reductor (como se describe anteriormente en EP-B-0086186) es que la actividad biológica del resto de heparina se maximiza debido a la disponibilidad potenciada de los sitios de interacción de antitrombina en comparación con la unión en otro lugar del resto de heparina.

- 35 La naturaleza del polímero sobre el que se inmoviliza el resto de heparina puede afectar a la actividad biológica resultante del resto de heparina. EP-B-0086187 (Gölander et al.) describe la inmovilización de compuestos aniónicos, incluyendo heparina, a un sustrato que lleva un complejo de un tensioactivo catiónico polimérico que contiene grupos amina primarios y un dialdehído como agente de reticulación. La adición del dialdehído proporciona características tensioactivas mejoradas y puede conducir a una unión electrostática sorprendentemente fuerte con los compuestos aniónicos. Se describen ejemplos en los que la heparina está unida firmemente al complejo mediante unión covalente o iónica. EP-B-0495820 (Larm et al.) basándose en la enseñanza de Gölander et al., describe que, cuando se usa crotonaldehído como agente de reticulación en el complejo en lugar de glutaraldehído, la heparina que se ha unido covalentemente a la superficie (como se describe en EP-B-0086186 anteriormente) tiene actividad mejorada.

Por lo tanto, en una realización, la primera capa de recubrimiento comprende un polímero catiónico, típicamente una poliamina. En otra realización, el polímero catiónico está reticulado.

- 45 El resto de heparina puede estar unido covalentemente al polímero a través de un enlazador distinto de la amina secundaria descrita en EP-B-0086186 anteriormente. WO2010/029189 (Carmeda AB) describe la unión covalente de un anticoagulante tal como heparina a la superficie a través de un enlace 1,2,3-triazol. El documento describe la funcionalización azida o alquino de una poliimina; la preparación de heparina funcionalizada con alquino y azida (heparina tanto nativa como degradada con ácido nitroso); y reacciones para unir la heparina derivatizada al polímero derivatizado a través de un enlazador 1,2,3-triazol. WO2011/110684 (Carmeda AB et al.) describe la unión covalente de una entidad anticoagulante tal como heparina a una superficie polimérica a través de un conector que comprende un tioéter.

WO2012/123384 (Gore Enterprise Holdings, Inc. et al.) divulga un dispositivo con un recubrimiento que comprende una pluralidad de moléculas de polímero hiperramificadas que llevan entidades anticoagulantes, en particular heparina.

Un polímero sobre el que se inmoviliza el resto de heparina, en particular un polímero catiónico sobre el que se une covalentemente el resto de heparina, puede estar dispuesto él mismo sobre una o más bicapas de recubrimiento de polímero catiónico y polímero aniónico.

5 Por tanto, en una realización, la primera capa de recubrimiento comprende una o más bicapas de recubrimiento de polímero catiónico y polímero aniónico, siendo la capa más interna una capa de polímero catiónico y siendo la capa más externa una capa de recubrimiento externa de polímero catiónico a la que está unido covalentemente el resto de heparina.

La primera capa de recubrimiento puede comprender una o más bicapas de recubrimiento, por ejemplo, 2 o más, o 3 o 4 o 5, por ejemplo, hasta 20 bicapas de recubrimiento de manera que deseablemente una porción de la superficie (que se desea que sea no trombogénica) o toda la superficie del objeto esté cubierta (Películas Delgadas Multicapa ISBN: 978-3-527-30440-0). El número óptimo de bicapas dependerá del tipo de material del que esté hecho el objeto, y del uso contemplado de la superficie. La superficie puede, si se desea, estar hecha capa a capa. El número y la naturaleza de las bicapas necesarias para proporcionar una cobertura completa de la superficie pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica. La o las bicapas de recubrimiento puede formarse adsorbiendo sobre la superficie del objeto sólido polímero catiónico de alto peso molecular promedio, por ejemplo, una poliamina (por ejemplo polietilenimina, por ejemplo, como se usa en los ejemplos de EP0495820B1 (Norsk Hydro A/S) y si es necesario reticulando la poliamina con, por ejemplo, un reticulante de aldehído tal como crotonaldehído y/o glutaraldehído (véase EP-B-0086187 y EP-B-0495820 anteriormente), seguido de la aplicación de una solución de un polímero aniónico, por ejemplo, un polisacárido aniónico, por ejemplo, sulfato de dextrano, para obtener al menos una capa adsorbida del polisacárido. Por lo tanto, la primera capa de recubrimiento puede comprender una capa de poliamina de alto peso molecular promedio y una capa de polisacárido aniónico. Más generalmente, la primera capa de recubrimiento puede comprender una o más bicapas de recubrimiento de polímero catiónico (por ejemplo, poliamina) y polímero aniónico (por ejemplo, polisacárido aniónico), siendo la capa más interna una capa de polímero catiónico y siendo la capa externa una capa de polímero catiónico en la que se inmoviliza el resto de heparina. Este procedimiento de recubrimiento se realiza esencialmente como se describe en EP-B-0495820 (véase anteriormente). Por lo tanto, teóricamente es solo la capa de recubrimiento exterior (dentro de la primera capa de recubrimiento) la que comprende el resto de heparina inmovilizado. Típicamente, la capa de recubrimiento exterior (de la primera capa de recubrimiento) en la que se inmoviliza el resto de heparina no está reticulada. El procedimiento de EP-B-0495820 (véase anteriormente) puede modificarse, sin embargo, de modo que la capa externa (de la primera capa de recubrimiento) sea el polisacárido aniónico que después se hace reaccionar, como se describe a continuación, con una poliamina en la que se inmoviliza la entidad de resto de heparina.

En el Ejemplo 1 se describen diversos métodos para preparar la primera capa de recubrimiento.

En una realización alternativa en donde la primera capa de recubrimiento comprende un polímero, el polímero es un polímero aniónico, tal como albúmina. US4.526.714 (Cordis Europa N.V.) describe la preparación de conjugados de heparina-albúmina.

En una realización, la primera capa de recubrimiento consiste en un polímero y un resto de heparina, adecuadamente en donde el resto de heparina está unido covalentemente al polímero.

Típicamente, la primera capa de recubrimiento tendrá un espesor total promedio de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 1.000 nm, tal como de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 500 nm. El espesor del recubrimiento se puede medir usando un analizador o calibre de espesor de recubrimiento adecuado, o usando espectroscopia fotoelectrónica de rayos X con perfilado de profundidad (véase Métodos de Evaluación).

### **Segunda capa de recubrimiento en partículas**

La segunda capa de recubrimiento en partículas comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico.

El paclitaxel se vende comercialmente en formulaciones para el tratamiento de diversos cánceres y para la prevención y tratamiento de la restenosis. Se sabe que el paclitaxel existe en varias formas físicas diferentes, incluyendo formas amorfas, vítreas y cristalinas, en donde las formas cristalinas pueden diferenciarse adicionalmente en varios polimorfos diferentes. Además, el paclitaxel cristalino puede existir como un anhidrato o en forma hidratada, por ejemplo, como dihidrato de paclitaxel. En una realización, el paclitaxel es paclitaxel anhidro. En otra realización, el paclitaxel es hidrato de paclitaxel. En otra realización, el paclitaxel es dihidrato de paclitaxel. En una realización alternativa, se pueden usar formas tanto anhidras como hidratadas de paclitaxel. Debe observarse que, cuando el paclitaxel se disuelve en un disolvente acuoso o parcialmente acuoso, hablando en la práctica, no es importante si el paclitaxel de partida está en forma del hidrato o anhidrato, ya que la diferencia en el contenido de agua entre las dos formas será mínima, en comparación con el contenido total de agua de la solución en la que se disuelve.

El punto de fusión aceptado del paclitaxel cristalino es aproximadamente 220 °C, dependiendo de las condiciones de calentamiento y la forma polimórfica (Ligins et al. "Solid-state characterization of paclitaxel", J. Pharm. Sci. 1997, Vol. 86, páginas 1458-1463). Se sabe que la forma particular de paclitaxel puede afectar a las propiedades físicas del fármaco cuando está en forma sólida. En particular, la adherencia de paclitaxel a una superficie puede verse influenciada por su forma física, al igual que su velocidad de disolución (es decir, elución) desde una superficie hasta

el entorno. Por tanto, formular paclitaxel para suministro sólido puede ser un reto en primer lugar, y el efecto de formular paclitaxel en forma sólida con un excipiente no puede predecirse fácilmente.

La segunda capa de recubrimiento en partículas también comprende al menos un aditivo orgánico. El aditivo orgánico también se denomina a veces en la presente memoria el "excipiente". El aditivo orgánico es preferiblemente un polimérico. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas está libre de polímero. Será evidente para un experto en la técnica que el término "no polimérico" significa una sustancia que no contiene múltiples unidades monoméricas repetitivas. Típicamente, un polímero consistirá en al menos 5 unidades monoméricas repetitivas, por ejemplo, al menos 6, al menos 7, al menos 8 o al menos 9 unidades monoméricas repetitivas. Las referencias a polímeros pretenden incluir copolímeros. Los ejemplos de sustancias poliméricas incluyen proteínas que por tanto no son adecuadas como aditivos orgánicos para su uso en la invención. El ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), la polivinilpirrolidona (PVP) y el polietilenglicol (PEG) y poloxámeros son ejemplos de polímeros que no son adecuados como aditivo orgánico para su uso en la invención. En particular, el ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), la polivinilpirrolidona (PVP) o el polietilenglicol (PEG) no son adecuados para su uso como aditivo orgánico. Un ejemplo adicional de un material que es polimérico y por lo tanto no adecuado como aditivo orgánico en la segunda capa de recubrimiento en partículas es goma laca.

En una realización, el aditivo orgánico no es un plastificante. En otra realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas está libre de plastificante, es decir, no contiene un plastificante. Los plastificantes (también conocidos como dispersantes) se definen en la presente memoria como compuestos que aumentan la plasticidad o fluidez de un material, normalmente un polímero. Los plastificantes pueden estar en forma monomérica, oligomérica o polimérica. Los ejemplos de plastificantes incluyen ácido acético, ácido fórmico, 1-butanol, 2-butanol, etanol, 2-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, formiato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, acetato de propilo, anisol, terc-butilmetil éter, etil éter, cumeno, heptano, pentano, acetona, metiletil cetona, metilisobutil cetona, dimetilsulfóxido, glicerina, polietilenglicoles, monometil éter de polietilenglicol, sorbitol, sorbitán, ésteres de citrato que incluyen acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, tributil citrato, trietil citrato y similares, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina, aceite de coco fraccionado y monoglicéridos acetilados.

El aditivo orgánico es preferiblemente hidrolíticamente estable, es decir, resistente a la reacción/descomposición química en presencia de agua. Un compuesto que no sea hidrolíticamente estable experimentará una transformación química irreversible en una solución acuosa, por ejemplo, hidrólisis de éster o amida o anhídrido. Por el contrario, un compuesto que sea hidrolíticamente estable no experimentará una transformación irreversible en una solución acuosa. Un compuesto puede experimentar intercambio de protones reversible, o formación de hidratos reversible y aún puede considerarse hidrolíticamente estable. Cuando un compuesto se expone a una solución acuosa y se produce una transformación química, y si el compuesto resultante (degradante) no puede convertirse de nuevo en el compuesto original mediante una simple modificación del pH, entonces el compuesto original no es hidrolíticamente estable.

En una realización, un compuesto es hidrolíticamente estable si, cuando se expone a solución salina tamponada a pH 7,4, durante 1 a 24 h (por ejemplo 5 h, 10 h, 15 h o 24 h), no muestra reacción química o degradación cuando se analiza con cromatografía líquida de ultra resolución (UPLC; véase Métodos de Evaluación) o cromatografía líquida de alta resolución. En una realización, se considera que un compuesto es hidrolíticamente estable si, después del tratamiento anterior, al menos el 80 %, por ejemplo, al menos el 90 % o el 95 % del compuesto se recupera en forma no degradada.

Que un compuesto particular sea hidrolíticamente estable o no puede depender del pH. En una realización, el aditivo orgánico es hidrolíticamente estable a pH fisiológico. En una realización, el pH fisiológico es pH 7,4.

Se sabe que ciertos grupos funcionales químicos tales como ésteres, en particular succinimidil ésteres, sulfosuccinimidil ésteres, haluros de acilo, acetales, hemiacetales y anhídridos son propensos a la hidrólisis, por lo tanto, los compuestos que contienen tal funcionalidad podrían, en primer lugar, parecer no ser adecuados como un aditivo orgánico. Sin embargo, la estabilidad hidrolítica de tales grupos funcionales puede potenciarse mediante la funcionalidad restante del compuesto, por ejemplo, mediante efectos estéricos o electrónicos de grupos funcionales vecinos. Por lo tanto, aunque la presencia de grupos funcionales que se sabe que son propensos a la hidrólisis puede, en una primera evaluación, indicar que un compuesto no es adecuado para los propósitos de ser el aditivo orgánico, se debe evaluar el compuesto en su conjunto. Las siguientes sustancias al menos no son adecuadas como aditivos orgánicos para su uso en la presente invención porque no son hidrolíticamente estables: gluconolactona, anhídrido maleico, anhídrido diglicólico y anhídrido acético.

Los experimentos iniciales indicaron que la vainillina no era adecuada para su uso como aditivo orgánico ya que se degradaba fácilmente en solución. Por lo tanto, la vainillina no es adecuada como aditivo orgánico para la presente invención. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene vainillina. En una realización, el aditivo orgánico no contiene funcionalidad aldehído fenólico. En otra realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene compuestos que contengan funcionalidad aldehído fenólico.

El uso de parámetros de solubilidad de Hansen puede ayudar en la comprensión o racionalización del comportamiento de una composición que comprende dos o más componentes (Mohammed et al. International Journal of Pharmaceutics

2011, vol. 407 p. 63-71 y Albers et al. Journal of Pharmaceutical Sciences 2011, Vol. 100 p. 667-680). En una realización, el aditivo orgánico es una sustancia que tiene un valor para el componente de dispersión del parámetro de solubilidad de Hansen determinado a 25 °C sustancialmente igual al del paclitaxel. En una realización, "sustancialmente igual" significa dentro de  $\pm 3,0 \text{ MPa}^{0.5}$  del valor para el componente de dispersión del parámetro de solubilidad de Hansen para paclitaxel (determinado a 25 °C). Adecuadamente, el componente de dispersión del parámetro de solubilidad de Hansen determinado a 25 °C del aditivo orgánico está entre 16 y 21  $\text{MPa}^{0.5}$ .

El aditivo orgánico tendrá típicamente un bajo peso molecular. Por ejemplo, el aditivo orgánico tendrá un peso molecular de menos de 1.200 Da, menos de 990 Da, menos de 750 Da, menos de 500 Da, menos de 400 Da o menos de 300 Da. En una realización, el aditivo orgánico tiene un peso molecular de entre aproximadamente 50 Da y aproximadamente 400 Da, por ejemplo, entre aproximadamente 80 Da y aproximadamente 350 Da. El aditivo orgánico no es una proteína. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas está libre de proteínas. En una realización adicional, el aditivo orgánico no es un agente terapéutico. En una realización, el aditivo orgánico no es aspirina.

El aditivo orgánico tendrá típicamente un punto de fusión mayor de 80 °C cuando esté en forma pura, por ejemplo, mayor de 90 °C, mayor de 100 °C, mayor de 110 °C o mayor de 120 °C. Los compuestos con un punto de fusión menor de 80 °C cuando estén en forma pura generalmente tienen interacciones intermoleculares débiles, lo que conduce potencialmente a que el compuesto sea físicamente inestable. Los compuestos que son capaces de formar solvatos coordinados, tales como un hidrato, con el paclitaxel y/o el aditivo orgánico tienen típicamente estabilidad física.

En una realización, el o cada (al menos un) aditivo orgánico se selecciona independientemente de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, sacarina, ácido ascórbico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido adípico, ácido glutárico, teofilina y sacarina sódica. La formación de una segunda capa de recubrimiento en partículas usando cafeína o ácido succínico como aditivo orgánico se describe en los Ejemplos 2, 3, 3a, 3b y 3c. Adecuadamente, el o cada (al menos un) aditivo orgánico se selecciona independientemente de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio y ácido succínico. En una realización, el aditivo orgánico es ácido succínico. En otra realización, el aditivo orgánico es cafeína.

En una realización, el aditivo orgánico no es salicilato de sodio. En una realización, el aditivo orgánico no es salicilato de calcio. En una realización, el aditivo orgánico no es salicilato de magnesio. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene salicilato de sodio. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene salicilato de calcio. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene salicilato de magnesio.

En una realización, el aditivo orgánico no es una sustancia que contiene iones magnesio, es decir, una sal de magnesio. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene iones magnesio, es decir, una sal de magnesio.

En una realización, el aditivo orgánico no es ácido ascórbico o una sal del mismo, por ejemplo, ácido L-ascórbico o una sal del mismo. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene ácido L-ascórbico o una sal del mismo.

El paclitaxel, cuando se formula en la segunda capa de recubrimiento en partículas (y de hecho toda la capa de recubrimiento), debe ser capaz de soportar adecuadamente un proceso de esterilización esencialmente intacto. Por tanto, en una realización, el paclitaxel, cuando se formula en la segunda capa de recubrimiento en partículas con el o cada aditivo orgánico, es estable a la esterilización.

Se ha observado que los compuestos con ciertos grupos funcionales tales como amidas primarias ( $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ) y alquilaminas primarias (alquil- $\text{NH}_2$ ) son incompatibles con paclitaxel, cuando se formulan juntos como un recubrimiento sólido y se someten a esterilización con óxido de etileno. Un ejemplo de dicho compuesto es niacinamida, que, cuando se formula con paclitaxel y se recubre en un globo, da como resultado una degradación casi completa del paclitaxel cuando el globo se esteriliza con óxido de etileno. Por lo tanto, los compuestos que contienen tal funcionalidad podrían hacer que el paclitaxel se degrade bajo esterilización con óxido de etileno, por lo tanto, podrían no ser adecuados como un aditivo orgánico en el dispositivo médico implantable de la invención. Sin embargo, la interacción de tales compuestos con paclitaxel puede alterarse por la funcionalidad restante de la molécula, por ejemplo, la reactividad de grupos amida primaria o alquilamina primaria adyacentes a la funcionalidad aromática puede templarse hasta el punto de que tales compuestos no provocarán la degradación de paclitaxel en condiciones de esterilización con óxido de etileno. Las siguientes sustancias al menos no son adecuadas como aditivos orgánicos para su uso en la presente invención porque causan la degradación del paclitaxel en las condiciones de esterilización con óxido de etileno: niacinamida y salicilato de sodio.

Por lo tanto, el aditivo orgánico no es niacinamida (también conocida como nicotinamida) o salicilato de sodio. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene niacinamida o salicilato de sodio.

- Como se analiza con más detalle a continuación, los dispositivos médicos implantables de la invención se pueden preparar sumergiendo el dispositivo médico (adecuadamente, pre-recubierto con la primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado) en una solución que contiene paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico. Usando este método, es difícil conseguir un recubrimiento adecuado a menos que ambos componentes sean solubles en la solución. Los presentes inventores encontraron que no era posible formar recubrimientos en los que el aditivo orgánico tiene poca solubilidad en el sistema de disolvente. Por ejemplo, la tiamina-HCl tiene poca solubilidad en acetona, etanol y mezclas acuosas de los mismos y los intentos de formular un recubrimiento de paclitaxel-tiamina-HCl en un globo no tuvieron éxito. Por lo tanto, en una realización, el aditivo orgánico no es tiamina-HCl. En otra realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene tiamina-HCl.
- Adecuadamente, el aditivo orgánico no es dexpanthenol. Adecuadamente, el aditivo orgánico no es ácido ricinoleico. Adecuadamente, el aditivo orgánico no es resorcina. Adecuadamente, el aditivo orgánico no es isomalt. Adecuadamente, la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene dexpanthenol, ácido ricinoleico, resorcina o isomalt.
- En una realización, el aditivo orgánico no es un tensioactivo. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas está libre de tensioactivo, es decir, no contiene un tensioactivo. Los tensioactivos se definen en la presente memoria como compuestos que son anfifílicos y contienen grupos tanto hidrófobos como hidrófilos e incluyen tensioactivos iónicos, no iónicos, zwitteriónicos, alifáticos y aromáticos. Los tensioactivos pueden estar en forma monomérica, oligomérica o polimérica. Los ejemplos de tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, polisorbato (Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60), ésteres grasos de PEG, ésteres grasos de PEG mega-3, éteres de PEG (tales como Triton X-100/octoxinol-9) y alcoholes (tales como tiloxapol), ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitán, PEG, ésteres grasos de glicerilo, ésteres grasos de PEG sorbitán, ésteres de azúcar de PEG, poloxámeros (que pueden venderse con los nombres comerciales de Synperonics®, Pluronic® y Kolliphor®), palmitato de ascorbilo y p-isononilfenoxipoliglicidol (Olin 10-G® o Tensioactivo 10-G®).
- En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas está libre de ciclodextrina.
- En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas está libre de componentes inorgánicos (por ejemplo, sales que tienen tanto cationes inorgánicos como aniones inorgánicos). Adecuadamente, la segunda capa de recubrimiento en partículas es bioabsorbible o es bioestable.
- En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas consiste en paclitaxel y al menos un aditivo orgánico. En esta realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no comprende componentes distintos de paclitaxel y el o cada aditivo(s) orgánico(s) como se describe en la presente memoria.
- En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas comprende un aditivo orgánico. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas consiste en paclitaxel y un aditivo orgánico como se describe en la presente memoria. En esta realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas es una composición binaria (como se describe en los Ejemplos 2, 3, 3a, 3b y 3c). En una realización, el aditivo orgánico es ácido succínico. En otra realización, el aditivo orgánico es cafeína.
- En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas comprende dos aditivos orgánicos. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas consiste en paclitaxel y dos aditivos orgánicos como se describe en la presente memoria. En esta realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas es una composición ternaria. En una realización, los dos aditivos orgánicos son cafeína y ácido succínico. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas comprende tres o más aditivos orgánicos.
- En otra realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no es una composición ternaria, es decir, la segunda capa de recubrimiento en partículas consiste en más o menos de tres componentes. En otra realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas no es una composición cuaternaria, es decir, la segunda capa de recubrimiento en partículas consiste en más o menos de cuatro componentes.
- La naturaleza particulada de la segunda capa de recubrimiento en partículas puede ser evidente cuando el recubrimiento se examina visualmente macroscópicamente. En una realización, cuando la superficie de recubrimiento se analiza usando técnicas de microscopía tales como microscopía electrónica de barrido (SEM) a un aumento adecuado, por ejemplo, 5.000x, puede observarse una abundancia de partículas individuales con una longitud de aproximadamente 1 µm.
- En general, la liberación de partículas en exceso desde los recubrimientos de dispositivos médicos intracorpóreos debe evitarse, ya que, en particular, la liberación *in vivo* de partículas poliméricas puede representar un riesgo para la salud de pacientes (por ejemplo, inflamación y embolia). Sin embargo, estos problemas potenciales se asocian normalmente con la liberación de, por ejemplo, partículas de polímero de diámetro > 10 µm, que son insolubles o escasamente solubles en el torrente sanguíneo. Las segundas capas de recubrimiento en partículas descritas en la presente memoria están compuestas de partículas solubles, típicamente no basadas en polímeros, que se van a suministrar a un sitio de tratamiento, por lo tanto, la liberación de tales partículas cuando el recubrimiento de paclitaxel eluye de la superficie del dispositivo tendrá sólo un efecto terapéutico (asociado con el paclitaxel) y ninguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

En una realización, el paclitaxel y el o cada aditivo orgánico están en forma cristalina.

En una realización de la invención, una característica de la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico es que al menos una proporción de la segunda capa en partículas presenta una endotermia de fusión disminuida. Se puede observar una endotermia de fusión en una medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC), como se describe en el Ejemplo 4. Por lo tanto, "punto de fusión" y "endotermia de fusión máxima" como se hace referencia en la presente memoria deben considerarse equivalentes. Se observa una "endotermia de fusión disminuida" cuando una proporción de la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se funde como una única fase a una temperatura más baja que el punto de fusión de o bien paclitaxel o bien el al menos un aditivo orgánico cuando está en forma pura. Si la segunda capa de recubrimiento en partículas contiene más de un aditivo orgánico, la endotermia de fusión disminuida es menor que los puntos de fusión de todos los aditivos orgánicos presentes en la segunda capa.

Por lo tanto, en una realización, al menos una proporción de la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se funde como una única fase a una temperatura más baja que el punto de fusión del paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en forma pura.

La referencia a "al menos una proporción" de la segunda capa de recubrimiento en partículas que presenta un punto de fusión disminuido está destinada a cubrir el escenario en el que toda la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico presenta un punto de fusión disminuido, es decir, la porción restante de la segunda capa de recubrimiento en partículas (distinta de la "proporción" definida) también puede presentar el mismo punto de fusión disminuido.

La proporción de la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico que presenta un punto de fusión disminuido se funde a la temperatura más baja como una única fase, es decir, se observa un único punto de fusión disminuido, punto en el cual tanto el paclitaxel como el al menos un aditivo orgánico se funden simultáneamente.

En algunas realizaciones, la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico está predominantemente en forma cristalina.

La segunda capa de recubrimiento en partículas puede comprender partículas cristalinas de paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en forma de una mezcla eutéctica, en donde la mezcla eutéctica presenta un punto de fusión disminuido. Una mezcla eutéctica se define en la presente memoria como una mezcla física íntimamente mezclada de dos o más componentes (adecuadamente, en donde al menos uno y preferiblemente todos los componentes son cristalinos) que se funde como una fase única que tiene un punto de fusión inferior al de cualquiera o cualesquiera de sus componentes. Una mezcla eutéctica tiende a formarse cuando los dos (o más) componentes cristalinos diferentes no coinciden en términos de tamaño molecular o forma molecular de manera que las interacciones cohesivas son relativamente más fuertes que las interacciones adhesivas, lo que conduce a un conglomerado de las dos o más estructuras de red, en lugar de una nueva estructura de red. Por lo tanto, se esperaría que un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") de dicho recubrimiento de paclitaxel-aditivo orgánico tuviera un patrón de XRPD idéntico a, o sustancialmente similar a, una superposición de los patrones de XRPD individuales de paclitaxel y el aditivo orgánico. El patrón de XRPD de tal recubrimiento no tendría una disposición de red única distinta de los componentes individuales, por lo tanto, no serían visibles picos distintos de los correspondientes al paclitaxel y al aditivo orgánico (Cherukuvada et al., 2014, Chem. Comm, Vol. 50, páginas 906-923). Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los inventores creen que las propiedades coligativas y las funciones termodinámicas altas (por ejemplo, energía libre, entalpía y entropía) de una composición eutéctica de recubrimiento de fármaco podrían permitir la rápida transferencia del fármaco desde el recubrimiento a un tejido adyacente, mientras que se minimiza la pérdida no específica de fármaco desde el recubrimiento antes de la transferencia al tejido adyacente.

Alternativamente, la segunda capa de recubrimiento en partículas puede comprender partículas de material cristalino que comprende paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico, a veces denominado como un "cocrystal", en donde el material cristalino presenta un punto de fusión disminuido. Es más probable que se forme un cocrystal en lugar de un sistema eutéctico cuando los dos (o más) componentes individuales tienen una fuerte interacción adhesiva que conduce a una fase cristalina continua esencialmente única. Por lo tanto, se podría esperar que una segunda capa cocrystalina de paclitaxel-aditivo orgánico presentase un patrón de XRPD único, diferente del del paclitaxel o aditivo orgánico (Cherukuvada et al., 2014, Chem. Comm, Vol. 50, páginas 906-923).

Se acepta ampliamente que no hay reglas fundamentales o directrices estructurales en cuanto al punto en el que dominan las interacciones cohesivas sobre las interacciones adhesivas (para dar un eutéctico) y *viceversa* (para dar un cocrystal). Debe observarse que no es necesario que la naturaleza estructural exacta de la segunda capa de recubrimiento en partículas (es decir, eutéctica, cocrystalina o mezcla de las mismas) se comprenda para el funcionamiento de la presente invención, incluso en aquellas realizaciones en donde la segunda capa de recubrimiento en partículas presenta un punto de fusión disminuido.

En esta realización particular, las cantidades relativas de paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en la segunda capa de recubrimiento en partículas deberían ser tales que al menos una proporción de la segunda capa de

recubrimiento en partículas exhiba un punto de fusión disminuido. Esto dependerá en cierta medida de la naturaleza del al menos un aditivo orgánico, pero puede determinarse fácilmente variando la relación de los dos componentes y analizando los recubrimientos de la segunda capa de recubrimiento en partículas resultante mediante DSC para determinar si está presente el punto de fusión disminuido.

- 5 La segunda capa de recubrimiento en partículas puede analizarse independientemente de la primera capa de recubrimiento raspando una muestra de la segunda capa de recubrimiento en partículas de un dispositivo recubierto de la invención (véase el Ejemplo 4). Alternativamente, cuando se puede realizar un análisis no sólido, la segunda capa de recubrimiento en partículas se puede extraer sumergiendo el dispositivo médico implantable en un disolvente adecuado, por ejemplo, ácido acético al 0,2 % en metanol, de manera que la segunda capa de recubrimiento en partículas se disuelva en la solución, dejando la primera capa de recubrimiento intacta sobre la superficie del dispositivo médico (véase el Método de Ensayo C-II).

15 En una realización, sustancialmente toda la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico se funde como una única fase a una temperatura más baja que el punto de fusión del paclitaxel o el al menos un aditivo orgánico cuando está en forma pura. En esta realización, se esperaría que un termograma de DSC de la segunda capa de recubrimiento en partículas mostrara un único punto de fusión disminuido y ninguna endoterma visible correspondiente a la fusión de paclitaxel puro o al menos un aditivo orgánico puro.

20 En una realización, el 20-100 % (en peso) de la segunda capa de recubrimiento en partículas presenta un punto de fusión disminuido (es decir, un punto de fusión que está a una temperatura más baja que el punto de fusión del paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en forma pura) tal como el 30-100 %, 40-100 %, 50-100 %, 60-100 %, 70-100 %, 80-100 %, 90-100 % o sustancialmente toda la segunda capa de recubrimiento en partículas presenta un punto de fusión disminuido. En realizaciones en las que menos del 100 % de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en una forma que presenta un punto de fusión disminuido, el material restante será paclitaxel en forma pura, o al menos uno (si está presente) de los aditivos orgánicos en forma pura, o una mezcla de los mismos.

25 En una realización, una proporción de la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se funde como una única fase a una temperatura más baja que el punto de fusión del paclitaxel o del al menos un aditivo orgánico cuando está en forma pura, y la segunda capa de recubrimiento en partículas restante que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se funde a o cerca del punto de fusión del al menos un aditivo orgánico en forma pura. En esta realización, se esperaría que un termograma de DSC de la segunda capa de recubrimiento en partículas mostrara un único punto de fusión disminuido y una endoterma en o cerca del punto de fusión conocido para el al menos un aditivo orgánico puro. En una realización, "cerca de" el punto de fusión conocido significa dentro de  $\pm 10$  °C del punto de fusión conocido para el aditivo orgánico puro, por ejemplo, dentro de  $\pm 5$  °C, dentro de  $\pm 4$  °C, dentro de  $\pm 3$  °C, dentro de  $\pm 2$  °C o dentro de  $\pm 1$  °C. En esta realización, la proporción de aditivo orgánico que se funde a una temperatura en o cerca del punto de fusión del aditivo orgánico en forma pura es adecuadamente menor que la proporción de aditivo orgánico en el material paclitaxel-aditivo orgánico que se funde con un solo punto de fusión disminuido. En una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende dos aditivos orgánicos, un termograma de DSC puede mostrar un único punto de fusión disminuido y una o dos endotermas correspondientes al punto de fusión conocido de uno, o ambos de los aditivos orgánicos en forma pura.

40 En una realización en donde la segunda capa en partículas presenta un punto de fusión disminuido, la proporción de aditivo orgánico que se funde a una temperatura en o cerca del punto de fusión del aditivo orgánico en forma pura es del 1-80 % (% en peso) del aditivo orgánico en la segunda capa de recubrimiento en partículas, por ejemplo, 1-70 %, 1-60 %, 1-50 %, 1-40 %, 1-30 %, 1-20 %, 1-10 %, 1-5 % o 1-2 %.

45 En una realización adicional en donde la segunda capa en partículas presenta un punto de fusión disminuido, una proporción de la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se funde como una única fase a una temperatura inferior al punto de fusión del paclitaxel o del al menos un aditivo orgánico cuando está en forma pura, y la segunda capa de recubrimiento en partículas restante que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se funde a o cerca del punto de fusión del paclitaxel en forma pura. En esta realización, un termograma de DSC de la segunda capa de recubrimiento en partículas mostrará un único punto de fusión disminuido y una endoterma en o cerca del punto de fusión conocido para paclitaxel. En esta realización, la proporción de paclitaxel que se funde a una temperatura igual o cerca del punto de fusión del paclitaxel en forma pura es adecuadamente menor que la proporción de paclitaxel en el material paclitaxel-aditivo orgánico que se funde con un único punto de fusión disminuido.

50 En una realización, la proporción de paclitaxel que se funde a una temperatura igual o cerca del punto de fusión del paclitaxel en forma pura es 1-80 % (% en peso) del paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas, por ejemplo, 1-70 %, 1-60 %, 1-50 %, 1-40 %, 1-30 %, 1-20 %, 1-10 %, 1-5 % o 1-2 %.

55 En otra realización adicional, una proporción de la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se funde como una única fase a una temperatura más baja que el punto de fusión del paclitaxel o del al menos un aditivo orgánico cuando está en forma pura, y la segunda capa de recubrimiento en partículas restante que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico exhibe dos endotermas de fusión: una a o cerca del punto de fusión del paclitaxel en forma pura y la otra a o cerca del punto de fusión del al menos un aditivo

orgánico en forma pura. En esta realización, un termograma de DSC de la segunda capa de recubrimiento en partículas mostrará un único punto de fusión disminuido y una endotermia en o cerca del punto de fusión conocido para paclitaxel y otra endotermia en o cerca del punto de fusión conocido para el al menos un aditivo orgánico. En esta realización, la proporción de paclitaxel que se funde a una temperatura en o cerca del punto de fusión del paclitaxel en forma pura es adecuadamente menor que la proporción de paclitaxel en el material paclitaxel-aditivo orgánico que se funde con un único punto de fusión disminuido, y la proporción de aditivo orgánico que se funde a una temperatura en o cerca del punto de fusión del al menos un aditivo orgánico en forma pura es adecuadamente menor que la proporción de aditivo orgánico en el material paclitaxel-aditivo orgánico que se funde con un único punto de fusión disminuido.

Las proporciones relativas de 1) composición de paclitaxel/aditivo orgánico que exhibe un punto de fusión disminuido; y 2) composición de paclitaxel/aditivo orgánico con un punto de fusión en o cerca del punto de fusión de paclitaxel puro y/o aditivo orgánico pueden determinarse mediante análisis de DSC porque el área bajo las endotermas relevantes puede correlacionarse con la cantidad relativa de cada componente 1) o 2) en la segunda capa de recubrimiento en partículas en su conjunto (en términos de peso, que puede convertirse en una relación molar si se requiere).

Como se mencionó anteriormente, la segunda capa de recubrimiento en partículas puede analizarse mediante cromatografía líquida de ultra-rendimiento (UPLC - véase el Método de Ensayo C-II y Métodos de Evaluación) y/o mediante espectrometría de masas para determinar la cantidad de paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas. Cuando se conoce el % en peso de paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas, como en el caso de una segunda capa de recubrimiento en partículas binaria (es decir, paclitaxel + un aditivo orgánico solo), entonces puede determinarse fácilmente que el % en peso del aditivo orgánico es el 100 % en peso de paclitaxel.

En una realización, el % en peso de paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente el 5 % en peso y aproximadamente el 95 % en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 10 % en peso y aproximadamente el 95 % en peso, entre aproximadamente el 20 % en peso y aproximadamente el 95 % en peso, entre aproximadamente el 30 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso, entre aproximadamente el 45 % en peso y aproximadamente el 85 % en peso, entre aproximadamente el 55 % en peso y aproximadamente el 70 % en peso, entre aproximadamente el 40 % en peso y aproximadamente el 80 % en peso, entre aproximadamente el 25 % en peso y aproximadamente el 95 % en peso, entre aproximadamente el 30 % en peso y aproximadamente el 85 % en peso, entre aproximadamente el 70 % en peso y aproximadamente el 95 % en peso, el 70 % en peso y aproximadamente el 80 % en peso o entre aproximadamente el 75 % en peso y aproximadamente el 80 % en peso.

En una realización, el aditivo orgánico es cafeína y el % en peso de paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente el 70 % en peso y aproximadamente el 95 % en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 75 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso. En una realización, el aditivo orgánico es cafeína y la relación (% en peso) de paclitaxel:cafeína en la segunda capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente 7:3 y aproximadamente 95:5, por ejemplo, entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 9:1 % en peso.

En una realización, el aditivo orgánico es ácido succínico y el % en peso de paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente el 70 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 75 % en peso y aproximadamente el 85 % en peso. En una realización, el aditivo orgánico es ácido succínico y la relación (% en peso) de paclitaxel:ácido succínico en la segunda capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente 7:3 y aproximadamente 9:1, por ejemplo, entre aproximadamente 3:1 % en peso y aproximadamente 6:1.

En una realización, el aditivo orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido p-aminobenzoico (PABA), sacarina, ácido ascórbico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, teofilina y sacarina sódica, y el % en peso de paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente el 30 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso, tal como entre aproximadamente el 50 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso.

En una realización, el aditivo orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido p-aminobenzoico, sacarina, ácido ascórbico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, teofilina y sacarina sódica, y la relación (% en peso) de paclitaxel:aditivo orgánico en la segunda capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente 3:7 y aproximadamente 9:1, tal como entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1.

En una realización, el aditivo orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido p-aminobenzoico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio y ácido succínico, y el % en peso de paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente el 30 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso, tal como entre aproximadamente el 50 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso.

En una realización, el aditivo orgánico se selecciona de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio y ácido succínico y la relación (% en peso) de paclitaxel:aditivo orgánico en la segunda

capa de recubrimiento en partículas está entre aproximadamente 3:7 y aproximadamente 9:1, tal como entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1.

5 La segunda capa de recubrimiento en partículas puede prepararse mediante una multitud de métodos. Un método para preparar la segunda capa de recubrimiento en partículas es por evaporación de una solución de paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico, que se aplica a la superficie que se va a recubrir.

10 Por tanto, en un aspecto de la invención se proporciona un dispositivo médico implantable tal como se describe en la presente memoria en donde la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica al dispositivo médico disolviendo el paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en un disolvente para formar una solución, aplicando la solución al dispositivo médico (es decir, la superficie del dispositivo médico que va a recubrirse, que está recubierta previamente de manera adecuada con la primera capa de recubrimiento) recubriendo el dispositivo con la solución y evaporando el disolvente.

15 Se pueden usar varios métodos para formar la segunda capa de recubrimiento en partículas por evaporación de una solución de paclitaxel y al menos un aditivo orgánico. La solución de paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se puede pipetear sobre la superficie exterior del dispositivo, que está a su vez en rotación, por ejemplo, pipeteando 90-100 ul de la solución de recubrimiento sobre el dispositivo a la vez. Alternativamente, el dispositivo puede simplemente sumergirse en la solución de paclitaxel y al menos un aditivo orgánico, retirarse y después secarse al aire. El proceso de inmersión y secado se puede repetir tantas veces como sea necesario para lograr el espesor de recubrimiento o carga de paclitaxel deseados. En los Ejemplos 2, 3, 3a, 3b y 3c se describen procedimientos representativos. Para formar el recubrimiento pueden usarse otras técnicas tales como colada, centrifugación, pulverización, impresión por inyección de tinta, técnicas electrostáticas, pintura, recubrimiento por dispersión, recubrimiento en polvo o combinaciones de los mismos.

20 Adecuadamente, la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica dispensando la solución de recubrimiento que comprende paclitaxel, aditivo orgánico y disolvente sobre la superficie del dispositivo que se va a recubrir usando una bomba de jeringa, en rotación. Usando este método, cuando un volumen y concentración conocidos de solución se utilizan para recubrir un dispositivo (mediante "moldeo por goteo") puede estimarse la cantidad o carga de paclitaxel aplicada en el recubrimiento, tal como se expone en El ejemplo 3.

30 Adecuadamente, la solución del paclitaxel y al menos un aditivo orgánico es una solución en un disolvente seleccionado de agua, acetona y mezclas de los mismos, por ejemplo, entre aproximadamente 50/50 y aproximadamente 95/5, entre aproximadamente 60/40 y aproximadamente 90/10, entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 90/10 o entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 75/25 acetona/agua (v/v) tal como 90/10, 75/25 o 70/30 acetona/agua (v/v).

35 Después de la aplicación de la solución de recubrimiento, puede requerirse una etapa de secado. El entorno de secado del recubrimiento puede controlarse en función del tiempo, tal como controlando/modulando la composición del aire, el caudal y los patrones de flujo, la temperatura del aire, el calentamiento localizado (por ejemplo, una lámpara de calor), etc. para controlar de ese modo las propiedades físicas del recubrimiento.

Por lo tanto, en una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas se forma mediante un proceso que comprende las etapas de:

- A) disolver el paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en un disolvente para formar una solución; y, después
- B) aplicar la solución al dispositivo médico implantable; y, después
- 40 C) evaporar el disolvente.

Opcionalmente, el proceso incluye la etapa adicional D) de secado del recubrimiento.

45 En el Ejemplo 2 se describe un método para recubrir un *stent* con una primera capa de recubrimiento y una segunda capa de recubrimiento en partículas de paclitaxel y cafeína. Los métodos de recubrimiento de un injerto de *stent* (recubierto previamente con una primera capa de recubrimiento) con segundas capas de recubrimiento en partículas que contienen paclitaxel y cafeína o ácido succínico se describen en los Ejemplos 3, 3a, 3b y 3c, cada uno de los cuales utiliza diferentes cargas de paclitaxel (500 µg, 25 µg y 150 µg, respectivamente). Estos métodos pueden adaptarse para otros dispositivos implantables.

50 En una realización, el o un aditivo orgánico es cafeína y el % en peso de paclitaxel en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente el 70 % en peso y aproximadamente el 95 % en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 75 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso. En una realización, el o un aditivo orgánico es cafeína y la relación (% en peso) de paclitaxel:cafeína en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 7:3 y aproximadamente 95:5, por ejemplo, entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 9:1 % en peso.

En una realización, el o un aditivo orgánico es cafeína y la relación (% en peso) de paclitaxel:cafeína en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 7:3 y aproximadamente 95:5, por ejemplo, entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 9:1, en donde la solución de inmersión/pipeteo es una solución de entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 90/10 de acetona/agua (v/v).

5 En una realización, el o un aditivo orgánico es ácido succínico y el % en peso de paclitaxel en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente el 70 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 75 % en peso y aproximadamente el 85 % en peso. En una realización, el o un aditivo orgánico es ácido succínico y la relación (% en peso) de paclitaxel:ácido succínico en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 7:3 y aproximadamente 9:1, por ejemplo, entre aproximadamente 3:1 % en peso y aproximadamente 6:1.

10 En una realización, el o un aditivo orgánico es ácido succínico y la relación (% en peso) de paclitaxel:ácido succínico en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 7:3 y aproximadamente 9:1, por ejemplo, entre aproximadamente 3:1 % en peso y aproximadamente 6:1, en donde la solución de inmersión/pipeteo es una solución de entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 90/10 de acetona/agua (v/v).

15 En una realización, el al menos un aditivo orgánico se selecciona independientemente del grupo que consiste en ácido p-aminobenzoico, sacarina, ácido ascórbico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, teofilina y sacarina sódica, y el % en peso de paclitaxel en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente el 30 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso, tal como entre aproximadamente el 50 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso.

20 En una realización, el al menos un aditivo orgánico se selecciona independientemente del grupo que consiste en ácido p-aminobenzoico, sacarina, ácido ascórbico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, teofilina y sacarina sódica, y la relación (% en peso) de paclitaxel:aditivo orgánico (total) en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 3:7 y aproximadamente 9:1, tal como entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1.

25 En una realización, el al menos un aditivo orgánico se selecciona independientemente del grupo que consiste en ácido p-aminobenzoico, sacarina, ácido ascórbico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, teofilina y sacarina sódica, y la relación (% en peso) de paclitaxel:aditivo orgánico (total) en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 3:7 y aproximadamente 9:1, tal como entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1, en donde la solución de inmersión/pipeteo es una solución de entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 90/10 de acetona/agua (v/v).

30 En una realización, el al menos un aditivo orgánico se selecciona independientemente de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio y ácido succínico y el % en peso de paclitaxel en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente el 30 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso, tal como entre aproximadamente el 50 % en peso y aproximadamente el 90 % en peso.

35 En una realización, el al menos un aditivo orgánico se selecciona independientemente de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio y ácido succínico y la relación (% en peso) de paclitaxel:aditivo orgánico (total) en la solución de pipeteo/inmersión (basada en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 3:7 y aproximadamente 9:1, tal como entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1.

40 En una realización, el al menos un aditivo orgánico se selecciona independientemente de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio y ácido succínico y la relación (% en peso) de paclitaxel:aditivo orgánico (total) en la solución de pipeteo/inmersión (basada en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 3:7 y aproximadamente 9:1, tal como entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1, en donde la solución de inmersión/pipeteo es una solución de entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 90/10 de acetona/agua (v/v).

45 En una realización, el aditivo orgánico es cafeína y la relación (% en peso) de paclitaxel:cafeína en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 6:1, en donde la solución de inmersión/pipeteo es una solución de entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 90/10 de acetona/agua (v/v).

50 En una realización, el aditivo orgánico es ácido succínico y la relación (% en peso) de paclitaxel:ácido succínico en la solución de pipeteo/inmersión (basado en el peso total de componentes sólidos añadidos) está entre aproximadamente

3:1 y aproximadamente 6:1, en donde la solución de inmersión/pipeteo es una solución de entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 90/10 de acetona/agua (v/v).

Típicamente, la segunda capa de recubrimiento en partículas tendrá un espesor total medio de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , tal como de aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ . El espesor del recubrimiento se puede medir usando un analizador o calibre de espesor de recubrimiento adecuado, o usando espectroscopía fotoelectrónica de rayos X con perfilado de profundidad (véase Métodos de Evaluación).

Alternativamente, la segunda capa de recubrimiento en partículas puede aplicarse al dispositivo médico implantable usando un método que implica disolvente mínimo, o de hecho ningún disolvente. Por ejemplo, puede usarse un método de polvo seco que implica combinar el paclitaxel y al menos un aditivo orgánico en forma de polvo antes de aplicar al dispositivo para formar una composición en partículas sólida, seguido opcionalmente por tratamiento térmico. La mezcla en polvo de paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se pulveriza adecuadamente sobre el dispositivo, que comprende opcionalmente una capa adhesiva (como se ha descrito anteriormente en la presente memoria), que puede ir seguida de un tratamiento térmico, por ejemplo, para fijar la capa a la superficie del dispositivo (que está recubierto previamente adecuadamente con la primera capa de recubrimiento).

Por tanto, en una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas se forma mediante un proceso que comprende las etapas de combinar el paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en forma de polvo, y después aplicar el polvo al dispositivo médico implantable (que está recubierto previamente adecuadamente con la primera capa de recubrimiento) para formar una composición en partículas sólida. Posteriormente, se puede aplicar una etapa de tratamiento térmico adicional, por ejemplo, para fijar el recubrimiento a la superficie del dispositivo médico.

#### **Capas de recubrimiento adicionales**

La primera capa de recubrimiento se aplica típicamente al dispositivo médico implantable antes de la segunda capa de recubrimiento en partículas. Sin embargo, la primera capa de recubrimiento no necesita aplicarse directamente a una superficie del dispositivo médico implantable. El dispositivo médico implantable también puede incluir recubrimientos adicionales subyacentes o superpuestos a la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas. Tales recubrimientos adicionales están separados y son distintos de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas y proporcionan beneficios adicionales mientras se mantiene la bioactividad del resto de heparina de la primera capa de recubrimiento y la capacidad del paclitaxel para eluir de la segunda capa de recubrimiento en partículas. Estos recubrimientos adicionales pueden incluir otros agentes terapéuticos, solos o en combinación con diversos excipientes o vehículos. En una realización, la cantidad o espesor del recubrimiento adicional puede variarse sobre la superficie del dispositivo médico implantable. La capa de recubrimiento adicional puede ser continua sobre toda una superficie del dispositivo o discontinua y cubrir solo una porción o porciones separadas del dispositivo. La capa de recubrimiento adicional también puede "esculpirse" o modificarse para crear una topografía o textura de superficie deseada.

En una realización, una capa adherente se interpone entre la primera capa de recubrimiento y el material de la superficie del dispositivo médico implantable. La capa adherente, que es una capa separada y distinta subyacente a la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas mejora la adherencia de la primera capa de recubrimiento a la superficie del dispositivo médico implantable y mantiene además la integridad del recubrimiento, particularmente durante el tránsito al tejido que va a tratarse. En una realización, la capa adherente comprende un polímero, que es adecuadamente biocompatible y evita la irritación del tejido corporal. Los ejemplos de tales polímeros incluyen, pero no se limitan a, poliolefinas, poliisobutileno, copolímeros de etileno- $\alpha$ -olefina, polímeros y copolímeros acrílicos, cloruro de polivinilo, polivinil metil éter, fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno, fluoropolímeros, por ejemplo, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), politetrafluoroetileno (PTFE), etileno-propileno fluorado (FEP), copolímeros de perfluorocarbono, por ejemplo, copolímeros de tetrafluoroetileno perfluoroalquilvinil éter (TFE/PAVE), copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinil éter (PMVE), copolímeros de TFE con monómeros funcionales que comprenden acetato, alcohol, amina, amida, sulfonato, grupos funcionales y similares como se describe en la Pat. de EE. UU. No. 8.658.707 (W.L. Gore and Associates, así como combinaciones de los mismos), poliácridonitrilo, cetonas de polivinilo, poliestireno, acetato de polivinilo, copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, nailon 12 y sus copolímeros de bloque, policaprolactona, polioximetilenos, poliéteres, resinas epoxi, poliuretanos, rayón-triacetato, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, carboximetilcelulosa, quitinas, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, polímeros elastoméricos tales como siliconas (por ejemplo, polisiloxanos y polisiloxanos sustituidos), poliuretanos, elastómeros termoplásticos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, elastómeros de poliolefina, cauchos EPDM y mezclas de los mismos.

Una capa adherente adicional entre la superficie del dispositivo y la primera capa de recubrimiento se seleccionaría por el experto en la técnica basándose en que no afectaría a la bioactividad del resto de heparina de la primera capa de recubrimiento aplicada posteriormente. La bioactividad de la heparina se puede evaluar siguiendo, por ejemplo, el Método de Ensayo J o K.

5 En otra realización, una capa de recubrimiento adicional que comprende un agente terapéutico distinto de paclitaxel se interpone entre la primera capa de recubrimiento y el material de la superficie del dispositivo médico implantable, o se aplica a al menos una porción de la primera capa de recubrimiento y/o la segunda capa de recubrimiento en partículas. Dicha capa de recubrimiento adicional es una capa que está separada y es distinta de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas y puede proporcionar un beneficio terapéutico además del beneficio proporcionado por el paclitaxel y el resto de heparina, es decir, permitiendo que las terapias adyuvantes se combinen con el paclitaxel-aditivo orgánico y resto de heparina.

10 En una realización, el dispositivo médico implantable comprende además una cubierta superior protectora que recubre la superficie de la segunda capa de recubrimiento en partículas, o la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas. La cubierta superior puede minimizar además la pérdida de la capa de recubrimiento, en particular la segunda capa de recubrimiento en partículas (capa de paclitaxel-aditivo orgánico) antes de que se ponga en contacto con los tejidos diana, por ejemplo, durante el ensamble y el envasado del dispositivo, el tránsito al sitio a tratar, o si el dispositivo es un *stent* o un injerto de *stent*, durante los primeros momentos de expansión antes de que la segunda capa de recubrimiento en partículas se presione en contacto directo con el tejido diana.

15 En realizaciones en las que el dispositivo médico implantable de la invención comprende una capa de recubrimiento adicional, se considera que tales capas adicionales son capas distintas y separadas de la primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado y la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico. Por ejemplo, mientras que en ciertas realizaciones de la invención la segunda capa de recubrimiento en partículas se define como libre de tensioactivo y/o libre de polímero, el dispositivo  
20 médico implantable puede tener todavía una capa de recubrimiento distinta y separada que comprende tensioactivo y/o polímero, subyacente o superpuesta a la primera capa de recubrimiento y/o la segunda capa de recubrimiento en partículas, o que reside entre una parte de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas. De manera similar, aunque en una realización la segunda capa de recubrimiento en partículas no contiene proteína, el dispositivo médico implantable puede tener una capa de recubrimiento adicional, subyacente o  
25 superpuesta a la primera capa de recubrimiento y/o la segunda capa de recubrimiento en partículas, o que reside entre una parte de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas, que comprende proteína. Por lo tanto, un componente en la capa de recubrimiento adicional no formará parte de la primera capa de recubrimiento o de la segunda capa de recubrimiento en partículas.

30 En una situación en la que un dispositivo médico tiene múltiples capas de recubrimiento además de la capa de recubrimiento de la invención, en realizaciones en las que la segunda capa de recubrimiento en partículas presenta un punto de fusión disminuido, esto puede ser difícil de confirmar. Sin embargo, en esta situación, la presencia de un punto de fusión que no corresponde a ninguno de los componentes de recubrimiento sugiere la formación de material paclitaxel-excipiente orgánico que presenta un punto de fusión disminuido, particularmente si también están ausentes las endotermas de fusión características correspondientes al paclitaxel y al excipiente orgánico.

35 Cualquier capa de recubrimiento adicional (en particular, un recubrimiento superior adicional) debería permitir todavía que el paclitaxel eluya de la segunda capa de recubrimiento en partículas, una vez en contacto con el tejido diana. La velocidad de elución de paclitaxel de un dispositivo puede evaluarse siguiendo el Método de Ensayo M. La bioactividad del resto de heparina de la primera capa de recubrimiento tampoco debería verse afectada de manera adversa de una manera significativa por la aplicación de cualquier recubrimiento adicional.

40 En una realización, el dispositivo médico implantable tiene un recubrimiento que consiste en una primera capa de recubrimiento y una segunda capa de recubrimiento en partículas como se describe en la presente memoria, es decir, el dispositivo no tiene capas de recubrimiento adicionales.

45 Antes de aplicar la primera capa de recubrimiento, la superficie del dispositivo médico implantable puede limpiarse para mejorar la adhesión y cobertura superficial. Los agentes de limpieza adecuados incluyen disolventes como etanol o isopropanol (IPA), soluciones con soluciones similares a pH alto que comprenden una mezcla de un alcohol y una solución acuosa de un compuesto de hidróxido (por ejemplo, hidróxido de sodio), solución de hidróxido de sodio como tal, soluciones que contienen hidróxido de tetrametilamonio (TMAH), soluciones ácidas como Piraña (una mezcla de ácido sulfúrico y peróxido de hidrógeno), y otros agentes oxidantes que incluyen combinaciones de ácido sulfúrico y permanganato de potasio o diferentes tipos de soluciones de ácido peroxisulfúrico o ácido peroxidisulfúrico (también  
50 como sales de amonio, sodio y potasio).

### **Composición y propiedades de las capas de recubrimiento**

La primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplican a una superficie de un dispositivo médico implantable de manera que al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

55 La primera capa de recubrimiento se aplica a una superficie del dispositivo médico implantable antes de la aplicación de la segunda capa de recubrimiento en partículas, y preferiblemente la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica a una superficie del dispositivo médico implantable ya cubierta con la primera capa de recubrimiento, es

decir, preferiblemente el segundo recubrimiento en partículas se aplica sobre la parte superior de al menos una parte de la primera capa de recubrimiento (tal como se ilustra en la Figura 10).

Así, la presente invención proporciona un proceso para preparar un dispositivo médico implantable recubierto que comprende las etapas de:

5 i) tratar el dispositivo médico para proporcionar una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y, además

ii) tratar el dispositivo médico para proporcionar una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico,

10 en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

En una realización, la primera capa de recubrimiento se aplica al dispositivo médico antes de la segunda capa de recubrimiento en partículas. En otra realización, al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sobre la parte superior de al menos una parte de la primera capa de recubrimiento (véanse, por ejemplo, las Figuras 9 y 10, que muestran algunas disposiciones posibles de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas que se encuentran dentro de esta realización).

15 Las realizaciones descritas por separado anteriormente con respecto a la preparación de la primera capa de recubrimiento (etapa i)) y la segunda capa de recubrimiento en partículas (etapa ii)) se aplican igualmente a las realizaciones que describen el proceso de recubrimiento global (es decir, etapas i) y ii)). Las realizaciones descritas anteriormente con respecto a la composición de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento se aplican igualmente a todas las realizaciones del proceso.

20 El paclitaxel es "eluible" en el sentido de que se libera de la capa de recubrimiento del dispositivo médico implantable (específicamente de la segunda capa de recubrimiento en partículas) cuando se implanta en el área diana, es decir, el área que va a tratarse con el paclitaxel. La elución del paclitaxel resulta de la degradación y/o disipación de la segunda capa de recubrimiento en partículas, es decir, una vez que el paclitaxel ha eluído, la segunda capa de recubrimiento en partículas ya no existe. Debe observarse que la degradación en este contexto se refiere a la degradación de la estructura de recubrimiento en su conjunto, en lugar de la degradación química de los componentes de recubrimiento.

25 En una realización, se considera que el paclitaxel es eluible si, cuando se sumerge en ácido acético al 0,2 % en metanol, la segunda capa de recubrimiento en partículas se disuelve completamente en la solución, en 15 minutos, tal como se describe en el Método de Ensayo C-II.

30 Como se ha analizado anteriormente, un reto particular cuando se desarrolla un recubrimiento de fármaco eluible para un dispositivo médico es conseguir un equilibrio entre tener una adhesión suficiente al dispositivo de manera que el recubrimiento no se pierda/dañe en tránsito, pero que también que tenga características de liberación adecuadas de manera que el fármaco se transfiera desde el recubrimiento al tejido diana (eluya), es decir, si la adhesión del recubrimiento es demasiado fuerte, el recubrimiento será duradero pero se liberará una cantidad insuficiente del fármaco y dará como resultado una eficacia subóptima. Por el contrario, un recubrimiento puede tener excelentes características de liberación, pero si el recubrimiento no tiene suficiente adhesión al dispositivo entonces una cantidad insuficiente de fármaco alcanzará el tejido diana, y la liberación no intencionada del fármaco en áreas distintas del tejido diana puede ser perjudicial para el paciente.

35 La segunda capa de recubrimiento en partículas de la presente invención proporciona un buen equilibrio de buena adhesión a un dispositivo médico implantable, minimizando de ese modo o incluso eliminando la pérdida de recubrimiento durante la manipulación del dispositivo, y características de liberación adecuadas de manera que el paclitaxel se administra de una manera efectiva y eficiente al tejido diana.

40 Los presentes inventores han descubierto que la naturaleza de la primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado (con la que está en contacto al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas) también afecta a las características de adherencia y liberación de la segunda capa de recubrimiento en partículas.

45 Como se muestra en las Figuras 3 y 4 (Ejemplo 21), los dispositivos de la invención tienen una capa de recubrimiento exterior lisa y uniforme que se mantiene incluso después de la manipulación. Esta capa de recubrimiento uniforme se ha atribuido al menos en parte a la humectabilidad de la heparina inmovilizada de la primera capa de recubrimiento (con la que está en contacto al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas), que se ilustra en la Figura 5 (Ejemplo 23).

50 Los perfiles de liberación de paclitaxel de los dispositivos de la invención se investigaron en el Ejemplo 10. La velocidad de liberación más alta se observó en el período inicial hasta el primer punto de tiempo (0,25 h) observándose

velocidades de liberación uniformes y sostenidas (más bajas) durante el período restante de observación (hasta 24 h). La esterilización no afectó significativamente el perfil de liberación, como se observa en el Ejemplo 11.

La durabilidad del *stent* recubierto preparado en el Ejemplo 2 se evaluó como se describe en el Ejemplo 6 comparando la masa del recubrimiento antes y después de la compactación y la expansión. Se encontró que el *stent* recubierto tenía un alto grado de durabilidad. La durabilidad de los injertos de *stents* recubiertos preparados de acuerdo con los Ejemplos 3, 3a, 3b y 3c se evaluó mediante un método diferente descrito en el Ejemplo 7, en donde el contenido de paclitaxel en el dispositivo se midió antes y después de la compactación y la expansión. También se encontró que los injertos de *stents* recubiertos tenían un alto grado de durabilidad.

En los presentes Ejemplos, la capa de paclitaxel-aditivo orgánico (segunda capa de recubrimiento en partículas) se aplica sobre la parte superior de una primera capa de recubrimiento compuesta por heparina inmovilizada sobre una superficie de poliamina. Como se ha analizado anteriormente, se sabe que el paclitaxel es inestable en presencia de funcionalidad amina, por lo tanto, el hecho de que el contenido de paclitaxel es esencialmente no degradado después del recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento y el almacenamiento y manipulación posteriores es sorprendente (véase, por ejemplo, el Ejemplo 7, que indica una buena retención de paclitaxel después de la manipulación).

En una realización, el dispositivo médico implantable es un *stent* y la segunda capa de recubrimiento en partículas tiene una adherencia adecuada de manera que menos del 40 % del paclitaxel (% en peso) se pierde durante la manipulación usando el Método de Ensayo H-I seguido del Método de Ensayo H-II, por ejemplo, menos del 30 %, menos del 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 % o menos del 5 %, según se determina usando el Método de Ensayo C-I o C-II.

En una realización, el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent* y la segunda capa de recubrimiento en partículas tiene una adherencia adecuada de manera que se pierde menos del 40 % del paclitaxel (% en peso) durante la manipulación usando el Método de Ensayo I-I seguido del Método de Ensayo I-II, por ejemplo, menos del 30 %, menos del 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 % o menos del 5 %, según se determina usando el Método de Ensayo C-I o C-II.

La durabilidad de la superficie recubierta de un injerto de *stent* de la invención se muestra además en las Figuras 3 y 4, que son imágenes SEM de la superficie de un injerto de *stent* preparado de acuerdo con el Ejemplo 3c, antes y después de la manipulación (Ejemplo 21).

Por tanto, los dispositivos médicos implantables de la presente invención son duraderos, al tiempo que tienen también características deseables de liberación de paclitaxel.

La topografía de la superficie del dispositivo médico que se recubre con la primera capa de revestimiento, o la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas puede mejorar adicionalmente las características de adhesión y liberación de la segunda capa de recubrimiento en partículas. Los presentes inventores han observado que, cuando la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas se utilizan para recubrir una superficie con una estructura porosa, tal como ePTFE, las características de adhesión y liberación son particularmente favorables. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que cuando una superficie con poros se recubre con la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas, la capa de paclitaxel-aditivo orgánico puede estar contenida dentro de los poros. Esto podría tener el efecto de estabilizar el paclitaxel durante el procesamiento del dispositivo, mejorando de este modo la durabilidad del recubrimiento, y permitiendo el uso de cargas más bajas de paclitaxel en el dispositivo que va a usarse. Como se muestra en el Ejemplo 7, se observó que un injerto de *stent* de la invención con una carga inicial más baja de paclitaxel perdía una cantidad más baja (% en peso) de paclitaxel después de la manipulación del dispositivo, en comparación con una carga más alta. Esto también podría tener el efecto de ralentizar la liberación de paclitaxel en el tejido diana una vez que se implanta el dispositivo médico, proporcionando de ese modo una liberación prolongada de paclitaxel desde el dispositivo hasta el tejido diana.

Por lo tanto, en realizaciones en las que la superficie del dispositivo que se está recubriendo es porosa, por ejemplo, la superficie está compuesta por ePTFE, o poliéster hilado, tejido o trenzado, la naturaleza humectable de la primera capa de recubrimiento de resto de heparina inmovilizado y la naturaleza porosa de la superficie podrían proporcionar un dispositivo médico implantable con características de adhesión y liberación particularmente favorables.

El dispositivo médico implantable de la invención, en particular la segunda capa de recubrimiento en partículas del dispositivo, tiene características de liberación de paclitaxel y transferencia de tejido adecuadas de manera que la concentración de fármaco medida en el tejido en el punto de tiempo de 24 h (medida según el Método de Ensayo A) es al menos 1 µg de fármaco por g de tejido (µg/g), por ejemplo, al menos 2,5 µg/g, al menos 5 µg/g, al menos 10 µg/g, al menos 50 µg/g o al menos 100 µg/g.

En una realización, el dispositivo médico implantable es un *stent*, y la segunda capa de recubrimiento en partículas del dispositivo tiene características de liberación de paclitaxel y transferencia de tejido adecuadas de manera que, usando el Método de Ensayo A, la concentración de fármaco medida en el tejido en el punto de tiempo de 24 h es al menos 1 µg de fármaco por g de tejido (µg/g), por ejemplo, al menos 2,5 µg/g, al menos 5 µg/g o al menos 10 µg/g.

- 5 En una realización, el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent*, y la segunda capa de recubrimiento en partículas del dispositivo tiene características de liberación de paclitaxel y transferencia de tejido adecuadas de manera que, usando el Método de Ensayo A, la concentración de fármaco medida en el tejido en el punto de tiempo de 24 h es al menos 1 µg de fármaco por g de tejido (µg/g), por ejemplo, al menos 10 µg/g, al menos 50 µg/g o al menos 100 µg/g.
- Las características de liberación de paclitaxel pueden potenciarse adicionalmente considerando la ubicación de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas sobre el dispositivo médico implantable.
- 10 Los dispositivos médicos implantables tienen adecuadamente una superficie externa y una superficie interna, una o ambas de las cuales pueden recubrirse con la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento en partículas.
- 15 Por ejemplo, los sustratos tubulares que incluyen, pero no se limitan a, vasos sanguíneos artificiales, injertos vasculares, *stents* e injertos de *stents* tienen una superficie interna (superficie/lado luminal), que puede recubrirse independientemente de la superficie externa (superficie/lado abluminal). Un dispositivo que comprende una superficie interna y una externa puede requerir únicamente que se recubra la superficie externa. Por el contrario, solo la superficie interna puede requerir un recubrimiento de la invención. Alternativamente, tanto las superficies internas como externas pueden requerir recubrimiento, pero con diferentes recubrimientos, o diferentes combinaciones de recubrimientos.
- 20 La cantidad o espesor de cada capa de recubrimiento puede variarse independientemente sobre la superficie del dispositivo médico. Cada capa de recubrimiento puede ser independientemente continua sobre toda la superficie del dispositivo o ser discontinua y cubrir solo una parte o partes separadas del dispositivo (por ejemplo, como se ilustra en la Figura 10).
- En una realización, tanto las superficies externas como internas del dispositivo están recubiertas con la primera capa de recubrimiento. En otra realización, sólo una parte de la superficie externa del dispositivo está recubierta con la segunda capa de recubrimiento en partículas.
- 25 En una realización, la primera capa de recubrimiento se aplica hasta en el 100 %, por ejemplo, hasta en el 99 %, 95 %, 90 %, 75 %, 50 % o 25 % del área superficial del dispositivo médico implantable.
- 30 En una realización, el dispositivo médico implantable es un dispositivo médico implantable tubular con un lado luminal y un lado abluminal. En esta realización, adecuadamente la primera capa de recubrimiento se aplica a una parte del lado luminal y a una parte del lado abluminal del dispositivo médico; y la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica solo a una parte del lado abluminal del dispositivo. Una "parte", tal como se hace referencia en la presente memoria, debe entenderse que significa "al menos una parte" de manera que puede recubrirse todo el lado.
- 35 En una realización, el dispositivo médico implantable es un dispositivo médico tubular y la primera capa de recubrimiento se aplica hasta en el 100 %, por ejemplo, hasta en el 99 %, el 95 %, el 90 %, el 75 %, el 50 % o el 25 % del lado luminal y hasta en el 100 %, por ejemplo, hasta en el 99 %, el 95 %, el 90 %, el 75 %, el 50 % o el 25 % del lado abluminal. Adecuadamente, el dispositivo médico tubular es un *stent* o injerto de *stent*.
- En una realización, la primera capa de recubrimiento se aplica a todo el lado luminal y el lado abluminal del dispositivo médico. En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica a todo el lado abluminal del dispositivo médico.
- 40 En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica hasta en el 100 %, por ejemplo, hasta en el 99 %, el 95 %, el 90 %, el 75 %, el 50 % o el 25 % del área superficial del dispositivo médico implantable.
- En una realización, el dispositivo médico implantable es un dispositivo médico implantable tubular en el que la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica hasta en el 100 %, por ejemplo, hasta en el 99 %, el 95 %, el 90 %, el 75 %, el 50 % o el 25 % del lado de superficie abluminal del dispositivo médico implantable.
- 45 En otra realización, el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent* y la primera capa de recubrimiento se aplica independientemente hasta en el 100 %, por ejemplo, hasta en el 99 %, el 95 %, el 90 %, el 75 %, el 50 % o el 25 % de los lados luminal y abluminal de un injerto de *stent*, en donde la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica hasta en el 95%, el 90 %, el 75 %, el 50 % o el 25 % del lado abluminal del miembro de injerto, en particular el miembro de injerto que cubre directamente, o está en contacto con, el miembro de *stent*.
- 50 En una realización, la primera capa de recubrimiento se aplica a toda el área de superficie (100 %) del dispositivo médico implantable, y luego se recubre completamente con la segunda capa de recubrimiento en partículas (es decir, la segunda capa de recubrimiento también se aplica al 100 % del área de la superficie del dispositivo médico, que se ha recubierto previamente con la primera capa de recubrimiento).
- En otra realización, el dispositivo médico implantable es un *stent* o injerto de *stent* y la primera capa de recubrimiento se aplica a los lados luminal y abluminal completos del dispositivo, y la segunda capa de recubrimiento en partículas

se aplica solo hasta en el 100 %, por ejemplo, hasta en el 99 %, el 95 %, el 90 %, el 75 %, el 50 % o el 25 % del lado abluminal del dispositivo. En esta realización, adecuadamente el dispositivo es un injerto de *stent*.

5 Se debe observar que en las realizaciones anteriores y las que siguen, el área superficial no tiene en cuenta consideraciones de porosidad de un dispositivo compuesto de un material poroso. Si la superficie del dispositivo es porosa, no se considera el efecto de la porosidad sobre el área superficial. Por ejemplo, el área superficial de un injerto vascular de ePTFE tubular cilíndrico (que está hecho de un material poroso) que comprende la superficie interior del injerto tubular se calcula como es para cualquier geometría cilíndrica como  $2\pi rL$ : donde  $r$  es el radio interior del injerto;  $L$  es la longitud axial; y  $\pi$  es el número pi.

10 En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sólo a una parte del lado abluminal del dispositivo médico implantable.

15 En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sólo a un extremo del lado abluminal del dispositivo médico implantable. Si el dispositivo tiene extremos proximal y distal designados, adecuadamente en esta realización la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sólo al extremo proximal del dispositivo médico implantable. El extremo proximal de un dispositivo puede ser designado considerando el flujo de sangre a través del dispositivo una vez que está implantado. Una vez implantado, la sangre fluye desde el extremo proximal al extremo distal del dispositivo.

20 Cuando el dispositivo médico implantable es un dispositivo médico tubular, tal como un *stent* o injerto de *stent*, en una realización la parte de la superficie abluminal hasta 1 a 20 mm desde un extremo (el extremo proximal si se designa) se recubre con la segunda capa de recubrimiento en partículas, por ejemplo, hasta 2 a 10 mm, por ejemplo, hasta 3 a 7 mm. Cuando el extremo del dispositivo no es uniforme, por ejemplo, ondeado, entonces esta distancia se mide desde el punto más exterior del extremo que se va a recubrir.

25 La aplicación de la segunda capa de recubrimiento en partículas sólo al extremo proximal del dispositivo médico implantable localiza la administración de paclitaxel al tejido vascular en el extremo proximal, pero también permite la migración del paclitaxel más "aguas abajo", es decir, a lo largo de la longitud del vaso entre los extremos proximal y distal del dispositivo. En tal realización, se podría observar una cierta cantidad de migración de paclitaxel "aguas arriba".

En una realización, la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica a ambos extremos del dispositivo médico implantable, en particular, a ambos extremos del lado abluminal del dispositivo médico implantable.

30 La Figura 9 ilustra un dispositivo médico implantable tubular con la primera capa de recubrimiento que cubre el lado luminal y el lado abluminal del dispositivo, y la segunda capa de recubrimiento en partículas que cubre ambos extremos del lado abluminal del dispositivo.

35 Cuando el dispositivo médico implantable es un dispositivo médico tubular, tal como un *stent* o injerto de *stent*, en una realización, la parte de las superficies abluminales hasta 1 a 20 mm desde cada extremo del dispositivo se recubre independientemente con la segunda capa de recubrimiento en partículas, por ejemplo, hasta 2 a 10 mm, por ejemplo, hasta 3 a 7 mm.

40 Un resto de heparina inmovilizado proporcionará un efecto biocompatible y antitrombótico cuando esté en contacto con sangre de mamífero, por ejemplo, cuando se utiliza para recubrir el lado luminal de un dispositivo médico implantable dentro de la vasculatura. Sorprendentemente, la primera capa de recubrimiento con un resto de heparina inmovilizado aún proporciona un efecto antitrombótico después del procesamiento del dispositivo médico, es decir, la bioactividad del resto de heparina se conserva durante los procesos de recubrimiento posteriores (aplicación de la segunda capa de recubrimiento en partículas) tal como se ilustra en el Ejemplo 14. Dada la naturaleza sensible de los restos de heparina, no se podría predecir que el dispositivo médico de la invención, en particular la primera capa de recubrimiento, retuviera la bioactividad del resto de heparina terapéuticamente útil después de la implantación.

45 La bioactividad del resto de heparina, en particular la bioactividad de la heparina, puede cuantificarse usando diversos medios, incluyendo midiendo la habilidad, o capacidad, del resto de heparina para unirse a una cantidad conocida de antitrombina III (ATIII) (tal como se describe en el Método de Ensayo K), o una cantidad conocida de cofactor II de heparina (HCII) (tal como se describe en el Método de Ensayo J).

50 En una realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a ATIII mayor de 1 pmol/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo K, antes de la implantación. En otra realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a ATIII de al menos 5 pmoles/cm<sup>2</sup>, tal como al menos 10 pmoles/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo K antes de la implantación.

55 En una realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a HCII mayor de 1 pmol/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo J, antes de la implantación. En otra realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a HCII de al menos 5 pmoles/cm<sup>2</sup>, tal como al menos 10 pmoles/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo J, antes de la implantación.

En una realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a ATIII mayor de 1 pmol/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo K, después de la elución del paclitaxel. En otra realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a ATIII de al menos 5 pmoles/cm<sup>2</sup>, tal como al menos 10 pmoles/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo K, después de la elución del paclitaxel.

5 En una realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a HCII mayor de 1 pmol/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo J, después de la elución del paclitaxel. En otra realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a HCII de al menos 5 pmoles/cm<sup>2</sup>, tal como al menos 10 pmoles/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo J, después de la elución del paclitaxel.

10 En una realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a ATIII mayor de 1 pmol/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo K, después de la eliminación de la segunda capa de recubrimiento en partículas según el Método de Ensayo C-II. En otra realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a ATIII de al menos 5 pmoles/cm<sup>2</sup>, tal como al menos 10 pmoles/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo K, después de la eliminación de la segunda capa de recubrimiento en partículas según el Método de Ensayo C-II.

15 En una realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a HCII mayor de 1 pmol/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo J, después de la eliminación de la segunda capa de recubrimiento en partículas según el Método de Ensayo C-II. En otra realización, el dispositivo médico implantable tiene una actividad de unión a HCII de al menos 5 pmoles/cm<sup>2</sup>, tal como al menos 10 pmoles/cm<sup>2</sup> de superficie según el Método de Ensayo J, después de la eliminación de la segunda capa de recubrimiento en partículas según el Método de Ensayo C-II.

20 La bioactividad del resto de heparina también puede demostrarse usando un método de activación por contacto con la sangre, tal como se describe en el Método de Ensayo B. Tal como se muestra en el Ejemplo 20, los injertos de *stents* de la invención tenían una conservación similar en comparación con un injerto de *stent* de referencia con una primera capa de recubrimiento de heparina inmovilizada, pero no una segunda capa de recubrimiento en partículas, indicando que la aplicación de la segunda capa de recubrimiento en partículas no afecta de manera adversa de una manera significativa a la tromborresistencia de la primera capa de recubrimiento, lo que es sorprendente dada la naturaleza sensible de la heparina.

25 Además, la aplicación de la segunda capa de recubrimiento en partículas no afecta a la cobertura uniforme de la primera capa de recubrimiento de heparina inmovilizada, como se ilustra en la Figura 5, que muestra la tinción de un injerto de *stent* de la invención (derecha) en comparación con un injerto de *stent* de referencia con solo una primera capa de recubrimiento (izquierda) (Ejemplo 22).

30 Por lo tanto, cuando se implanta en el tejido diana, el dispositivo médico de la presente invención es capaz de prevenir la coagulación o la formación de trombos.

Incluso cuando no está en contacto con la sangre, se espera que la primera capa de recubrimiento proporcione una superficie biocompatible, reduciendo los efectos no deseados asociados con la implantación del implante (que representa una superficie extraña) como se demuestra por Lappegard, K. T 2008, J. Biomed. Mater. Res. Vol 87, 129-135. Por tanto, tras la implantación y elución del paclitaxel (y el aditivo orgánico, es decir, la disipación de la segunda capa de recubrimiento en partículas), se espera que la superficie que permanece sea biocompatible, por ejemplo, como se demuestra usando el Método de Ensayo O.

35 Por tanto, tal como se ilustra en los Ejemplos 14 y 19, un dispositivo médico implantable de la presente invención presenta actividad dual - el paclitaxel eluible en la segunda capa de recubrimiento en partículas proporciona un efecto terapéutico, típicamente un efecto anti-reestenosis, mientras que la primera capa de recubrimiento que comprende heparina inmovilizada presenta un efecto antitrombótico. La primera capa de recubrimiento proporciona además al dispositivo médico implantable una superficie biocompatible.

40 Como se muestra en el Ejemplo 8, el dispositivo médico implantable de la presente invención es estable frente a la esterilización. En particular, el paclitaxel, cuando se formula en la segunda capa de recubrimiento en partículas sobrevive a un proceso de esterilización esencialmente intacto.

45 Los procesos de esterilización adecuados incluyen, pero no se limitan a, esterilización usando óxido de etileno, peróxido de hidrógeno en vapor, peróxido de hidrógeno en fase de plasma, calor seco, esterilización con vapor en autoclave, esterilización con dióxido de cloro, esterilización con rayos gamma o esterilización con haz de electrones. En una realización, el paclitaxel está esencialmente intacto después de la esterilización con óxido de etileno, esterilización con peróxido de hidrógeno en vapor, esterilización con peróxido de hidrógeno en fase de plasma o esterilización con haz de electrones. En una realización, el agente terapéutico es estable a la esterilización con óxido de etileno, esterilización con peróxido de hidrógeno en vapor, esterilización con peróxido de hidrógeno en fase de plasma o esterilización con haz de electrones (o, de hecho, múltiples métodos de esterilización). El método de esterilización se seleccionará típicamente en base a la composición del material del dispositivo médico y los componentes del recubrimiento, por ejemplo, ePFTE, se degradarán por radiación gamma. La esterilización usando óxido de etileno es la técnica de esterilización más comúnmente utilizada, probada y fácilmente disponible para dispositivos médicos implantables tales como *stents* e injertos de *stents*. Por tanto, en una realización, el paclitaxel

está esencialmente intacto después de la esterilización usando óxido de etileno. En otra realización, el paclitaxel es estable a la esterilización con óxido de etileno.

El paclitaxel se define como esencialmente intacto después de la esterilización, o se considera que es estable a la esterilización, si exhibe no más del 20 % de degradación después de la esterilización sin envejecimiento, por ejemplo, no más del 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de degradación (en peso). Se considera que el paclitaxel se degrada si se altera químicamente después de la esterilización. Por el contrario, el paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas se define como esencialmente intacto después de la esterilización, o se considera que es estable a la esterilización, si el recubrimiento retiene al menos el 80 % del contenido químico de paclitaxel después de la esterilización, por ejemplo, al menos el 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o sustancialmente todo el contenido químico de paclitaxel (es decir, peso) después de la esterilización.

La cantidad de paclitaxel intacto en el recubrimiento después de la esterilización puede determinarse usando técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) tales como cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC), por ejemplo, usando el método de UPLC descrito en la sección de métodos de Evaluación, y/o mediante espectrometría de masas. Se proporcionan métodos específicos para cuantificar paclitaxel en un recubrimiento en los Métodos de Ensayo C-I y C-II.

Los métodos de evaluación específicos "Método de Ensayo D", "Método de Ensayo E", "Método de Ensayo F" y "Método de Ensayo G" se proporcionan en la sección de Métodos de Ensayo para evaluar la estabilidad a la esterilización usando óxido de etileno, haz de electrones, peróxido de hidrógeno en vapor y peróxido de hidrógeno en plasma, respectivamente.

En una realización, al menos el 80 %, tal como al menos el 85 %, 90 % o 95 % del contenido químico de paclitaxel (determinado usando el Método de Ensayo C-II) se retiene después de la esterilización usando el Método de Ensayo D.

En un aspecto de la invención se proporciona un dispositivo médico implantable como se describe en la presente memoria que se ha esterilizado, por ejemplo, esterilizado con óxido de etileno.

Como se muestra en el Ejemplo 8, después de la esterilización usando óxido de etileno de acuerdo con el Método de Ensayo D, esencialmente no se observó degradación de paclitaxel para un injerto de *stent* de la invención recubierto de acuerdo con los Ejemplos 3a, 3b y 3c. Cuando los injertos de *stents* se sometieron a manipulación seguida de esterilización, cualquier pérdida de actividad de paclitaxel se atribuyó a la etapa de manipulación, como se describe en el Ejemplo 9. Los Ejemplos 10 y 11 que comparan los perfiles de liberación de paclitaxel de los injertos de *stents* de la invención también muestran que los injertos de *stents* no se ven afectados por la esterilización con óxido de etileno.

### Métodos terapéuticos

Los dispositivos médicos implantables como se han descrito anteriormente en la presente memoria son para su uso en terapia médica.

En un aspecto de la invención se proporciona un dispositivo médico implantable como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para su uso en el tratamiento de tejido en el cuerpo humano o animal. El tejido a tratar incluye cualquier cavidad corporal, espacio o conducto(s) de órganos huecos tales como vasos sanguíneos, el tracto urinario, el tracto intestinal, la cavidad nasal, la vaina neural, regiones intervertebrales, cavidades óseas, esófago, espacios intrauterinos, conductos pancreáticos y biliares, recto y aquellos espacios corporales previamente intervenidos que tienen injertos vasculares implantados, *stents* vasculares, prótesis u otro tipo de implantes médicos.

El dispositivo médico implantable como se describe en la presente memoria puede ser para su uso en la eliminación de obstrucciones tales como embolias y trombos de los vasos sanguíneos, como un dispositivo de dilatación para restablecer la permeabilidad a un paso corporal ocluido, como un dispositivo de oclusión para suministrar selectivamente un medio para obstruir o llenar un paso o espacio, y como un mecanismo de centrado para instrumentos transluminales como catéteres.

En un aspecto de la invención se proporciona un dispositivo médico implantable como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para su uso en la prevención o el tratamiento de estenosis o reestenosis en un vaso sanguíneo del cuerpo humano. En otro aspecto de la invención se proporciona un dispositivo médico implantable como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para su uso en la prevención o el tratamiento de estenosis o reestenosis en un vaso sanguíneo del cuerpo humano, en el que han fracasado construcciones de elución colocadas previamente. En otra realización, un dispositivo médico implantable como se ha descrito anteriormente en la presente memoria puede usarse para establecer o mantener sitios de acceso arteriovenoso, por ejemplo, los usados durante la diálisis renal. En una realización adicional, se puede usar un injerto vascular o un injerto de *stent* para redirigir el flujo alrededor de un área de bloqueo o estrechamiento de un vaso. En otra realización, se puede desplegar un injerto de *stent* para restablecer la permeabilidad a un área de un vaso enfermo o para excluir un aneurisma. En otra realización más, puede desplegarse un dispositivo de *stent* para reforzar un vaso enfermo después de angioplastia.

En una realización, dicho dispositivo médico implantable como se ha descrito anteriormente en la presente memoria puede usarse para angioplastia transluminal percutánea (PTA) en pacientes con enfermedad obstructiva de las arterias periféricas.

5 Se divulga un método para la prevención o tratamiento de estenosis o reestenosis que comprende implantar en dicho vaso sanguíneo en el cuerpo humano un dispositivo médico como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

10 La segunda capa de recubrimiento en partículas del dispositivo médico implantable comprende una única carga de paclitaxel. La dosis de paclitaxel administrada dependerá de muchos factores incluyendo el tamaño del área recubierta, la duración del tiempo que el dispositivo está en contacto con el tejido diana y la cantidad de paclitaxel en el recubrimiento. Adecuadamente, el dispositivo médico tiene una segunda capa de recubrimiento en partículas que contiene un promedio de 0,1-10  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de paclitaxel, tal como 0,2-8  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 0,5-5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  o 1-4  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , por ejemplo, 0,5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 2  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  o 4  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de paclitaxel. El área superficial recubierta aparente no tiene en cuenta consideraciones de porosidad de un material de sustrato poroso. Si el material de sustrato es poroso, el efecto de la porosidad sobre el área superficial no se considera para estos cálculos. Por ejemplo, el área superficial aparente de un injerto vascular de ePTFE tubular cilíndrico (que está hecho de un material poroso) con una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende la superficie interna del injerto tubular se calcula como es para cualquier geometría cilíndrica como  $2\pi rL$ : donde  $r$  es el radio interno del injerto;  $L$  es la longitud axial; y  $\pi$  es el número pi. Es importante observar que la naturaleza porosa del ePTFE y materiales porosos similares tales como poliéster hilado, tejido o trenzado, y su efecto sobre el área superficial no se tiene en cuenta en la presente memoria. Por consiguiente, se toma que los materiales de sustrato tanto porosos como no porosos que se cortan en cuadrados para análisis tienen un área superficial de la longitud multiplicada por la anchura.

15 El dispositivo médico implantable de la invención contendrá típicamente 0,025-300 mg de paclitaxel en total, por ejemplo, 0,025-250 mg, 0,05-200 mg, 0,05-150 mg, 0,05-100 mg, 0,1-90 mg, 0,1-80 mg, 0,1-70 mg, 0,1-60 mg, 0,1-50 mg, 0,1-40 mg, 0,1-30 mg, 0,2-20 mg, 0,2-10 mg o 0,2-5 mg, por ejemplo, 0,1-300 mg de paclitaxel en total, por ejemplo, 0,1-250 mg, 0,1-200 mg, 0,1-150 mg, 0,1-100 mg, 0,1-90 mg, 0,1-80 mg, 0,1-70 mg, 0,1-60 mg, 0,1-50 mg, 0,1-40 mg, 0,1-30 mg, 0,2-20 mg, 0,2-10 mg o 0,2-5 mg.

20 En una realización, el dispositivo médico recubierto es un *stent* y la capa de recubrimiento contiene 10 mg de paclitaxel en total. En una realización, el dispositivo médico recubierto es un injerto de *stent* y la capa de recubrimiento contiene 10 mg de paclitaxel en total. En una realización, el dispositivo médico recubierto es un injerto de *stent* y la capa de recubrimiento contiene 25 mg de paclitaxel en total.

25 En una realización, al menos el 80 % (en peso) del paclitaxel cargado inicialmente en el dispositivo médico de la invención eluye del dispositivo, 28 días después de la implantación. En otra realización, al menos el 50 % (en peso) del paclitaxel cargado inicialmente en el dispositivo médico de la invención eluye del dispositivo, 24 horas después de la implantación.

### 35 Realizaciones adicionales de la invención

Un dispositivo médico implantable con una superficie que tiene un recubrimiento que comprende:

una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado y

una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico,

35 en donde la primera capa de recubrimiento se aplica a una parte del lado luminal y a una parte del lado abluminal del dispositivo médico; y

en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

Un *stent* o injerto de *stent* que tiene un recubrimiento que comprende:

una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y

40 una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico;

en donde la primera capa de recubrimiento se aplica a una parte del lado luminal y a una parte del lado abluminal del *stent* o injerto de *stent*; y la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sólo a una parte del lado abluminal del *stent* o injerto de *stent*, y

50 en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

Un *stent* o injerto de *stent* que tiene un recubrimiento que comprende:

una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y

una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico;

en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento; y

- 5 en donde el aditivo orgánico se selecciona independientemente de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, sacarina, ácido ascórbico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido adípico, ácido glutárico, teofilina y sacarina sódica.

Un *stent* o injerto de *stent* que tiene un recubrimiento que comprende:

- 10 una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y

una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico seleccionado de cafeína y ácido succínico;

en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

- 15 Un dispositivo médico implantable que tiene un recubrimiento que comprende:

una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y

una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico seleccionado de cafeína y ácido succínico, en donde la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sobre la parte superior de al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

- 20 Un *stent* o injerto de *stent* que tiene un recubrimiento que comprende:

una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y

una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico seleccionado de cafeína y ácido succínico, en donde la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sobre la parte superior de al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

- 25 Un *stent* o injerto de *stent* que tiene un recubrimiento que comprende:

una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y

una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico;

- 30 en donde la primera capa de recubrimiento se aplica a todo el lado luminal y a todo el lado abluminal del *stent* o injerto de *stent*; y la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sólo a una parte del lado abluminal del *stent* o injerto de *stent*; y

en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

Un proceso para preparar un dispositivo médico implantable recubierto que comprende las etapas de:

- i) a) tratar el dispositivo médico para proporcionar una capa de recubrimiento de polímero; y después
- 35 b) hacer reaccionar dicha capa de polímero con un resto de heparina para inmovilizar el resto de heparina en la capa de recubrimiento de polímero; y, además
- ii) A) disolver el paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en un disolvente para formar una solución; y después
- B) aplicar la solución al dispositivo médico implantable; y después
- C) evaporar el disolvente.

- 40 en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

Un proceso para preparar un dispositivo médico implantable recubierto que comprende las etapas de:

- i) a) tratar el dispositivo médico para proporcionar una capa de recubrimiento de polímero; y después

b) hacer reaccionar dicha capa de polímero con un resto de heparina para inmovilizar el resto de heparina en la capa de recubrimiento de polímero; y, además

- ii) A) disolver el paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en un disolvente para formar una solución; y después  
 B) aplicar la solución al menos a una parte del dispositivo médico implantable cubierto en la etapa (i); y después  
 5 C) evaporar el disolvente.

### Ventajas

Se espera que los dispositivos médicos implantados según la presente invención tengan, al menos en algunas realizaciones, uno o más de los siguientes méritos o ventajas:

- 10 • buena adherencia del recubrimiento (en particular la segunda capa de recubrimiento en partículas) de manera que la pérdida de paclitaxel tras la compactación y la restricción, por ejemplo, tal como se mide usando el Método de Ensayo H-I o el Método de Ensayo I-I es mínima, permitiendo de ese modo que se utilice una dosificación de paclitaxel inferior;
- 15 • buena adherencia del recubrimiento (en particular la segunda capa de recubrimiento en partículas) de manera que la pérdida de paclitaxel es mínima durante el despliegue, por ejemplo, tal como se mide usando el Método de Ensayo H-II o el Método de Ensayo I-II, permitiendo de ese modo que se utilice una dosificación de paclitaxel inferior;
- buena durabilidad del recubrimiento (como se indica por buena adherencia del recubrimiento);
- 20 • se espera que la segunda capa de recubrimiento en partículas exhiba una adhesión mejorada cuando se utiliza para recubrir una capa de resto de heparina inmovilizado (primera capa de recubrimiento) en comparación con una segunda capa de recubrimiento en partículas que se utiliza para recubrir una capa de recubrimiento que no contiene resto de heparina inmovilizado, por ejemplo una capa de recubrimiento de sólo polímero, tal como una capa de recubrimiento de poliamina, o un dispositivo sin capa de recubrimiento, o un dispositivo que se acaba de lavar;
- 25 • la primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado actúa como una superficie "humedecida" o "humectada" (es decir, proporciona una superficie que tiene una resistencia menor a la transferencia de fluidos), que, cuando la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sobre la parte superior de la primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado, proporciona una capa de recubrimiento resultante que es lisa e uniforme;
- 30 • una superficie recubierta lisa y uniforme, incluso después de la manipulación (por ejemplo, como se determina usando técnicas de visualización SEM);
- características de liberación de paclitaxel adecuadas, en particular transferencia y distribución uniforme de paclitaxel a tejido tras el contacto con el tejido diana, por ejemplo, como se mide en el Método de Ensayo A;
- - liberación sostenida del paclitaxel en el tejido diana, una vez implantado el dispositivo médico;
- 35 • buena estabilidad del recubrimiento a la esterilización (en particular la segunda capa de recubrimiento en partículas, más particularmente el paclitaxel en la misma), por ejemplo, como se mide usando el Método de Ensayo D (esterilización con óxido de etileno), el Método de Ensayo E (esterilización con haz de electrones), el Método de Ensayo F (esterilización con vapor de peróxido de hidrógeno) o el Método de Ensayo G (esterilización con plasma de peróxido de hidrógeno);
- 40 • buena actividad antitrombótica después de la implantación, que se mantiene después de la liberación de la segunda capa de recubrimiento en partículas; (por ejemplo, siguiendo el Método de Ensayo J o el Método de Ensayo K);
- degradación y/o disipación completa eventual de la segunda capa de recubrimiento en partículas después de la implantación;
- cargas (dosis) iniciales relativamente bajas de paclitaxel en el dispositivo médico implantable;
- 45 • buena biocompatibilidad, incluso después de la degradación y/o disipación de la segunda capa de recubrimiento en partículas, por ejemplo, como se evidencia por la capacidad de reducir la inflamación (por ejemplo, según el Método de Ensayo O).

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra 'comprenden', y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

## 5 Definiciones y abreviaturas

	DSC	calorimetría diferencial de barrido
	ePTFE	politetrafluoroetileno expandido
	h	hora
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
10	ND	no determinado
	N/T	no ensayado
	PABA	ácido p-aminobenzoico
	PEG	polietilenglicol
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
15	PLGA	ácido poli(láctico-co-glicólico)
	PVP	polivinilpirrolidona
	SEM	microscopía electrónica de barrido
	UPLC	cromatografía líquida de ultra-resolución
	PTX	paclitaxel

## 20 Ejemplos

### Procedimientos generales

#### Productos químicos

El paclitaxel cristalino anhidro se adquirió en Indena. El dihidrato de paclitaxel puede adquirirse en Sigma-Aldrich. El Azul Patente V se adquirió en Fluka. La cafeína anhidra USP 98,5-101,0 % se adquirió en Spectrum Chemicals MFG. CORP. El reactivo ACS de ácido succínico,  $\geq 99,0$  % se adquirió en Sigma-Aldrich.

#### Disolvente

La acetona ("seca" con  $< 0,5$  % de agua) se adquirió en Sigma. El agua se desionizó antes de su uso.

#### Materiales

Los injertos de *stents* con un recubrimiento de heparina inmovilizada con dimensiones de 5 mm de diámetro y 25 mm de longitud, y 6 mm de diámetro y 25 mm de longitud se obtuvieron de W.L. Gore and Associates Inc. Los injertos de *stents* sin un recubrimiento de heparina inmovilizada con dimensiones de 5 mm de diámetro y 25 mm de longitud se obtuvieron de W.L. Gore and Associates Inc. Las arterias carótidas porcinas se obtuvieron de Lovsta Kött AB (Uppsala, Suecia).

### Métodos de evaluación

El parámetro que se evalúa por cada método se proporciona entre paréntesis.

#### Análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) (determinación de endotermia de fusión máxima)

Se añade una muestra sólida a una bandeja de DSC. Se pesa la masa de la muestra, y se sella la cubeta con tapas de orificio. La muestra se examina usando DSC (modelo #Q2000, TA Instruments), equilibrando a 25 °C, aumentando en rampa 10 °C/min hasta 100 °C, permaneciendo a 100 °C durante 20 min (para eliminar cualquier traza de disolvente, en particular acetona o acetona:agua), aumentando en rampa 10 °C/min hasta 225 °C.

Análisis de Cromatografía Líquida de Ultra-rendimiento (UPLC) (concentración de paclitaxel)

El análisis por UPLC se lleva a cabo usando un instrumento Waters (modelo #ACQUITY clase H). La identificación de paclitaxel se determina por el tiempo de retención de paclitaxel. La concentración de paclitaxel es directamente proporcional al área de pico integrada, que se determinó mediante estandarización externa. Las muestras se disuelven en un diluyente de muestra o se sumergen en un disolvente de extracción y se sonicán durante 15 minutos. Los estándares de paclitaxel se preparan mediante dilución en serie de paclitaxel puro disuelto en el diluyente de muestra. Todas las muestras y estándares están protegidos de la luz durante la preparación. Los parámetros de cromatografía de UPLC son: columna de fenilo (1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm); fase móvil agua:acetonitrilo; caudal 0,7 ml/min; tiempo de ejecución 12 min; volumen de inyección 3  $\mu\text{l}$ ; disolvente de purga acetonitrilo:agua (5:95 v/v); disolvente de lavado isopropanol; temperatura de la columna 35 °C; longitud de onda del detector de UV 227,0  $\pm$  1,2 nm; velocidad de la muestra 20 puntos/s.

Microscopía electrónica de barrido con espectroscopía de rayos X de dispersión de energía (cobertura y uniformidad del recubrimiento)

Las imágenes SEM de los dispositivos recubiertos de la invención se capturan usando un SEM de sobremesa Hitachi TM3000.

Espectroscopia fotoelectrónica de rayos X con perfilado de profundidad (XPS) (espesor del recubrimiento)

La espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS o ESCA) es la técnica de caracterización superficial más ampliamente usada que proporciona un análisis químico no destructivo de materiales sólidos. Las muestras se irradian con rayos X monoenergéticos que provocan que se emitan fotoelectrones desde los 1-10 nm superiores de la superficie de la muestra. Un analizador de energía electrónica determina la energía de unión de los fotoelectrones. Es posible el análisis cualitativo y cuantitativo de todos los elementos excepto hidrógeno y helio, en límites de detección de ~ 0,1 - 0,2 por ciento atómico. Los tamaños de las manchas de análisis varían de 10  $\mu\text{m}$  a 1,4 mm. También es posible generar imágenes de superficie de características usando mapeo de estado elemental y químico. El perfilado de profundidad es posible usando mediciones dependientes del ángulo para obtener análisis no destructivos dentro de los 10 nm superiores de una superficie, o a lo largo de la profundidad del recubrimiento usando análisis destructivo tal como grabado iónico.

**Métodos de ensayo**Método de ensayo A – Ensayo *in vitro* de transferencia y captación tisular de paclitaxel

Los dispositivos médicos implantables recubiertos, tales como *stents* o injertos de *stents*, se examinan para determinar su capacidad para transferir paclitaxel desde la superficie del injerto de *stent* a un tejido vascular en un modelo *in vitro* como se describe esencialmente por Liao (D. Liao et al., Biochem Biophys Res Commun, 372(4): 668-673, 2008. "Vascular smooth cell proliferation in perfusion culture of porcine carotid arteries"). Un procedimiento que puede usarse cuando el dispositivo médico implantable es un *stent* o un injerto de *stent* es como sigue. El *stent* o injerto de *stent* recubierto se compacta diametralmente de acuerdo con el Método de Ensayo H-I o I-I, respectivamente. Los *stents* o injertos de *stents* compactados se insertan en el extremo proximal del vaso porcino hasta el centro del vaso, y se despliegan hasta su estado expandido de acuerdo con el Método de Ensayo H-II o I-II, respectivamente. Un accesorio Luer está unido al extremo proximal y a los extremos distales del vaso con hilo de cera. El tubo se conectó a los accesorios proximal y distal, y el vaso se lavó abundantemente con PBS a 60 ml/min durante 24 h a 37 °C. Se retiró el *stent* o injerto de *stent*, y se analizó el contenido de paclitaxel en el vaso usando la técnica de UPLC descrita en Métodos de Evaluación.

Método de Ensayo B - Evaluación del contacto con la sangre (*pérdida de plaquetas*)

La evaluación del contacto con la sangre se realiza en un dispositivo implantable de la invención, en particular en el dispositivo implantable recubierto tanto con la primera como con la segunda capa, para evaluar sus propiedades tromborresistentes. Un procedimiento que puede usarse cuando el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent* es el siguiente. En primer lugar, el injerto de *stent* se lava con solución salina 0,15 M durante 15 min para asegurar la humectación completa. El injerto de *stent* humedecido se coloca en un tubo de PVC heparinizado que contiene sangre completa y se deja girar en un bucle de circulación a 20 rpm (véase Ekdahl K. N., Advances in Experimental Medicine and Biology, 2013, 735, 257-270 para un procedimiento representativo). Las plaquetas de sangre fresca y de la sangre recogida de los tubos se cuentan en un contador celular para medir la pérdida de plaquetas. Una gran pérdida de plaquetas indica un mal rendimiento tromborresistente del dispositivo, en particular de la primera capa de recubrimiento. A la inversa, una pérdida mínima de plaquetas indica un dispositivo tromborresistente, en particular con una primera capa de recubrimiento tromborresistente.

El control negativo es un bucle vacío de PVC heparinizado sin ningún dispositivo. Esto representa un control tromboresistente para el que la sangre incubada debe demostrar sólo una pérdida mínima de plaquetas. El control positivo es un bucle vacío de PVC no heparinizado sin ningún dispositivo. Esto representa un control trombogénico para el que se debe observar una gran pérdida de plaquetas. Los controles se incluyen para asegurar la calidad del experimento y la sangre.

Métodos de Ensayo C - Determinación del contenido de paclitaxel de la segunda capa de recubrimiento en partículas después de la manipulación

5 Estos ensayos permiten determinar la cantidad de paclitaxel sobre el dispositivo recubierto (en particular en la segunda capa de recubrimiento en partículas). Comparando la cantidad de paclitaxel en el dispositivo antes y después de la manipulación del dispositivo, se puede valorar la durabilidad del recubrimiento, en particular de la segunda capa de recubrimiento en partículas.

Método de Ensayo C-I - peso

10 El dispositivo recubierto se pesa antes y después de la manipulación (por ejemplo, manipulación según los Métodos de Ensayo H o I). Por lo tanto, se puede determinar el peso de la segunda capa de recubrimiento en partículas perdido durante la manipulación. En los casos en los que se conoce la composición de recubrimiento antes de la manipulación (por ejemplo, en donde la segunda capa de recubrimiento en partículas consiste en paclitaxel y un único aditivo orgánico, y se conoce la cantidad (y el peso molecular) de cada uno presente en el recubrimiento), entonces puede calcularse el peso de paclitaxel perdido, como también el % de paclitaxel perdido, y el % de paclitaxel restante en el dispositivo.

Método de ensayo C-II - extracción

15 El dispositivo se manipula (por ejemplo, según los Métodos de Ensayo H o I) y entonces el paclitaxel que queda en el dispositivo (en la segunda capa de recubrimiento en partículas) tras la manipulación se extrae sumergiendo el dispositivo en metanol acidificado (ácido acético al 0,2 % en v en 5 ml de metanol) durante 15 minutos. La solución de metanol que contiene paclitaxel se evalúa usando técnicas de UPLC (como se describe en Métodos de Evaluación) para determinar el contenido de paclitaxel. Esto puede compararse con la carga conocida de paclitaxel en el dispositivo antes de la manipulación, y puede calcularse el % de paclitaxel perdido, y el % de paclitaxel restante en el dispositivo. Este método también puede usarse (sin la etapa de manipulación) para determinar si el paclitaxel en la segunda capa de recubrimiento en partículas se considera "eluíble".

Método de Ensayo D - Estabilidad frente a óxido de etileno

25 El dispositivo médico implantado de la invención se coloca en una bolsa de polietileno transpirable (por ejemplo, una bolsa Tyvek) y se somete al menos a 12 horas de acondicionamiento previo a 50 °C y 60 % de humedad relativa seguido de 2 horas de exposición de óxido de etileno a una presión de 366 mBar y 50 °C. La cámara se desgasifica a continuación a 50 °C durante al menos 10 horas. La esterilización por óxido de etileno se puede realizar en Synergy Health Ireland Ltd.

30 Después de la esterilización, se valora el contenido de paclitaxel en el dispositivo (a través de la extracción del dispositivo, es decir, la inmersión de todo el dispositivo en un disolvente de extracción) usando cuantificación por UPLC como se describe en la sección de métodos de evaluación. Para cada dispositivo, el porcentaje de recuperación de paclitaxel después de la esterilización se calcula normalizando la cantidad de paclitaxel extraída por la cantidad teórica de paclitaxel cargada en el dispositivo antes de la esterilización.

Método de Ensayo E - Estabilidad frente a la esterilización por haz de electrones

35 Otro método para esterilizar un dispositivo médico implantable de la invención es la esterilización por haz de electrones. El dispositivo se coloca en una bolsa de polietileno transpirable (por ejemplo, una bolsa Tyvek) y se irradia a una dosificación de 15 a 40 kGray en condiciones ambientales, usando proveedores de esterilización comerciales, tales como Sterigenics International, Inc. (Deerfield, Illinois). Después de la esterilización por haz de electrones, el contenido de paclitaxel en el dispositivo se valora como se describe para el Método de Ensayo C-II.

Método de Ensayo F - Estabilidad frente a la esterilización con vapor de peróxido de hidrógeno

40 Otro método para esterilizar un dispositivo médico implantable de la invención es la esterilización con vapor de peróxido de hidrógeno. El dispositivo se coloca en una bolsa de polietileno transpirable (por ejemplo, una bolsa Tyvek) y se expone a vapor de peróxido de hidrógeno usando una cámara de esterilización disponible comercialmente, tal como el sistema VHP-MD880 (Steris Corp., Mentor, Ohio) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. Después de la esterilización con vapor de peróxido de hidrógeno, el contenido de paclitaxel en el dispositivo se valora como se describe para el Método de Ensayo C-II.

Método de Ensayo G - Estabilidad a la esterilización con plasma de peróxido de hidrógeno

50 Otro método para esterilizar un dispositivo médico implantable de la invención es la esterilización con plasma de peróxido de hidrógeno. El dispositivo médico implantable se coloca en una bolsa de polietileno transpirable (por ejemplo, una bolsa Tyvek) y se expone a plasma de peróxido de hidrógeno usando una cámara de esterilización disponible comercialmente, tal como el sistema Sterrad 100NX (Advanced Sterilization Products, Irvine, California) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. Después de la esterilización con plasma de peróxido de hidrógeno, el contenido de paclitaxel en el dispositivo se valora como se describe para el Método de Ensayo C-II.

Métodos de Ensayo H-I, H-II, I-I e I-II manipulación de *stents* e injertos de *stents*

El impacto de la manipulación en un *stent* o injerto de *stent* (por ejemplo, durante el procesamiento de fabricación típico y luego la implantación) se puede valorar comparando, por ejemplo, el peso de todo el *stent* o injerto de *stent* antes y después de la manipulación, o la cantidad de paclitaxel en el *stent* o injerto de *stent* antes y después de la manipulación (usando el Método de Ensayo C-I o C-II). Los *stents* se manipulan de acuerdo con el Método de Ensayo H-I, o el Método de Ensayo H-I seguido del Método de Ensayo H-II, y los injertos de *stents* se manipulan de acuerdo con el Método de Ensayo I-I, o el Método de Ensayo I-I seguido del Método de Ensayo I-II.

*Método de Ensayo H-I - Compactación y constricción de stents*

Los *stents* se compactan diametralmente hasta un diámetro exterior de 3,36 mm utilizando medios conocidos por los expertos en la técnica de *stents* e injertos de *stents* autoexpandibles. Una vez compactados de acuerdo con el Método de Ensayo H-II, los *stents* son restringidos en el estado compactado dentro de un tubo de restricción con un diámetro interior de 3,6 mm.

*Método de Ensayo H-II - Despliegue de stents*

Los *stents* se despliegan desde el tubo de contención con el uso de una varilla de presión. Cuando el *stent* es empujado fuera del tubo de contención, el *stent* ejerce un efecto de cizalla contra la superficie interior del tubo de contención

*Método de Ensayo I-I - Compactación y constricción de injertos de stents*

Los injertos de *stents* se compactan diametralmente hasta un diámetro exterior de 3,0 mm usando medios conocidos por los expertos en la técnica de injertos de *stents* autoexpandibles. Una vez compactados de acuerdo con el Método de Ensayo I-I, los injertos de *stents* se constriñen en el estado compactado dentro de un tubo de constricción con un diámetro interior de 3,0 mm.

*Método de ensayo I-II - Despliegue de injertos de stents*

Los injertos de *stents* se despliegan tirando de ellos usando hilos de cera unidos. Cuando se extrae el *stent* del tubo de constricción, el *stent* ejerce un efecto de cizalla contra los bordes afilados en la salida.

Método de Ensayo J - Evaluación de la bioactividad del resto de heparina a través de la actividad de unión a HCII (función de heparina cuantitativa)

La bioactividad de la heparina de un dispositivo, en particular la primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado, puede medirse según WO2009/064372 (Gore Enterprise Holdings, Inc.) midiendo la habilidad, o capacidad, del resto de heparina para unirse a una cantidad conocida de cofactor II de heparina (HCII), usando un ensayo como se describe por Larsen M.L., et al., en "Assay of plasma heparin using thrombin and the chromogenic substrate H-D-Phe-Pip-Arg-pNA (S-2238)". *Thromb Res* 13:285-288 (1978) y Pasche B., et al., en "A binding of antithrombin to immobilized heparin under varying flow conditions". *Artif. Organs* 1991; 15:281 -491). Los resultados se expresan como picomoles de cofactor II de heparina (HCII) unidos por centímetro cuadrado aparente de superficie del dispositivo (pmoles de HCII/cm<sup>2</sup> de superficie del dispositivo). El área aparente de la superficie del dispositivo no tiene en cuenta múltiples superficies cubiertas ni consideraciones de porosidad de un dispositivo compuesto de un material poroso. Si la superficie del dispositivo es porosa, el efecto de la porosidad sobre el área superficial no se considera para estos cálculos. Por ejemplo, el área superficial aparente de un injerto vascular de ePTFE tubular cilíndrico (que está hecho de un material poroso) con heparina inmovilizada sobre el material de sustrato que comprende la superficie interna del injerto tubular se calcula como es para cualquier geometría cilíndrica como  $2\pi rL$ : donde  $r$  es el radio interno del injerto;  $L$  es la longitud axial; y  $\pi$  es el número pi.

Método de Ensayo K - Evaluación de la bioactividad del resto de heparina a través de la actividad de unión a ATIII (función de heparina cuantitativa)

La bioactividad de la heparina de un dispositivo, en particular la primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado, se mide como la capacidad de la heparina unida a la superficie para unirse a antitrombina III (ATIII) como se describe por Pasche et al. en "A binding of antithrombin to immobilized heparin under varying flow conditions" (*Artif. Organs* 1991; 15:281 -491) y Larsen M.L., et al. en "Assay of plasma heparin using thrombin and the chromogenic substrate H-D-Phe-Pip-Arg-pNA" (S-2238) (*Thromb. Res.* 1978; 13: 285-288). Las muestras lavadas se incuban con un exceso de antitrombina en solución para saturar todos los sitios de unión a antitrombina disponibles de la superficie de heparina. La antitrombina adsorbida no específicamente se elimina por lavado usando una solución salina. Posteriormente, la antitrombina unida específicamente a la heparina unida a la superficie se libera incubando con una solución de heparina a alta concentración. Finalmente, la antitrombina liberada de la superficie de la heparina se mide en un ensayo de inhibición de trombina, basado en un sustrato cromogénico de trombina. Los resultados se expresan como picomoles de antitrombina III (ATIII) unida por centímetro cuadrado aparente de dispositivo (pmoles de ATIII/cm<sup>2</sup> de superficie del dispositivo). El área aparente de la superficie del dispositivo no tiene en cuenta múltiples superficies cubiertas ni consideraciones de porosidad de un dispositivo compuesto de un material poroso. Si la superficie del dispositivo es porosa, el efecto de la porosidad sobre el área

superficial no se considera para estos cálculos. Por ejemplo, el área superficial aparente de un injerto vascular de ePTFE tubular cilíndrico (que está hecho de un material poroso) con heparina inmovilizada sobre el material de sustrato que comprende la superficie interna del injerto tubular se calcula como es para cualquier geometría cilíndrica como  $2\pi rL$ : donde  $r$  es el radio interno del injerto;  $L$  es la longitud axial; y  $\pi$  es el número pi.

#### 5 Método de Ensayo L - Evaluación de la densidad de restos de heparina (unión cuantitativa de heparina)

La cuantificación de la heparina inmovilizada en la superficie puede realizarse mediante degradación completa de la heparina seguido de determinación colorimétrica de los productos de reacción liberados en la solución. La degradación se logra haciendo reaccionar la superficie de heparina con un exceso de nitrito de sodio en condiciones ácidas. Los productos de degradación, principalmente disacáridos, se cuantifican colorimétricamente en una reacción con MBTH (hidrocloruro de 3-metil-2-benzotiazolinon hidrazona), esencialmente como se describe en Smith R.L. y Gilkerson E (1979), Anal Biochem 98, 478-480.

#### 10 Método de Ensayo M – Evaluación *in vitro* del perfil de elución de paclitaxel

Con el fin de estudiar la velocidad de liberación de paclitaxel del dispositivo (en particular de la segunda capa de recubrimiento en partículas) *in vitro*, se puede estudiar el perfil de elución acelerada. Para este propósito, el dispositivo recubierto se pone en una solución de un tampón adecuado a una temperatura fija. El paclitaxel eluido se disuelve en la solución acuosa de tampón que contiene ciclodextrina, lo que aumenta la solubilidad del paclitaxel en agua hasta la concentración necesaria. Al retirar las muestras en puntos de tiempo elegidos, analizar el contenido de paclitaxel por técnicas de UPLC (como se describe en Métodos de Evaluación y Método de Ensayo C-II) para contenido de paclitaxel y representación gráfica del contenido de paclitaxel frente al tiempo, se crea un perfil de elución.

#### 20 Método de Ensayo N - Técnicas de tinción

Los dispositivos de la invención pueden someterse a una solución de tinción con azul de toluidina (200 mg/l en agua) sumergiendo en la solución durante 2 minutos seguido de un enjuague con agua extensivo. Se observa un color azul o violeta en superficies que contienen una carga negativa neta, por ejemplo, resto de heparina inmovilizado.

#### Método de Ensayo O - Biocompatibilidad de la superficie

25 La biocompatibilidad de una superficie de un dispositivo médico implantable de la invención con una primera capa de recubrimiento y una segunda capa de recubrimiento en partículas puede valorarse como se describe en Lappegard, K. T 2008, J. Biomed. Mater. Res. Vol 87, 129-135. Un procedimiento que puede usarse para evaluar la respuesta inflamatoria de un injerto de *stent* de la invención después de la retirada de la segunda capa de recubrimiento en partículas (según el Método de Ensayo C-II) es como sigue. En primer lugar, el injerto de *stent* se lava con solución salina 0,15 M durante 15 min. El injerto de *stent* humedecido se coloca en un tubo de PVC heparinizado que contiene sangre completa y se deja girar en un bucle de circulación a 20 rpm (véase Ekdahl K. N., Advances in Experimental Medicine and Biology, 2013, 735, 257-270 para un procedimiento representativo). Después de la incubación, la sangre se centrifuga durante 15 min, 3.220 g a 4 °C. El plasma se congela en alícuotas a -70 °C para el análisis posterior de citoquinas. Las muestras de plasma se analizan usando un ensayo de citocinas múltiple (Bio-Plex Human Cytokine 30 27-Plex Panel, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) según el método descrito por Lappegard et al. (anteriormente).

El control negativo es un bucle vacío de PVC heparinizado sin ningún dispositivo. Esto representa un control no inflamatorio para el que la sangre incubada debe demostrar una cantidad nula o mínima de marcadores inflamatorios. El control positivo es un bucle vacío de PVC no heparinizado sin ningún dispositivo. Esto representa un control inflamatorio para el que se debe observar una mayor cantidad de marcadores inflamatorios. Los controles se incluyen para asegurar la calidad del experimento y la sangre.

#### **Ejemplo 1: Métodos para preparar recubrimiento de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento) sobre un dispositivo médico implantable**

La superficie del dispositivo médico a recubrir se limpia con isopropanol y un agente oxidante. La superficie se trata entonces utilizando el método descrito en Larm et al. en EP-B-0086186 y en EP-B-495820 para formar bicapas de recubrimiento que terminan con una capa de polisacárido sulfatado.

Las bicapas se construyen alternando la adsorción de una poliamina cargada positivamente (polietilenimina (por ejemplo, como se usa en los ejemplos de EP0495820B1) y polisacárido sulfatado cargado negativamente (sulfato de dextrano). La polietilenimina se diluye con agua para preparar una solución madre (se añadieron 5 g de polietilenimina a 20 ml de agua purificada). La poliamina se reticula con un aldehído difuncional (crotonaldehído). Cada par de poliamina y polisacárido sulfatado se denomina una bicapa. La superficie del dispositivo se imprime con cuatro bicapas, dependiendo la capa final del método posterior de inmovilización del resto de heparina.

*Inmovilización de heparina como se describe en EP-B-0086186 - mediante aminación reductora. La heparina se somete a degradación por diazotación para formar un grupo aldehído libre terminal (punto final), que reacciona posteriormente a través del aldehído con un grupo amino en la superficie del dispositivo médico implantable para formar una base de Schiff que se convierte en un conector de amina secundaria por reducción.*

Una solución de heparina (1 g) en 300 ml de agua se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añade nitrito sódico (10 mg) con agitación. Después, se añade ácido acético gota a gota (2 ml). La solución se deja reposar con agitación durante dos horas más a 0 °C. La mezcla de reacción se procesa mediante diálisis frente a agua destilada y liofilización para producir heparina funcionalizada con aldehído de punto final.

5 La superficie del dispositivo que se va a heparinizar se imprima con cuatro bicapas como se ha descrito anteriormente, terminando con una capa final de polietilenimina (por ejemplo, como se usa en los ejemplos de EP0495820B1). Después del aclarado, la superficie a recubrir se incubaba con una solución de heparina funcionalizada con aldehído de punto final (2-20 mg/ml) y cianoborohidruro de sodio (0,5 mg/ml) en un tampón fosfato a pH 7,0 durante 24 horas a temperatura ambiente. La superficie heparinizada se enjuaga cuidadosamente con agua.

10 *Inmovilización como se describe en WO2011/110684 – mediante un enlazador tioéter. La heparina funcionalizada con tiol se hace reaccionar con una superficie de poliamina funcionalizada con maleimida*

15 La heparina funcionalizada con tiol se prepara como sigue. Se disuelven heparina degradada con nitrito con grupos aldehído de punto final (preparados como se ha descrito anteriormente) (5,00 g, 1,0 mmol), hidrocloreto de cisteamina (0,57 g, 5,0 mmoles) y cloruro sódico (0,6 g) en agua purificada. El pH se ajusta a 6,0 con NaOH 1 M (ac.) y HCl 1 M (ac.). A la solución se añaden 3,1 ml de NaCNBH<sub>3</sub> al 5% (ac.) (0,16 g, 2,5 mmoles) y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El pH se ajusta a 11,0 con NaOH 1 M (ac.) y el producto resultante se dializa frente a agua purificada con una membrana de diálisis SpectraPor mwco 1 kD (anchura plana 45 mm) durante tres días. La mezcla de reacción se concentra y se liofiliza a continuación para obtener 2,6 g de la heparina funcionalizada con tiol (en el C1 del extremo reductor) como un polvo esponjoso blanco.

20 La polietilenimina funcionalizada con maleimida (polietilenimina tal como se usa en los ejemplos de EP0495820B1 (anteriormente)) se prepara como sigue. Se disuelven ácido 4-maleimidobutírico (0,50 g, 2,7 mmoles) y N-hidroxisuccinimida (NHS) (0,32 g, 2,7 mmoles) en 3 mL de diclorometano y se agitan a 0 °C. Se añade lentamente una solución de N,N'-díciclohexilcarbodiimida (0,56 g, 2,7 mmoles) en 3 mL de diclorometano a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante la noche y los subproductos se retiran por filtración y el ácido 4-maleimidobutírico activado por NHS se concentra y se seca al vacío. El ácido 4-maleimidobutírico activado con NHS seco se disuelve en 30 ml de agua purificada y se mezcla con 7,6 ml de la solución madre de polietilenimina a 0 °C y se deja reaccionar durante la noche a temperatura ambiente para obtener una solución al 1 % de la polietilenimina funcionalizada con maleimida.

30 La superficie del dispositivo que se va a heparinizar se imprima con cuatro bicapas como se ha descrito anteriormente, terminando con una capa final de polisacárido sulfatado cargado negativamente (sulfato de dextrano). A continuación, la siguiente etapa de recubrimiento usa una solución de 10 ml de una solución al 1 % de la polietilenimina funcionalizada con maleimida en 1.000 ml de un tampón de borato/fosfato 0,04 M/0,04 M a pH 8,0. La adsorción de la polietilenimina funcionalizada con maleimida a la superficie de sulfato se lleva a cabo durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se realiza un aclarado con agua de dos minutos después de la adsorción para eliminar por aclarado el exceso de polímero. Se disuelven 500 mg de heparina funcionalizada con tiol en 1.000 ml de agua desionizada y se añaden 50 mg de hidrocloreto de tris(2-carboxietil)fosfina, 500 mg de ácido 4,4'-azobis(4-cianoaléico) y 2,9 g de NaCl. El pH se ajusta a 3,7 con HCl 1 M (ac.).

40 La reacción entre la solución de la heparina funcionalizada con tiol y la superficie de polietilenimina funcionalizada con maleimida se lleva a cabo a 70 °C durante 3 h. La purificación se realiza retirando por aclarado la heparina unida no covalentemente durante 10 minutos usando un tampón borato/fosfato 0,04 M/0,04 M a pH 8,0. Se realiza un aclarado final con agua desionizada durante dos minutos para eliminar por lavado los residuos de sal del tampón. El flujo usado durante todo el proceso es de 100 ml/min.

**Ejemplo 2: Método para preparar una capa de paclitaxel-aditivo orgánico (segunda capa de recubrimiento en partículas) sobre un stent donde el aditivo orgánico es cafeína.**

45 Se fabricaron *stents* vasculares (5 mm por 30 mm), que presentan un diseño de componente doble, contruidos a partir de un *stent* de nitinol de alambre único interconectado por una estructura de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) biocompatible y duradera, según US2009/0182413A1 (Gore Enterprise Holdings, Inc.). La estructura de ePTFE expandido biocompatible y duradera se recubrió con una superficie con heparina unida (mediante aminación reductora para formar la primera capa de revestimiento) según la Patente de EE. UU. 6.461.665.

50 Los *stents* vasculares recubiertos con heparina anteriormente mencionados se recubrieron en forma expandida con un recubrimiento de paclitaxel-excipientes que comprende paclitaxel y cafeína (segunda capa de recubrimiento en partículas) como sigue. Se disolvieron paclitaxel (anhidrato) y cafeína en una relación en peso de 75:25 en acetona/agua 90/10 (v/v) para obtener una solución de paclitaxel de 20 mg/ml.

55 Los *stents* vasculares recubiertos con heparina anteriormente mencionados se ataron a un hilo en un extremo para su manipulación durante el proceso de recubrimiento. Se sumergieron en la solución de paclitaxel-cafeína, se retiraron y se secaron al aire; el procedimiento de recubrimiento se repitió de 10 a 30 veces adicionales para producir tres *stents* recubiertos. Al final del procedimiento de recubrimiento, se pesó cada *stent* recubierto (el dispositivo 1 de *stent* tenía un peso de recubrimiento de 0,588 mg, el *stent* 2 tenía un peso de recubrimiento de 0,642 mg y el *stent* 3 tenía un

5 peso de recubrimiento de 1,2 mg) antes de ser examinado usando DSC. Se compactó un *stent* en una bandeja de DSC de alta masa y se selló con una junta tórica y tapa (TA Instruments, parte # 900825.902) y se analizó usando el método de DSC descrito en los Procedimientos Generales (excepto que la muestra no se dejó reposar a 100 °C); se analizó un *stent* vascular no recubierto como referencia. Se observó una única endoterminia de fusión disminuida a 132 °C para la composición sólida de paclitaxel-cafeína.

**Ejemplo 3: Método para preparar una capa de paclitaxel-aditivo orgánico (segunda capa de recubrimiento en partículas) sobre un injerto de *stent***

10 Las endoprótesis GORE® VIABAHN® con Superficie Bioactiva de Heparina ("Injertos de *stents*" - como se describe en "Materiales") son injertos de *stents* que se han recubierto previamente con una capa de recubrimiento de heparina inmovilizada, es decir, se adquieren recubiertos previamente con la primera capa de recubrimiento de heparina inmovilizada.

15 Los dispositivos recubiertos previamente antes mencionados se recubrieron en forma expandida con recubrimientos de paclitaxel-aditivo orgánico que comprenden paclitaxel y ácido succínico, o paclitaxel y cafeína, como la segunda capa de recubrimiento en partículas. El paclitaxel (anhidrato) y el aditivo orgánico se codisolviaron en acetona/agua 95/5 (v/v) para formar una solución de recubrimiento que se aplicó a los dispositivos recubiertos previamente como se muestra en la Tabla 1 (en donde "excipiente" se refiere al aditivo orgánico). En los Ejemplos 3a, 3b y 3c más adelante se describen composiciones de recubrimiento específicas.

Tabla 1 - Composición de solución de recubrimiento

Ejemplo	Excipiente	Excipiente (% en peso)	Paclitaxel (% en peso)	% Paclitaxel* (% en peso)	Sólidos totales (mg/ml)
3a	Cafeína	0,04	0,12	75	1,3
3b	Cafeína	0,42	1,25	75	13,3
3c	Ácido succínico	0,12	0,37	75	4,0

\*% de paclitaxel (% en peso) en componentes sólidos de la solución de recubrimiento

20 Los injertos de *stents* se recubrieron en el extremo proximal (cubriendo la porción hasta 5 mm desde el extremo proximal) dispensando la solución de recubrimiento (25-50 µl de solución, usando una bomba de jeringa) en rotación. La carga final de fármaco en el área recubierta para todos los dispositivos fue de aproximadamente 0,32-6,37 µg/mm<sup>2</sup> (estimada dispensando un volumen de solución conocido con una concentración de paclitaxel conocida). Los injertos de *stents* recubiertos pueden esterilizarse según los Métodos de Ensayo D, F o G.

25 **Ejemplo 3a: Método para preparar una capa de paclitaxel-cafeína (segunda capa de recubrimiento en partículas) sobre un injerto de *stent* con 500 µg de carga de paclitaxel**

30 Se añadieron 100 mg de paclitaxel y 33 mg de cafeína a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (9,5 ml) y agua (0,5 ml) para formar una solución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La solución de recubrimiento resultante (10 mg de paclitaxel/ml) se aplicó al injerto de *stent* usando una bomba de jeringa dispensando 50 µl sobre el extremo del injerto de *stent* como se describe en el Ejemplo 3. Después de eso, se dejó secar el injerto de *stent* recubierto a temperatura ambiente durante la noche.

**Ejemplo 3b: Método para preparar una capa de paclitaxel-cafeína (segunda capa de recubrimiento en partículas) sobre un injerto de *stent* con 25 µg de carga de paclitaxel**

35 Se añadieron 100 mg de paclitaxel y 33 mg de cafeína a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (9,5 ml) y agua (0,5 ml) para formar una solución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó x10 para rendir una solución de recubrimiento final con una concentración de 1 mg de paclitaxel/ml que se aplicó al injerto de *stent* usando una bomba de jeringa dispensando 25 µl sobre el extremo del injerto de *stent* como se describe en el Ejemplo 3. Después de eso, se dejó secar el injerto de *stent* recubierto a temperatura ambiente durante la noche.

40 **Ejemplo 3c: Método para preparar una capa de paclitaxel-ácido succínico (segunda capa de recubrimiento en partículas) sobre un injerto de *stent* con 150 µg de carga de paclitaxel**

Se añadieron 30 mg de paclitaxel y 10 mg de ácido succínico a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (9,5 ml) y agua (0,5 ml) para formar una solución que se dejó disolver mientras se agitaba la solución a temperatura ambiente. La solución resultante (3 mg de paclitaxel/ml) se aplicó al injerto de *stent* usando una bomba de jeringa

dispensando 50 µl sobre el extremo del injerto de *stent* como se describe en el Ejemplo 3. Después de eso, se dejó secar el injerto de *stent* a temperatura ambiente durante la noche.

**Ejemplo 4: Análisis térmico de la segunda capa de recubrimiento en partículas del dispositivo médico implantable**

5 Los dispositivos médicos implantables recubiertos de la invención pueden examinarse mediante DSC usando el método descrito en Procedimientos Generales. En particular, se puede analizar el comportamiento térmico de la segunda capa de recubrimiento en partículas. Una muestra de la segunda capa de recubrimiento en partículas puede obtenerse raspando el recubrimiento con una espátula de acero inoxidable. La muestra de partículas puede añadirse a continuación a una bandeja de DSC pesada previamente y realizarse el análisis de DSC.

10 En ciertas realizaciones, se espera que las muestras de la segunda capa de recubrimiento en partículas obtenidas a partir de dispositivos médicos implantables de la presente invención exhiban endotermas de fusión disminuidas, es decir, que se observará un punto de fusión disminuido que es menor que los puntos de fusión tanto del paclitaxel como del o de cada aditivo orgánico.

**Ejemplo 5: Análisis de ensayo de adhesión de la segunda capa de recubrimiento en partículas de injerto de *stent* preparado según el Ejemplo 3c**

15 Se investigó la adhesión de la capa de paclitaxel-ácido succínico (segunda capa de recubrimiento en partículas) del injerto de *stent* preparado según el Ejemplo 3c. La adhesión se valoró comparando el peso y contenido de paclitaxel en el injerto de *stent* (según los Métodos de Ensayo C-I y C-II) antes y después de la compactación y la constricción (según los Métodos de Ensayo I-I y I-II). Un % inferior de paclitaxel perdido (determinado por ambos Métodos de Ensayo C-I y C-II) indica una mejor adhesión y un dispositivo más duradero, y en particular una mejor adhesión y una segunda capa de recubrimiento en partículas más duradera. Para proporcionar referencias comparativas, también se prepararon injertos de *stents* sin capa de recubrimiento de heparina inmovilizada (es decir, sin primera capa de recubrimiento) o cualquier otra capa de recubrimiento, según el Ejemplo 3c. Los resultados se resumen en la Tabla 2 y la Figura 8.

25 Tabla 2 - Contenido de paclitaxel (PTX) antes y después de la compactación y despliegue (ensayo)

Preparado en el Ejemplo:	Ensayo previo PTX-excipiente** [µg]	Ensayo previo PTX* [µg]	Ensayo posterior PTX-excipiente** [µg]	Ensayo posterior PTX* [µg]	% de pérdida de PTX*	% de pérdida de PTX**
Ejemplo 3c	215±1	155±3	197±5	131±5	14	8
Referencia	182±36	150***	74±64	102±19	32	59

\* Contenido de paclitaxel determinado según el Método de Ensayo C-II

\*\* Contenido de paclitaxel determinado según el Método de Ensayo C-I

\*\*\* Paclitaxel como se carga en el dispositivo en base a la concentración conocida y el volumen conocido.

30 Es evidente a partir de la Tabla 2 y la Figura 8 que el injerto de *stent* en el que la capa de paclitaxel-ácido succínico (segunda capa de recubrimiento en partículas) se aplicó a una superficie de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento) tiene un contenido de paclitaxel más alto después de la compactación, (usando tanto los Métodos de Ensayo C-I como C-II) en comparación con el injerto de *stent* en el que la capa de paclitaxel-ácido succínico (segunda capa de recubrimiento en partículas) se aplicó a una superficie que no comprende heparina inmovilizada.

35 Por lo tanto, es evidente que la primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado mejora las propiedades de adhesión de la segunda capa de recubrimiento en partículas. Sin pretender la vinculación a ninguna teoría, los presentes inventores creen que la primera capa de recubrimiento que contiene heparina inmovilizada ayuda a humedecer la superficie lo que permite un mejor contacto de la segunda capa de recubrimiento en partículas con la superficie del dispositivo médico.

40 Un experto en la técnica será capaz de diseñar un dispositivo implantable recubierto con un área de superficie más grande cubierta por la segunda capa de recubrimiento. Se esperarían resultados similares en términos de adhesión.

**Ejemplo 6: Análisis de durabilidad de la segunda capa de recubrimiento en partículas - *stent* recubierto**

Los *stents* recubiertos del Ejemplo 2 se sometieron a compactación y despliegue para examinar la durabilidad y robustez de la capa de revestimiento, en particular la segunda capa de recubrimiento en partículas. La durabilidad se determinó comparando el peso del recubrimiento antes, y después, de la compactación y el despliegue.

Los *stents* recubiertos del Ejemplo 2 se compactaron y se constriñeron según el Método de Ensayo H-I y luego se desplegaron según el Método de Ensayo H-II. Después del despliegue, se pesó el *stent* y se comparó con su peso antes de la compactación. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 - Resumen de la Durabilidad del Recubrimiento

Dispositivo de <i>Stent</i>	Peso de Recubrimiento (mg)	Pérdida de Recubrimiento (mg)	% de pérdida de recubrimiento
1	0,588	0,085	14,5
2	0,642	0,038	5,9
3	1,2	0,107	8,9

5 La pérdida media de masa de recubrimiento fue del 9,8 % y se determinó que esto representaba un alto grado de durabilidad. Esta durabilidad no solo considera la compactación y expansión del *stent* recubierto, sino que también considera que el *stent* es empujado fuera del tubo de contención, en donde el *stent* ejerce un efecto de cizalla contra la superficie interior del tubo de contención.

10 **Ejemplo 7: Análisis de durabilidad de la segunda capa de recubrimiento en partículas – injerto de *stent* recubierto**

15 Los injertos de *stents* recubiertos de los Ejemplos 3a, 3b y 3c experimentaron compactación, y luego se constriñeron y se desplegaron, para examinar la durabilidad y robustez de la capa de recubrimiento, en particular la segunda capa de recubrimiento en partículas. La durabilidad se determinó comparando el peso de paclitaxel en el recubrimiento antes, y después, de la compactación y el despliegue (manipulación).

Los injertos de *stents* recubiertos de los Ejemplos 3a, 3ba y 3c se compactaron y se constriñeron según el Método de Ensayo I-I y luego se desplegaron según el Método de Ensayo I-II. Después del despliegue, se determinó la cantidad de paclitaxel en el recubrimiento usando el Método de Ensayo C-II. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 - Contenido de paclitaxel (PTX) antes y después de la compactación, constricción y despliegue (ensayo)

Preparado en el ejemplo:	Contenido medio de PTX* antes del ensayo** [µg]	Contenido medio de PTX* después del ensayo** [µg]	% de pérdida de PTX
Ejemplo 3a	471 ± 4,6	347 ± 17	26 ± 4
Ejemplo 3b	23,8 ± 0,7	19,1 ± 3,2	20 ± 13
Ejemplo 3c	155 ± 2,7	129 ± 1	17 ± 0,5

20 \* Contenido de paclitaxel según el Método de Ensayo C-II

\*\* Método de Ensayo I-I seguido del Método de Ensayo I-II

Los injertos de *stents* muestran buena resistencia al estrés interno indicado por la baja cantidad de paclitaxel que se pierde durante la manipulación. De promedio, los injertos de *stents* perdieron el 21 % del paclitaxel en el recubrimiento tras la manipulación, representando un alto grado de durabilidad.

25 **Ejemplo 8: Análisis de estabilidad frente a la esterilización de la segunda capa de recubrimiento en partículas – injerto de *stent* recubierto**

30 Los *stents* recubiertos de los Ejemplos 3a, 3b y 3c se esterilizaron usando óxido de etileno como se expone en el Método de Ensayo D. Después de la esterilización, se determinó la cantidad de paclitaxel en el recubrimiento usando UPLC (como se describe en el Método de Ensayo C-II) para determinar la estabilidad del dispositivo médico implantable, en particular la estabilidad de la segunda capa de recubrimiento en partículas. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 - Contenido de paclitaxel (PTX) antes y después de la esterilización

Preparado en el ejemplo:	Contenido medio de PTX* antes de la esterilización** [ $\mu\text{g}$ ]	Contenido medio de PTX* después de la esterilización** [ $\mu\text{g}$ ]	% de pérdida de PTX
Ejemplo 3a	471 $\pm$ 4,6	473 $\pm$ 0,4	0
Ejemplo 3b	23,8 $\pm$ 0,7	24,8 $\pm$ 0,2	0
Ejemplo 3c	155 $\pm$ 2,7	150 $\pm$ 0,3	3

\* Contenido de paclitaxel según el Método de Ensayo C-II

\*\* Esterilizado según el Método de Ensayo D

5 Esencialmente no se observó degradación del paclitaxel después de la esterilización, lo que indica que los dispositivos de los Ejemplos 3a, 3b y 3c tienen una excelente estabilidad del paclitaxel después de la esterilización con óxido de etileno.

#### Ejemplo 9: Durabilidad de la segunda capa de recubrimiento en partículas después de la esterilización - injerto de *stent* recubierto

10 Los *stents* recubiertos de los Ejemplos 3a, 3b y 3c se esterilizaron usando óxido de etileno como se expone en el Método de Ensayo D. Después de la esterilización, los injertos de *stents* se compactaron y se construyeron según el Método de Ensayo I-I y después se desplegaron según el Método de Ensayo I-II. Después del despliegue, se determinó la cantidad de paclitaxel en el recubrimiento usando el Método de Ensayo C-II. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

15 Tabla 6 - Contenido de paclitaxel (PTX) antes y después de la esterilización y posterior compactación, constricción y despliegue (ensayo)

Preparado en el ejemplo:	Contenido medio de PTX* recubierto [ $\mu\text{g}$ ]	Contenido medio de PTX* después de la esterilización** y después del ensayo** [ $\mu\text{g}$ ]	% de pérdida de PTX
Ejemplo 3a	471 $\pm$ 4,6	359 $\pm$ 32,3	24 $\pm$ 7
Ejemplo 3b	23,8 $\pm$ 0,7	22,0 $\pm$ 1,6	8 $\pm$ 7
Ejemplo 3c	155 $\pm$ 2,7	124 $\pm$ 10,6	20 $\pm$ 7

\* Contenido de paclitaxel según el Método de Ensayo C-II

\*\* Esterilizado según el Método de Ensayo D

\*\*\* Compactación, constricción y despliegue según los Métodos de Ensayo I-I y I-II

20 De promedio, los *stents* recubiertos pierden el 17 % del paclitaxel en el recubrimiento después de la esterilización y compactación, constricción y despliegue. Basándose en los resultados mostrados en la Tabla 5 del Ejemplo 8, la pérdida de paclitaxel en el presente Ejemplo se atribuye al proceso de manipulación en lugar de a la esterilización. Se considera que la pérdida de paclitaxel del 17 % representa un alto grado de durabilidad.

#### Ejemplo 10: Perfil de liberación de paclitaxel-aditivo orgánico - injerto de *stent* recubierto

25 Los injertos de *stents* recubiertos de los Ejemplos 3b y 3c se sumergieron en un tampón de acetato acuoso que contenía ciclodextrina al 30 %. El perfil de liberación de paclitaxel del dispositivo se midió durante 24 horas a 37 °C según el Método de Ensayo M y los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7 - Contenido de paclitaxel en los medios

Preparado en el ejemplo:	Contenido de paclitaxel en medio* [ug]								
Punto de tiempo [h]	0,25	0,5	1	1,5	2	4	6	8	24
Ejemplo 3b	13	15	14	15	18	19	19	19	20
Ejemplo 3c	51	66	73	75	85	94	103	105	122

Media de N=2

\* Contenido en medios según los Métodos de Ensayo M y C-II

5 La velocidad más alta de liberación de paclitaxel se observó en el periodo inicial hasta el primer punto de tiempo (0,25 h) observándose velocidades de liberación uniformes y sostenidas (inferiores) durante el periodo restante de observación (hasta 24 h). Se recuperó un promedio del 80 % de la carga de PTX de los injertos de *stents* recubiertos después de 24 h (los dispositivos del Ejemplo 3b y 3c se cargaron inicialmente con 25 y 150 µg respectivamente, véanse los Ejemplos 3b y 3c).

#### 10 **Ejemplo 11: Perfil de liberación de paclitaxel-aditivo orgánico después de la esterilización – injerto de *stent* recubierto**

Los *stents* recubiertos de los Ejemplos 3a, 3b y 3c se esterilizaron utilizando óxido de etileno como se expone en el Método de Ensayo D. Después de la esterilización, los injertos de *stents* se sumergieron en un tampón de acetato acuoso que contenía ciclodextrina al 30 %. El perfil de liberación de paclitaxel del dispositivo se midió durante 24 horas a 37 °C según el Método de Ensayo M y los resultados se muestran en la Tabla 8.

15 **Tabla 8 - Contenido de paclitaxel en medios – después de la esterilización**

Preparado en el ejemplo:	Contenido de paclitaxel en medio* [ug]								
Punto de tiempo [h]	0,25	0,5	1	1,5	2	4	6	8	24
Ejemplo 3b	8	10	13	15	16	20	22	22	23
Ejemplo 3c	23	27	39	51	63	84	100	109	119

Media de N=2

\* Contenido en medios según los Métodos de Ensayo M y C-II

20 Sorprendentemente, se recuperó un promedio del 86 % de la carga de PTX de los injertos de *stents* recubiertos, lo que muestra que la esterilización no tiene un impacto significativo en el perfil de liberación de paclitaxel (en comparación con el perfil de liberación de los dispositivos no esterilizados del Ejemplo 10).

#### 25 **Ejemplo 12: Actividad de la heparina de la primera capa de recubrimiento - *stent* recubierto**

25 La actividad de la heparina de la superficie subyacente unida a heparina (primera capa de recubrimiento) de los *stents* compactados y desplegados del Ejemplo 6 se midió según WO2009/064372 (Método de ensayo J). El recubrimiento de paclitaxel-cafeína (segunda capa de recubrimiento en partículas) se extrajo primero de la superficie del *stent* vascular por inmersión en un vial de vidrio que contenía ácido acético al 0,2 % en metanol, con agitación a 300 rpm durante 1 hora a 40 °C. Los *stents* lavados demostraron actividades de heparina terapéuticamente útiles mayores de 1 pmol/cm<sup>2</sup>.

30 Estos resultados atestiguan la sorprendente actividad de la superficie unida a heparina (primera capa de recubrimiento) en las condiciones de recubrimiento con una capa de paclitaxel-aditivo orgánico (segunda capa de recubrimiento en partículas), esfuerzo mecánico incluyendo compactación y expansión, y cizallamiento mecánico incluyendo despliegue.

**Ejemplo 13: Actividad de heparina de la primera capa de recubrimiento después de la esterilización - *stent* recubierto**

Los *stents* recubiertos como en el Ejemplo 2 se esterilizan con óxido de etileno. Los *stents* pueden experimentar posteriormente compactación y despliegue para examinar durabilidad y robustez del recubrimiento junto con retención de la actividad de la heparina.

**Ejemplo 14: Ensayo de actividad dual: Transferencia tisular aguda de la segunda capa de recubrimiento en partículas; y actividad de la heparina de la primera capa de recubrimiento - *stent* recubierto**

El dispositivo de *stent* número 3 del Ejemplo 6 se examinó para determinar su capacidad para transferir paclitaxel desde la superficie del *stent* a un tejido vascular en un modelo *in vitro* como se describe en el Método de Ensayo A. Se retiró el *stent*, y se analizó el contenido de paclitaxel en el vaso usando LC/MS-MS según los Procedimientos Generales. Se transfirieron aproximadamente 16 µg de paclitaxel por gramo de tejido desde la superficie del *stent* al tejido vascular porcino.

Estos niveles de paclitaxel en el tejido estaban dentro del intervalo terapéutico reportado de *stents* vasculares recubiertos con paclitaxel de 20 ug de paclitaxel por gramo de tejido a las 24 horas, como se describe en la literatura (M.D. Dake et al., J Vasc Interven Rad, 22(5): 603-610, 2011, "Polymer-free Paclitaxel-coated Zilver PTX Stents - Evaluation of Pharmacokinetics and Comparative Safety in Porcine Arteries")

La actividad de heparina del *stent* después de que se retirase del vaso se midió según el Ejemplo 12, y se determinó que era una actividad de heparina terapéuticamente útil mayor de 1 pmol/cm<sup>2</sup>.

Por tanto, cuando un *stent* vascular con un recubrimiento de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento) recubierto con un recubrimiento de paclitaxel-aditivo orgánico (segunda capa de recubrimiento en partículas) se puso en contacto con tejido vascular, se transfirió una cantidad terapéutica de paclitaxel desde el recubrimiento hasta el tejido vascular y se retuvo una actividad de heparina terapéuticamente útil para la superficie unida a heparina. Por tanto, un dispositivo médico implantable de la invención tiene el potencial de presentar una doble actividad terapéutica, cuando se aplica un primer recubrimiento que comprende heparina al *stent*, seguido de un recubrimiento superior de la capa de recubrimiento de paclitaxel-aditivo orgánico.

**Ejemplo 15: Efecto de la segunda capa de recubrimiento en partículas sobre la bioactividad de heparina de la primera capa de recubrimiento; antes y después de la esterilización – injerto de *stent* recubierto**

La bioactividad de heparina de los injertos de *stents* preparados como se describe en los Ejemplos 3a, 3b y 3c se determinó según el Método de Ensayo K y se comparó con la bioactividad de heparina de un injerto de *stent* con un recubrimiento de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento), pero sin capa de paclitaxel-aditivo orgánico (sin segunda capa de recubrimiento en partículas), denominado como referencia de Heparina. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9** - Bioactividad relativa de heparina de los injertos de *stents* de la invención en comparación con la referencia de heparina

Preparado en el ejemplo:	Bioactividad relativa de la heparina* (%)
Referencia de heparina	100
Ejemplo 3a	78
Ejemplo 3b	86
Ejemplo 3c	92

Media de N=2

\* Bioactividad de heparina según el Método de ensayo K

Es evidente a partir de los resultados de la Tabla 9 que se observó una pequeña disminución en la bioactividad de la heparina (promedio 14,7 %) para los injertos de *stents* recubiertos con la segunda capa de recubrimiento en partículas (en comparación con la referencia de heparina con solo la primera capa de recubrimiento de heparina inmovilizada).

La actividad de heparina de los injertos de *stents* también se determinó después de la esterilización usando óxido de etileno según el Método de Ensayo D. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10 - Bioactividad de la heparina antes y después de la esterilización

Preparado en el ejemplo:	Bioactividad relativa de la heparina* antes de la esterilización (%)	Bioactividad relativa de la heparina* después de la esterilización** (%)
Ejemplo 3a	100	94
Ejemplo 3b	100	92
Ejemplo 3c	100	83
Referencia EO***	100	30

Media de N=2

\* Bioactividad de heparina según el Método de Ensayo K

\*\* Esterilización según el Método de Ensayo D

5 \*\*\* Media de N=4

Sorprendentemente, no se observó esencialmente pérdida en la bioactividad de la heparina para los injertos de *stents* que posteriormente se sometieron a esterilización usando óxido de etileno. La muestra de referencia EO que consiste en tubos de PVC recubiertos con resto de heparina inmovilizado perdió el 70 % de su bioactividad de heparina cuando se sometió al Método de Ensayo D.

10 **Ejemplo 16: Densidad de heparina de la primera capa de recubrimiento antes y después de la esterilización – injerto de *stent* recubierto**

Los injertos de *stents* preparados como se describe en los Ejemplos 3a, 3b y 3c se compararon antes y después de la esterilización con óxido de etileno (según el Método de Ensayo D) con respecto a su densidad de heparina, usando el procedimiento expuesto en el Método de Ensayo L. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

15 **Tabla 11 - Densidad de heparina antes y después de la esterilización**

Preparado en el ejemplo:	Densidad media de heparina* antes de la esterilización** [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Densidad media de heparina* después de la esterilización** [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	% de Pérdida de densidad de heparina después de la esterilización
Ejemplo 3a	8,9 $\pm$ 0,6	9,3 $\pm$ 0,8	0
Ejemplo 3b	10,1 $\pm$ 0,4	9,6 $\pm$ 0,5	5
Ejemplo 3c	9,4 $\pm$ 0,3	9,5 $\pm$ 0,4	0

Los valores son la media de N=2

\* Densidad de heparina según el Método de Ensayo L

\*\* Esterilización según el Método de Ensayo D

20 Sorprendentemente, se observó una pérdida comparativamente pequeña en la densidad de heparina para los injertos de *stents* que se sometieron a esterilización.

**Ejemplo 17: Transferencia tisular aguda de la segunda capa de recubrimiento en partículas – injerto de *stent* recubierto**

25 Los injertos de *stents* preparados según los Ejemplos 3a, 3b y 3c se examinaron para determinar su capacidad para transferir paclitaxel desde la superficie del injerto de *stent* (específicamente la segunda capa de recubrimiento en partículas) a un tejido vascular en un modelo *in vitro* como se describe en el Método de Ensayo A. Después de la retirada de los injertos de *stents* del vaso después de 24 h, se analizó el contenido de paclitaxel en los vasos usando técnicas de UPLC (Método de Ensayo C-II).

Tabla 12 - Transferencia de paclitaxel (PTX) desde el dispositivo al tejido vascular

Preparado en el ejemplo:	Contenido de PTX* en el dispositivo recubierto [µg] (Referencia)	Contenido de PTX* en el dispositivo antes del ensayo* [µg]	Contenido de PTX* en el dispositivo después del ensayo** [µg]	Contenido de PTX* en tejido [µg/g]
Ejemplo 3a	471 ± 4,4	347 ± 16,8	176 ± 0,7	25 (N=1)
Ejemplo 3b	23,8 ± 0,7	19,1 ± 3,2	10,6 ± 0,1	8,2 ± 2,9
Ejemplo 3c	155 ± 2,7	128 ± 0,8	89,3 ± 7,9	24 (N=1)

Los valores son la media de N=2

\* Contenido de PTX según el Método de Ensayo C-II

\*\* Transferencia de PTX del dispositivo al tejido según el Método de Ensayo A

- 5 Como puede verse en la Tabla 12, se transfirieron aproximadamente 8,2-25 µg de paclitaxel por gramo de tejido desde la superficie del injerto de *stent* al tejido vascular porcino. El ensayo muestra que el paclitaxel puede migrar desde el dispositivo implantable a la pared del vaso en niveles terapéuticamente relevantes.

**Ejemplo 18: Transferencia tisular aguda de la segunda capa de recubrimiento en partículas - injerto de *stent* recubierto después de la esterilización**

- 10 Los injertos de *stents* preparados según los Ejemplos 3a, 3b y 3c se esterilizaron usando el Método de Ensayo D y después se examinaron para determinar su capacidad para transferir paclitaxel desde la superficie del injerto de *stent* según el Método de Ensayo A. Como puede verse en la Tabla 13, se transfirieron aproximadamente 18-41 µg de paclitaxel por gramo de tejido desde la superficie del injerto de *stent* al tejido vascular porcino.

Tabla 13 - Transferencia de paclitaxel (PTX) desde el dispositivo al tejido vascular, después de la esterilización

Preparado en el ejemplo:	Contenido de PTX* en el dispositivo recubierto [µg] (Referencia)	Contenido de PTX* en el dispositivo antes del ensayo* [µg]	Contenido de PTX* en el dispositivo después del ensayo** [µg]	Contenido de PTX* en tejido [µg/g]
Ejemplo 3a	473 ± 0,3	359 ± 32	172 ± 35	41 (N=1)
Ejemplo 3b	24,8 ± 0,2	22,0 ± 1,6	10,0 ± 1,3	18 ± 0,1
Ejemplo 3c	150 ± 0,3	124 ± 10,6	64,0 ± 2,9	35 ± 14

15 Los valores son la media de N=2

\* Contenido de PTX según el Método de Ensayo C-II

\*\* Transferencia de PTX del dispositivo al tejido según el Método de Ensayo A

- 20 El ensayo muestra que el paclitaxel puede migrar desde el dispositivo implantable a la pared del vaso en niveles terapéuticamente relevantes. Además, la migración de paclitaxel no se ve afectada por el proceso de esterilización según el Método de Ensayo D.

**Ejemplo 19: Bioactividad de heparina de injertos de *stents* sometidos a manipulación y transferencia y captación de tejido *in vitro*, antes y después de la esterilización**

- 25 La bioactividad de heparina de los injertos de *stents* preparados como se describe en los Ejemplos 3a, 3b y 3c se analizó según el Método de Ensayo K. Los injertos de *stents* preparados como se describe en los Ejemplos 3a, 3b y 3c se manipularon según los Métodos de Ensayo I-I y I-II y luego se sometieron al Método de Ensayo A. De nuevo, la bioactividad de heparina se analizó según el Método de Ensayo K. Los resultados de bioactividad de heparina de ambos experimentos se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14 - Bioactividad de heparina del injerto de *stent* antes y después: manipulación según los Métodos de Ensayo I-I y I-II seguido por el Método de Ensayo A

Preparado en el ejemplo:	Bioactividad relativa de la heparina* antes de los Métodos de Ensayo I-I, I-II y Método de Ensayo A (%)	Bioactividad relativa de la heparina* después de los Métodos de Ensayo I-I, I-II y Método de Ensayo A (%)
Ejemplo 3a	100	60
Ejemplo 3b	100	66
Ejemplo 3c	100	63

Los valores son la media de N=2

\* Bioactividad de heparina según el Método de Ensayo K

- 5 Se repitió el experimento, pero los injertos de *stents* preparados como se describe en los Ejemplos 3a, 3b y 3c se esterilizaron usando óxido de etileno según el Método de Ensayo D antes de someterlos a los Métodos de Ensayo I-I, I-II y el Método de Ensayo A. Los resultados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15 - Bioactividad de heparina del injerto de *stent* antes y después: esterilización según el Método de Ensayo D, luego manipulación según los Métodos de Ensayo I-I y I-II seguido por el Método de Ensayo A

Preparado en el ejemplo:	Bioactividad relativa de la heparina* antes de los Métodos de Ensayo D, I-I, I-II y Método de Ensayo A (%)	Bioactividad relativa de la heparina* después de los Métodos de Ensayo D, I-I, I-II y Método de Ensayo A (%)
Ejemplo 3a	100	73
Ejemplo 3b	100	64
Ejemplo 3c	100	55

10 Los valores son la media de N=2

\* Bioactividad de heparina según el Método de Ensayo K

- 15 Es evidente a partir de los resultados de las Tablas 14 y 15 que los injertos de *stents* ensayados retuvieron una alta proporción de su bioactividad inicial de heparina después de la compactación, constricción y despliegue (Métodos de Ensayo I-I y I-II) y posterior ensayo de transferencia y captación tisular *in vitro* (Método de Ensayo A). Esencialmente no se observó diferencia entre los injertos de *stents* que estaban previamente esterilizados (usando el Método de Ensayo D) y los que no lo estaban, lo que indica que la pérdida principal de bioactividad de heparina se produce a medida que el dispositivo se somete a los Métodos de Ensayo I-I e I-II, seguido del Método de Ensayo A.

- 20 Por tanto, un injerto de *stent* recubierto de la invención tiene el potencial de exhibir doble actividad terapéutica: transferencia de una cantidad terapéutica de paclitaxel (desde la segunda capa de recubrimiento en partículas) al tejido vascular (tal como se ilustra mediante el Método de Ensayo A, y se evidencia mediante el Ejemplo 17) mientras se retiene una cantidad terapéuticamente útil de bioactividad de heparina sobre la superficie de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento). La esterilización no afecta significativamente a la bioactividad de la heparina retenida.

#### Ejemplo 20: Activación por contacto con la sangre

- 25 Los injertos de *stents* preparados como se describe en los Ejemplos 3a, 3b y 3c se evaluaron según el Método de Ensayo B. El consumo de plaquetas de estos injertos de *stents* de la invención se comparó con los niveles de plaquetas de un injerto de *stent* de referencia (un injerto de *stent* con solo una primera capa de recubrimiento y sin paclitaxel-aditivo orgánico (segunda capa de recubrimiento en partículas)), y con una premuestra (un tubo de PVC heparinizado) y los resultados se muestran en la Figura 1.

- 30 Se encontró que no había formaciones de coágulos en ninguno de los injertos de *stents*. Todos los injertos de *stents* tenían conservación de plaquetas similar, y no hubo diferencia entre el injerto de *stent* de referencia y los recubiertos según los Ejemplos 3a, 3b y 3c. Además, el examen visual del lado luminal del injerto de *stent* no mostró formación de coágulos, como se muestra en la Figura 2. La numeración mostrada en la Figura 2 se correlaciona con los diferentes recubrimientos de la invención. Los números 9 y 10 están recubiertos según el Ejemplo 3a, los números 5 y 6 están

recubiertos según el Ejemplo 3b, los números 7 y 8 están recubiertos según el Ejemplo 3c, y los números 3 y 4 son dispositivos de referencia recubiertos solo con la primera capa de recubrimiento de resto de heparina inmovilizado. Por tanto, no hubo diferencia en la tromborresistencia entre el injerto de *stent* de referencia en comparación con los recubiertos según los Ejemplos 3a, 3b y 3c, lo que indica que la aplicación de la segunda capa de recubrimiento en partículas no afecta significativamente a la tromborresistencia de la primera capa de recubrimiento.

#### **Ejemplo 21: Análisis por SEM del injerto de *stent* antes y después de la manipulación**

La microscopía electrónica de barrido se realizó según las técnicas descritas en los Métodos de Evaluación. El injerto de *stent* preparado según el Ejemplo 3c se analizó antes y después de la manipulación según los Métodos de Ensayo I-II y I-II. El lado abluminal del dispositivo implantable que lleva la primera y segunda capas de recubrimiento) antes de la manipulación se muestra en la Figura 3 y el lado abluminal del dispositivo implantable (que lleva la primera y segunda capas de recubrimiento) después de la manipulación se muestra en la Figura 4. El hecho de que no sea evidente ningún daño visual después de la manipulación indica que la adhesión del recubrimiento es sorprendentemente buena, considerando la cantidad de tensión interna aplicada al recubrimiento durante el proceso de manipulación.

#### **Ejemplo 22: Tinción con azul de toluidina de injertos de *stents* de la invención**

Los injertos de *stents* preparados como se describe en el Ejemplo 3c se evaluaron según el Método de Ensayo N, y se compararon con un injerto de *stent* de referencia (injerto de *stent* con un recubrimiento de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento), pero sin segunda capa de recubrimiento en partículas). Se observó que la cobertura uniforme de la capa de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento) en el lado luminal no se daña por la adición de la segunda capa de recubrimiento en partículas en el lado abluminal ya que los dos injertos de *stents* se tiñen igualmente oscuros en el lado luminal (siendo indicativas las áreas oscuras de la heparina inmovilizada). La tinción oscura se observó a lo largo de todo el lado luminal del dispositivo.

#### **Ejemplo 23: Aplicación de una formulación de colorante-disolvente a un injerto de *stent* con y sin una primera capa de recubrimiento de heparina inmovilizada**

Los injertos de *stents* con una capa de heparina inmovilizada (primera capa de recubrimiento) se evaluaron en términos de humectabilidad y distribución mediante la aplicación de una formulación de colorante-disolvente. La aplicación de la formulación se realizó esencialmente como se describe en el Ejemplo 3c, pero intercambiando la segunda capa de recubrimiento en partículas con colorante Azul Patente V. Los resultados se muestran en la Figura 5, en la que la mala humectabilidad del disolvente utilizado para disolver el PTX-excipientes y el moldeo de la formulación sobre el dispositivo implantable sin primera capa (injerto de *stent* a la izquierda) se ilustra mediante áreas de alta concentración de colorante formadas en el dispositivo. El colorante se distribuye más uniformemente sobre el dispositivo que contiene la primera capa de recubrimiento de heparina inmovilizada (injerto de *stent* a la derecha). Este ejemplo muestra claramente que la primera capa de recubrimiento que comprende heparina inmovilizada es capaz de mejorar la distribución uniforme de un recubrimiento posterior al dispositivo, que se prevé puede extrapolarse a la distribución de la segunda capa de recubrimiento en partículas que contiene paclitaxel. Esto debería permitir una distribución uniforme y mejorada del paclitaxel al tejido circundante.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable con una superficie que tiene un recubrimiento que comprende:  
una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado y  
una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico,
- 5 en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.
2. Un dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, en donde el dispositivo médico es un dispositivo médico tubular.
3. Un dispositivo médico implantable según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la primera capa de recubrimiento comprende un polímero, en donde adecuadamente el resto de heparina está unido covalentemente al polímero, por ejemplo, unido covalentemente al punto terminal a través de su extremo reductor.
- 10 4. Un dispositivo médico implantable según la reivindicación 3, en donde el polímero es un polímero catiónico.
5. Un dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el o cada aditivo orgánico no es polimérico y es hidrolíticamente estable.
- 15 6. Un dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde al menos una proporción de la segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel y al menos un aditivo orgánico se funde como una única fase a una temperatura inferior al punto de fusión del paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico cuando está en forma pura;
- y/o la segunda capa de recubrimiento en partículas está libre de tensioactivo;
- 20 y/o la segunda capa de recubrimiento en partículas está libre de polímero;
- y/o el o cada aditivo orgánico están en forma cristalina.
7. Un dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el o cada aditivo orgánico se selecciona independientemente de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, sacarina, ácido ascórbico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido adípico, ácido glutárico, teofilina y sacarina sódica, y se selecciona independientemente de manera adecuada de la lista que consiste en ácido p-aminobenzoico, metilparabeno, cafeína, salicilato de calcio y ácido succínico, por ejemplo, es cafeína o ácido succínico.
- 25 8. Un dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dispositivo médico implantable es un *stent* y está compuesto adecuadamente de una aleación metálica tal como nitinol o acero inoxidable;
- 30 o el dispositivo médico implantable es un injerto de *stent*, en donde el injerto de *stent* comprende un miembro de *stent* y un miembro de injerto.
9. Un dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el recubrimiento se aplica a una superficie del dispositivo que está compuesta por ePTFE.
10. Un dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica sobre la parte superior de al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.
- 35 11. Un dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la primera capa de recubrimiento se aplica al dispositivo médico antes de la segunda capa de recubrimiento en partículas.
12. Un dispositivo médico implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica al dispositivo médico disolviendo el paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en un disolvente para formar una solución, aplicando la solución al dispositivo médico y después evaporando el disolvente, en donde el disolvente se selecciona adecuadamente de agua, acetona y mezclas de los mismos.
- 40 13. Un proceso para preparar un dispositivo médico implantable recubierto que comprende las etapas de:
- 45 i) tratar el dispositivo médico para proporcionar una primera capa de recubrimiento que comprende un resto de heparina inmovilizado; y, además
- ii) tratar el dispositivo médico para proporcionar una segunda capa de recubrimiento en partículas que comprende paclitaxel eluible y al menos un aditivo orgánico,

en donde al menos una parte de la segunda capa de recubrimiento en partículas está en contacto con al menos una parte de la primera capa de recubrimiento.

14. Un proceso según la reivindicación 13, en donde la etapa i) comprende las etapas de:

a) tratar el dispositivo médico para proporcionar una capa de recubrimiento de polímero; y, después

5 b) hacer reaccionar dicha capa de polímero con un resto de heparina para inmovilizar el resto de heparina en la capa de recubrimiento de polímero.

15. Un proceso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde en la etapa ii) la segunda capa de recubrimiento en partículas se aplica al dispositivo médico disolviendo el paclitaxel y el al menos un aditivo orgánico en un disolvente para formar una solución, aplicando la solución al dispositivo médico y después evaporando el disolvente, en donde el disolvente se selecciona adecuadamente de agua, acetona y mezclas de los mismos.

10 16. Un proceso según la reivindicación 14, en donde el resto de heparina está unido covalentemente a la capa de recubrimiento de polímero, adecuadamente está unido covalentemente por el punto terminal a la capa de recubrimiento de polímero, en donde el resto de heparina unido por el punto terminal está conectado a través de su extremo reductor.

**Figura 1**

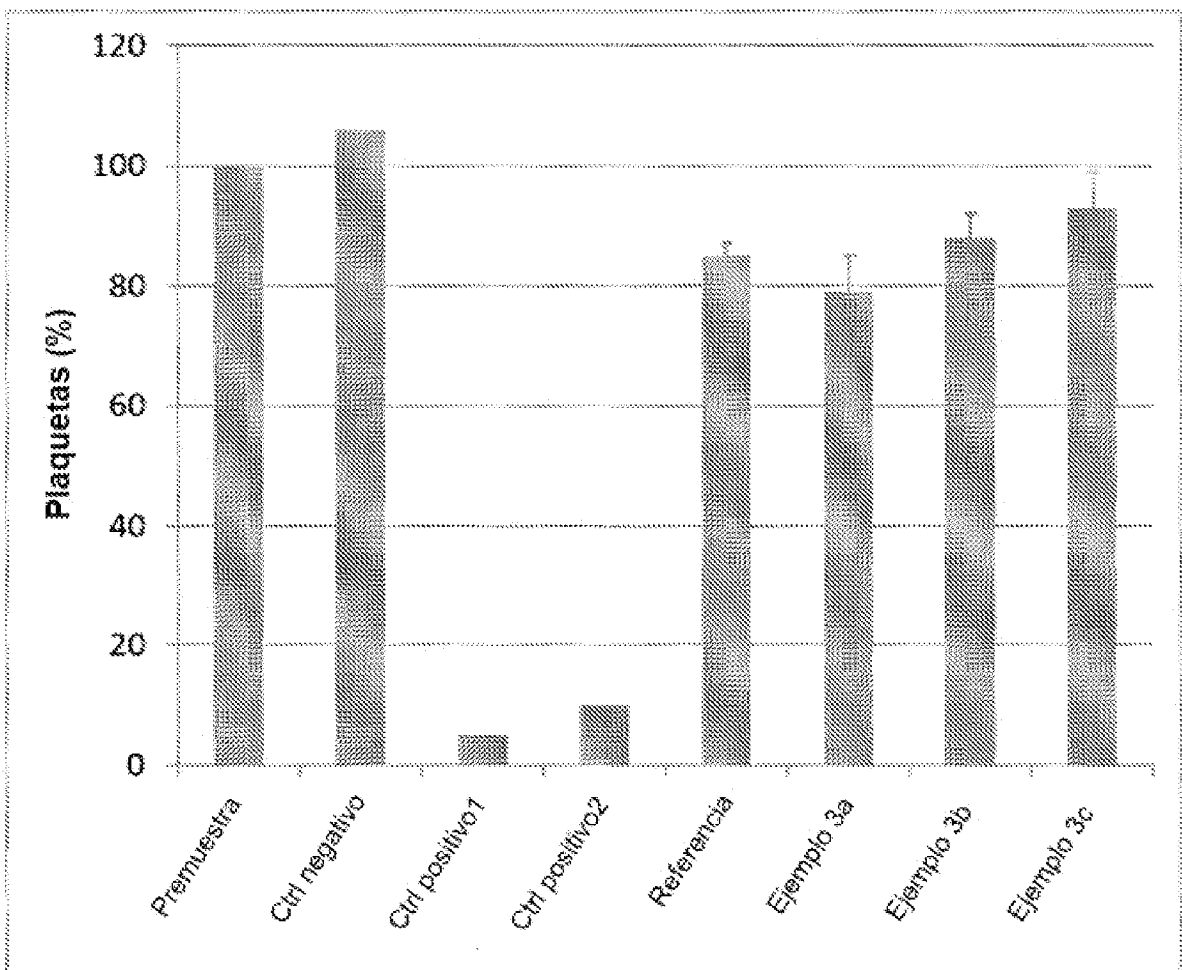
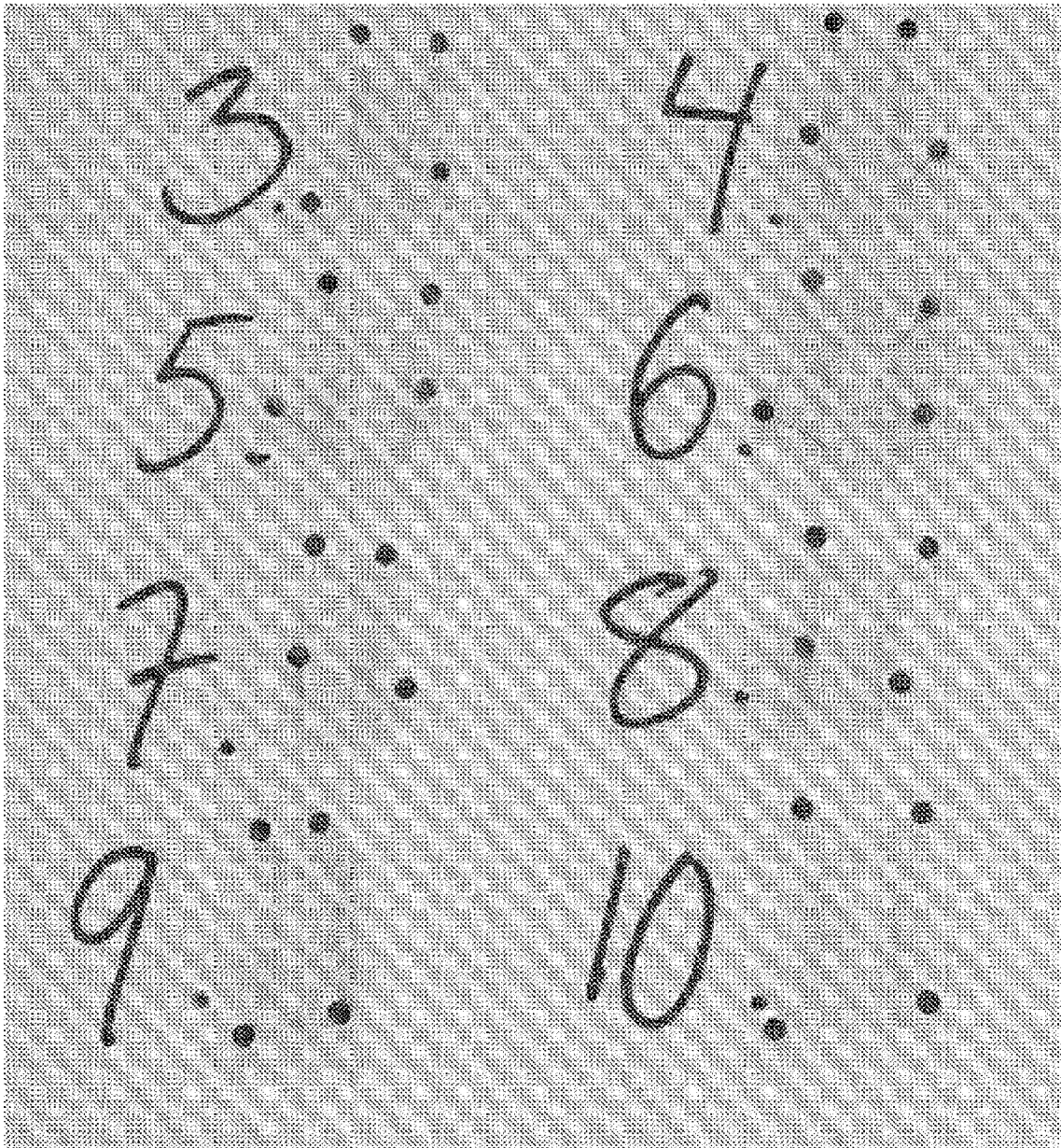
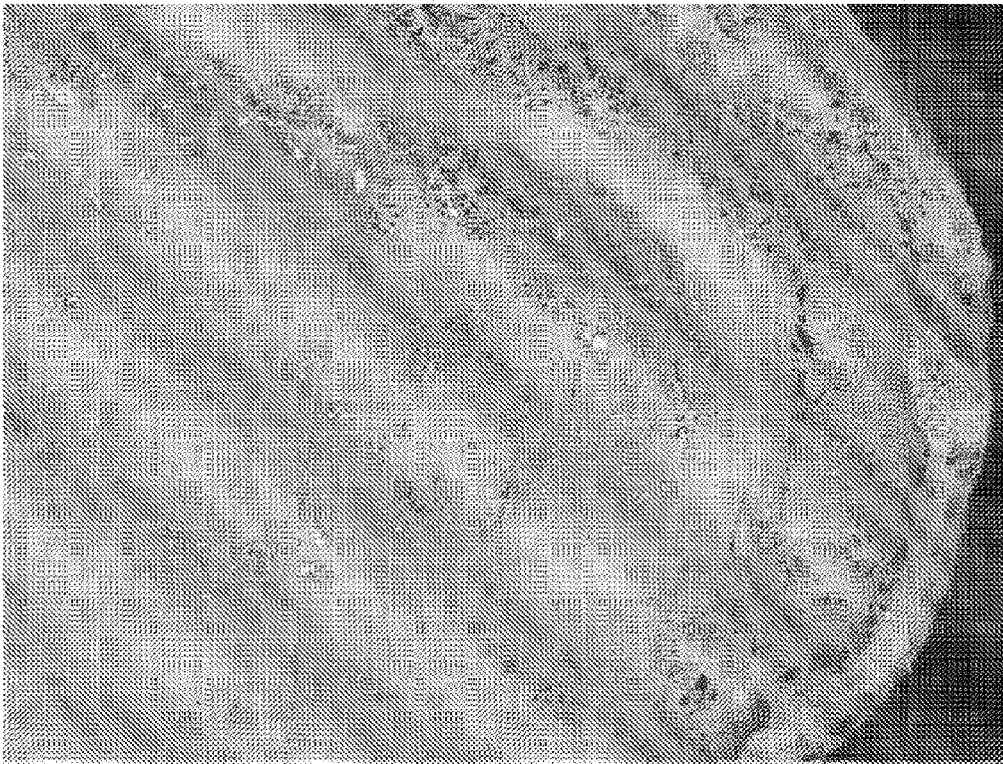


Figura 2

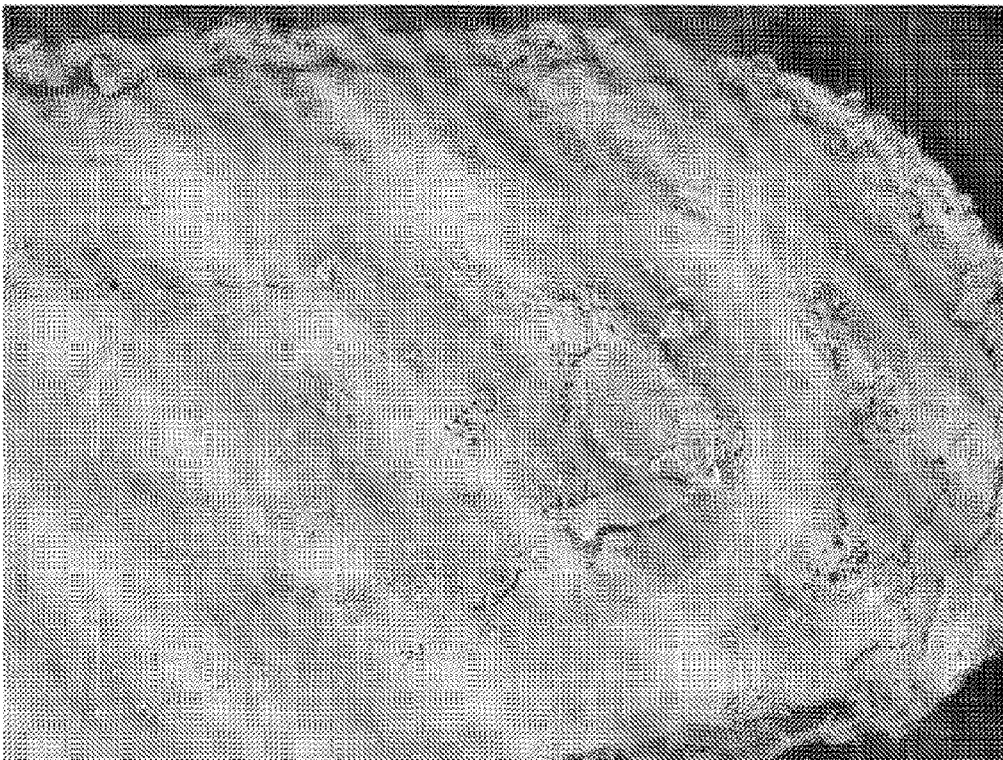


**Figura 3**



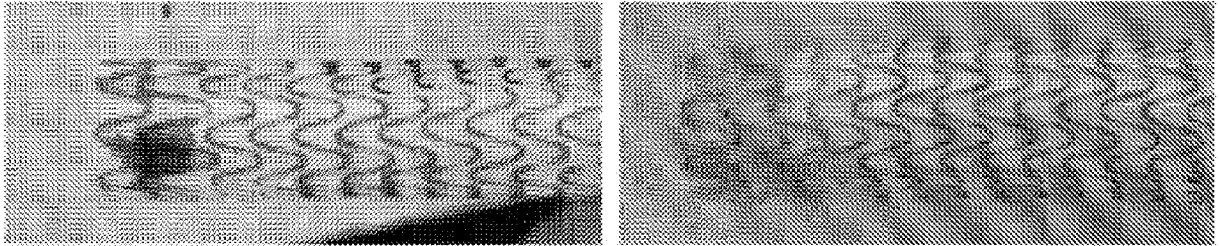
2015-01-21 A D4,2 x100 1 mm

**Figura 4**

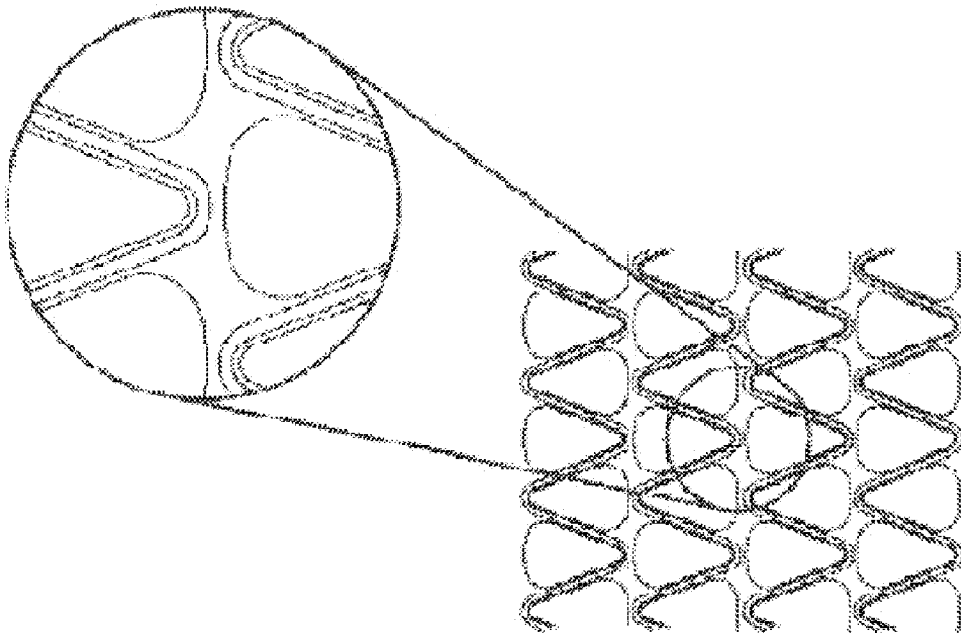


2015-01-21 A D6,1 x100 1 mm

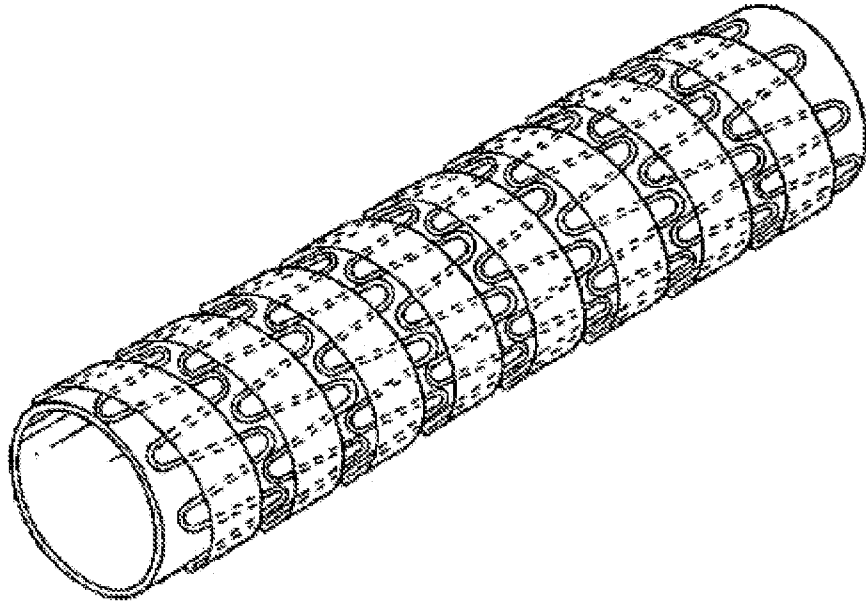
**Figura 5**



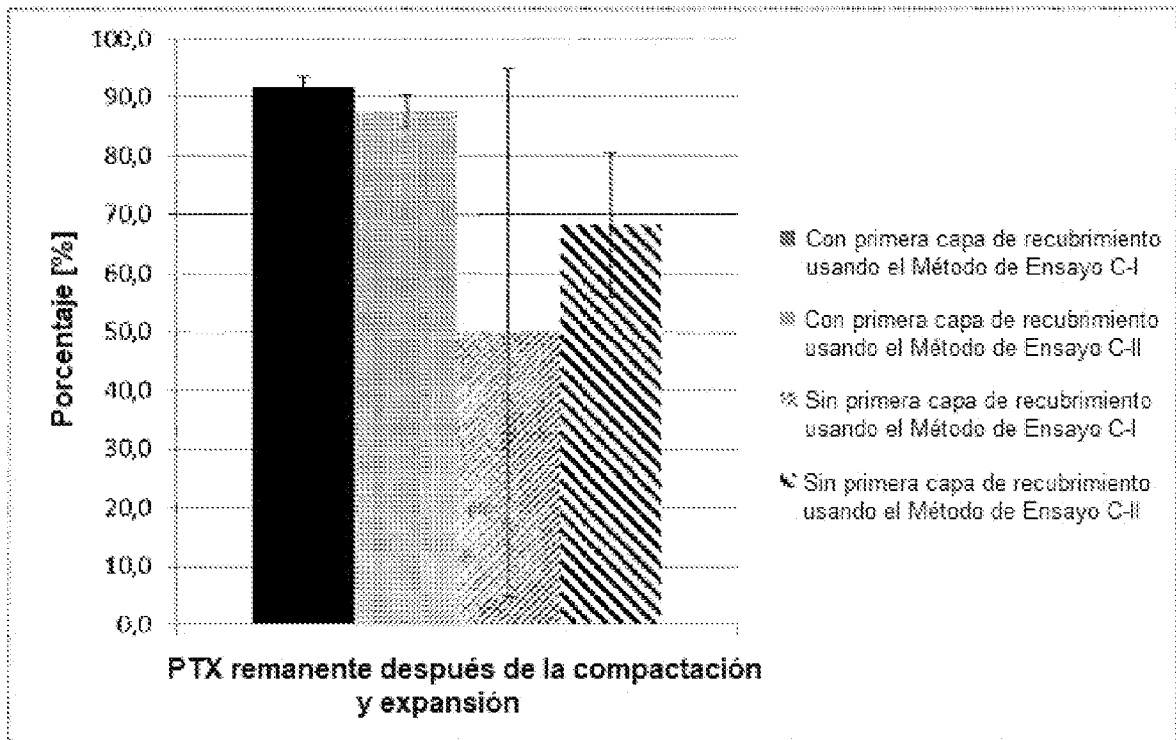
**Figura 6**



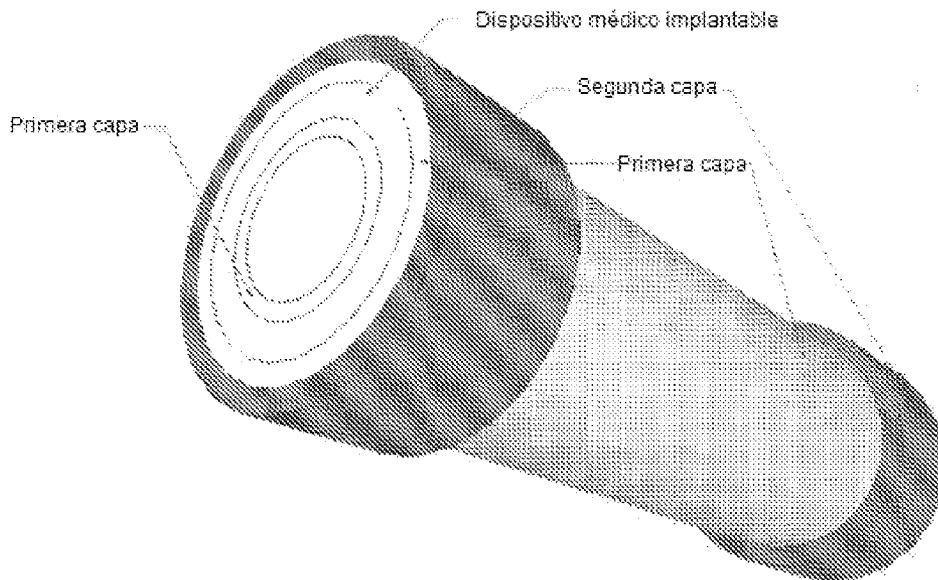
**Figura 7**



**Figura 8**



**Figura 9**



**Figura 10**

