



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 266 813**

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

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03724834 .1**

(86) Fecha de presentación : **17.03.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1487514**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

(54) Título: **Método de deposición para endoprótesis usadas para administrar permanentemente medicamentos.**

(30) Prioridad: **16.03.2002 DE 202 04 258 U**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

(73) Titular/es: **Aachen Resonance
Entwicklungs-Gesellschaft für Magnetresonanz -
Kompatible Medizinprodukte mbH
Gut Steeg
42074 Aachen, DE**

(72) Inventor/es: **Klee, Doris;
Weiss, Norbert;
Rübben, Alexander y
Bücker, Arno**

(74) Agente: **Polo Flores, Luis Miguel**

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

Método de deposición para endoprótesis usadas para administrar permanentemente medicamentos.

La presente invención se refiere a un método de producir endoprótesis (Ej.: *stents*) con un ingrediente activo uniforme de liberación, producto de la solubilidad del ingrediente activo presente en el tejido. Los *stents* se proveen inicialmente con una capa de polímero para aumentar la cantidad de carga del ingrediente activo y lograr así una liberación del ingrediente activo uniforme conjuntamente con el método de deposición descrito.

Los denominados “métodos mínimamente invasivos” son cada vez más importantes en la medicina. En cuanto a la radiología, debería mencionarse aquí la radiología intervencional. La misma ha contribuido sustancialmente al desarrollo de las técnicas mínimamente invasivas y aparatos y prótesis hechos de materiales adecuados, todos necesarios para este fin. Por ejemplo, pequeñas mallas de metal se insertan hoy en día en los vasos sanguíneos como endoprótesis vascular, las cuales son llamadas *stents*, tanto por los cardiólogos como por los radiólogos y se usan para mantener dichos vasos sanguíneos abiertos. Sin embargo, los *stents* convencionales generalmente hacen que las paredes del vaso sanguíneo se hagan más densas luego de una restricción luminal en el área del *stent*, causada por la proliferación de células o acoplamiento de células.

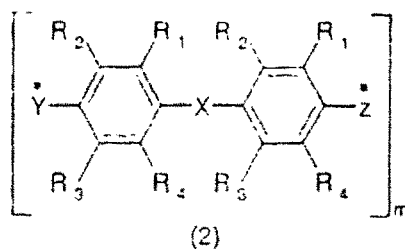
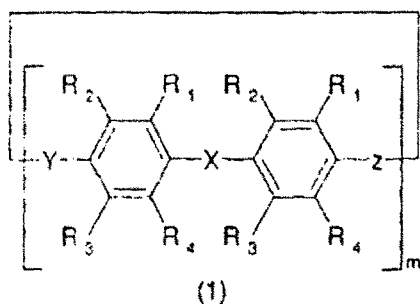
Este problema se puede contrarrestar mediante la liberación de una droga desde la superficie del *stent*, el cual para una mejor carga de la droga y liberación de la droga puede estructurarse y/o proveerse con una apropiada capa polimérica. Esto se sugiere, al menos por los estudios iniciales, los cuales sin embargo no poseen una experiencia a largo plazo durante varios años (Sousa J E, *et al.*, Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2003; 107:24-27).

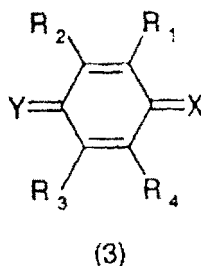
Se han propuesto varios métodos para producir endoprótesis revestidas. La aplicación de una capa de polímero y el siguiente vendado con un ingrediente activo al polímero, por medio de distintos métodos, puede considerarse el arte anterior. Para lograr una liberación adecuadamente lenta del ingrediente activo, hasta la fecha se han requerido métodos complicados, en los cuales se aplica inicialmente el ingrediente activo y luego una segunda capa porosa de polímero sobre una primera capa de polímero no porosa, por ejemplo: para evitar que el ingrediente activo se libere de manera excesivamente rápida.

El Documento WO 01/049 268 A1 describe una composición farmacéutica, en la cual una sustancia activa difícilmente soluble en agua se introduce en una matriz de un polímero hidrofílico, la cual se administra oralmente y se libera en el entorno del tracto digestivo. La matriz se puede disolver en el cuerpo humano y así liberar la sustancia activa.

El objetivo de la presente invención es desarrollar aún más un método del tipo anteriormente mencionado, de manera de permitir un desarrollo bien calculado de una capa de polímero funcional, provista luego con una capa biológicamente activa, es decir con una capa de moléculas enlazadas no covalentemente del ingrediente activo. Aquí la liberación del ingrediente activo no está influenciada por el polímero, pero depende sustancialmente de la solubilidad de las moléculas del ingrediente activo en el tejido. Los ingredientes activos a depositarse son principalmente sustancias no solubles en agua (solubilidad menor a 0,1 mg/ml en agua destilada a 25°C) o sustancias poco solubles en agua (solubilidad de 0,1 a 0,9 mg/ml agua destilada), como por ejemplo tretinoína y derivados del tretinoína, agonistas de los receptores huérfanos, derivados de elafina, corticosteroides y hormonas esteroideas (como metil prednisolona, dexametasona, estradiol), taxol, derivados de taxol, rapamune, tracrólimus, proteínas hidrofóbicas o sustancias que alteran la proliferación de células. De acuerdo con la invención la capa puede aplicarse sobre artículos que posean materiales de distinta naturaleza, tales como metales, polímeros y cerámicas. Las endoprótesis en consideración son por ejemplo: *stents*, injertos de *stents*, clips de vasos sanguíneos, filtros, sistemas de obturación, *stents* enfundados.

De acuerdo con la invención el objetivo de aplicar una capa con liberación de ingrediente activo uniforme se logra mediante un método del tipo descrito anteriormente, produciendo inicialmente una cantidad sustancial de monómeros en la fase gaseosa para la producción de la capa de polímero partiendo de los compuestos iniciales de estructuras generales 1, 2 y 3 sometidos a elevadas temperaturas y bajas presiones, los cuales luego se polimerizan espontáneamente al ser enfriados, los cuales comprenden.





$R_{1,2,3,4}$: son, iguales o diferentes unos de otros, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo y/o grupos alquilo sustituidos, grupos arilo, y/o grupos de arilo sustituidos, residuos orgánicos o radicales, grupos de la estructura general $(CO(O-M-A))$ (en los cuales M: grupos alifáticos o aromáticos y A: por ejemplo grupos hidrógenos, hidroxilos, aminos, carboxilos), grupos de metal, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carboxilo, grupos éster, grupos éter, grupos ácidos haluros, grupos isocianato, grupos que contienen azufre (por ejemplo: grupos de ácido sulfónico, tioéter, ácido sulfúrico), grupos que contienen nitrógeno (por ejemplo: grupos de nitrilo, amida, nitro, nitrosamina), grupos que contienen fósforo (por ejemplo: grupos de éster de ácido fosfórico, fosfanato), grupos que contienen silicona (por ejemplo: grupos de silil, sililoxi).

X, Y: residuos de hidrocarburos: por ejemplo los grupos metileno, isopropilideno, etileno, residuos de hidrocarburos funcionalizados.

m: número de repetición de unidades = 1-20, preferentemente 2-10, aún más apropiado 2-5.

Se prefieren los siguientes grupos para R_1 - R_4 : hidrógeno, halógeno, C1-C6 alquilo, C1-C3 alquiltio, C6-C12 arilo, nitro, carbamoilo, C1-C4 alcóxido, -CN, CF_3 , NH_2 , carboxilo, C1-C4 alcoxicarbonilo, C1-C4-N-alquil carbamoilo o C1-C5 alquenido.

Los grupos alquilo, alcóxido, alquiltio, alcoxicarbonilo, N-alquil-carbamoilo, alquenido, alquilcarboxilo o alquil-sulfonilo mencionados como residuos R_1 , R_2 , R_3 o R_4 pueden ramificarse o no ramificarse y/o ser de cadena abierta o cíclica. Además, preferentemente pueden comprender sustituyentes, tales como átomos de halógeno, ciano, carboxilo, carbonilo, nitrilo, carbamoilo, C1-C4 alcóxido, fenilo, C1-C4 alcoxicarbonilo, C1-C4 alquilcarboxilo, C1-C4 N-alquilcarbamoilo, C1-C4 N-dialquilcarbamoilo, hidróxido, nitro, SO_3H , éter, sulfamoilo, C1-C4 N-alquilsulfamoilo, C1-C4 dialquilsulfamoilo, -CO-R (en el cual: $R=OH$, O-alquilo, NH-alquilo), los agrupamientos de trifluorometilo u otros agrupamientos de cadena abierta o cíclica que posean heteroátomos (por ejemplo con N, S y/o O), en los cuales, cuando fuera apropiado, los heteroátomos pueden formar parte de un heterociclo. La posible presencia de los sustituyentes anteriormente mencionados se aplica a todos los grupos mencionados como residuos R_1 , R_2 , R_3 o R_4 (en cuanto a sustitución), particularmente a los grupos de alquilo, cicloalquilo, alquenido, cicloalquilo y arilo C6-C12 mencionados en el mismo.

Se entiende que "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Se entiende que C1-C4 alquilo significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

Se entiende que C1-C8 alquilo significa, entre otras cosas, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, n-heptil, 2-metilhexil, 3-metilhexil, 2,2-dimetilpentil, 2,3-dimetilpentil, 2,4-dimetilpentil, 3,3-dimetilpentil, 3-etilpentil, 2,2,3-trimetilbutil, n-octil, 2-metilheptil, 3-metilheptil, 4-metilheptil, 2,2-dimetilhexil, 2,3-dimetilhexil, 2,4-dimetilhexil, 3,3-dimetilhexil, 3,4-dimetilhexil, 4,4-dimetilhexil, 2-etilhexil, 3-etilhexil, 4-etilhexil, 2,2,3-trimetilpentil, 2,3,3-trimetilpentil, etc. y los equivalentes cíclicos de los mismos.

Se entiende que C2-C5 alquenido significa, entre otras cosas, etano, propano, 1-butano (cis-trans)-2-butano, 2-metilpropano, 1-pentano, 2-pentano, 2-metil-1-butano, 3-metil-1-butano y 2-metil-2-butano y los equivalentes cíclicos de los mismos.

Se entiende que C2-C8 alquilino significa, entre otras cosas, acetileno, propano, 1-butano, 2-butano, 1-pentano, 2-pentano, 3-metil-1-butano, 1-hexano, 3-hexano, 3,3-dimetil-1-butano, 1-heptano, 2-heptano, 3-heptano, 1-octano, 2-octano, 3-octano y 4-octano y los equivalentes cíclicos de los mismos.

Se entiende que C1-C4 alcóxido significa metóxido, etóxido, propóxido, isopropóxido, butóxido, isobutóxido, sec-butóxido y tert-butóxido.

Se entiende que C6-C12 arilo significa los sistemas de cadenas de fenilo, tolilo, xililo, naftilo, bifenilo.

Según los compuestos iniciales utilizados, las temperaturas y las presiones requeridas para la producción de monómeros oscila entre los 500 y los 1.000°C y menos de 500Pa respectivamente.

Particularmente, las endoprótesis que posean estas propiedades pueden ser utilizadas en vasos sanguíneos de seres humanos y animales, *by-pass* de vasos sanguíneos, clips de vasos sanguíneos, filtros, sistemas de obturación, *stents* (enfundados), injertos de *stent*, uréteres, *by-pass* intrahepáticos y conductos biliares u otros órganos huecos. Ellas pueden fabricarse con materiales básicos seleccionados a través de metales, aleaciones metálicas, cerámicas o polímeros (por ejemplo poliéster, poliamida, poliuretano, polietileno, politetrafluoretileno (PTFE)).

Ingredientes activos bioactivos insolubles en agua o ingredientes activos poco solubles en agua pueden entonces depositarse sobre la superficie así producida. En este sentido, la expresión “insoluble en agua” describe sustancias que poseen una solubilidad inferior a 0,1 mg/ml en agua destilada a 25°C. Y los ingredientes activo poco solubles comprenden sustancias que poseen una solubilidad de 0,1 a 0,9 mg/ml agua destilada. Las sustancias en consideración son las siguientes: tretinoína y derivados de tretinoína, agonistas de receptores huérfanos, derivados de elafina, corticosteroides y hormonas esteroides (tales como metilprednisolona, dexametasona, estradiol), taxol, derivados de taxol, rapamune, tracolimus, proteínas hidrofóbicas o sustancias que alteran la producción de células u otras sustancias que alteran la proliferación de células que no sean solubles o sean poco solubles en agua. La endoprótesis revestidas con polímero se humecta inicialmente con una solución de ingrediente activo en un solvente soluble en agua, tal como el dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, dimetilformamida (DMF) o tetra-hidrofurano (THF) por inmersión, aspersión o mediante pipeta. Luego la endoprótesis se sumerge en agua, el ingrediente activo que no se mezcla con el agua se precipita, depositándose parcialmente sobre la superficie e incorporando parcialmente a la capa de polímero. El solvente se quita de la endoprótesis durante la etapa de deposición. En base al método descrito, tanto un ingrediente activo individual, como una combinación de ingredientes activos pueden depositarse sobre la endoprótesis.

El método de deposición de la invención difiere de otras capas de sustancias, por un lado, por ofrecer una liberación del ingrediente activo de manera lenta y uniforme. Por otro lado, los métodos anteriormente descritos en relación con endoprótesis recubierta son por aspersión, inmersión o mediante pipeta y métodos de flujo de aire y la mezcla de las sustancias con la sustancia polimérica a ser aplicada (WO 00/32255, WO 00/62830, WO 98/35784). Mientras que en estos métodos la duración del paso ejecutado es decisiva para la carga del ingrediente activo, la cantidad del ingrediente activo aplicado del método de deposición propuesto depende de la concentración del ingrediente activo en la solución. También se propuso anteriormente mezclar el ingrediente activo con un polímero y luego liberarlo por degradación de polímero (WO 99/21908). La dificultad de aplicar sustancias hidrofóbicas se resolvió en otro caso mediante la formación de micelas que fueron luego aplicadas nuevamente (WO 02/085337). Otra clase de revestimiento de sustancias describe el uso de ingredientes terapéuticos activos con carga negativa y polielectrolitos catiónicos (WO 01/49338). La pluralidad de métodos diferentes y la complejidad técnica de los respectivos métodos muestran las dificultades que se presentan al desarrollar un método de liberación de medicamento técnicamente simple y confiable. El método de deposición que se describe como base de esta patente difiere mucho de todos estos métodos.

La aplicación de un polímero sobre una endoprótesis se corresponde con el estado actual de la técnica (DE 196 04 173 A1). También se han descrito previamente diferentes métodos de aplicar un ingrediente activo sobre una capa de polímero. Aquí, una de las dificultades más grandes reside en la liberación lenta del ingrediente activo. Se trató de resolver esta liberación lenta mediante la aplicación de una segunda capa porosa de polímero sobre la primera capa o mediante la influencia de la primera capa de polímero sobre la liberación del ingrediente activo (WO 00/32255, WO 98/36784). En el caso de la presente invención, sólo debe aplicarse una capa de polímero y la curva de liberación del ingrediente activo no se ve influenciada tampoco por el polímero, como ocurre con otros *stents* de liberación de medicamento, sino que depende mayormente de la solubilidad de las moléculas del ingrediente activo en el tejido. A diferencia de otros sistemas de liberación de medicamentos, este sirve para alcanzar una curva de liberación del ingrediente activo casi constante. Por lo tanto, se obtiene un efecto uniforme y de larga duración (Fig. 1). Otra ventaja del método descrito es que la deposición del ingrediente activo no necesariamente necesita completarse con la aplicación de otras capas. La deficiente destrucción del ingrediente activo durante la aplicación de una segunda capa de polímero ha sido descrita como un problema especial (WO 98/35784).

En el caso del método de deposición descrito, se incorpora un residuo adicional mínimo de ingrediente activo a la capa de polímero que logra un efecto de larga duración.

La cara externa del *stent* y también opcionalmente la cara interna puede/n tener una estructura o forma de superficie para mejorar la adhesión y expandir el área de la superficie. Esta estructura puede consistir de pequeños huecos o formas que mejoren la adhesión y/o la absorción de los ingredientes activos. La cara externa del *stent* puede estructurarse mecánicamente, térmicamente o químicamente. La cara interna puede formarse de la misma manera, por lo tanto creando -sobre la cara externa del *stent*- pequeños huecos, por ejemplo, que posean una profundidad de 5-50 μm y un ancho de 5-50 μm .

Los siguientes métodos son adecuados para aplicar uno o más de los ingredientes activos anteriormente mencionados sobre la superficie del *stent*:

El ingrediente activo se deposita sobre una superficie de *stent* suave y/o estructurada que está funcionalmente recubierta con un polímero, tal como poliamino-p-xilileno-co-polixilileno.

ES 2 266 813 T3

Incorporación del/de los ingrediente/s activo/s a una segunda capa de polímero que está enlazada covalentemente a la superficie suave y/o estructurada del *stent*, que está funcionalmente recubierta con polímero.

La invención se describe aún más detalladamente mediante las figuras adjuntas:

La Fig. 1 describe la curva de liberación de tetrinoina que se aplicó a la superficie de un *stent* recubierto en polímero, utilizando métodos de deposición; un buffer PBS como medio de liberación (pH 7,4).

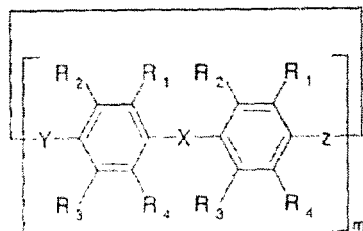
Los siguientes ejemplos sirven para ampliar la explicación de la invención:

Ejemplo 1

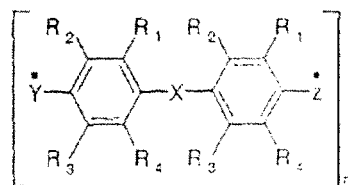
Para revestir una endoprótesis, el dímero 4-amino-[2,2]-paraciclofano se divide en monómeros reactivos a 700°C y 20 Pa y luego se polimeriza sobre la superficie del *stent* enfriada a 20°C. La densidad deseada de la capa de polímero es aconsejable de 10 a 1.000 nm, mejor aún entre 200 a 400 nm. El posterior revestimiento biológico no covalente de la superficie se lleva a cabo mediante el uso de tetrinoina o derivados de tetrinoina. El *stent* recubierto de polímero humectado con una solución del ingrediente activo en dimetilsulfóxido (DMSO) se sumerge en agua, el ingrediente activo no soluble en agua se precipita, depositándose parcialmente sobre la superficie e incorporándose parcialmente a la capa de polímero.

REIVINDICACIONES

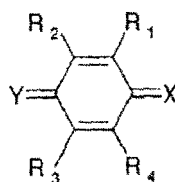
1. Un método para producir superficies bioactivas sobre endoprótesis de vasos sanguíneos, en el cual los objetos primero se proveen con una capa de polímero funcionalizado y luego con otra capa que posee una sustancia activa, **caracterizado** por producir una sustancial cantidad de monómeros en la fase gaseosa para producir la capa de polímero funcional a través de los compuestos iniciales de las estructuras generales 1, 2 y/o 3 a elevadas temperaturas y bajo presión reducida y que luego se polimerizan enfriándolos a una menor temperatura, con:



(1)



(2)



(3)

$R_{1,2,3,4}$ son respectivamente iguales o diferentes unos de otros con respecto a átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos de alquilo o grupos de alquilo sustituyentes, grupos de arilo o grupos de arilo sustituyentes, residuos orgánicos o radicales, grupos de la estructura general $CO(O-M-A)$ (con M: grupos alifáticos o aromáticos y A: por ejemplo grupos de hidrógeno, hidroxilo, amino y carboxilos), grupos de metal, grupos de hidroxilo, grupos de amino, grupos de carboxilo, grupos de éster, grupos de éter, grupos de ácidos haluros, grupos de isocianato, grupos que contienen azufre (por ejemplo: grupos de ácido sulfónico, tioéter y grupos de éster de ácido sulfúrico), grupos que contienen nitrógeno (por ejemplo: grupos de nitrilo, amida, nitro, nitrosamina), grupos que contienen fósforo (por ejemplo: grupos de éster de ácido fosfórico, fosfanato), grupos que contienen silicona (por ejemplo: grupos sililo y sililoxi),

X, Y: residuos de hidrocarburos: por ejemplo grupos de metileno, isopropilideno y etileno, y residuos de hidrocarburos funcionalizados; y

m: número de repetición de unidades = 1-20,

en el cual las temperaturas y presiones requeridas para la producción de los monómeros oscilan entre 500 y 1.000°C e inferior a 500 Pa,

caracterizado porque

el *stent* recubierto con polímero y humectado con una disolución de la sustancia o sustancias activas en un solvente soluble en agua se sumerge en agua para depositar la capa de sustancia activa, en el cual la sustancia activa que es insoluble en agua se precipita y se deposita parcialmente sobre la superficie.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª **caracterizado** por utilizar dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, dimetilformamida o tetra-hidrofurano (THF) como solvente soluble en agua.

3. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1ª o 2ª **caracterizado** por lograr una mayor carga de sustancia activa y adhesión de la sustancia, en comparación con la superficie no recubierta, mediante interacciones hidrofóbicas y electroestáticas con los grupos funcionales de la capa de polímero funcional.

4. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1ª, 2ª o 3ª **caracterizado** por incorporar adicionalmente y de manera parcial la sustancia o sustancias activa/s a la capa de polímero.

ES 2 266 813 T3

5. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1ª a 4ª **caracterizado** por utilizar sustancias activas insolubles en agua o sustancias activas poco solubles en agua, tales como por ejemplo: tretinoína y derivados de tretinoína, agonistas de los receptores huérfanos, derivados de elafina, corticosteroides y hormonas esteroides (tales como por ejemplo: metilprednisolona, dexametasona y estradiol), taxol, derivados de taxol, rapamune, tracrolimus, proteínas hidrofóbicas o sustancias que alteran la proliferación de células.

6. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1ª a 5ª **caracterizado** porque la cinética de la liberación de la sustancia activa *in vivo*, desde la superficie de la endoprótesis del vaso sanguíneo, está determinada por la poca solubilidad de la/s sustancia o sustancias activas en un medio acuoso.

7. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1ª a 6ª **caracterizado** por dividir los dímeros de la estructura (1) o (2) con $m = 1$ para formar monómeros, a temperaturas que oscilan entre los 600 y 900°C y a presiones inferiores a 100 Pa, y la posterior polimerización se efectúa a temperaturas inferiores a los 120°C.

8. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1ª a 7ª **caracterizado** porque el polímero funcional depositado sobre la endoprótesis del vaso sanguíneo convenientemente tiene un espesor de capa de 10 a 1.000 nm, y mejor aún un espesor de capa de entre 200 a 400 nm.