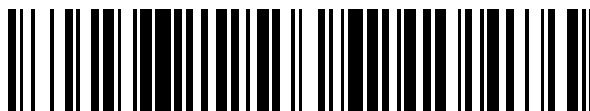


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 733**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009** **E 09152298 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019** **EP 2095833**

54 Título: **Polímeros estereocomplejados capa por capa como portadores de depósitos de medicamentos o recubrimientos en dispositivos médicos**

30 Prioridad:

26.02.2008 US 37307

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

06.05.2020

73 Titular/es:

**CARDINAL HEALTH SWITZERLAND 515 GMBH
(100.0%)
Lindenstrasse 10
6340 Baar, CH**

72 Inventor/es:

ZHAO, JONATHAN Z.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 758 733 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

Polímeros estereocomplejados capa por capa como portadores de depósitos de medicamentos o recubrimientos en dispositivos médicos

5 La presente invención se refiere a la administración local de agentes terapéuticos y/o combinaciones de agentes terapéuticos para la prevención y el tratamiento de una enfermedad vascular, y más particularmente a dispositivos médicos intraluminales para la administración local de agentes terapéuticos y/o combinaciones de agentes terapéuticos. La presente invención también se refiere a construcciones de polímeros para optimizar la carga del agente terapéutico y la liberación del agente terapéutico en dispositivos médicos recubiertos o dispositivos médicos que tienen depósitos en su interior.

10 Muchos individuos padecen enfermedades circulatorias causadas por un bloqueo progresivo de los vasos sanguíneos que perfunden el corazón y otros órganos principales. El bloqueo más severo de los vasos sanguíneos en tales individuos a menudo causa hipertensión, lesión isquémica, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Las lesiones ateroscleróticas, que limitan u obstruyen el flujo sanguíneo coronario, son la principal causa de cardiopatía isquémica. La angioplastia coronaria transluminal percutánea es un procedimiento médico cuyo fin es aumentar el flujo
15 sanguíneo a través de una arteria. La angioplastia coronaria transluminal percutánea es el tratamiento predominante para la estenosis de los vasos coronarios. El creciente uso de este procedimiento es atribuible a su tasa de éxito relativamente alta y su invasividad mínima en comparación con la cirugía de bypass coronario. Una limitación asociada con la angioplastia coronaria transluminal percutánea es el cierre abrupto del vaso, que puede ocurrir inmediatamente después del procedimiento y la reestenosis, que ocurre gradualmente después del procedimiento. Además, la
20 reestenosis es un problema crónico en pacientes que se han sometido a un injerto de bypass de vena safena. El mecanismo de oclusión aguda parece implicar varios factores y puede ser el resultado del retroceso vascular con el cierre resultante de la arteria y/o el depósito de plaquetas sanguíneas y fibrina a lo largo de la longitud dañada del vaso sanguíneo recién abierto.

25 La reestenosis después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea es un proceso más gradual iniciado por una lesión vascular. Múltiples procesos, que incluyen trombosis, inflamación, liberación factores de crecimiento y de citocinas, proliferación celular, migración celular y síntesis de matriz extracelular, contribuyen, cada uno, al proceso reestenótico.

Aunque el mecanismo exacto de la reestenosis no se comprende completamente, se han identificado los aspectos generales del proceso de reestenosis. En la pared arterial normal, las células del músculo liso proliferan a un ritmo lento, aproximadamente menos del 0,1 por ciento por día. Las células del músculo liso en las paredes de los vasos
30 existen en un fenotipo contráctil caracterizado por el ochenta a noventa por ciento del volumen citoplasmático celular ocupado con el aparato contráctil. El retículo endoplasmático, el aparato de Golgi y los ribosomas libres son pocos y se encuentran en la región perinuclear. La matriz extracelular rodea las células del músculo liso y es rica en glucosilaminoglucanos similares a la heparina, que se cree que son responsables del mantenimiento de las células del músculo liso en el estado fenotípico contráctil (Campbell y Campbell, 1985).
35

Tras la expansión por presión de un catéter con globo intracoronario durante la angioplastia, las células del músculo liso y las células endoteliales dentro de la pared del vaso se lesionan, lo que inicia una respuesta trombótica e inflamatoria. Los factores de crecimiento derivados de las células, tales como el factor de crecimiento derivado de
40 plaquetas, el factor de crecimiento básico de fibroblastos, el factor de crecimiento epidérmico, la trombina, etc., liberados de plaquetas, macrófagos y/o leucocitos invasores, o directamente de las células del músculo liso provocan una respuesta proliferativa y migratoria en células del músculo liso medial. Estas células experimentan un cambio del fenotipo contráctil a un fenotipo sintético caracterizado por solo unos pocos haces de filamentos contráctiles, retículo endoplasmático rugoso extenso, Golgi y ribosomas libres. La proliferación/migración generalmente comienza en el
45 plazo de uno o dos días después de la lesión y alcanza su punto máximo varios días después (Campbell y Campbell, 1987; Clowes y Schwartz, 1985).

Las células hija migran a la capa íntima del músculo liso arterial y continúan proliferando y secretando cantidades significativas de proteínas de la matriz extracelular. La proliferación, la migración y la síntesis de la matriz extracelular continúan hasta que la capa endotelial dañada se repara, momento en el que la proliferación se ralentiza dentro de la íntima, generalmente entre los siete y catorce días posteriores a la lesión. El tejido recién formado se llama neointima.
50 El mayor estrechamiento vascular que ocurre durante los próximos tres a seis meses se debe principalmente a la remodelación negativa o constrictiva.

Simultáneamente con la proliferación y migración local, las células inflamatorias se adhieren al sitio de la lesión vascular. Dentro de los tres a siete días posteriores a la lesión, las células inflamatorias han migrado a las capas más profundas de la pared del vaso. En modelos animales que emplean lesión por globo o implantación de stent, las células inflamatorias pueden persistir en el sitio de la lesión vascular durante al menos treinta días (Tanaka y col., 1993; Edelman y col., 1998). Por lo tanto, las células inflamatorias están presentes y pueden contribuir a las fases aguda y crónica de la reestenosis.
55

Se han examinado numerosos agentes para detectar presuntas acciones antiproliferativas en la reestenosis y han

mostrado cierta actividad en modelos animales experimentales. Algunos de los agentes que han demostrado reducir con éxito la extensión de la hiperplasia intimal en modelos animales incluyen: heparina y fragmentos de heparina (Clowes, A.W. y Karnovsky M., *Nature* 265: 25-26, 1977; Guyton, J.R. y col., *Circ. Res.*, 46: 625-634, 1980; Clowes, A.W. y Clowes, M.M., *Lab. Invest.* 52: 611-616, 1985; Clowes, A.W. y Clowes, M.M., *Circ. Res.* 58: 839-845, 1986; Majesky y col., *Circ. Res.* 61: 296-300, 1987; Snow y col., *Am. J. Pathol.* 137: 313-330, 1990; Okada, T. y col., *Neurosurgery* 25: 92-98, 1989), colchicina (Currier, J.W. y col., *Circ.* 80: 11-66, 1989), taxol (Sollot, S.J. y col., *J. Clin. Invest.* 95: 1869-1876, 1995), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Powell, J.S. y col., *Science*, 245: 186-188, 1989), angiopeptina (Lundergan, C.F. y col., *Am. J. Cardiol.* 17 (Supl. B):132B-136B, 1991), ciclosporina A (Jonasson, L. y col., *Proc. Natl., Acad. Sci.*, 85: 2303, 1988), anticuerpo de cabra anti-conejo PDGF (Ferns, G.A.A., y col., *Science* 253: 1129-1132, 1991), terbinafina (Nemecek, G.M. y col., *J. Pharmacol. Exp. Thera.* 248: 1167-1174, 1989), trapidil (Liu, M.W. y col., *Circ.* 81: 1089-1093, 1990), tranilast (Fukuyama, J. y col., *Eur. J. Pharmacol.* 318: 327-332, 1996), interferón gamma (Hansson, G.K. y Holm, J., *Circ.* 84: 1266-1272, 1991), rapamicina (Marx, S.O. y col., *Circ. Res.* 76: 412-417, 1995), esteroides (Colburn, M.D. y col., *J. Vasc. Surg.* 15: 510-518, 1992), véase también Berk, B.C. y col., *J. Am. Coll. Cardiol.* 17: 111B-117B, 1991), radiación ionizante (Weinberger, J. y col., *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* 36: 767-775, 1996), toxinas de fusión (Farb, A. y col., *Circ. Res.* 80: 542-550, 1997) oligonucleótidos antisentido (Simons, M. y col., *Nature* 359: 67-70, 1992) y vectores de genes (Chang, M.W. y col., *J. Clin. Invest.* 96: 2260-2268, 1995). Se ha demostrado la acción antiproliferativa en células de músculo liso *in vitro* para muchos de estos agentes, incluidos heparina y conjugados de heparina, taxol, tranilast, colchicina, inhibidores de la ECA, toxinas de fusión, oligonucleótidos antisentido, rapamicina y radiación ionizante. Por tanto, los agentes con diversos mecanismos de inhibición de las células del músculo liso pueden tener utilidad terapéutica para reducir la hiperplasia de la íntima.

Sin embargo, en contraste con los modelos animales, los intentos en pacientes con angioplastia humanos para prevenir la reestenosis por medios farmacológicos sistémicos hasta ahora no han tenido éxito. Ni la aspirina-dipiridamol, la ticlopidina, la terapia anticoagulante (heparina aguda, warfarina crónica, hirudina o hirulog), el antagonismo del receptor de tromboxano ni los esteroides han sido efectivos para prevenir la reestenosis, aunque los inhibidores de plaquetas han sido efectivos para prevenir la reoclusión aguda después de la angioplastia (Mak y Topol, 1997; Lang y col., 1991; Popma y col., 1991). El antagonista del receptor de plaquetas GP II_b/III_a, Reopro® todavía está en estudio, pero Reopro® no ha mostrado resultados definitivos para la reducción de la reestenosis después de la angioplastia y la colocación de un stent. Otros agentes, que tampoco han tenido éxito en la prevención de la reestenosis, incluyen los antagonistas de los canales de calcio, los miméticos de prostaciclina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de serotonina y los agentes antiproliferativos. Sin embargo, estos agentes deben administrarse por vía sistémica y puede que no sea posible alcanzar una dosis terapéuticamente efectiva; las concentraciones antiproliferativas (o antirreestenosis) pueden exceder las concentraciones tóxicas conocidas de estos agentes, de modo que no se pueden alcanzar niveles suficientes para producir la inhibición del músculo liso (Mak y Topol, 1997; Lang y col., 1991; Popma y col., 1991).

Se han examinado ensayos clínicos adicionales en los que se ha examinado la efectividad para prevenir la reestenosis utilizando suplementos dietéticos de aceite de pescado o agentes reductores del colesterol que muestran resultados contradictorios o negativos, de modo que todavía no hay agentes farmacológicos disponibles clínicamente para prevenir la reestenosis post-angioplastia (Mak y Topol, 1997; Franklin y Faxon, 1993; Serruys, PW y col., 1993). Observaciones recientes sugieren que el agente antilípidos/antioxidante, probucol, puede ser útil para prevenir la reestenosis, pero este trabajo requiere confirmación (Tardif y col., 1997; Yokoi, y col., 1997). Actualmente, el probucol no está aprobado para su uso en los Estados Unidos y un período de pretratamiento de treinta días impediría su uso en la angioplastia de emergencia. Además, la aplicación de radiación ionizante ha demostrado ser muy prometedora para reducir o prevenir la reestenosis después de la angioplastia en pacientes con stents (Teirstein y col., 1997). Actualmente, sin embargo, los tratamientos más efectivos para la reestenosis son la angioplastia repetida, la aterectomía o el injerto de bypass de la arteria coronaria, porque actualmente ningún agente terapéutico cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos para su uso para la prevención de la reestenosis post-angioplastia.

A diferencia de la terapia farmacológica sistémica, los stents han demostrado ser útiles para reducir significativamente la reestenosis. Normalmente, los stents son tubos de metal ranurados expandibles con globo (generalmente, pero sin limitarse a, acero inoxidable), que, cuando se expanden dentro de la luz de una arteria coronaria con angioplastia, proporcionan soporte estructural a través de armazones rígidos a la pared arterial. Este soporte es útil para mantener la permeabilidad de la luz del vaso. En dos ensayos clínicos aleatorizados, los stents aumentaron el éxito angiográfico después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea, al aumentar el diámetro mínimo de la luz y reducir, pero no eliminar, la incidencia de reestenosis a los seis meses (Serruys y col., 1994; Fischman y col., 1994).

Además, además, el recubrimiento de stents con heparina parece tener el beneficio adicional de producir una reducción en la trombosis subaguda después de la implantación del stent (Serruys y col., 1996). Por tanto, se ha demostrado que la expansión mecánica sostenida de una arteria coronaria estenosada con un stent proporciona cierta medida de prevención de reestenosis, y el recubrimiento de los stents con heparina ha demostrado tanto la viabilidad como la utilidad clínica de administrar fármacos localmente, en el sitio del tejido lesionado.

Como se indicó anteriormente, el uso de stents recubiertos con heparina demuestra la viabilidad y la utilidad clínica de la administración local de fármacos; sin embargo, la manera en que se fija el fármaco particular o la combinación de fármacos al dispositivo de administración local desempeñará un papel en la eficacia de este tipo de tratamiento.

- Por ejemplo, los procedimientos y materiales utilizados para fijar las combinaciones de fármaco/fármaco en el dispositivo de administración local no deben interferir en las operaciones de las combinaciones de fármaco/fármaco. Además, los procedimientos y materiales utilizados deben ser biocompatibles y mantener las combinaciones de fármaco/fármaco en el dispositivo local durante la administración y durante un período de tiempo determinado. Por ejemplo, la eliminación de la combinación de fármaco/fármaco durante el suministro del dispositivo de administración local puede potencialmente causar el fallo del dispositivo.
- En consecuencia, existe una necesidad de combinaciones de fármaco/fármaco y dispositivos de administración local asociados para la prevención y el tratamiento de lesiones vasculares que causan engrosamiento de la íntima que es inducido biológicamente, por ejemplo, aterosclerosis, o inducido mecánicamente, por ejemplo, a través de angioplastia coronaria transluminal percutánea. Además, existe la necesidad de mantener las combinaciones de fármaco/fármaco en el dispositivo de administración local a través de la administración y el posicionamiento, así como garantizar que la combinación de fármaco/fármaco se libere en dosis terapéuticas durante un período de tiempo determinado.
- Se han propuesto una variedad de recubrimientos y composiciones de stent para la prevención y el tratamiento de lesiones que causan engrosamiento de la íntima. Los recubrimientos pueden ser capaces de reducir el estímulo que el stent proporciona a la pared de la luz lesionada, reduciendo así la tendencia a la trombosis o reestenosis. Como alternativa, el recubrimiento puede administrar un agente farmacéutico/terapéutico o fármaco a la luz que reduce la proliferación o reestenosis del tejido muscular liso. El mecanismo para la administración del agente es a través de la difusión del agente a través de un polímero a granel o a través de poros que se crean en la estructura del polímero, o mediante la erosión de un recubrimiento biodegradable.
- Tanto las composiciones bioabsorbibles como las bioestables se han descrito como recubrimientos para stents. En general, han sido recubrimientos poliméricos que encapsulan un agente farmacéutico/terapéutico o un fármaco, por ejemplo, rapamicina, taxol, etc., o unen dicho agente a la superficie, por ejemplo, stents recubiertos de heparina. Estos recubrimientos se aplican al stent de varias maneras, incluyendo, aunque sin limitarse a, procedimientos de recubrimiento por inmersión, pulverización o rotación.
- El documento WO 2008/008495 desvela una composición, que comprende: una combinación de dos enantiómeros, la mezcla se prepara usando condiciones en las que se forma un estereocomplejo. La mezcla es una mezcla 1:1 de poli(L-lactida) y poli(D-lactida). La patente también desvela un dispositivo médico, tal como un stent, que comprende la composición, la composición puede comprender uno o más agentes bioactivos. La composición se puede aplicar como un recubrimiento sobre el dispositivo médico.
- Sería ventajoso desarrollar recubrimientos para dispositivos médicos implantables que reduzcan la trombosis, la reestenosis u otras reacciones adversas, que pueden incluir, pero no requieren, el uso de agentes o fármacos farmacéuticos o terapéuticos para lograr tales efectos, y que poseen propiedades físicas y mecánicas efectivas para su uso en tales dispositivos incluso cuando tales dispositivos recubiertos se someten a temperaturas máximas relativamente bajas. También sería ventajoso desarrollar dispositivos médicos implantables en combinación con diversos fármacos, agentes y/o compuestos que tratan enfermedades y minimizan o eliminan sustancialmente la reacción de los organismos vivos a la implantación del dispositivo médico. En determinadas circunstancias, puede ser ventajoso desarrollar dispositivos médicos implantables en combinación con diversos fármacos, agentes y/o compuestos que promueven la cicatrización de heridas y la endotelización del dispositivo médico.
- También sería ventajoso desarrollar dispositivos de administración que proporcionen la administración de los dispositivos médicos implantables recubiertos sin afectar negativamente al recubrimiento o al dispositivo médico en sí. Además, dichos dispositivos de administración deberían proporcionar al médico un medio para colocar el dispositivo médico de manera fácil y precisa en el área diana.
- También sería ventajoso desarrollar recubrimientos para dispositivos médicos implantables que permitan el control preciso de la velocidad de elución de fármacos, agentes y/o compuestos a partir de los dispositivos médicos implantables.
- También sería ventajoso desarrollar dispositivos de administración que proporcionen la liberación de uno o más agentes que actúen a través de diferentes mecanismos moleculares que afectan a la proliferación celular.
- También sería ventajoso desarrollar dispositivos de administración que proporcionen la administración regional de uno o más agentes para el tratamiento de la placa aterosclerótica.
- Otro tipo de vasculopatía de considerable preocupación es la aterosclerosis. La aterosclerosis es un engrosamiento y endurecimiento de las arterias y generalmente se cree que es causada por la acumulación progresiva de sustancias grasas, por ejemplo, colesterol, células inflamatorias, productos de desecho celular, calcio y otras sustancias en el revestimiento interno o la íntima de las arterias. La acumulación de estas sustancias irritantes a su vez puede estimular las células en las paredes de las arterias afectadas para producir sustancias adicionales que provoquen una mayor acumulación de células que conduzca al crecimiento de una lesión. Esta acumulación o lesión generalmente se conoce como placa.
- Estudios recientes han llevado a un cambio en la comprensión de la aterosclerosis y han descubierto otro problema

vascular importante que aún no se ha tratado bien. Los científicos teorizan que al menos alguna enfermedad coronaria es un proceso inflamatorio, en el cual la inflamación hace que la placa se desestabilice y se rompa. Esta placa inflamada se conoce como placa vulnerable aterosclerótica.

5 La placa vulnerable consiste en un núcleo rico en lípidos cubierto por una capa delgada de células de músculo liso. Estas placas vulnerables son propensas a la ruptura y la erosión, y pueden causar infartos significativos si la delgada capa celular se rompe o se ulcera. Cuando las células inflamatorias se erosionan o se rompen, el núcleo lipídico queda expuesto al flujo sanguíneo, formando trombos en la arteria. Estos trombos pueden crecer rápidamente y bloquear la arteria, o desprenderse y viajar corriente abajo, lo que lleva a acontecimientos embólicos, angina inestable, infarto de miocardio y/o muerte súbita. De hecho, algunos estudios recientes han sugerido que la ruptura de la placa puede desencadenar entre el sesenta y el setenta por ciento de todos los infartos de miocardio fatales. Véanse los documentos US-5924997 y US6245026 para obtener más descripciones de las placas vulnerables.

15 Los primeros procedimientos usados para detectar la aterosclerosis carecían de las herramientas de diagnóstico para visualizar e identificar la placa vulnerable en pacientes cardíacos. Sin embargo, se están desarrollando nuevas tecnologías de diagnóstico para identificar la ubicación de las placas vulnerables en las arterias coronarias. Estos nuevos dispositivos incluyen imagenología de resonancia magnética refinada (IRM), sensores térmicos que miden la temperatura de la pared arterial con la premisa de que el proceso inflamatorio genera calor, sensores de elasticidad, ultrasonido intravascular, tomografía de coherencia óptica (TCO), agentes de contraste y luz cercana-infrarroja e infrarroja. Lo que actualmente no está claro, sin embargo, es cómo tratar estas lesiones de placa vulnerables una vez que se descubren.

20 El tratamiento de la placa vulnerable mediante el uso de una angioplastia con globo seguida de un stent tradicional proporcionaría resultados menos que satisfactorios. La angioplastia con globo por sí sola puede romper la placa vulnerable que expone las células de tejido fresco subyacentes, colágeno o endotelio dañado, al flujo sanguíneo. Esta afección finalmente conduce a la formación de un trombo o coágulo de sangre que puede ocluir parcial o completamente el vaso. Además, aunque los stents descubiertos o sin recubrimiento inducirán hiperplasia neointimal que proporcionará una cubierta protectora sobre la placa vulnerable, la reestenosis sigue siendo un problema importante que puede crear más riesgo para el paciente que la placa vulnerable original.

En consecuencia, sería ventajoso desarrollar un stent liberador de fármacos u otro dispositivo médico que trate eficazmente la placa vulnerable y la vasculopatía relacionada, como la reestenosis, los aneurismas aórticos abdominales y los accidentes cerebrovasculares.

30 La diabetes es una enfermedad en la cual el cuerpo no proporciona suficiente insulina (diabetes tipo 1) o no puede usar adecuadamente la insulina que produce (diabetes tipo 2). La insulina es una hormona que se requiere para convertir el azúcar, los almidones y otros alimentos en energía para la actividad o función celular normal. En individuos sanos, la insulina se libera o secreta de las células beta de los islotes de Langerhans, ubicados en el páncreas, después de ingerir alimentos y/o bebidas, y señala a los tejidos sensibles a la insulina en el cuerpo, por ejemplo, los músculos, que absorban glucosa, reduciendo de este modo los niveles de glucemia en la sangre.

35 Aproximadamente del cinco al diez por ciento de la población diagnosticada con diabetes tiene diabetes tipo 1. Como se describió brevemente anteriormente y como se conoce en la técnica médica, la diabetes tipo 1 resulta de la incapacidad del cuerpo para producir suficiente o incluso ninguna insulina. Por lo tanto, sin suficiente insulina, la glucosa no puede entrar en las células del cuerpo para proporcionar el combustible metabólico requerido. El noventa a noventa y cinco por ciento restante de la población diagnosticada con diabetes tiene diabetes tipo 2. Como se describió brevemente anteriormente y como se conoce en la técnica médica, la diabetes tipo 2 resulta de la resistencia a la insulina combinada con la deficiencia relativa de insulina. La resistencia a la insulina es una afección en la cual las cantidades normales de insulina son inadecuadas para producir una respuesta normal de insulina de las células musculares, hepáticas y grasas en el cuerpo. La resistencia a la insulina en las células musculares reduce la absorción de glucosa y la resistencia a la insulina en las células del hígado reduce el almacenamiento de glucosa con el efecto combinado que conduce a niveles elevados de glucemia que dan como resultado diversos efectos nocivos, incluyendo las enfermedades metabólicas. La resistencia a la insulina en las células grasas produce la hidrólisis de los triglicéridos almacenados, lo que eleva los ácidos grasos libres en la sangre, lo que a su vez provoca otros efectos nocivos.

50 La dislipidemia aterógena o la dislipidemia diabética es una afección asociada con la resistencia a la insulina que se caracteriza por altos niveles de triglicéridos, altos niveles de lipoproteínas de baja densidad y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad. Los indicios sugieren que los altos niveles de triglicéridos, los altos niveles de lipoproteínas de baja densidad y los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad contribuyen a la aterosclerosis, es decir, la acumulación de grasa en las paredes arteriales. Esencialmente, la aterosclerosis comienza con el daño a la capa interna o al endotelio de la arteria y es seguida por la acumulación de placa que a su vez puede estimular las células que componen la arteria para producir sustancias que pueden conducir a una mayor acumulación de placa. El daño inicial es al menos parcialmente causado por el desequilibrio de lípidos descrito anteriormente. Este proceso aumenta significativamente el grosor del endotelio y eventualmente puede desarrollarse hasta un punto donde se rompe la acumulación de placa. Una vez que la placa se rompe, existe la posibilidad de que se formen coágulos de sangre y bloqueen el flujo de sangre a través de la arteria enferma. La falta de flujo sanguíneo puede ser a un órgano importante tal como el corazón, lo que provoca un infarto de miocardio o el cerebro, lo que provoca un accidente

cerebrovascular.

En consecuencia, sería ventajoso desarrollar un stent liberador de fármacos u otro dispositivo médico que trate eficazmente la vasculopatía en pacientes con diabetes tipo 2.

5 Independientemente de la patología y de los dispositivos médicos utilizados para la administración local y/o regional del agente y/o agentes terapéuticos, el agente y/o agentes terapéuticos deben administrarse preferentemente en la dosis terapéutica correcta, durante el tiempo de dosificación correcto y a la velocidad de dosificación correcta. Además, el agente y/o agentes terapéuticos, el dispositivo médico y el portador o matriz deben hacerse preferentemente lo más biocompatibles posible. La biocompatibilidad disminuye la posibilidad de una reacción del cuerpo a la introducción del dispositivo médico.

10 En consecuencia, sería ventajoso desarrollar un stent liberador de fármacos o cualquier otro dispositivo médico liberador de fármacos que garantice los atributos positivos anteriores mientras minimiza las posibles reacciones.

15 La invención es un dispositivo médico implantable que comprende: una estructura configurada para la implantación en un órgano del cuerpo; un primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro fijado al menos a una porción de la estructura, y un segundo polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro que tiene un rotación óptica opuesta a la del primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro, estando el segundo polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro fijado al primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro, estando los primer y segundo polímeros biodegradables estereoespecíficos y ópticamente puros depositados en una disposición alterna de capa sobre capa con el segundo polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro depositándose cuando la capa del primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro todavía está húmeda, para formar una primera capa estereocompleja in situ, en la que el primer el polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro se mezcla con un primer agente terapéutico de modo que el primer agente terapéutico se intercala debajo de la capa estereocompleja formada por el primer polímero estereoespecífico y el segundo polímero estereoespecífico y la elución del primer agente terapéutico del dispositivo se controla por la capa estereocompleja, y en el que uno de los primer y segundo polímeros biodegradables estereoespecíficos y ópticamente puros comprende poli(ácido D-láctico) y el otro de los primer y segundo polímeros biodegradables estereoespecíficos y ópticamente puros comprende poli(ácido L-láctico).

20 Los fármacos, agentes o compuestos pueden fijarse a cualquier número de dispositivos médicos para tratar diversas enfermedades. Los fármacos, agentes o compuestos también pueden fijarse para minimizar o eliminar sustancialmente la reacción del organismo biológico a la introducción del dispositivo médico utilizado para tratar una afección separada. Por ejemplo, se pueden introducir stents para abrir arterias coronarias u otras luces corporales tales como los conductos biliares. La introducción de estos stents causa un efecto de proliferación de células de músculo liso, así como inflamación. En consecuencia, los stents pueden recubrirse con fármacos, agentes o compuestos para combatir estas reacciones. Los dispositivos de anastomosis, utilizados habitualmente en ciertos tipos de cirugía, también pueden causar un efecto de proliferación de células de músculo liso, así como inflamación. Los stents cubiertos con injerto y los sistemas que utilizan stents cubiertos con injerto, por ejemplo, los sistemas de bypass de aneurismas pueden estar recubiertos con fármacos, agentes y/o compuestos que evitan los efectos adversos causados por la introducción de estos dispositivos, así como para promover la cicatrización y la incorporación. Por lo tanto, los dispositivos también pueden estar recubiertos con fármacos, agentes y/o compuestos para combatir estas reacciones. Además, los dispositivos tales como los sistemas de bypass de aneurismas pueden estar recubiertos con fármacos, agentes y/o compuestos que promueven la cicatrización y la endotelización, reduciendo así el riesgo de endofugas u otros fenómenos similares.

30 Los fármacos, agentes o compuestos variarán dependiendo del tipo de dispositivo médico, la reacción a la introducción del dispositivo médico y/o la enfermedad que se busca tratar. El tipo de recubrimiento o vehículo utilizado para inmovilizar los fármacos, agentes o compuestos en el dispositivo médico también puede variar dependiendo de una serie de factores, incluido el tipo de dispositivo médico, el tipo de fármaco, agente o compuesto y la velocidad de liberación del mismo.

35 Para ser efectivos, los fármacos, agentes o compuestos deben permanecer preferentemente en los dispositivos médicos durante la administración y la implantación. En consecuencia, se pueden utilizar diversas técnicas de recubrimiento para crear fuertes uniones entre los fármacos, agentes o compuestos. Además, se pueden utilizar diversos materiales como modificaciones de la superficie para evitar que los fármacos, agentes o compuestos se desprendan prematuramente.

40 La construcción polimérica estereocomplejada capa por capa de la presente invención supera las desventajas descritas anteriormente y proporciona un portador o recubrimiento de agente y/o agentes terapéuticos que es altamente biocompatible y permite la liberación controlada del agente y/o agentes terapéuticos.

55 La presente invención utiliza polímeros biodegradables estereocomplejados capa por capa como portadores de depósitos y/o recubrimientos de agente y/o agentes terapéuticos para dispositivos médicos. El uso de una construcción capa por capa de polímeros biodegradables estereocomplejados tales como poli(ácido D-láctico) y poli(ácido L-láctico) como portador de agente y/o agentes terapéuticos en dispositivos médicos liberadores de fármacos, por ejemplo, los

stents liberadores de fármacos, ofrece una serie de ventajas respecto a las construcciones existentes. Las propiedades químicas idénticas de los dos polímeros estereoespecíficos y las propiedades físicas variables permiten una gama más amplia de estabilidad y controles de liberación de agentes y/o agentes terapéuticos. El poli(ácido D-láctico) y el poli(ácido L-láctico) en capas crearían esterocomplejos *in situ* y, por lo tanto, proporcionarían un mejor control de la farmacocinética de liberación de fármaco agente y/o agentes terapéuticos con una cantidad menor de matriz portadora de agente y/o agentes terapéuticos. Esto puede ser especialmente importante para los dispositivos médicos que comprenden depósitos de agente y/o agentes terapéuticos, tales como agujeros pasantes, para reducir el número de ciclos de depósito. Los cambios en las propiedades reológicas de estos polímeros biodegradables esterocomplejados hacen que estos materiales sean más densos y, por lo tanto, conducen al uso de un recubrimiento global más delgado. Esto a su vez mejoraría la biocompatibilidad a largo plazo del recubrimiento. Además, el uso de un poli(ácido D-láctico) y poli(ácido L-láctico) esterocomplejado de peso molecular comparativamente más pequeño preferentemente logra el mismo control de la liberación de agente y/o agentes terapéuticos en comparación con el poli(ácido D-láctico) racémico de mayor peso molecular. Esto a su vez conduce a un tiempo de reabsorción más corto y una biocompatibilidad potencialmente mejor del recubrimiento o portador.

Un procedimiento o construcción que aprovecha tales esterocomplejos de poli(ácido D-láctico) y poli(ácido L-láctico) es mezclar uno de los ácidos polilácticos estereoespecíficos y ópticamente puros con uno o más agentes terapéuticos y recubrir al menos un porción de la superficie de un dispositivo médico utilizando cualquier número de procedimientos de recubrimiento conocidos, tales como recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión o depósito por chorro de tinta. Una vez que se aplica este primer recubrimiento y mientras todavía está "húmedo", se prepara una mezcla del otro ácido poliláctico estereoespecífico y ópticamente puro con rotación óptica opuesta y el mismo y/u otro agente y/o agentes terapéuticos se prepara y aplica como un segundo recubrimiento o capa encima de la primera capa utilizando cualquiera de las técnicas de recubrimiento conocidas descritas anteriormente. Estos polímeros de estereoespecificidad opuesta se unirán *in situ* para formar un esterocomplejo que contiene y controla de forma liberable la elución del agente y/o agentes terapéuticos. Este procedimiento de estratificación puede repetirse hasta que se logre una carga terapéutica apropiada del agente y/o agentes terapéuticos deseados. Se puede aplicar una capa superior de cualquiera de los dos polímeros ópticamente activos o una combinación de los polímeros para regular aún más la velocidad de liberación del agente o agentes terapéuticos a partir del recubrimiento.

Lo que se ha descrito anteriormente es solo una de una multiplicidad de combinaciones que son posibles utilizando este enfoque o construcción. Por ejemplo, el agente y/o agentes terapéuticos pueden mezclarse con el material polimérico que forma cada capa o depositarse sobre ellos después de aplicar el recubrimiento. Además, algunas capas pueden no comprometer ningún agente y/o agentes terapéuticos en absoluto.

La combinación de ácidos polilácticos y agentes o agentes terapéuticos puede depositarse en un receptáculo, pocillo, depósito o agujero pasante en un dispositivo médico para lograr la configuración de carga de agentes terapéuticos capa por capa descrita anteriormente.

Esencialmente, el enfoque de capa por capa descrito en el presente documento puede utilizarse de varias maneras, incluida variando las relaciones entre el poli(ácido D-láctico) y el poli(ácido L-láctico), utilizando diversas combinaciones de agentes terapéuticos como se describe en el presente documento, utilizando el esterocomplejo capa por capa como vehículo farmacológico para recubrir dispositivos médicos, utilizando el esterocomplejo capa por capa como capa final y utilizando el esterocomplejo capa por capa como portador de agente y/o agentes terapéuticos para llenar aberturas o depósitos en dispositivos médicos o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo médico implantable que incluye una estructura configurada para la implantación en un órgano del cuerpo, un primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro fijado al menos a una porción de la estructura, y un segundo polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro que tiene una rotación óptica opuesta a la del primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro, estando el segundo polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro fijado al primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro.

También se desvela en el presente documento un complejo polimérico que incluye una capa de un primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro y una capa de un segundo polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro fijada a la capa del primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro, teniendo el segundo estereoespecífico y polímero biodegradable ópticamente puro una rotación óptica opuesta a la del primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro.

Las combinaciones fármaco/fármaco y los dispositivos de administración de la presente invención pueden utilizarse para prevenir y tratar eficazmente una vasculopatía, y en particular, una vasculopatía causada por una lesión. Diversos dispositivos de tratamiento médico utilizados en el tratamiento de una vasculopatía pueden inducir complicaciones adicionales. Por ejemplo, la angioplastia con globo es un procedimiento utilizado para aumentar el flujo sanguíneo a través de una arteria y es el tratamiento predominante para la estenosis de los vasos coronarios.

Sin embargo, como se indicó anteriormente, el procedimiento normalmente causa un cierto grado de daño a la pared del vaso, lo que puede exacerbar el problema en un momento posterior. Aunque otros procedimientos y enfermedades pueden causar lesiones similares, se describirán realizaciones ejemplares de la presente invención con respecto al

tratamiento de la reestenosis y complicaciones relacionadas después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea y otros procedimientos arteriales/venosos similares, incluyendo la unión de arterias, venas y otros conductos de transporte de fluidos. Además, se describirán diversos procedimientos y dispositivos para la administración efectiva de los dispositivos médicos recubiertos.

5 Aunque se describirán realizaciones ejemplares de la invención con respecto al tratamiento de la reestenosis y complicaciones relacionadas después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea, es importante tener en cuenta que la administración local de combinaciones de fármaco/fármaco puede utilizarse para tratar una amplia variedad de afecciones que utilizan cualquier número de dispositivos médicos, o para mejorar la función y/o vida del dispositivo. Por ejemplo, las lentes intraoculares, colocadas para restaurar la visión después de la cirugía de cataratas, a menudo se ven comprometidas por la formación de una catarata secundaria. Esto último es a menudo el resultado del sobrecrecimiento celular en la superficie de la lente y se puede minimizar al combinar un fármaco o fármacos con el dispositivo. Otros dispositivos médicos que a menudo fallan debido al crecimiento hacia dentro de tejido o la acumulación de material proteico en, dentro y alrededor del dispositivo, tales como derivaciones para hidrocefalia, injertos de diálisis, dispositivos de fijación de bolsas de colostomía, tubos de drenaje del oído, cables para marcapasos y desfibriladores implantables también pueden beneficiarse del enfoque de combinación dispositivo-fármaco. Los dispositivos que sirven para mejorar la estructura y la función del tejido u órgano también pueden mostrar beneficios cuando se combinan con el agente o agentes apropiados. Por ejemplo, podría conseguirse la osteointegración mejorada de dispositivos ortopédicos para mejorar la estabilización del dispositivo implantado, combinándolo con agentes tales como proteína morfógena ósea. Del mismo modo, otros dispositivos quirúrgicos, suturas, grapas, dispositivos de anastomosis, discos vertebrales, clavos óseos, anclajes de sutura, barreras hemostáticas, Pinzas de sujeción, tornillos, placas, pinzas, implantes vasculares, adhesivos y selladores de tejido, armazones de tejido, diversos tipos de apósitos, sustitutos óseos, dispositivos intraluminales y soportes vasculares también podrían proporcionar un mayor beneficio para el paciente usando este enfoque de combinación de fármaco-dispositivo. Las envolturas perivasculares pueden ser particularmente ventajosas, solas o en combinación con otros dispositivos médicos. Las envolturas perivasculares pueden suministrar fármacos adicionales a un sitio de tratamiento. Esencialmente, cualquier tipo de dispositivo médico puede recubrirse de alguna manera con un fármaco o una combinación de fármacos que mejora el tratamiento respecto al uso del uso singular del dispositivo o agente farmacéutico.

Además de diversos dispositivos médicos, los recubrimientos en estos dispositivos pueden usarse para administrar agentes terapéuticos y farmacéuticos que incluyen: agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como alcaloides de vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir, etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva a las células L que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios tales como inhibidores de G(GP) II_b/III_a y antagonistas del receptor de vitronectina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquil sulfonatos-busulfano, nirtosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos - dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina {cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógenos); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocina), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorio; antisecretor (breveldin); antiinflamatorio: tales como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, es decir, aspirina; derivados de para-aminofenol, es decir acetaminofeno; ácidos indol e indeno acéticos (indometacina, sulindaco y etodalaco), ácidos heteroarilacéticos (tolmetina, diclofenaco y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentratazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimús (FK-506), sirolimús (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo); agentes angiogénicos; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); bloqueadores del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido y combinaciones de los mismos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR e inhibidores de la cinasa de transducción de señales del receptor del factor de crecimiento; retinoides; inhibidores de ciclina/CDK; inhibidores de la coenzima HMG reductasa (estatinas); e inhibidores de proteasa.

Como se indicó anteriormente, la implantación de un stent coronario junto con la angioplastia con globo es altamente eficaz en el tratamiento del cierre agudo de los vasos y puede reducir el riesgo de reestenosis. Los estudios de ultrasonido intravascular (Mintz y col., 1996) sugieren que el stent coronario previene efectivamente la constricción de los vasos y que la mayor parte de la pérdida luminal tardía después de la implantación del stent se debe al crecimiento de la placa, probablemente relacionado con la hiperplasia neointimal. La pérdida luminal tardía después de la colocación de un stent coronario es casi dos veces mayor que la observada después de la angioplastia con globo

convencional. Por tanto, en la medida en que los stents evitan al menos una porción del proceso de reestenosis, una combinación de fármacos, agentes o compuestos que previene la proliferación de las células del músculo liso, reduce la inflamación y reduce la coagulación o previene la proliferación de las células del músculo liso por múltiples mecanismos, reduce la inflamación y reduce la coagulación combinada con un stent puede proporcionar el tratamiento más eficaz para la reestenosis post-angioplastia. El uso sistémico de fármacos, agentes o compuestos en combinación con la administración local de la misma o diferentes combinaciones de fármacos/fármacos también puede proporcionar una opción de tratamiento beneficiosa.

La administración local de combinaciones de fármacos/fármacos desde un stent tiene las siguientes ventajas; concretamente, la prevención del retroceso y la remodelación de los vasos mediante la acción de andamiaje del stent y la prevención de múltiples componentes de hiperplasia o reestenosis neointimal, así como una reducción de la inflamación y la trombosis. Esta administración local de fármacos, agentes o compuestos a las arterias coronarias con stent también puede tener un beneficio terapéutico adicional. Por ejemplo, pueden lograrse concentraciones tisulares más altas de los fármacos, agentes o compuestos utilizando la administración local, en lugar de la administración sistémica. Además, se puede lograr una toxicidad sistémica reducida utilizando la administración local en lugar de la administración sistémica mientras se mantienen concentraciones tisulares más altas. Además, al utilizar la administración local desde un stent en lugar de la administración sistémica, un solo procedimiento puede ser suficiente con un mejor cumplimiento terapéutico del paciente. Un beneficio adicional de la terapia combinada de fármacos, agentes y/o compuestos puede ser la reducción de la dosis de cada uno de los fármacos, agentes o compuestos terapéuticos, limitando así su toxicidad, mientras se logra una reducción de la reestenosis, inflamación y trombosis. La terapia local basada en stent es, por lo tanto, un medio para mejorar la relación terapéutica (eficacia/toxicidad) de fármacos, agentes o compuestos antirreestenosis, antiinflamatorios, antitrombóticos.

Hay una multiplicidad de diferentes stents que pueden utilizarse después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Aunque se puede utilizar cualquier número de stents según la presente invención, por simplicidad, se describirá un número limitado de stents en realizaciones ejemplares de la presente invención. El experto en la materia reconocerá que se puede utilizar cualquier cantidad de stents en relación con la presente invención. Además, como se indicó anteriormente, se pueden utilizar otros dispositivos médicos.

Un stent se usa comúnmente como una estructura tubular que queda dentro de la luz de un conducto para aliviar una obstrucción. Comúnmente, los stents se insertan en la luz en una forma no expandida y después se expanden de forma autónoma o con ayuda de un segundo dispositivo *in situ*. Un procedimiento típico de expansión se produce mediante el uso de un globo de angioplastia montado en un catéter que se infla dentro del vaso o conducto del cuerpo anti-reestenosis para cortar y romper las obstrucciones asociadas con los componentes de la pared del vaso y obtener una luz ampliada.

La invención se describe a continuación a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

La figura 1 es una vista a lo largo de un stent (no se muestran los extremos) antes de la expansión que muestra la superficie exterior del stent y el patrón de bandas característico.

La figura 2 es una vista en perspectiva a lo largo del stent de la figura 1 que tiene depósitos.

La figura 3 indica la fracción de fármaco liberada en función del tiempo a partir de recubrimientos de la presente invención sobre los cuales no se ha dispuesto ninguna capa final.

La figura 4 indica la fracción de fármaco liberada en función del tiempo a partir de recubrimientos de la presente invención que incluyen una capa final dispuesta sobre ellos.

La figura 5 indica la fracción de fármaco liberada en función del tiempo a partir de recubrimientos de la presente invención sobre los cuales no se ha dispuesto ninguna capa final.

La figura 6 indica la cinética de liberación de stent *in vivo* de rapamicina a partir de poli(VDF/HFP).

La figura 7 es una vista en sección transversal de una banda del stent de la figura 1 que tiene recubrimientos de fármaco sobre ella.

La figura 8 es una vista en sección transversal de una banda del stent de la figura 1 que tiene recubrimientos de fármaco sobre ella.

La figura 9 es una vista en sección transversal de una banda del stent de la figura 1 que tiene recubrimientos de fármaco sobre ella.

Las figuras 10 a ilustran una realización de una pieza de un dispositivo de anastomosis que tiene una brida de fijación y miembros de grapa unidos.

La figura 14 es una vista lateral de un aparato para unir estructuras anatómicas entre sí.

La figura 15 es una vista en sección transversal que muestra una porción de aguja del aparato de la figura 14 que pasa a través de los bordes de las estructuras anatómicas.

La figura 16 es una vista en sección transversal que muestra el aparato de la figura 14 atravesando una anastomosis.

La figura 17 es una vista en sección transversal que muestra una grapa del aparato de la figura 14 que se coloca en proximidad con las estructuras anatómicas

La figura 18 es una vista en sección transversal que muestra una grapa del aparato de la figura 14 enganchada en ambos lados de la anastomosis.

La figura 19 es una vista en sección transversal que muestra una grapa después de que se ha engarzado para

- unir las estructuras anatómicas. La figura 20 es una vista en sección transversal de un globo que tiene un recubrimiento lubricante fijado al mismo.
- La figura 21 es una vista en sección transversal de una banda del stent en la figura 1 que tiene un recubrimiento lubricante fijado al mismo.
- 5 La figura 22 es una vista en sección transversal parcial de un stent autoexpandible en un dispositivo de administración que tiene un recubrimiento lubricante.
- La figura 23 es una vista en sección transversal de una banda del stent en la figura 1 que tiene un recubrimiento de polímero modificado.
- La figura 24 es un alzado lateral de un stent cubierto con injerto ejemplar.
- 10 La figura 25 es una vista en sección transversal fragmentaria de otra realización ejemplar alternativa de un stent cubierto con injerto.
- La figura 26 es una vista en sección transversal fragmentaria de otra realización ejemplar alternativa de un stent cubierto con injerto.
- La figura 27 es una vista en alzado de un sistema de reparación aórtica completamente desplegado.
- 15 La figura 28 es una vista en perspectiva de un stent para una primera prótesis, mostrada para claridad en un estado expandido.
- La figura 29 es una vista en perspectiva de una primera prótesis que tiene un stent recubierto por un material de junta.
- La figura 30 es una representación esquemática de una grapa quirúrgica no recubierta.
- 20 La figura 31 es una representación esquemática de una grapa quirúrgica que tiene una multiplicidad de agujeros pasantes.
- La figura 32 es una representación esquemática de una grapa quirúrgica que tiene un recubrimiento en la superficie exterior del mismo.
- La figura 33 es una representación esquemática de una sección de material de sutura que tiene un recubrimiento sobre el mismo.
- 25 La figura 34 es una representación esquemática de una sección de material de sutura que tiene un recubrimiento impregnado en la superficie del mismo.
- La figura 35 es una vista en alzado simplificada de un aparato de administración de stent fabricado.
- La figura 36 es una vista similar a la de la figura 35 pero que muestra una vista ampliada del extremo distal del aparato que tiene una sección cortada para mostrar el stent cargado en su interior.
- 30 La figura 37 es una vista en alzado simplificada del extremo distal del eje interno fabricado.
- La figura 38 es una vista en sección transversal de la figura 37 tomada a lo largo de las líneas 38-38.
- Las figuras 39 a 43 son vistas parciales en sección transversal del aparato de la presente invención que muestran secuencialmente el despliegue del stent autoexpandible dentro de la vasculatura.
- 35 La figura 44 es una vista en alzado simplificada de un eje para un aparato de administración de stent fabricado.
- La figura 45 es una vista en sección transversal parcial del eje y la vaina del aparato de administración de stent.
- La figura 46 es una vista en sección transversal parcial del eje y la vaina modificada del sistema de administración de stent.
- 40 La figura 47 es una vista en sección transversal parcial del eje y la vaina modificada del sistema de administración de stent.
- La figura 48 es una vista en sección transversal parcial de un eje modificado del sistema de administración de stent.
- La figura 49 indica la fracción o porcentaje de rapamicina liberada con el tiempo por diversos recubrimientos poliméricos durante las pruebas *in vivo*.
- 45 La figura 50 indica la fracción o porcentaje de rapamicina liberada con el tiempo por diversos recubrimientos poliméricos durante las pruebas *in vitro*.
- La figura 51 es una representación gráfica de la inhibición de la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria utilizando tricostatina A en un estudio de cultivo celular *in vitro*.
- 50 La figura 52 es una representación gráfica de la actividad antiproliferativa de rapamicina con concentraciones variables de ácido micofenólico en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas no sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento.
- La figura 53 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de rapamicina a partir de una combinación de rapamicina, ácido micofenólico y un polímero en estudios de farmacocinética porcina.
- 55 La figura 54 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de ácido micofenólico a partir de una combinación de rapamicina, ácido micofenólico y un polímero en estudios de farmacocinética porcina.
- La figura 55 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de rapamicina a partir de una combinación de rapamicina y ácido micofenólico.
- La figura 56 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de rapamicina y ácido micofenólico en estudios de farmacocinética porcina.
- 60 La figura 57 es una representación gráfica de la actividad antiproliferativa de rapamicina con concentraciones variables de cladribina en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas no sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento.
- La figura 58 es una representación gráfica de la actividad antiproliferativa de cladribina en células de músculo liso de arteria coronaria humana cultivadas no sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento.
- 65 La figura 59 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de cladribina a partir de recubrimientos de cladribina no estériles en una capa base de PVDF/HFP incorporada en un medio de liberación de etanol/agua

al veinticinco por ciento a temperatura ambiente.

La figura 60 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de cladribina a partir de recubrimientos de cladribina estériles en una capa base de PVDF/HFP incorporada en un medio de liberación de etanol/agua al veinticinco por ciento a temperatura ambiente.

5 La figura 61 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de cladribina a partir de un recubrimiento polimérico en estudios de farmacocinética porcina.

La figura 62 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de rapamicina a partir de una combinación de rapamicina, cladribina y un polímero en estudios de farmacocinética porcina.

10 La figura 63 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de cladribina a partir de una combinación de rapamicina, cladribina y un polímero en estudios de farmacocinética porcina.

La figura 64 es una representación gráfica de la actividad antiproliferativa de rapamicina con concentraciones variables de topotecán en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento.

15 La figura 65 es una representación gráfica de la actividad antiproliferativa de rapamicina con concentraciones variables de etopósido en células de músculo liso coronario humano cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento.

La figura 66 es una representación gráfica de la actividad antiproliferativa de Panzem® en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento.

20 La figura 67 es una representación gráfica de la actividad antiproliferativa de rapamicina en células de músculo liso de arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento.

La figura 68 es una representación gráfica de la actividad antiproliferativa de rapamicina con concentraciones variables de Panzem® en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento.

25 La figura 69 es una representación gráfica de un ensayo MTS de Panzem®.

La figura 70 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de rapamicina a partir de un recubrimiento de rapamicina, Panzem® y polimérico en capas.

La figura 71 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de Panzem® a partir de un recubrimiento de rapamicina, Panzem® y polimérico en capas.

30 La figura 72A es una vista esquemática en perspectiva de un dispositivo quirúrgico microfabricado para procedimientos de intervención en una condición no accionada.

La figura 72B es una vista esquemática a lo largo de la línea 72B-72B de la figura 72A.

La figura 72C es una vista esquemática a lo largo de la línea 72C-72C de la figura 72A.

La figura 73A es una vista esquemática en perspectiva de un dispositivo quirúrgico microfabricado para procedimientos de intervención en una condición accionada.

35 La figura 73B es una vista esquemática a lo largo de la línea 73B-73B de la figura 73A.

La figura 74 es una vista esquemática en perspectiva del dispositivo quirúrgico microfabricado de la presente invención insertado en la vasculatura de un paciente.

La figura 75 es una representación esquemática de una primera realización ejemplar de un stent recubierto con una combinación de sirolimús y cilostazol.

40 La figura 76 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de un primer recubrimiento de stent de combinación de sirolimús y cilostazol ejemplar.

La figura 77 es una representación esquemática de una segunda realización ejemplar de un stent recubierto con una combinación de sirolimús y cilostazol.

45 La figura 78 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de un segundo recubrimiento de stent de combinación de sirolimús y cilostazol ejemplar.

La figura 79 es una representación esquemática de un tercer ejemplo de realización de un stent recubierto con una combinación de sirolimús y cilostazol.

La figura 80 es una representación gráfica de la actividad antitrombótica de un stent liberador de una combinación fármacos sirolimús y cilostazol en un modelo *in vitro* de circuito sanguíneo bovino.

50 La figura 81 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de sirolimús y cilostazol a partir del stent ilustrado en la figura 83.

La figura 82 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de sirolimús y cilostazol a partir del stent ilustrado en la figura 83.

55 La figura 83 es una representación esquemática de una cuarta realización ejemplar de un stent recubierto con una combinación de sirolimús y cilostazol.

La figura 84 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de sirolimús y cilostazol a partir del stent ilustrado en la figura 75.

La figura 85 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de sirolimús y cilostazol a partir del stent ilustrado en la figura 75.

60 La figura 86 es la formulación estructural del inhibidor de PI3 cinasa, PX-867.

La figura 87 es una representación gráfica del porcentaje de inhibición de las células del músculo liso de la arteria coronaria frente a la concentración de PX-867.

La figura 88 es una representación gráfica del porcentaje de inhibición de las células del músculo liso de la arteria coronaria frente a la concentración de PX-867 y sirolimús.

65 Las figuras 89a y 89b ilustran la estructura de probucol e hidroxitololuceno butilado.

La figura 90 muestra una sección tomográfica de una arteria coronaria (marco único de un estudio IVUS). Se

identifica el área de la luz, el área de la pared o placa y la membrana externa elástica.

La figura 91 representa las curvas de frecuencia acumulada de las áreas de luz y MEE observadas por IVUS en todos los grupos de estudio.

5 La figura 92 muestra la proporción de segmentos para cada grupo de tratamiento que muestra un aumento en el área de superficie de la membrana externa elástica entre la situación inicial y el seguimiento. Las barras inferiores representan la proporción de segmentos que muestran un crecimiento mayor o igual a 1 mm².

La figura 93 muestra la fase de retraso para la peroxidación de LDL para los cuatro grupos de tratamiento en la situación inicial, un mes y siete meses después del inicio del tratamiento

10 La figura 94 es una vista en sección transversal de una banda de un stent en la figura 1 que tiene recubrimientos de fármacos para tratar una vasculopatía en pacientes con diabetes tipo 2.

La figura 95 es una vista en sección transversal de una banda de un stent en la figura 1 que tiene recubrimientos de fármacos para tratar una vasculopatía en pacientes con diabetes tipo 2.

La figura 96 es una vista en sección transversal de una banda de un stent en la figura 1 que tiene recubrimientos de fármacos para tratar una vasculopatía en pacientes con diabetes tipo 2.

15 La figura 97 es una vista en sección transversal de una banda de un stent en la figura 1 que tiene recubrimientos de fármacos para tratar una vasculopatía en pacientes con diabetes tipo 2.

La figura 98 es una vista en sección transversal de una banda de un stent en la figura 1 que tiene recubrimientos de fármacos para tratar una vasculopatía en pacientes con diabetes tipo 2.

20 La figura 99 es una vista isométrica de un dispositivo médico expandible con un agente beneficioso en los extremos.

La figura 100 es una vista isométrica de un dispositivo médico expandible con un agente beneficioso en una porción central y sin agente beneficioso en los extremos.

La figura 101 es una vista isométrica de un dispositivo médico expandible con diferentes agentes beneficiosos en diferentes agujeros.

25 La figura 102 es una vista isométrica de un dispositivo médico expandible con diferentes agentes beneficiosos en agujeros alternos.

La figura 103 es una vista lateral ampliada de una porción de un dispositivo médico expandible con aberturas para agente beneficioso en los elementos de puente.

La figura 104 es una vista lateral ampliada de una porción de un dispositivo médico expandible con una abertura de bifurcación.

30 La figura 105 es una vista en sección transversal de un dispositivo médico expandible que tiene una combinación de un primer agente, tal como un agente antiinflamatorio, en una primera pluralidad de agujeros y un segundo agente, tal como un agente antiproliferativo, en una segunda pluralidad de agujeros.

La figura 106 es un gráfico de las velocidades de liberación de un ejemplo de un antiinflamatorio y un antiproliferativo administrados por el dispositivo médico expandible de la figura 105.

35 Las figuras 107A, 107B, 107C son representaciones esquemáticas parciales de una realización ejemplar alternativa de un dispositivo médico expandible.

Las figuras 108A, 108B y 108C son reguladores de lactida ejemplares utilizados en la síntesis de polilactidas estereoespecíficas. La figura 109 ilustra una poli L-lactida.

La figura 110 ilustra una poli D-lactida.

40 Las figuras 111A, 111B y 111C ilustran esquemas de recubrimiento o depósito que utilizan polímeros alternativos capa por capa que tienen composiciones químicas idénticas pero con diferentes rotaciones ópticas con agentes terapéuticos.

Las figuras 112A y 112B ilustran esquemas de recubrimiento o depósito que utilizan soluciones que contienen tanto poli(ácido D-láctico) como poli(ácido L-láctico) en una relación molar sustancialmente de uno a uno.

45 La figura 1 ilustra un stent ejemplar 100 que puede utilizarse según la invención. El stent cilíndrico expandible 100 comprende una estructura fenestrada para su colocación en un vaso sanguíneo, conducto o luz para mantener abierto el vaso, conducto o luz, más particularmente para proteger un segmento de arteria de la reestenosis después de la angioplastia. El stent 100 puede expandirse circunferencialmente y mantenerse en una configuración expandida, que es circunferencial o radialmente rígida. El stent 100 es axialmente flexible y, cuando se flexiona en una banda, el stent
50 100 evita que cualquier parte componente sobresalga externamente.

El stent 100 generalmente comprende un primer y un segundo extremos con una sección intermedia entre ellos. El stent 100 tiene un eje longitudinal y comprende una pluralidad de bandas 102 dispuestas longitudinalmente, en el que cada banda 102 define una onda generalmente continua a lo largo de un segmento de línea paralelo al eje longitudinal. Una pluralidad de conexiones 104 dispuestas circunferencialmente mantienen las bandas 102 en una estructura
55 sustancialmente tubular. Esencialmente, cada banda 102 dispuesta longitudinalmente está conectada en una pluralidad de ubicaciones periódicas, mediante una conexión 104 dispuesta circunferencialmente corta a una banda 102 adyacente. La onda asociada con cada una de las bandas 102 tiene aproximadamente la misma frecuencia espacial fundamental en la sección intermedia, y las bandas 102 están dispuestas de modo que la onda asociada con ellas está generalmente alineada de modo que generalmente estén en fase entre sí. Como se ilustra en la figura, cada
60 banda 102 dispuesta longitudinalmente se ondula a través de aproximadamente dos ciclos antes de que haya una conexión a una banda adyacente 102.

El stent 100 puede fabricarse utilizando cualquier número de procedimientos. Por ejemplo, el stent 100 puede fabricarse a partir de un tubo de acero inoxidable hueco o formado que puede mecanizarse utilizando láseres, fresado

por descarga eléctrica, grabado químico u otros medios. El stent 100 se inserta en el cuerpo y se coloca en el sitio deseado en una forma no expandida. En una realización ejemplar, la expansión puede efectuarse en un vaso sanguíneo mediante un catéter con globo, donde el diámetro final del stent 100 está en función del diámetro del catéter con globo usado.

5 Debe apreciarse que un stent 100 según la presente invención puede realizarse en un material con memoria de forma, incluyendo, por ejemplo, una aleación apropiada de níquel y titanio o acero inoxidable. Las estructuras formadas de acero inoxidable pueden hacerse autoexpandibles configurando el acero inoxidable de manera predeterminada, por ejemplo, girándolo en una configuración trenzada. En esta realización, después de que se ha formado el stent 100, se puede comprimir para ocupar un espacio suficientemente pequeño como para permitir su inserción en un vaso
10 sanguíneo u otro tejido por medios de inserción, en la que los medios de inserción incluyen un catéter adecuado o una varilla flexible. Al salir del catéter, el stent 100 puede configurarse para expandirse en la configuración deseada donde la expansión es automática o se desencadena por un cambio de presión, temperatura o estimulación eléctrica.

La figura 2 muestra un stent 100 del tipo mostrado en la figura 1 que se ha modificado para comprender uno o más depósitos 106. Cada uno de los depósitos 106 puede abrirse o cerrarse según se desee. Estos depósitos 106 pueden estar diseñados específicamente para contener las combinaciones de fármaco/fármaco a administrar. Independientemente del diseño del stent 100, es preferible aplicar la dosificación de combinación de fármaco/fármaco con suficiente especificidad y una concentración suficiente para proporcionar una dosificación eficaz en el área de la lesión. En este sentido, el tamaño del depósito en las bandas 102 está dimensionado preferentemente para aplicar
15 adecuadamente la dosificación de combinación de fármaco/fármaco en la ubicación deseada y en la cantidad deseada.

20 La rapamicina es un antibiótico de trieno macrocíclico producido por *Streptomyces hygroscopicus* como se desvela en el documento US-3929992. Se ha descubierto que la rapamicina, entre otras cosas, inhibe la proliferación de células vasculares del músculo liso *in vivo*. En consecuencia, la rapamicina se puede utilizar para tratar la hiperplasia, la reestenosis y la oclusión vascular de las células del músculo liso de la íntima en un mamífero, particularmente después de una lesión vascular mediada biológica o mecánicamente, o en condiciones que predispongan a un mamífero a
25 sufrir dicha lesión vascular. La rapamicina funciona para inhibir la proliferación de células de músculo liso y no interfiere en la reendotelización de las paredes de los vasos.

La rapamicina reduce la hiperplasia vascular al antagonizar la proliferación del músculo liso en respuesta a las señales mitógenas que se liberan durante una lesión inducida por angioplastia. Se cree que la inhibición del factor de crecimiento y la proliferación de músculo liso mediada por citocinas en la fase G1 tardía del ciclo celular es el mecanismo de acción dominante de la rapamicina. Sin embargo, también se sabe que la rapamicina previene la proliferación y diferenciación de linfocitos T cuando se administra sistémicamente. Esta es la base de su actividad inmunosupresora y su capacidad para prevenir el rechazo del injerto.
30

Como se usa en el presente documento, rapamicina incluye rapamicina y todos los análogos, derivados y conjugados que se unen a FKBP12 y otras inmunofilinas y posee las mismas propiedades farmacológicas que rapamicina, incluida la inhibición de TOR.
35

Aunque los efectos antiproliferativos de rapamicina se pueden lograr mediante el uso sistémico, se pueden lograr resultados superiores a través de la administración local del compuesto. Esencialmente, la rapamicina funciona en los tejidos, que están cerca del compuesto, y tiene un efecto disminuido a medida que aumenta la distancia desde el dispositivo de administración. Para aprovechar este efecto, se querría la rapamicina en contacto directo con las paredes de la luz. Esencialmente, la rapamicina se incorpora preferentemente en el stent 100, ilustrado en la figura 1, donde el stent 100 establece contacto con la pared de la luz.
40

Ejemplos

Ejemplo 1: (no forma parte de la invención)

Un homopolímero de PVDF (Solef® 1008 de Solvay Advanced Polymers, Houston, TX, Tm aproximadamente 175 °C) y copolímeros de poli(fluoruro de vinilideno/HFP), 92/8 y 91/9 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno/HFP según lo determinado por RMN de F¹⁹, respectivamente (por ejemplo: Solef® 11010 y 11008, Solvay Advanced Polymers, Houston, TX, Tm aproximadamente 159 grados C y 160 grados C, respectivamente) se examinaron como posibles recubrimientos para stents. Estos polímeros son solubles en disolventes tales como, pero sin limitarse a, DMAc, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), tetrahidrofurano (THF) y acetona. Los recubrimientos poliméricos se prepararon disolviendo los polímeros en acetona, al cinco por ciento en peso como imprimación, o disolviendo el polímero en 50/50 DMAc/acetona, al treinta por ciento en peso como capa final. Los recubrimientos que se aplicaron a los stents por inmersión y se secaron a 60 grados C al aire durante varias horas, seguidos de 60 grados C durante tres horas en un vacío de <100 mm Hg, dieron como resultado películas espumosas blancas. Según se aplicaron, estas películas se adhirieron mal al stent y se descamaron, lo que indica que eran demasiado frágiles. Cuando los stents recubiertos de esta manera se calentaron por encima de 175 grados C, es decir, por encima de la temperatura de fusión del polímero, se formó una película transparente y adherente. Dado que los recubrimientos requieren altas temperaturas, por ejemplo, por encima de la temperatura de fusión del polímero, para lograr películas de alta calidad. Como se mencionó anteriormente, el tratamiento térmico a alta temperatura es
55

inaceptable para la mayoría de los compuestos farmacológicos debido a su sensibilidad térmica.

Ejemplo 2: (no forma parte de la invención)

Se evaluó un copolímero de polifluoro (Solef® 21508) que comprende el 85,5 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno copolimerizado con el 14,5 por ciento en peso de HFP, según lo determinado por RMN de F¹⁹. Este copolímero es menos cristalino que el homopolímero de polifluoro y los copolímeros descritos en el ejemplo 1. También tiene un punto de fusión más bajo que se notifica que es de aproximadamente 133 grados C. Una vez más, se aplicó un recubrimiento que comprende aproximadamente el veinte por ciento en peso del copolímero de polifluoro a partir de una solución de polímero en 50/50 DMAc/MEK. Después de secar (al aire) a 60 grados C durante varias horas, seguido de 60 grados C durante tres horas en un vacío <100 mtorr Hg, se obtuvieron películas transparentes adherentes. Esto eliminó la necesidad de un tratamiento térmico a alta temperatura para lograr películas de alta calidad. Los recubrimientos fueron más lisos y más adherentes que los del ejemplo 1. Algunos stents recubiertos que experimentaron expansión muestran cierto grado de pérdida de adherencia y "deformación en tienda de campaña" a medida que la película se separa del metal. Cuando sea necesario, se puede hacer una modificación de los recubrimientos que contienen dichos copolímeros, por ejemplo, mediante la adición de plastificantes o similares a las composiciones de recubrimiento. Las películas preparadas a partir de tales recubrimientos pueden usarse para recubrir stents u otros dispositivos médicos, particularmente donde esos dispositivos no son susceptibles de expansión al grado de los stents.

El procedimiento de recubrimiento anterior se repitió, esta vez con un recubrimiento que comprendía 85,5/14,6 (p/p) (fluoruro de vinilideno/HFP) y aproximadamente el treinta por ciento en peso de rapamicina (Wyeth-Ayerst Laboratories, Filadelfia, PA), basándose en el peso total de sólidos de recubrimiento. Se produjeron películas transparentes que ocasionalmente se agrietarían o despegarían al expandirse los stents recubiertos. Se cree que la inclusión de plastificantes y similares en la composición de recubrimiento dará como resultado recubrimientos y películas para su uso en stents y otros dispositivos médicos que no son susceptibles a tales grietas y desprendimientos.

Ejemplo 3: (no forma parte de la invención)

A continuación se examinaron los copolímeros polifluorados con un contenido de HFP aún mayor. Esta serie de polímeros no eran semicristalinos, sino que se comercializan como elastómeros. Uno de dichos copolímeros es Fluorel™ FC2261Q (de Dyneon, una compañía de 3M-Hoechst, Oakdale, MN), un copolímero 60,6/39,4 (p/p) de fluoruro de vinilideno/HFP. Aunque este copolímero tiene una Tg muy por debajo de la temperatura ambiente (Tg aproximadamente menos veinte grados C), no es pegajoso a temperatura ambiente o incluso a sesenta grados C. Este polímero no tiene cristalinidad detectable cuando se mide por calorimetría diferencial de barrido (DSC) o por difracción de rayos X de ángulo amplio. Las películas formadas en stents como se describió anteriormente no eran pegajosas, transparentes y se expandieron sin incidentes cuando se expandieron los stents.

El procedimiento de recubrimiento anterior se repitió, esta vez con recubrimientos que comprendían 60,6/39,4 (p/p) (fluoruro de vinilideno/HFP) y aproximadamente el nueve, el treinta y el cincuenta por ciento en peso de rapamicina (Wyeth-Ayerst Laboratories, Filadelfia, PA), basándose en peso total de los sólidos de recubrimiento, respectivamente. Los recubrimientos que comprenden aproximadamente el nueve y el treinta por ciento en peso de rapamicina proporcionaron películas blancas, adherentes y resistentes que se expandieron sin incidentes sobre el stent. La inclusión del cincuenta por ciento del fármaco, de la misma manera, dio como resultado cierta pérdida de adhesión tras la expansión.

Los cambios en la composición del comonomero del copolímero de polifluoro también pueden afectar a la naturaleza del recubrimiento en estado sólido, una vez seco. Por ejemplo, el copolímero semicristalino, Solef® 21508, que contiene el 85,5 por ciento de fluoruro de vinilideno polimerizado con el 14,5 por ciento en peso de HFP, forma soluciones homogéneas con aproximadamente el 30 por ciento de rapamicina (peso del fármaco dividido por el peso total de sólidos, por ejemplo, fármaco más copolímero) en DMAc y 50/50 de DMAc/MEK. Cuando la película se seca (60 grados C/16 horas seguido de 60 grados C/3 horas al vacío de 100 mm Hg), se obtiene un recubrimiento transparente, que indica una solución sólida del fármaco en el polímero. A la inversa, cuando un copolímero amorfo, Fluorel™ FC2261Q, de PDVF/HFP a 60,6/39,5 (p/p) forma una solución similar de treinta por ciento de rapamicina en DMAc/MEK y se seca de manera similar, se obtiene una película blanca, que indica la separación de fases del fármaco y el polímero. Esta segunda película que contiene el fármaco es mucho más lenta para liberar el fármaco en una solución de prueba *in vitro* de etanol al veinticinco por ciento en agua que la anterior película transparente de Solef® 21508 cristalino. El análisis de rayos X de ambas películas indica que el fármaco está presente en una forma no cristalina. La baja o muy baja solubilidad del fármaco en el copolímero con alto contenido de HFP da como resultado una permeación lenta del fármaco a través de la película de recubrimiento delgada. La permeabilidad es el producto de la velocidad de difusión de las especies de difusión (en este caso, el fármaco) a través de la película (el copolímero) y la solubilidad del fármaco en la película.

Ejemplo 4: resultados de la liberación *in vitro* de rapamicina a partir del recubrimiento, (no forma parte de la invención)

La figura 3 es un gráfico de datos para el copolímero de polifluoro de fluoruro de vinilideno/HFP 85,5/14,5, que indica la fracción de fármaco liberada en función del tiempo, sin capa final. La figura 4 es un gráfico de datos para el mismo copolímero de polifluoro sobre el que se ha dispuesto una capa final, lo que indica que el mayor efecto sobre la velocidad de liberación es con una capa final transparente. Como se muestra en la misma, TC150 se refiere a un dispositivo que comprende ciento cincuenta microgramos de capa final, TC235 se refiere a doscientos treinta y cinco microgramos de capa final, etc. Los stents antes de la capa final tenían un promedio de setecientos cincuenta microgramos de recubrimiento que contenían treinta por ciento de rapamicina. La figura 5 es un gráfico para el copolímero de polifluoro de 60,6/39,4 de fluoruro de vinilideno/HFP, que indica la fracción de fármaco liberada en función del tiempo, que muestra un control significativo de la velocidad de liberación del recubrimiento sin el uso de una capa final. La liberación se controla mediante la carga de fármaco en la película.

Ejemplo 5: cinética de liberación de stent *in vivo* de rapamicina a partir de poli(VDF/HFP), (no forma parte de la invención)

Nueve conejos blancos New Zealand (2,5-3,0 kg) en una dieta normal recibieron aspirina veinticuatro horas antes de la cirugía, nuevamente justo antes de la cirugía y durante el resto del estudio. En el momento de la cirugía, los animales fueron premedicados con Acepromazina (0,1-0,2 mg/kg) y anestesiados con una mezcla de Ketamina/Xilazina (40 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente). Los animales recibieron una dosis intraprocedimental única de heparina (150 UI/kg, i.v.)

Se realizó una arteriectomía de la arteria carótida común derecha y se introdujo un introductor de catéter 5 F (Cordis, Inc.) en el vaso y se ancló con ligaduras. Se inyectó agente de contraste de yodo para visualizar la arteria carótida común derecha, el tronco braquiocefálico y el arco aórtico. Se insertó un alambre guía orientable (0,014 pulgadas/180 cm, 355 micras/180 cm, Cordis, Inc.) a través del introductor y se hizo avanzar secuencialmente en cada arteria ilíaca hasta una ubicación en la que la arteria posee un diámetro más cercano a 2 mm utilizando el mapeo angiográfico realizado previamente. Dos stents recubiertos con una película hecha de poli(VDF/HFP):(60,6/39,4) con un treinta por ciento de rapamicina se desplegaron en cada animal donde fue posible, uno en cada arteria ilíaca, usando un globo de 3,0 mm e inflado a 8-10 ATM durante treinta segundos, seguidos después de un intervalo de un minuto por un segundo inflado a 8-10 ATM durante treinta segundos. Se obtienen angiografías de seguimiento que visualizan ambas arterias ilíacas para confirmar la posición correcta de despliegue del stent.

Al final del procedimiento, se ligó la arteria carótida y se cerró la piel con sutura Vicryl 3/0 usando un cierre interrumpido de una capa. Los animales recibieron butoropropanol (0,4 mg/kg, s.c.) y gentamicina (4 mg/kg, i.m.). Después de la recuperación, los animales fueron devueltos a sus jaulas y se les permitió el libre acceso a alimentos y agua.

Debido a muertes tempranas y dificultades quirúrgicas, no se utilizaron dos animales en este análisis. Los vasos con stent se retiraron de los siete animales restantes en los siguientes puntos temporales: un vaso (un animal) a los diez minutos después del implante; seis vasos (tres animales) entre cuarenta minutos y dos horas después del implante (promedio, 1,2 horas); dos vasos (dos animales) a los tres días después del implante; y dos vasos (un animal) a los siete días después del implante. En un animal a las dos horas, el stent fue recuperado de la aorta en lugar de la arteria ilíaca. Tras la retirada, las arterias se recortaron cuidadosamente en los extremos proximal y distal del stent. A continuación, los vasos se diseccionaron cuidadosamente para liberarlos del stent, se enjuagaron para eliminar la sangre residual, y tanto el stent como el vaso se congelaron de inmediato, se envolvieron por separado en papel de aluminio, se etiquetaron y se mantuvieron congelados a menos ochenta grados C. Cuando se habían recogido todas las muestras, los vasos y stents fueron congelados, transportados y posteriormente analizados para rapamicina en el tejido y los resultados se ilustran en la figura 4.

Ejemplo 6: purificación del polímero, (no forma parte de la invención)

El copolímero Fluorel™ FC2261Q se disolvió en MEK a aproximadamente un diez por ciento en peso y se lavó en una mezcla 50/50 de etanol/agua a una relación 14:1 de etanol/agua respecto a solución MEK. El polímero precipitó y se separó de la fase disolvente por centrifugación. El polímero se disolvió nuevamente en MEK y se repitió el procedimiento de lavado. El polímero se secó después de cada etapa de lavado a sesenta grados C en un horno de vacío (<200 mtorr) durante la noche.

Ejemplo 7: pruebas *in vivo* de stents recubiertos en arterias coronarias porcinas, (no forma parte de la invención)

Los stents CrossFlex® (disponibles de Cordis, una compañía de Johnson & Johnson) se recubrieron con el copolímero PVDF Fluorel™ FC2261Q "tal como se recibió" y con el copolímero de polifluoro purificado del ejemplo 6, usando el enfoque de inmersión y limpieza. Los stents recubiertos se esterilizaron usando óxido de etileno y un ciclo estándar. Los stents recubiertos y los stents de metal desnudo (controles) se implantaron en arterias coronarias porcinas, donde permanecieron durante veintiocho días.

La angiografía se realizó en los cerdos al momento de la implantación y a los veintiocho días. La angiografía indicó que el stent sin recubrimiento de control exhibió aproximadamente un veintiuno por ciento de reestenosis. El copolímero de polifluoro "tal como se recibió" exhibió aproximadamente un veintiséis por ciento de reestenosis (equivalente al control) y el copolímero lavado mostró aproximadamente un 12,5 por ciento de reestenosis.

Los resultados de histología informaron que el área neointimal a los veintiocho días era de $2,89 \pm 0,2$, $3,57 \pm 0,4$ y $2,75 \pm 0,3$, respectivamente, para el control de metal desnudo, el copolímero no purificado y el copolímero purificado.

5 Dado que la rapamicina actúa entrando en el tejido circundante, preferentemente solo se fija a la superficie del stent que establece contacto con un tejido. Normalmente, solo la superficie externa del stent establece contacto con el tejido. En consecuencia, en una realización ejemplar, solo la superficie externa del stent está recubierta con rapamicina.

10 El sistema circulatorio, en condiciones normales, debe ser autosellante, de lo contrario, la pérdida continua de sangre por una lesión podría poner en peligro la vida. Normalmente, todas las hemorragias menos las más catastróficas se detienen rápidamente a través de un proceso conocido como hemostasia. La hemostasia ocurre a través de una progresión de etapas. A altas tasas de flujo, la hemostasia es una combinación de acontecimientos que involucran la agregación plaquetaria y la formación de fibrina. La agregación plaquetaria conduce a una reducción en el flujo sanguíneo debido a la formación de un tapón celular, mientras que una cascada de etapas bioquímicas conduce a la formación de un coágulo de fibrina.

15 Los coágulos de fibrina, como se indicó anteriormente, se forman en respuesta a la lesión. Hay ciertas circunstancias en las que la coagulación de la sangre o la coagulación en un área específica pueden representar un riesgo para la salud. Por ejemplo, durante la angioplastia coronaria transluminal percutánea, las células endoteliales de las paredes arteriales se lesionan normalmente, exponiendo así las células subendoteliales. Las plaquetas se adhieren a estas células expuestas. Las plaquetas agregadas y el tejido dañado inician un proceso bioquímico adicional que da como resultado la coagulación de la sangre. Los coágulos sanguíneos de plaquetas y fibrina pueden evitar el flujo normal de sangre a áreas críticas. En consecuencia, existe la necesidad de controlar la coagulación de la sangre en diversos procedimientos médicos. Los compuestos que no permiten que la sangre se coagule se llaman anticoagulantes. Esencialmente, un anticoagulante es un inhibidor de la formación o función de la trombina. Estos compuestos incluyen fármacos tales como la heparina y la hirudina. Como se usa en el presente documento, la heparina incluye todos los inhibidores directos o indirectos de trombina o factor Xa.

25 Además de ser un anticoagulante eficaz, también se ha demostrado que la heparina inhibe el crecimiento de las células del músculo liso *in vivo*. Por tanto, la heparina puede utilizarse eficazmente junto con la rapamicina en el tratamiento de una vasculopatía. Esencialmente, la combinación de rapamicina y heparina puede inhibir el crecimiento de las células de músculo liso a través de dos mecanismos diferentes, además de que la heparina actúa como un anticoagulante.

30 Debido a su química multifuncional, la heparina puede inmovilizarse o adherirse a un stent de varias maneras. Por ejemplo, la heparina se puede inmovilizar en una variedad de superficies mediante diversos procedimientos, incluidos los procedimientos de fotounión definidos en las patentes de los Estados Unidos números 3.959.078 y 4.722.906 de Guire y col. y las patentes de los Estados Unidos números 5.229.172; 5.308.641; 5.350.800 y 5.415.938 de Cahalan y col. Las superficies heparinizadas también se han logrado mediante la liberación controlada a partir de una matriz polimérica, por ejemplo, caucho de silicona, como se define en las patentes de los Estados Unidos números 5.837.313; 6.099.562 y 6.120.536 de Ding y col.

40 A diferencia de la rapamicina, la heparina actúa sobre las proteínas circulantes en la sangre y la heparina solo necesita establecer contacto con la sangre para ser efectiva. En consecuencia, si se usa junto con un dispositivo médico, tal como un stent, tal como un stent, preferentemente sería solo en el lado que entra en contacto con la sangre. Por ejemplo, si la heparina se administrara a través de un stent, solo tendría que estar en la superficie interna del stent para ser eficaz.

45 En una realización ejemplar de la invención, se puede utilizar un stent en combinación con rapamicina y heparina para tratar una vasculopatía. En esta realización ejemplar, la heparina se inmoviliza en la superficie interna del stent para que esté en contacto con la sangre y la rapamicina se inmoviliza en la superficie externa del stent para que esté en contacto con el tejido circundante. La figura 7 ilustra una sección transversal de una banda 102 del stent 100 ilustrado en la figura 1. Como se ilustra, la banda 102 está recubierta con heparina 108 en su superficie interna 110 y con rapamicina 112 en su superficie externa 114.

50 En una realización ejemplar alternativa, el stent puede comprender una capa de heparina inmovilizada en su superficie interna, y rapamicina y heparina en su superficie externa. Utilizando las técnicas de recubrimiento actuales, la heparina tiende a formar una unión más fuerte con la superficie en la que está inmovilizada para luego formar rapamicina. En consecuencia, puede ser posible inmovilizar primero la rapamicina en la superficie externa del stent y después inmovilizar una capa de heparina en la capa de rapamicina. En esta realización, la rapamicina se puede fijar de manera más segura al stent mientras se eluye eficazmente a partir de su matriz polimérica, a través de la heparina y al tejido circundante. La figura 8 ilustra una sección transversal de una banda 102 del stent 100 ilustrado en la figura 1. Como se ilustra, la banda 102 está recubierta con heparina 108 en su superficie interna 110 y con rapamicina 112 y heparina 108 en su superficie externa 114.

Hay varias formas posibles de inmovilizar, es decir, captura o enlace covalente con un enlace erosionable, la capa de heparina a la capa de rapamicina. Por ejemplo, la heparina se puede introducir en la capa superior de la matriz polimérica. En otras realizaciones, se pueden inmovilizar directamente diferentes formas de heparina sobre la capa

5 final de la matriz polimérica, por ejemplo, como se ilustra en la figura 9. Como se ilustra, una capa de heparina hidrófoba 116 puede inmovilizarse sobre la capa de capa final 118 de la capa de rapamicina 112. Se utiliza una forma hidrófoba de heparina porque los recubrimientos de rapamicina y heparina representan tecnologías de aplicación de recubrimiento incompatibles. La rapamicina es un recubrimiento a base de disolvente orgánico y la heparina, en su forma nativa, es un recubrimiento a base de agua.

10 Como se indicó anteriormente, se puede aplicar un recubrimiento de rapamicina a los stents mediante un procedimiento de recubrimiento por inmersión, pulverización o giro, y/o cualquier combinación de estos procedimientos. Se pueden utilizar diversos polímeros. Por ejemplo, como se describió anteriormente, se pueden utilizar mezclas de poli(etileno-co-acetato de vinilo) y poli(metacrilato de butilo). También se pueden utilizar otros polímeros, pero sin limitarse a, por ejemplo, fluoruro de polivinilideno-co-hexafluoropropileno y metacrilato de polietilbutil-co-metacrilato de hexilo. También como se describió anteriormente, los recubrimientos de barrera o finales también pueden aplicarse para modular la disolución de rapamicina a partir de la matriz polimérica. En la realización ejemplar descrita anteriormente, se aplica una capa delgada de heparina a la superficie de la matriz polimérica. Debido a que estos sistemas de polímeros son hidrófobos e incompatibles con la heparina hidrófila, pueden ser necesarias modificaciones superficiales apropiadas.

15 La aplicación de heparina a la superficie de la matriz polimérica se puede realizar de diversas maneras y utilizando diversos materiales biocompatibles. Por ejemplo, en una realización, en agua o soluciones alcohólicas, se puede aplicar polietilenimina en los stents, con cuidado de no degradar la rapamicina (por ejemplo, pH < 7, baja temperatura), seguida de la aplicación de heparinato de sodio en solución acuosa o soluciones alcohólicas. Como una extensión de esta modificación de la superficie, la heparina covalente se puede enlazar en la polietilenimina usando química de tipo amida (usando un activador de carbodiimida, por ejemplo EDC) o química de aminación reductiva (usando CBAS-heparina y cianoborohidruro de sodio para el acoplamiento). En otra realización ejemplar, la heparina se puede fotounir en la superficie, si se injerta apropiadamente con restos fotoiniciadores. Tras la aplicación de esta formulación de heparina modificada en la superficie del stent covalente, la exposición a la luz provoca la reticulación e inmovilización de la heparina en la superficie del recubrimiento. En otra realización ejemplar más, la heparina se puede complejar con sales de amonio cuaternario hidrófobas, haciendo que la molécula sea soluble en disolventes orgánicos (por ejemplo, heparinato de benzalconio, heparinato de troidodecilmetilamonio). Dicha formulación de heparina puede ser compatible con el recubrimiento hidrófobo de rapamicina, y puede aplicarse directamente sobre la superficie del recubrimiento, o en la formulación de rapamicina/polímero hidrófobo.

20 Es importante tener en cuenta que el stent, como se describió anteriormente, puede formarse a partir de cualquier número de materiales, incluidos diversos metales, materiales poliméricos y materiales cerámicos. En consecuencia, se pueden utilizar diversas tecnologías para inmovilizar las diversas combinaciones de fármacos, agentes y compuestos sobre los mismos. Específicamente, además de las matrices poliméricas descritas anteriormente, se pueden utilizar biopolímeros. Los biopolímeros pueden clasificarse generalmente como polímeros naturales, mientras que los polímeros descritos anteriormente pueden describirse como polímeros sintéticos. Biopolímeros ejemplares, que pueden utilizarse incluyen, agarosa, alginato, gelatina, colágeno y elastina. Además, los fármacos, agentes o compuestos se pueden utilizar junto con otros dispositivos médicos administrados por vía percutánea, tales como injertos y globos de profusión.

25 Además de utilizar un antiproliferativo y anticoagulante, también se pueden utilizar antiinflamatorios en combinación con el mismo. Un ejemplo de tal combinación sería la adición de un corticosteroide antiinflamatorio tal como la dexametasona con un antiproliferativo, tal como rapamicina, cladribina, vincristina, taxol o un donante de óxido nítrico y un anticoagulante, tal como heparina. Dichas terapias combinadas podrían dar como resultado un mejor efecto terapéutico, es decir, menos proliferación así como menos inflamación, un estímulo para la proliferación, que la que ocurriría con cualquiera de los agentes solos. La administración de un stent que comprende un antiproliferativo, anticoagulante y un antiinflamatorio a un vaso lesionado proporcionaría el beneficio terapéutico adicional de limitar el grado de proliferación local de células del músculo liso, reduciendo un estímulo para la proliferación, es decir, inflamación y reduciendo los efectos de la coagulación mejorando así la acción limitante de reestenosis del stent.

30 En otras realizaciones ejemplares de las invenciones, el inhibidor del factor de crecimiento o el inhibidor de la transducción de la señal de citocina, tal como el inhibidor de ras, R115777 o el inhibidor de la P38 cinasa, RWJ67657, o un inhibidor de la tirosina cinasa, tal como tirfostina, pueden combinarse con un agente antiproliferativo tal como taxol, vincristina o rapamicina para que la proliferación de las células del músculo liso pueda ser inhibida por diferentes mecanismos. Como alternativa, un agente antiproliferativo tal como taxol, vincristina o rapamicina podría combinarse con un inhibidor de la síntesis de matriz extracelular tal como halofuginona. En los casos anteriores, los agentes que actúan por diferentes mecanismos podrían actuar sinérgicamente para reducir la proliferación de células de músculo liso y la hiperplasia vascular. La presente invención también está destinada a cubrir otras combinaciones de dos o más de dichos fármacos. Como se mencionó anteriormente, dichos fármacos, agentes o compuestos podrían administrarse sistémicamente, administrarse localmente a través de un catéter de administración de fármacos, o formularse para administrar desde la superficie de un stent, o administrarse como una combinación de terapia sistémica y local.

35 Además de los antiproliferativos, antiinflamatorios y anticoagulantes, se pueden utilizar otros fármacos, agentes o compuestos junto con los dispositivos médicos. Por ejemplo, los inmunosupresores pueden utilizarse solos o en

combinación con estos otros fármacos, agentes o compuestos. También los mecanismos de administración de terapia génica, como los genes modificados (ácidos nucleicos, incluido el ADN recombinante) en vectores virales y los vectores génicos no virales, tales como plásmidos, también pueden introducirse localmente a través de un dispositivo médico. Además, la presente invención puede utilizarse con terapia basada en células.

- 5 Además de todos los fármacos, agentes, compuestos y genes modificados descritos anteriormente, los agentes químicos que normalmente no son terapéuticamente o biológicamente activos también pueden utilizarse junto con la presente invención. Estos agentes químicos, comúnmente conocidos como profármacos, son agentes que se vuelven biológicamente activos tras su introducción en el organismo vivo por uno o más mecanismos. Estos mecanismos incluyen la adición de compuestos suministrados por el organismo o la escisión de compuestos de los agentes
- 10 causados por otro agente suministrado por el organismo. Normalmente, los profármacos son más absorbibles por el organismo. Además, los profármacos también pueden proporcionar alguna medida adicional de liberación con el tiempo.

Como se indicó anteriormente, la rapamicina se puede utilizar sola o en combinación con uno o más fármacos, agentes y/o compuestos para la prevención de la reestenosis después de una lesión vascular.

- 15 Las proteínas histonas son parte de la cromatina celular que ayudan en el empaquetamiento del ADN y la transcripción de genes. Existen varias proteínas histonas, cada una de las cuales expresa cargas positivas netas capaces de interactuar con el ADN aniónico. Estas proteínas histonas forman subunidades de nucleosomas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. La modificación química de las histonas a través de acetilación/desacetilación por las enzimas acetiltransferasa y desacetilasa, así como otras modificaciones postraduccionales, ayudan a regular la forma
- 20 de las proteínas histona y, posteriormente, la accesibilidad del ADN a las enzimas de transcripción. En las células en reposo, la transcripción génica está, al menos en parte, regulada por un equilibrio de acetilación (transcripción ON) y desacetilación (transcripción OFF) de proteínas histonas que se unen al ADN. Por lo tanto, afectar al equilibrio entre la acetilación y la desacetilación puede tener un impacto sobre a la transcripción génica y, posteriormente, la proliferación celular, ya que las vías proliferativas dependen en gran medida de la transcripción génica. La histona desacetilasa pertenece a dos clases generales, proteínas de tipo Rpd3 y de tipo Hda1.
- 25

- Otros fármacos, agentes y/o compuestos que pueden utilizarse incluyen otros inhibidores de histona desacetilasa, que incluyen tricostatina A, sus análogos y derivados, así como agentes similares. Estos agentes incluyen ácidos grasos de cadena corta, tales como butirato, fenilbutirato y valproato, ácidos hidroxámicos, tales como tricostatinas, SAHA y sus derivados, oxamflatina, ABHA, Scriptaid, piroxamida y propenamidas, tetrapéptidos cíclicos que contienen epoxicetona, tales como las trapoxinas, toxina HC, clamidocina, diheteropeptina, WF-3161 y Cyl-1 y Cyl-2,
- 30 tetrapéptidos cíclicos que no contienen epoxicetona tales como, FR901228 y apicidina, benzamidas, tales como MS-275 (MS-27-275), CI-994 y otros análogos de benzamida, y diversas estructuras misceláneas, tales como depudecina y compuestos organosulfurados.

- 35 La tricostatina A es un inhibidor de la histona desacetilasa que detiene la proliferación de células tumorales predominantemente en las fases G1 y G2 del ciclo celular. Las fases G1 y G2 del ciclo celular son las fases caracterizadas por la transcripción génica. La actividad antiproliferativa y el perfil del punto de detención del ciclo celular de la tricostatina A se han caracterizado principalmente en líneas celulares tumorales con *CI50 antiproliferativas en el intervalo de nM bajo* (Woo y col., J. Med Chem, 45: 2877-2885, 2002). Además, se ha demostrado que la tricostatina A tiene actividad antiangiogénica (Deroanne y col., Oncogene 21 (3): 427-436, 2002).

- 40 En estudios de cultivo celular *in vitro*, se ha demostrado que la tricostatina A inhibe completamente la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria humana y tiene una CI50 antiproliferativa de aproximadamente 6 nM. La figura 51 es un gráfico de la inhibición de las células del músculo liso de la arteria coronaria por la tricostatina A en un estudio de cultivo celular. Por lo tanto, es posible que la tricostatina A, administrada localmente, pueda inhibir sustancialmente la formación de neointima después de una lesión vascular.

- 45 La rapamicina, como se describió anteriormente, es un antibiótico de trieno macrocíclico producido por *Streptomyces hygroscopicus* como se desvela en el documento US-3929992. Se ha descubierto que la rapamicina inhibe la proliferación de células vasculares del músculo liso *in vivo*. En consecuencia, la rapamicina se puede utilizar para tratar la hiperplasia, la reestenosis y la oclusión vascular de las células del músculo liso de la íntima en un mamífero, particularmente después de una lesión vascular mediada biológica o mecánicamente, o en condiciones que predispongan a un mamífero a sufrir dicha lesión vascular. La rapamicina funciona para inhibir la proliferación de células de músculo liso y no interfiere en la reendotelización de las paredes de los vasos.
- 50

- La rapamicina funciona para inhibir la proliferación de células de músculo liso a través de varios mecanismos. Además, la rapamicina reduce los otros efectos causados por la lesión vascular, por ejemplo, la inflamación. Los mecanismos de acción y diversas funciones de la rapamicina se describen en detalle a continuación. La rapamicina, como se usa en la presente solicitud, incluirá rapamicina, análogos, derivados y congéneres de rapamicina que se unen a FKBP12 y poseen las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina, como se describe en detalle a continuación.
- 55

La rapamicina reduce la hiperplasia vascular al antagonizar la proliferación del músculo liso en respuesta a las señales mitógenas que se liberan durante la angioplastia. Se cree que la inhibición del factor de crecimiento y la proliferación

de músculo liso mediada por citocinas en la fase G1 tardía del ciclo celular es el mecanismo de acción dominante de la rapamicina. Sin embargo, también se sabe que la rapamicina previene la proliferación y diferenciación de linfocitos T cuando se administra sistémicamente. Esta es la base de su actividad inmunosupresora y su capacidad para prevenir el rechazo del injerto.

5 Los acontecimientos moleculares que son responsables de las acciones de la rapamicina, un antiproliferativo conocido, que actúa para reducir la magnitud y la duración de la hiperplasia neointimal, aún se están dilucidando. Sin embargo, se sabe que la rapamicina entra en las células y se une a una proteína citosólica de alta afinidad llamada FKBP12. El complejo de rapamicina y FKBP12 a su vez se une e inhibe una fosfoinositida (PI)-3 cinasa llamada la "diana de la rapamicina en mamíferos" o TOR. TOR es una proteína cinasa que juega un papel clave en la mediación de los
10 acontecimientos de señalización corriente abajo asociados con factores de crecimiento mitógenos y citocinas en células de músculo liso y linfocitos T. Estos acontecimientos incluyen la fosforilación de p27, la fosforilación de p70 s6 cinasa y la fosforilación de 4BP-1, un importante regulador de la traducción de proteínas.

Se reconoce que la rapamicina reduce la reestenosis al inhibir la hiperplasia neointimal. Sin embargo, existen indicios de que la rapamicina también puede inhibir el otro componente principal de la reestenosis, concretamente, la remodelación negativa. La remodelación es un proceso cuyo mecanismo no se entiende claramente, pero que provoca la contracción de la lámina elástica externa y la reducción del área luminal con el tiempo, generalmente un período de aproximadamente tres a seis meses en seres humanos.

La remodelación vascular negativa o constrictiva puede cuantificarse angiográficamente como el porcentaje de estenosis de diámetro en el sitio de la lesión donde no hay stent para obstruir el proceso. Si la pérdida tardía de la luz se elimina en la lesión, se puede inferir que se ha inhibido la remodelación negativa. Otro procedimiento para determinar el grado de remodelación consiste en medir el área de la lámina elástica externa en la lesión mediante ultrasonido intravascular (IVUS). La ecografía intravascular es una técnica que puede obtener imágenes de la lámina elástica externa y de la luz vascular. Los cambios en la lámina elástica externa proximal y distal al stent desde el punto temporal posterior al procedimiento hasta los seguimientos de cuatro y doce meses reflejan los cambios de remodelación.
25

Los indicios de que la rapamicina ejerce un efecto sobre la remodelación provienen de estudios de implantes humanos con stents recubiertos con rapamicina que muestran un grado muy bajo de reestenosis tanto en la lesión como en el stent. Los parámetros dentro de la lesión generalmente se miden aproximadamente cinco milímetros a cada lado del stent, es decir, proximal y distal. Dado que el stent no está presente para controlar la remodelación en estas zonas que todavía están afectadas por la expansión del globo, se puede inferir que la rapamicina está impidiendo la remodelación vascular.
30

Los datos en la tabla 1 a continuación ilustran que el porcentaje de estenosis en el diámetro de la lesión sigue siendo bajo en los grupos tratados con rapamicina, incluso a los doce meses. En consecuencia, estos resultados apoyan la hipótesis de que la rapamicina reduce la remodelación.

35 **Porcentaje de diámetro de estenosis angiográfico en la lesión (% , media \pm SD y "n=") en pacientes que recibieron un stent recubierto de rapamicina**

TABLA 1.0

Grupo de recubrimiento	Post-colocación	Seguimiento de 4 - 6 meses	Seguimiento de 12 meses
Brasil	10,6 \pm 5,7 (30)	13,6 \pm 8,6 (30)	22,3 \pm 7,2 (15)
Países Bajos	14,7 \pm 8,8	22,4 \pm 6,4	-

Indicios adicionales que respaldan una reducción en la remodelación negativa con rapamicina proviene de datos de ultrasonido intravascular que se obtuvieron de un programa clínico primero en el hombre, como se ilustra en la tabla 2 a continuación.
40

Datos de IVUS coincidentes en pacientes que recibieron un stent recubierto de rapamicina

TABLA 2.0

Parámetro de IVUS	Post (n=)	Seguimiento de 4 meses (n=)	Seguimiento de 12 meses (n=)
Área media del vaso proximal (mm ²)	16,53 \pm 3,53 (27)	16,31 \pm 4,36 (28)	13,96 \pm 2,26 (13)
Área media del vaso distal (mm ²)	13,12 \pm 3,68 (26)	13,53 \pm 4,17 (26)	12,49 \pm 3,25 (14)

Los datos ilustraron que existe una pérdida mínima del área del vaso proximal o distalmente, lo que indica que se ha producido una inhibición de la remodelación negativa en los vasos tratados con stents recubiertos con rapamicina.

Aparte del propio stent, no ha habido soluciones efectivas para el problema de la remodelación vascular. En consecuencia, la rapamicina puede representar un enfoque biológico para controlar el fenómeno de remodelación vascular.

- 5 Se puede plantear la hipótesis de que la rapamicina actúa para reducir la remodelación negativa de varias maneras. Al bloquear específicamente la proliferación de fibroblastos en la pared vascular en respuesta a una lesión, la rapamicina puede reducir la formación de tejido cicatricial vascular. La rapamicina también puede afectar a la traducción de proteínas clave involucradas en la formación de colágeno o el metabolismo.

La rapamicina usada en este contexto incluye la rapamicina y todos los análogos, derivados y congéneres que se unen a FKBP12 y poseen las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina.

- 10 En una realización preferida, la rapamicina se administra mediante un dispositivo de administración local para controlar la remodelación negativa de un segmento arterial después de la angioplastia con globo como un medio para reducir o prevenir la reestenosis. Aunque se puede utilizar cualquier dispositivo de administración, se prefiere que el dispositivo de administración comprenda un stent que incluya un recubrimiento o vaina que eluya o libere rapamicina. El sistema de administración para dicho dispositivo puede comprender un catéter de infusión local que administra rapamicina a una velocidad controlada por el administrador. En otras realizaciones, se puede utilizar una necesidad de inyección.

- 15 La rapamicina también se puede administrar por vía sistémica utilizando una forma de dosificación oral o una forma de depósito inyectable crónica o un parche para administrar la rapamicina durante un período que varía de aproximadamente siete a cuarenta y cinco días para alcanzar niveles de tejido vascular que son suficientes para inhibir la remodelación negativa. Dicho tratamiento debe usarse para reducir o prevenir la reestenosis cuando se administra varios días antes de la angioplastia electiva con o sin stent.

- 20 Los datos generados en modelos de porcino y conejo muestran que la liberación de rapamicina en la pared vascular desde un recubrimiento de stent polimérico no erosionable en un intervalo de dosis (stent coronario de 35-430 ug/15-18 mm) produce un pico de cincuenta a cincuenta y cinco por ciento reducción en la hiperplasia neointimal como se define en la tabla 3 a continuación. Esta reducción, que es máxima en aproximadamente veintiocho a treinta días, normalmente no se mantiene en el rango de noventa a ciento ochenta días en el modelo porcino como se define en la tabla 4 a continuación.

Estudios en animales con stents recubiertos de rapamicina. Los valores son la media ¹ Error estándar de la media

TABLA 3.0

Estudio	Duración	Stent ¹	Rapamicina	N	Área neointimal (mm ²)	% de cambio a partir de	
						Polímero	Metal
Porcino							
98009	14 días	Metal		8	2,04 ± 0,17		
		1X + rapamicina	153 µg	8	1,66 ± 0,17*	-42 %	-19 %
		1X + TC300 + rapamicina	155 µg	8	1,51 ± 0,19*	-47 %	-26 %
99005	28 días	Metal		10	2,29 ± 0,21		
				9	3,91 ± 0,60**		
		1X + TC30 + rapamicina	130 µg	8	2,81 ± 0,34		+23 %
		1X + TC100 + rapamicina	120 µg	9	2,62 ± 0,21		+14 %
99006	28 días	Metal		12	4,57 ± 0,46		
		EVA/BMA 3X		12	5,02 ± 0,62		+10 %
		1X + rapamicina	125 µg	11	2,84 ± 0,31* **	-43 %	-38 %
		3X + rapamicina	430 µg	12	3,06 ± 0,17* **	-39 %	-33 %
		3X + rapamicina	157 µg	12	2,77 ± 0,41* **	-45 %	-39 %

(continuación)

Estudio	Duración	Stent ¹	Rapamicina	N	Área neointimal (mm ²)	% de cambio a partir de				
99011	28 días	Metal		11	3,09 ± 0,27					
				11	4,52 ± 0,37					
		1X + rapamicina	189 µg	14	3,05 ± 0,35		-1 %			
		3X + rapamicina/dex	182/363 µg	14	2,72 ± 0,71		-12 %			
99021	60 días	Metal		12	2,14 ± 0,25					
		1X + rapamicina	181 µg	12	2,95 ± 0,38		+38 %			
99034	28 días	Metal		8	5,24 ± 0,58					
					1X + rapamicina	186 µg	8	2,47 ± 0,33**		-53 %
		3X + rapamicina/dex	185/369 µg	6	2,42 ± 0,64**		-54 %			
20001	28 días	Metal		6	1,81 ± 0,09					
					1X + rapamicina	172 µg	5	1,66 ± 0,44		-8 %
20007	30 días	Metal		9	2,94 ± 0,43					
					1XTC + rapamicina	155 µg	10	1,40 ± 0,11*		-52 %*
Conejo										
99019	28 días	Metal		8	1,20 ± 0,07					
					EVA/BMA 1X		10	1,26 ± 0,16		+5 %
					1X + rapamicina	64 µg	9	0,92 ± 0,14	-27 %	-23 %
					1X + rapamicina	196 µg	10	0,66 ± 0,12* **	-48 %	-45 %
99020	28 días	Metal		12	1,18 ± 0,10					
					EVA/BMA 1X + rapamicina	197 µg	8	0,81 ± 0,16		-32 %

¹Nomenclatura del stent: EVA/BMA 1X, 2X y 3X significa aprox. 500 µg, 1000 µg y 1500 µg de masa total (polímero + fármaco), respectivamente. TC, capa final de 30 µg, 100 µg o 300 µg de BMA libre de fármaco; Bifásico; 2 x 1X capas de rapamicina en EVA/BMA separadas por una capa de BMA libre de fármacos de 100 µg.
²0,25 mg/kg/d x 14 d precedido por una dosis de carga de 0,5 mg/kg/d x 3d antes de la implantación del stent.
 *p <0.05 del control EVA/BMA. **p <0.05 de Metal;
 #Puntuación de inflamación: (0 = esencialmente sin compromiso intimal; 1 = <25 % de la íntima involucrado; 2 = ≥25 % de la íntima involucrado; 3 = >50 % de la íntima involucrado).

Estudio porcino de 180 días con stents recubiertos de rapamicina. Los valores son la media ± Error estándar de la media

TABLA 4.0

Estudio	Duración	Stent ¹	Rapamicina	N	Área neointimal (mm ²)	% de cambio a partir de		Puntuación de inflamación #
						Polímero	Metal	
20007 (ETP-2-002233-P)	3 días	Metal		10	0,38 ± 0,06			1,05 ± 0,06
								-24 %
	30 días	Metal		9	2,94 ± 0,43			0,11 ± 0,08

(continuación)

Estudio	Duración	Stent ¹	Rapamicina	N	Área neointimal (mm ²)	% de cambio a partir de	Puntuación de inflamación #
		1XTC + rapamicina	155 µg	10	1,40 ± 0,11*	-52 %*	0,25 ± 0,10
	90 días	Metal		10	3,45 ± 0,34		0,20 ± 0,08
		1XTC + rapamicina	155 µg	10	3,03 ± 0,29	-12 %	0,80 ± 0,23
		1X + rapamicina	171 µg	10	2,86 ± 0,35	-17 %	0,60 ± 0,23
	180 días	Metal		10	3,65 ± 0,39		0,65 ± 0,21
		1XTC + rapamicina	155 µg	10	3,34 ± 0,31	-8 %	1,50 ± 0,34
		1X + rapamicina	171 µg	10	3,87 ± 0,28	+6 %	1,68 ± 0,37

La liberación de rapamicina en la pared vascular de un ser humano a partir de un recubrimiento de stent polimérico no erosionable proporciona resultados superiores con respecto a la magnitud y duración de la reducción de la hiperplasia neointimal dentro del stent en comparación con las paredes vasculares de los animales como se indicó anteriormente.

- 5 Los seres humanos implantados con un stent recubierto de rapamicina que comprende rapamicina en el mismo intervalo de dosis estudiado en modelos animales que usan la misma matriz polimérica, como se describió anteriormente, revelan una reducción mucho más profunda en la hiperplasia neointimal que la observada en modelos animales, basándose en la magnitud y la duración de reducción en la neointima. La respuesta clínica humana a la rapamicina revela una abolición esencialmente total de la hiperplasia neointimal dentro del stent utilizando mediciones de ultrasonido tanto angiográficas como intravasculares. Estos resultados se mantienen durante al menos un año como se define en la tabla 5 a continuación.

Pacientes tratados (N = 45 pacientes) con un stent recubierto de rapamicina

TABLA 5.0

Medidas de eficacia	Sirolimús FIM (N=45 Pacientes, 45 lesiones)	Límite de confianza al 95 %
Éxito del procedimiento (QCA)	100,0 % (45/45)	[92,1 %,100,0 %]
Diámetro de estenosis en stent a los 4 meses (%)		
Media±SD (N)	4,8 %±6,1 % (30)	[2,6 %,7,0 %]
Intervalo (mín,máx)	(-8,2 %,14,9 %)	
Diámetro de estenosis en stent a los 6 meses (%)		
Media±SD (N)	8,9 %±7,6 % (13)	[4,8 %,13,0 %]
Intervalo (mín,máx)	(-2,9 %,20,4 %)	
Diámetro de estenosis en stent a los 12 meses (%)		
Media±SD (N)	8,9 %±6,1 % (15)	[5,8 %,12,0 %]
Intervalo (mín,máx)	(-3,0 %,22,0 %)	
Pérdida tardía en stent a los 4 meses (mm)		
Media±SD (N)	0,00±0,29 (30)	[-0,10,0,10]
Intervalo (mín,máx)	(-0,51,0,45)	
Pérdida tardía en stent a los 6 meses (mm)		
Media±SD (N)	0,25±0,27 (13)	[0,10,0,39]
Intervalo (mín,máx)	(-0,51,0,91)	
Pérdida tardía en stent a los 12 meses (mm)		
Media±SD (N)	0,11±0,36 (15)	[-0,08,0,29]

(continuación)

Medidas de eficacia	Sirolimús FIM (N=45 Pacientes, 45 lesiones)	Límite de confianza al 95 %
Intervalo (mín,máx)	(-0,51,0,82)	
Volumen de obstrucción a los 4 meses (%) (IVUS)		
Media±SD (N)	10,48 %±2,78 % (28)	[9,45 %,11,51 %]
Intervalo (mín,máx)	(4,60 %,16,35 %)	
Volumen de obstrucción a los 6 meses (%) (IVUS)		
Media±SD (N)	7,22 %±4,60 % (13)	[4,72 %,9,72 %],
Intervalo (mín,máx)	(3,82 %,19,88 %)	
Volumen de obstrucción a los 12 meses (%) (IVUS)		
Media±SD (N)	2,11 %±5,28 % (15)	[0,00 %,4,78 %],
Intervalo (mín,máx)	(0,00 %,19,89 %)	
Revascularización de la lesión diana a los 6 meses (TLR)	0,0 % (0/30)	[0,0 %,9,5 %]
Revascularización de la lesión diana a los 12 meses (TLR)	0,0 % (0/15)	[0,0 %,18,1 %]
QCA = Angiografía coronaria cuantitativa SD = Desviación estándar IVUS = Ultrasonido intravascular		

La rapamicina produce un beneficio inesperado en seres humanos cuando se administra a partir de un stent al causar una profunda reducción en la hiperplasia neointimal en el stent que se mantiene durante al menos un año. La magnitud y duración de este beneficio en seres humanos no se predice a partir de datos de modelos animales. La rapamicina usada en este contexto incluye la rapamicina y todos los análogos, derivados y congéneres que se unen a FKBP12 y poseen las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina.

Estos resultados pueden deberse a una serie de factores. Por ejemplo, la mayor efectividad de la rapamicina en humanos se debe a una mayor sensibilidad de su o sus mecanismos de acción hacia la fisiopatología de las lesiones vasculares humanas en comparación con la fisiopatología de los modelos animales de angioplastia. Además, la combinación de la dosis aplicada al stent y el recubrimiento de polímero que controla la liberación del fármaco es importante en la efectividad del fármaco.

Como se indicó anteriormente, la rapamicina reduce la hiperplasia vascular al antagonizar la proliferación del músculo liso en respuesta a las señales mitógenas que se liberan durante la lesión por angioplastia. Asimismo, se sabe que la rapamicina previene la proliferación y diferenciación de linfocitos T cuando se administra sistémicamente. También se ha determinado que la rapamicina ejerce un efecto inflamatorio local en la pared del vaso cuando se administra desde un stent en dosis bajas durante un período prolongado de tiempo (aproximadamente de dos a seis semanas). El beneficio antiinflamatorio local es profundo e inesperado. En combinación con el efecto antiproliferativo del músculo liso, este doble modo de acción de la rapamicina puede ser responsable de su eficacia excepcional.

En consecuencia, la rapamicina administrada desde una plataforma de dispositivo local, reduce la hiperplasia neointimal mediante una combinación de efectos antiinflamatorios y antiproliferativos del músculo liso. La rapamicina utilizada en este contexto significa rapamicina y todos los análogos, derivados y congéneres que se unen a FKBP12 y poseen las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina. Las plataformas de dispositivos locales incluyen recubrimientos de stent, vainas de stent, injertos y catéteres locales de infusión de fármacos o globos porosos o cualquier otro medio adecuado para la administración *in situ* o local de fármacos, agentes o compuestos.

El efecto antiinflamatorio de la rapamicina es evidente en los datos de un experimento, ilustrado en la tabla 6, en el que la rapamicina administrada desde un stent se comparó con la dexametasona administrada desde un stent. La dexametasona, un potente agente antiinflamatorio esteroideo, se usó como patrón de referencia. Aunque la dexametasona puede reducir las puntuaciones de inflamación, la rapamicina es mucho más efectiva que la dexametasona para reducir las puntuaciones de inflamación. Además, la rapamicina reduce significativamente la hiperplasia neointimal, a diferencia de la dexametasona.

TABLA 6.0

Grupo de rapamicina Rap	N=	Área neointimal (mm ²)	% área de estenosis	Puntuación de inflamación
Sin recubrir	8	5,24 ± 1,65	54 ± 19	0,97 ± 1,00

(continuación)

Grupo de rapamicina Rap	N=	Área neointimal (mm ²)	% área de estenosis	Puntuación de inflamación
Dexametasona (Dex)	8	4,31 ± 3,02	45 ± 31	0,39 ± 0,24
Rapamicina (Rap)	7	2,47 ± 0,94*	26 ± 10*	0,13 ± 0,19*
Rap + Dex	6	2,42 ± 1,58*	26 ± 18*	0,17 ± 0,30*

* = nivel de significación P < 0,05

También se ha descubierto que la rapamicina reduce los niveles de citocinas en el tejido vascular cuando se administra desde un stent. Los datos en la figura 1 ilustran que la rapamicina es altamente efectiva para reducir los niveles de proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) en la pared vascular. MCP-1 es un ejemplo de una citocina proinflamatoria/quimiotáctica que se elabora durante la lesión del vaso. La reducción en MCP-1 ilustra el efecto beneficioso de la rapamicina en la reducción de la expresión de mediadores proinflamatorios y contribuye al efecto antiinflamatorio de la rapamicina administrada localmente desde un stent. Se reconoce que la inflamación vascular en respuesta a una lesión es un contribuyente importante al desarrollo de hiperplasia neointimal.

Dado que se puede demostrar que la rapamicina inhibe los acontecimientos inflamatorios locales en el vaso, se cree que esto podría explicar la inesperada superioridad de la rapamicina en la inhibición de la neointima.

Como se definió anteriormente, la rapamicina funciona en varios niveles para producir efectos deseados tales como la prevención de la proliferación de linfocitos T, la inhibición de la remodelación negativa, la reducción de la inflamación y la prevención de la proliferación de células de músculo liso. Aunque los mecanismos exactos de estas funciones no se conocen por completo, los mecanismos que se han identificado pueden ampliarse.

Los estudios con rapamicina sugieren que la prevención de la proliferación de células del músculo liso mediante el bloqueo del ciclo celular es una estrategia válida para reducir la hiperplasia neointimal. Se han observado reducciones dramáticas y sostenidas en la pérdida tardía de la luz y el volumen de la placa neointimal en pacientes que reciben rapamicina administrada localmente desde un stent. La presente invención amplía el mecanismo de la rapamicina para incluir enfoques adicionales para inhibir el ciclo celular y reducir la hiperplasia neointimal sin producir toxicidad.

El ciclo celular es una cascada bioquímica de acontecimientos estrechamente controlada que regula el proceso de replicación celular. Cuando las células son estimuladas por factores de crecimiento apropiados, se mueven de G₀ (quiescencia) a la fase G1 del ciclo celular. La inhibición selectiva del ciclo celular en la fase G1, antes de la replicación del ADN (fase S), puede ofrecer ventajas terapéuticas de preservación y viabilidad celular al tiempo que conserva la eficacia antiproliferativa en comparación con las terapias que actúan más tarde en el ciclo celular, es decir, en la Fase S, G2 o M.

En consecuencia, la prevención de la hiperplasia intimal en los vasos sanguíneos y otros conductos del cuerpo se puede lograr utilizando inhibidores del ciclo celular que actúan selectivamente en la fase G1 del ciclo celular. Estos inhibidores de la fase G1 del ciclo celular pueden ser moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, oligonucleótidos o secuencias de ADN. Más específicamente, estos fármacos o agentes incluyen inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina (cdk) involucradas con la progresión del ciclo celular a través de la fase G1, en particular cdk2 y cdk4.

Los ejemplos de fármacos, agentes o compuestos que actúan selectivamente en la fase G1 del ciclo celular incluyen moléculas pequeñas tales como flavopiridol y sus análogos estructurales que inhiben el ciclo celular en la fase G1 tardía por antagonismo de las cinasas dependientes de ciclina. Se pueden utilizar agentes terapéuticos que elevan una proteína inhibidora^{kip} de la cinasa endógena llamada P27, a veces denominada P27^{k^{ip}1}, que inhibe selectivamente las cinasas dependientes de ciclina. Esto incluye moléculas pequeñas, péptidos y proteínas que bloquean la degradación de P27 o mejoran la producción celular de P27, incluidos los vectores genéticos que pueden transfectar el gen para producir P27. Se puede utilizar estaurosporina y moléculas pequeñas relacionadas que bloquean el ciclo celular al inhibir las proteína cinasas. Los inhibidores de las proteína cinasas, incluida la clase de tirfostinas que inhiben selectivamente las proteína cinasas para antagonizar la transducción de señales en el músculo liso en respuesta a una amplia gama de factores de crecimiento como PDGF y FGF también pueden utilizarse.

Cualquiera de los fármacos, agentes o compuestos discutidos anteriormente puede administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía nasal o por vía intradérmica, o localmente, por ejemplo, recubrimiento de stent, cubierta de stent o catéter de administración local. Además, los fármacos o agentes discutidos anteriormente pueden formularse para liberación rápida o liberación lenta con el objetivo de mantener los fármacos o agentes en contacto con los tejidos diana durante un período de tres días a ocho semanas.

Como se definió anteriormente, el complejo de rapamicina y FKBP12 se une e inhibe a una fosfoinositida (PI)-3 cinasa llamada la diana de rapamicina en mamíferos o TOR. Un antagonista de la actividad catalítica de TOR, que funciona como un inhibidor del sitio activo o como un modulador alostérico, es decir, un inhibidor indirecto que modula alostéricamente, imitaría las acciones de la rapamicina pero omitiría el requisito de FKBP12. Las ventajas potenciales de un inhibidor directo de TOR incluyen una mejor penetración en el tejido y una mejor estabilidad física/química. Además, otras ventajas potenciales incluyen una mayor selectividad y especificidad de acción debido a la especificidad

de un antagonista para una de las múltiples isoformas de TOR que pueden existir en diferentes tejidos, y un espectro potencialmente diferente de efectos posteriores que conducen a una mayor eficacia y/o seguridad del fármaco.

5 El inhibidor puede ser una molécula orgánica pequeña (aproximadamente mw <1000), que es un producto sintético o de origen natural. La wortmanina puede ser un agente que inhibe la función de esta clase de proteínas. También puede ser un péptido o una secuencia de oligonucleótidos. El inhibidor puede administrarse de forma sistemática (por vía oral, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía nasal o intradérmica) o localmente (recubrimiento de stent, cubierta de stent, catéter local de administración de fármacos). Por ejemplo, el inhibidor puede liberarse en la pared vascular de un ser humano a partir de un recubrimiento de stent polimérico no erosionable. Además, el inhibidor puede formularse para liberación rápida o liberación lenta con el objetivo de mantener la rapamicina u otro fármaco, agente o compuesto en contacto con los tejidos diana durante un período que oscila entre tres días y ocho semanas.

10 Como se indicó anteriormente, la implantación de un stent coronario junto con la angioplastia con globo es altamente eficaz en el tratamiento del cierre agudo de los vasos y puede reducir el riesgo de reestenosis. Los estudios de ultrasonido intravascular (Mintz y col., 1996) sugieren que el stent coronario previene efectivamente la constricción de los vasos y que la mayor parte de la pérdida luminal tardía después de la implantación del stent se debe al crecimiento de la placa, probablemente relacionado con la hiperplasia neointimal. La pérdida luminal tardía después de la colocación de un stent coronario es casi dos veces mayor que la observada después de la angioplastia con globo convencional. Por tanto, en la medida en que los stents evitan al menos una porción del proceso de reestenosis, el uso de fármacos, agentes o compuestos que previenen la inflamación y la proliferación, o evitan la proliferación por múltiples mecanismos, combinados con un stent puede proporcionar el tratamiento más eficaz para la reestenosis post-angioplastia.

15 Adicionalmente, los pacientes diabéticos suplementados con insulina que reciben dispositivos vasculares liberadores de rapamicina, tales como los stents, pueden exhibir una mayor incidencia de reestenosis que sus contrapartidas diabéticas normales o sin insulina. En consecuencia, las combinaciones de fármacos pueden ser beneficiosas.

20 La administración local de fármacos, agentes o compuestos desde un stent tiene las siguientes ventajas; concretamente, la prevención del retroceso y la remodelación de los vasos mediante la acción de andamiaje del stent y los fármacos, agentes o compuestos y la prevención de múltiples componentes de la hiperplasia neointimal. Esta administración local de fármacos, agentes o compuestos a las arterias coronarias con stent también puede tener un beneficio terapéutico adicional. Por ejemplo, se podrían lograr concentraciones tisulares más altas que las que ocurrirían con la administración sistémica, una toxicidad sistémica reducida y un tratamiento único y una facilidad de administración. Un beneficio adicional de la terapia farmacológica puede ser la reducción de la dosis de los compuestos terapéuticos, limitando así su toxicidad, mientras se logra una reducción de la reestenosis.

25 Como la rapamicina y la tricostatina A actúan a través de diferentes mecanismos moleculares que afectan a la proliferación celular, es posible que estos agentes, cuando se combinen en un dispositivo médico, tal como un stent liberador de fármacos, puedan potenciar mutuamente su actividad antirreestenótica regulando negativamente tanto el músculo liso como la proliferación de células inmunitarias (proliferación celular inflamatoria) por distintos mecanismos múltiples. Esta potenciación de la actividad antiproliferativa de la rapamicina por la tricostatina A puede traducirse en un aumento de la eficacia antirreestenótica después de una lesión vascular durante la revascularización y otros procedimientos quirúrgicos vasculares y una reducción en la cantidad requerida de cualquiera de los agentes para lograr el efecto antirreestenótico.

30 La tricostatina A puede fijarse a cualquiera de los dispositivos médicos descritos en el presente documento utilizando cualquiera de las técnicas y materiales descritos en el presente documento. Por ejemplo, la tricostatina A puede fijarse a un stent, con o sin polímeros, o administrarse localmente a través de un sistema de administración basado en un catéter. La tricostatina A puede bloquear sustancialmente la formación de neointima por aplicación vascular local en virtud de un bloqueo sustancialmente completo y potente de la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria humana. La combinación de rapamicina y tricostatina A, así como otros agentes dentro de su clase farmacológica, representa una nueva combinación terapéutica que puede ser más eficaz contra la reestenosis/engrosamiento neointimal que la rapamicina sola. Además, diferentes dosis de la combinación pueden conducir a ganancias adicionales de inhibición del crecimiento neointimal que los simples efectos aditivos de la rapamicina más la tricostatina A. La combinación de la rapamicina y la tricostatina A puede ser eficaz contra otras enfermedades cardiovasculares tales como la placa aterosclerótica vulnerable.

35 En otra realización ejemplar alternativa más, la rapamicina se puede utilizar en combinación con ácido micofenólico. Al igual que la rapamicina, el ácido micofenólico es un antibiótico, un agente antiinflamatorio e inmunosupresor. La rapamicina, como se indicó anteriormente, actúa para reducir la proliferación de linfocitos al detener las células en la fase G1 del ciclo celular a través de la inhibición de la diana en mamífero de la rapamicina. Los efectos posteriores de la rapamicina en la diana en mamífero de la rapamicina bloquean la actividad posterior de las proteína cinasas asociadas al ciclo celular. Por el contrario, el ácido micofenólico inhibe la proliferación de células inmunitarias en la fase S del ciclo celular mediante la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima necesaria para la biosíntesis de purina. Además de sus efectos inmunosupresores y antiinflamatorios, la rapamicina y el ácido micofenólico son inhibidores potentes de la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria humana.

Como la rapamicina y el ácido micofenólico actúan a través de diferentes mecanismos moleculares que afectan a la proliferación celular en diferentes fases del ciclo celular, es posible que estos agentes, cuando se combinen en un stent liberador de fármacos o cualquier otro dispositivo médico como se define en el presente documento, puedan potenciarse su actividad reestenótica mutua mediante la regulación negativa tanto de la proliferación de células inmunitarias como del músculo liso mediante diferentes mecanismos.

Con referencia a la figura 52, se ilustra, en formato gráfico, la actividad antiproliferativa de la rapamicina, con concentraciones variables de ácido micofenólico en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas no sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento. Las curvas múltiples representan diversas concentraciones de ácido micofenólico que varían de concentraciones nanomolares de cero a mil. Como se ve en la figura 52, la adición de ácido micofenólico a las células tratadas con rapamicina dio como resultado un desplazamiento hacia la izquierda y hacia arriba de la curva de respuesta a la dosis de rapamicina antiproliferativa, lo que indica que el ácido micofenólico potencia la actividad antiproliferativa de la rapamicina en las células de músculo liso de la arteria coronaria. Esta potenciación observada en células cultivadas de músculo liso de la arteria coronaria se traduce preferentemente en una mejora en la eficacia antirreestenótica después de una lesión vascular y una reducción en la cantidad requerida de cualquiera de los agentes para lograr el efecto antirreestenótico deseado.

La figura 53 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de rapamicina a partir de una combinación de rapamicina, ácido micofenólico y un polímero en estudios de farmacocinética porcina. En el estudio, la rapamicina y el ácido micofenólico se incorporan a una capa base de polímero EVA/BMA. El peso total de la capa base es de seiscientos microgramos, con la rapamicina y el ácido micofenólico comprendiendo el treinta por ciento, en peso, de la capa base (ciento ochenta microgramos de rapamicina, ciento ochenta microgramos de ácido micofenólico y doscientos cuarenta microgramos de EVA/BMA). La curva 5302 representa la liberación de rapamicina de la capa base cuando no se utiliza la capa final. La curva 5304 representa la liberación de rapamicina de la capa base cuando se utiliza una capa final de BMA de cien microgramos. La curva 5306 representa la liberación de rapamicina de la capa base cuando se utiliza una capa final de BMA de doscientos microgramos. La capa final de BMA ralentiza la liberación de rapamicina de la capa base, lo que a su vez proporciona un mecanismo para un mayor control de la liberación del fármaco.

La figura 54 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de ácido micofenólico a partir de una combinación de rapamicina, ácido micofenólico y un polímero en estudios de farmacocinética porcina. En el estudio, la rapamicina y el ácido micofenólico se incorporan a una capa base de polímero EVA/BMA. El peso total de la capa base es de seiscientos microgramos, con la rapamicina y el ácido micofenólico comprendiendo el treinta por ciento, en peso, de la capa base (ciento ochenta microgramos de rapamicina, ciento ochenta microgramos de ácido micofenólico y doscientos cuarenta microgramos de EVA/BMA). La curva 5402 representa la liberación de ácido micofenólico de la capa base cuando no se utiliza la capa final. La curva 5404 representa la liberación de ácido micofenólico de la capa base cuando se utiliza una capa final de BMA de cien microgramos. La curva 5406 representa la liberación de ácido micofenólico de la capa base cuando se utiliza una capa final de doscientos microgramos de BMA. De manera similar a la farmacocinética de la rapamicina, la capa final de BMA ralentiza la liberación de ácido micofenólico desde la capa base, lo que a su vez proporciona un mecanismo para un mayor control de la liberación del fármaco. Sin embargo, el ácido micofenólico se eluye más completamente en un período más corto que la rapamicina.

La figura 55 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de rapamicina a partir de una combinación de rapamicina y ácido micofenólico. En el estudio, la rapamicina y el ácido micofenólico se incorporan a una capa base de polímero EVA/BMA. El peso total de la capa base es de seiscientos microgramos, con la rapamicina y el ácido micofenólico comprendiendo el treinta por ciento, en peso, de la capa base (ciento ochenta microgramos de rapamicina, ciento ochenta microgramos de ácido micofenólico y doscientos cuarenta microgramos de EVA/BMA). Las pruebas *in vitro* se realizaron dos veces para cada escenario de recubrimiento. Las curvas 5502 representan la liberación de rapamicina de la capa base cuando no se utiliza la capa final. Las curvas 5504 representan la liberación de rapamicina de la capa base cuando se utiliza una capa final de BMA de cien microgramos. Las curvas 5506 representan la liberación de rapamicina de la capa base cuando se utiliza una capa final de BMA de doscientos microgramos. La capa final de BMA ralentiza la liberación de rapamicina de la capa base en pruebas *in vitro*; sin embargo, las velocidades de liberación son más rápidas que en las pruebas *in vivo*.

La figura 56 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de rapamicina y ácido micofenólico en estudios de farmacocinética porcina. En este estudio, la rapamicina y el ácido micofenólico se incorporan en una capa base de polímero PVDF con una capa final de PVDF. El peso total de la capa base es de seiscientos microgramos, y la rapamicina y el ácido micofenólico comprenden igualmente dos tercios, en peso, de la capa base. La capa final es de doscientos microgramos. La curva 5602 representa la velocidad de liberación de ácido micofenólico y la curva 5604 representa la velocidad de liberación de rapamicina. Como se puede ver fácilmente en la figura, la rapamicina tiene una velocidad de liberación más lenta que la del ácido micofenólico, lo que es consistente con los resultados encontrados con una capa base de EVA/BMA y una capa final de BMA. Sin embargo, una capa base de EVA/BMA con una capa final de BMA parece reducir la velocidad de liberación y, por lo tanto, proporciona más control de la velocidad de liberación o velocidad de elución que una capa base de PVDF y una capa final de PVDF.

En otra realización ejemplar alternativa más, la rapamicina se puede utilizar en combinación con cladribina. La

cladribina (2-clorodesoxiadenosina o 2-CdA) es el derivado 2-cloro-2'-desoxi del nucleósido de purina, adenosina. La cladribina es resistente a la degradación por la adenosina desaminasa, una de las dos enzimas reguladoras de nucleótidos de adenina intracelulares, que se encuentra en la mayoría de las células. La otra enzima, 5'-nucleotidasa, está presente en cantidades variables en diferentes tipos de células (Carson y col., 1983). Después de la fosforilación inicial a su derivado de monofosfato por la enzima intracelular, desoxicitidina cinasa, 2-CdA se convierte en un 5'-trifosfato (2-CdATP) que se acumula en niveles que pueden ser cincuenta veces mayores que los niveles normales de dATP. Por tanto, en células tales como los leucocitos, que contienen una alta proporción (>0,04) de desoxicitidina cinasa respecto a 5'-nucleotidasa, 2-CdA y sus metabolitos posteriores tenderán a acumularse en concentraciones farmacológicas (Carson y col., 1983). Se sabe que tales niveles altos de un nucleósido trifosfato inhiben la enzima ribonucleótido reductasa en las células que se dividen rápidamente, evitando así la síntesis de desoxinucleótidos necesarios para la síntesis de ADN.

En las células en reposo, el 2-CdATP se incorpora al ADN, lo que da como resultado roturas de cadena sencilla. Las rupturas en el ADN provocan la activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, que a su vez conduce a un agotamiento de NAD, ATP y una interrupción del metabolismo celular (Carson y col., 1986; Seto y col., 1985). La activación adicional de una endonucleasa dependiente de Ca^{2+}/Mg^{2+} da como resultado la escisión del ADN dañado en fragmentos que conducen a la muerte celular programada (apoptosis). Por tanto, 2-CdA puede ser citotóxica para las células en reposo y en división (Beutler, 1992). La cladribina ha mostrado actividad en otros tipos de células que desempeñan un papel en el proceso inflamatorio que acompaña a la reestenosis. Además, los datos presentados en el presente documento demuestran que la cladribina también posee la capacidad de inhibir la proliferación de células de músculo liso, una acción previamente desconocida para la cladribina (véase el ejemplo de cladribina). Por lo tanto, la cladribina puede poseer un espectro único de acción terapéutica, que incluye la prevención de la acumulación de leucocitos que se sabe que ocurre en sitios de lesiones arteriales e inflamación y la prevención de la hiperplasia del músculo liso que resulta de la angioplastia y la implantación de un stent.

EJEMPLO DE CLADRIBINA

Para evaluar la capacidad de la cladribina para prevenir la proliferación celular, se sembraron células endoteliales o de músculo liso humano (Clonetics, Walkersville, MD) a una densidad de 2000 células/cm² (aproximadamente 3600 células/pocillo) en cada pocillo de placas de 12 pocillos y se cultivaron con 1,5 ml de medio de crecimiento que contiene cinco por ciento de suero fetal de ternera (FCS). Después de veinticuatro horas, se cambió el medio de crecimiento y se añadió medio triplicado que contenía 10 ng/ml de factor de crecimiento derivado de plaquetas AB (PDGF AB; LIFE Technologies), así como diversas concentraciones de cladribina (0,001 - 10.000 nM) con pocillos por triplicado. El medio se reemplazó con medio nuevo que contenía cladribina después de tres días. En el día seis, las células se separaron por tripsinización para producir una suspensión celular, se centrifugaron ligeramente para sedimentar y luego se contaron manualmente usando un sistema de hemocitómetro Neubauer. La viabilidad celular se evaluó mediante exclusión con azul de tripano.

La tabla 7 proporciona el porcentaje de inhibición de las diversas concentraciones puestas a prueba de cladribina en el músculo liso humano y las células endoteliales en cultivo. La cladribina produjo una disminución relacionada con la concentración en la proliferación tanto del músculo liso como de las células endoteliales en este sistema modelo. Los valores de IC₅₀ (concentración requerida para producir una reducción en la proliferación al 50 por ciento del recuento de células tratadas con vehículo) para la inhibición del crecimiento de células de músculo liso y de células endoteliales fueron de 23 nanomolar y 40 nanomolar, respectivamente. Por tanto, la cladribina era aproximadamente dos veces más potente que un inhibidor de las células del músculo liso que como un inhibidor de las células endoteliales. Ambos valores de IC₅₀ están dentro del intervalo de concentraciones inhibitoras notificadas para cladribina en monocitos humanos (Carrera y col., J. Clin. Invest. 86: 1480-1488, 1990) y médula ósea normal, líneas celulares linfocíticas y linfoblásticas (Carson, D.A. y col., Blood 62: 737-743, 1983). Por tanto, las concentraciones de cladribina que se sabe que son efectivas para inhibir la proliferación de células sanguíneas leucémicas periféricas y las células de la médula ósea también son efectivas para inhibir la proliferación de las células endoteliales y del músculo liso vascular. Por lo tanto, la cladribina puede ser terapéuticamente útil para la inhibición de la proliferación de células del músculo liso de la íntima que acompaña a la implantación del stent.

TABLA 7. Inhibición de la proliferación de células vasculares humanas con cladribina.

	Cladribina (nM)								
Control	Vehículo	0,001	0,01	0,1	1	10	100	1000	10.000
CML 100	108	-	104	86	85	54	58	12	-4
CE 100	100	100	90	79	75	59	57	35	10

Los valores representan el % del aumento estimulado por PDGF en el recuento celular. Cada % es la media de determinaciones por triplicado. CML, células de músculo liso; CE, células endoteliales.

La cladribina o 2-clorodesoxiadenosina es un profármaco antimetabolito de purina que sufre fosforilación e incorporación intracelular en el ADN de las células en proliferación. Esto conduce a roturas de la cadena de ADN e inhibición de la síntesis de ADN. La cladribina es capaz de detener células en la interfaz de fase G1/S. Por tanto, es posible que la cladribina pueda inhibir la proliferación de células del músculo liso vascular e inhibir la función celular

inflamatoria secundaria a los procedimientos de revascularización.

La figura 58 ilustra, en formato gráfico, la actividad antiproliferativa de cladribina en células de músculo liso de arteria coronaria humana cultivadas no sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento. Como se ilustra, la cladribina inhibe completamente la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria humana y tiene una CI50 antiproliferativa de aproximadamente 241 nanomolar. Por lo tanto, es posible que la propia cladribina, administrada localmente, pueda inhibir sustancialmente la formación de neointima después de una lesión vascular.

Como la rapamicina y la cladribina actúan a través de diferentes mecanismos moleculares que afectan a la proliferación celular en diferentes fases del ciclo celular, es posible que estos agentes, cuando se combinen en un stent liberador de fármacos o cualquier otro dispositivo médico como se define en el presente documento, puedan potenciar mutuamente su actividad antirreestenótica regulando negativamente tanto la proliferación de las células del músculo liso como la de las células inmunitarias por diferentes mecanismos. En estudios de células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas no sincronizadas, la adición de cladribina a las células tratadas con rapamicina dio como resultado un desplazamiento hacia la izquierda y hacia arriba de las curvas de respuesta a la dosis de rapamicina antiproliferativa, como se define en detalle a continuación, lo que sugiere que la cladribina sí potencia, de hecho, la actividad antiproliferativa de la rapamicina en las células del músculo liso de la arteria coronaria. La combinación de rapamicina y cladribina puede utilizarse para mejorar la eficacia antirreestenótica después de una lesión vascular y una reducción en la cantidad requerida de cualquiera de los agentes para lograr el efecto antirreestenótico. La combinación puede ser particularmente relevante para las subpoblaciones de pacientes que son resistentes a los regímenes de fármacos individuales tales como stents recubiertos con rapamicina o paclitaxel.

Con referencia a la figura 57, se ilustra, en formato gráfico, la actividad antiproliferativa de la rapamicina, con concentraciones variables de cladribina en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas no sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento. Las curvas múltiples representan diversas concentraciones de cladribina que varían de concentraciones de cero a novecientos nanomolar. Como se ve en la figura 57, la adición de cladribina a las células tratadas con rapamicina aumenta el porcentaje de inhibición de la rapamicina sola. La curva 5702 representa la respuesta de rapamicina sola. La curva 5704 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de cladribina de 56,25 nanomolar. La curva 5706 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de cladribina de 112,5 nanomolar. La curva 5708 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de cladribina de 225 nanomolar. La curva 5710 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de cladribina de 450 nanomolar. La curva 5712 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de cladribina de 900 nanomolar. Como se ilustra, el porcentaje de inhibición aumenta sustancialmente a medida que aumenta la dosis de cladribina.

La figura 59 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de cladribina a partir de recubrimientos de cladribina no estériles en una capa base de PVDF/HFP incorporada en un medio de liberación de etanol/agua al veinticinco por ciento a temperatura ambiente. La capa base comprende una proporción de PVDF/HFP (85/15) y cladribina. La cladribina comprende el treinta por ciento de la capa base. La capa final también comprende una relación 85/15 de PVDF y HFP, pero no cladribina. La curva 5902 representa la cinética de liberación de cladribina en la que el peso de la capa base es seiscientos microgramos (ciento ochenta microgramos de cladribina). La curva 5904 representa la cinética de liberación de cladribina en la que el peso de la capa base es mil ochocientos microgramos (quinientos cuarenta microgramos de cladribina). La curva 5906 representa la cinética de liberación de cladribina en la que el peso de la capa base es de seiscientos microgramos (ciento ochenta microgramos de cladribina) y el peso de la capa final es de cien microgramos. La curva 5908 representa la cinética de liberación de cladribina en la que el peso de la capa base es mil ochocientos microgramos (quinientos cuarenta microgramos de cladribina) y la capa final es de trescientos microgramos. La curva 5910 representa la cinética de liberación de cladribina en la que el peso de la capa base es seiscientos microgramos (ciento ochenta microgramos de cladribina) y la capa final es de trescientos microgramos. Como puede verse en las diversas curvas, un aumento en el peso o grosor de la capa final condujo a una disminución en la velocidad de liberación de cladribina a partir del recubrimiento.

La figura 60 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de cladribina a partir de un recubrimiento de PVDF/HFP estéril incorporado en un medio de liberación de etanol/agua al veinticinco por ciento a temperatura ambiente. La curva 6002 representa la cinética de liberación donde no se utiliza capa final y la curva 6004 representa la cinética de liberación donde se utiliza una capa final. Como se ve en la figura, una capa final de tres veces condujo a una disminución drástica de la velocidad de liberación de cladribina.

La figura 61 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de cladribina a partir de un recubrimiento polimérico en stents Bx Velocity®, disponibles de Cordis Corporation, implantados en un cerdo Yorkshire. La capa base comprende una relación 85/15 de PVDF y HFP y cladribina para un peso combinado total de mil ochocientos microgramos (la cladribina comprende el treinta por ciento del peso total). La capa final comprende una relación 85/15 de PVDF/HFP y no cladribina. El peso total de la capa final es de trescientos microgramos. Como se puede ver en la curva 6102, después del primer día, la elución de los niveles de cladribina se redujo significativamente.

La figura 62 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de rapamicina a partir de una combinación de rapamicina, cladribina y un polímero en estudios de farmacocinética porcina. En el estudio, la rapamicina y la

cladribina se incorporan a una capa base de polímero EVA/BMA (50/50). La capa base se aplica a los stents Bx Velocity@ y se implanta en cerdos Yorkshire. La curva 6202 representa la cinética de liberación de rapamicina a partir de una capa base de seiscientos microgramos que comprende ciento ochenta microgramos de rapamicina, ciento ochenta microgramos de cladribina y doscientos cuarenta microgramos de EVA/BMA con una capa final de doscientos microgramos de BMA. La curva 6204 representa la cinética de liberación de rapamicina a partir de una capa base de seiscientos microgramos que comprende ciento veinte microgramos de rapamicina, ciento veinte microgramos de cladribina y trescientos sesenta microgramos de EVA/BMA con una capa final de doscientos microgramos de BMA. La curva 6206 representa la cinética de liberación de rapamicina a partir de una capa base de seiscientos microgramos que comprende ciento ochenta microgramos de rapamicina, noventa microgramos de cladribina y trescientos treinta microgramos de EVA/BMA con una capa final de doscientos microgramos de BMA. Las velocidades de liberación de rapamicina a partir del recubrimiento polimérico son sustancialmente similares entre sí.

La figura 63 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vivo* de cladribina a partir de una combinación de rapamicina, cladribina y un polímero en estudios de farmacocinética porcina. En el estudio, la rapamicina y la cladribina se incorporan a una capa base de polímero EVA/BMA. La capa base se aplica a los stents Bx Velocity@ y se implanta en cerdos Yorkshire. La curva 6302 representa la cinética de liberación de cladribina a partir de una capa base de seiscientos microgramos que comprende ciento ochenta microgramos de rapamicina, ciento ochenta microgramos de cladribina y doscientos cuarenta microgramos de EVA/BMA con una capa final de doscientos microgramos de BMA. La curva 6304 representa la cinética de liberación de cladribina a partir de una capa base de seiscientos microgramos que comprende ciento veinte microgramos de rapamicina, ciento veinte microgramos de cladribina y trescientos sesenta microgramos de EVA/BMA con una capa final de doscientos microgramos de BMA. La curva 6306 representa la cinética de liberación de cladribina a partir de una capa base de seiscientos microgramos que comprende ciento ochenta microgramos de rapamicina, noventa microgramos de cladribina y trescientos treinta microgramos de EVA/BMA con una capa final de doscientos microgramos de BMA. La curva 6308 representa la cinética de liberación de cladribina a partir de una capa base de seiscientos microgramos que no contiene rapamicina, ciento ochenta microgramos de cladribina y cuatrocientos microgramos de EVA/BMA con una capa final de doscientos microgramos de BMA. Como se ilustra en la figura 63, parece haber cierto grado de elución controlada de cladribina a partir del recubrimiento polimérico del stent; sin embargo, generalmente se puede concluir que la cladribina se eluye más rápidamente que la rapamicina, como se ve en una comparación con los resultados presentados con respecto a la figura 62. En general, parece que cuanto más gruesa o más pesada es la capa final, más lenta es la velocidad de elución, independientemente del agente.

En otra realización ejemplar alternativa más, se puede utilizar topotecán en combinación con rapamicina para prevenir la reestenosis después de una lesión vascular. La rapamicina actúa para reducir la proliferación de linfocitos y células de músculo liso al detener las células en la fase G1 del ciclo celular mediante la inhibición de la diana en mamífero de la rapamicina. La actividad posterior de las proteína cinasas asociadas al ciclo celular está bloqueada por los efectos posteriores de la rapamicina en la diana en mamífero de la rapamicina. Topotecán es un análogo de camptotecina que interactúa con la síntesis de ADN a través de la inhibición de la topoisomerasa I. Esta inhibición conduce a la acumulación de roturas de doble cadena de ADN y a la detención de la división celular en la fase S del ciclo celular. Se ha demostrado que topotecán inhibe la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria humana (Brehm y col., 2000).

La camptotecina es un alcaloide a base de quinolina que se encuentra en las cortezas del árbol chino de Camptotheca y el árbol asiático Nothapodytes. Camptotecina, aminocamptotecina, amerogentina, CPT-11 (irinotecán), DX-8951f y topotecán son todos inhibidores de la ADN topoisomerasa I. Topotecán, irinotecán y camptotecina pertenecen al grupo de medicamentos o agentes generalmente denominados antineoplásicos y se utilizan para tratar diversas formas de cáncer, incluido el cáncer de ovarios y ciertos tipos de cáncer de pulmón. La camptotecina puede ser particularmente ventajosa en la administración local debido a su alta solubilidad en lípidos y mala solubilidad en agua. La mala solubilidad en agua puede ayudar a retener el fármaco cerca del sitio de liberación durante un período de tiempo de acción más prolongado, lo que podría cubrir más células a medida que avanza su ciclo. La alta solubilidad en lípidos puede conducir a una mayor penetración del fármaco a través de la membrana celular de lípidos, dando como resultado una mejor eficacia.

Como la rapamicina y el topotecán (y los análogos camptotecina e irinotecán) actúan a través de diferentes mecanismos moleculares que afectan a la proliferación celular en diferentes fases del ciclo celular, es posible que estos agentes, cuando se combinen en un stent liberador de fármacos o cualquier otro dispositivo médico como se define en el presente documento, puedan potenciar la actividad antirreestenótica de cada uno al regular negativamente tanto la proliferación de las células del músculo liso como la de las células inmunitarias (proliferación de células inflamatorias) mediante distintos mecanismos múltiples. En estudios de células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, la adición de topotecán a las células tratadas con rapamicina dio como resultado un desplazamiento hacia la izquierda y hacia arriba de las curvas de respuesta a la dosis de rapamicina antiproliferativa, como se define en detalle a continuación, lo que sugiere que el topotecán, y por extensión, otros agentes de la clase de inhibidores de la topoisomerasa I, potencian de hecho la actividad antiproliferativa de la rapamicina en las células del músculo liso de la arteria coronaria. La combinación de rapamicina y topotecán se puede utilizar para mejorar la eficacia antirreestenótica después de una lesión vascular y una reducción en la cantidad requerida de cualquiera de los agentes para lograr el efecto antirreestenótico. La combinación puede ser particularmente relevante para las subpoblaciones de pacientes que son resistentes a los regímenes de un fármaco individual tales como stents

recubiertos con rapamicina o paclitaxel.

Con referencia a la figura 64, se ilustra, en formato gráfico, la actividad antiproliferativa de la rapamicina, con concentraciones variables de topotecán en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento. Las curvas múltiples representan diversas concentraciones de topotecán que varían de cero a concentraciones de trescientos nanomolar. Se descubrió que el topotecán no era citotóxico en un ensayo de viabilidad celular separado a concentraciones de hasta un micromolar. Como se ve en la figura 64, la adición de topotecán a las células tratadas con rapamicina aumenta el porcentaje de inhibición de la rapamicina sola. La curva 6402 representa la respuesta de rapamicina sola. La curva 6404 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de topotecán de 18,8 nanomolar. La curva 6406 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de topotecán de 37,5 nanomolar. La curva 6408 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de topotecán de 75 nanomolar. La curva 6410 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de topotecán de 150 nanomolar. La curva 6412 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de topotecán de 300 nanomolar.

La combinación de rapamicina y topotecán, así como otros inhibidores de topoisomerasa I, puede proporcionar una nueva combinación terapéutica que puede ser más eficaz contra la reestenosis/engrosamiento neointimal que la rapamicina sola. Diferentes dosis de rapamicina y topotecán, así como otros inhibidores de topoisomerasa I, pueden conducir a ganancias adicionales de inhibición del crecimiento neointimal que los simples efectos aditivos de rapamicina y topotecán. Además, la combinación de topotecán, así como otros inhibidores de topoisomerasa I, puede ser eficaz en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares, tales como la placa aterosclerótica vulnerable.

La combinación de rapamicina y topotecán, así como otros inhibidores de topoisomerasa I, puede administrarse al tejido diana a través de cualquier cantidad de medios, incluidos stents y catéteres. La administración de la combinación de fármacos se puede lograr a diferentes dosis para lograr el efecto deseado, y como se explica con más detalle posteriormente, cada fármaco se puede cargar en diferentes niveles de la matriz polimérica.

En otra realización ejemplar alternativa más, se puede utilizar etopósido en combinación con rapamicina para prevenir la reestenosis después de una lesión vascular. La rapamicina actúa para reducir la proliferación de células del músculo liso y la proliferación de linfocitos al detener las células en la fase G1 del ciclo celular mediante la inhibición de la diana en mamífero de la rapamicina. La actividad posterior de las proteína cinasas asociadas al ciclo celular está bloqueada por los efectos posteriores de la rapamicina en la diana en mamífero de la rapamicina. El etopósido es un derivado glucósido citostático de podofilotoxina que interfiere en la síntesis de ADN a través de la inhibición de la topoisomerasa II. Esta inhibición conduce a roturas de la cadena de ADN y una acumulación de células en la fase G2/M del ciclo celular, desregulación del punto de control G2/M y posterior apoptosis.

La podofilotoxina (podofilox) y sus derivados, etopósido y tenipósido, son todos glucósidos citostáticos (antimitóticos). Podofilox es un extracto de podófilo. Las células proliferantes son particularmente vulnerables al podofilox. El etopósido se utiliza para tratar el cáncer de testículos, pulmones y otros tipos de cáncer. El etopósido y el tenipósido bloquean el ciclo celular en dos lugares específicos. El etopósido y el tenipósido bloquean la fase entre la última división y el inicio de la replicación del ADN y también bloquean la replicación del ADN.

Como la rapamicina y el etopósido actúan a través de diferentes mecanismos moleculares que afectan a la proliferación celular en diferentes fases del ciclo celular, es probable que estos agentes, cuando se combinen en un stent liberador de fármacos o cualquier otro dispositivo médico como se define en el presente documento, puedan potenciar mutuamente su actividad antirreestenótica regulando negativamente tanto la proliferación de células del músculo liso como de células inmunitarias (proliferación de células inflamatorias) por distintos mecanismos múltiples. En estudios de células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas no sincronizadas, la adición de etopósido a las células tratadas con rapamicina dio como resultado un desplazamiento hacia la izquierda y hacia arriba de las curvas de respuesta a la dosis de rapamicina antiproliferativa, como se define en detalle a continuación, lo que sugiere que el etopósido, y, por extensión, otros agentes en la clase de inhibidores de la topoisomerasa II, potencian la actividad antiproliferativa de la rapamicina en las células del músculo liso de la arteria coronaria. La combinación de rapamicina y etopósido puede utilizarse para mejorar la eficacia antirreestenótica después de una lesión vascular y una reducción en la cantidad requerida de cualquiera de los agentes para lograr el efecto antirreestenótico. La combinación puede ser particularmente relevante para la subpoblación de pacientes que son resistentes a los regímenes de un fármaco individual tales como stents recubiertos con rapamicina o paclitaxel.

Con referencia a la figura 65, se ilustra, en formato gráfico, la actividad antiproliferativa de la rapamicina con concentraciones variables de etopósido en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento. Las curvas múltiples representan diversas concentraciones de etopósido que varían de cero a concentraciones de ochocientos nanomolar. Se descubrió que el etopósido no es citotóxico en un ensayo de viabilidad celular a concentraciones de hasta diez micromolar. Como se ve en la figura 65, la adición de etopósido a las células tratadas con rapamicina aumenta el porcentaje de inhibición de la rapamicina sola. La curva 6502 representa la respuesta de rapamicina sola. La curva 6504 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de etopósido de 255,7 nanomolar. La curva 6506 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de etopósido de 340,04 nanomolar. La

curva 6508 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de etopósido de 452,3 nanomolar. La curva 6510 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de etopósido de 601,5 nanomolar. La curva 6512 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de etopósido de ochocientos nanomolar.

5 La combinación de rapamicina y etopósido, así como otros glucósidos citostáticos, incluida la podofilotoxina, sus derivados y tenipósidos, puede proporcionar una nueva combinación terapéutica que puede ser más eficaz contra la reestenosis/engrosamiento neointimal que la rapamicina sola. Las diferentes dosis de rapamicina y etopósido, así como otros glucósidos citostáticos, incluida la podofilotoxina, sus derivados y tenipósidos, pueden conducir a ganancias adicionales de inhibición del crecimiento neointimal que los simples efectos aditivos de la rapamicina y el etopósido. Además, la combinación de etopósido, así como otros glucósidos citostáticos, incluida la podofilotoxina, sus derivados y tenipósidos, puede ser eficaz en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares, tales como la placa aterosclerótica vulnerable.

10 La combinación de rapamicina y etopósido, así como otros glucósidos citostáticos, incluida la podofilotoxina, sus derivados y tenipósidos, puede administrarse al tejido diana a través de cualquier cantidad de medios, incluidos stents y catéteres. La administración de la combinación de fármacos se puede lograr a diferentes dosis para lograr el efecto deseado, y como se explica con más detalle posteriormente, cada fármaco se puede cargar en diferentes niveles de la matriz polimérica.

15 En otra realización ejemplar alternativa más, Panzem® se puede utilizar solo o en combinación con rapamicina para prevenir la reestenosis después de una lesión vascular. La rapamicina o sirolimús actúa para reducir la proliferación de linfocitos y células de músculo liso al detener las células en la fase G1 del ciclo celular mediante la inhibición de la diana en mamífero de la rapamicina (mTOR). La rapamicina o el sirolimús han demostrado excelentes efectos antirreestenóticos cuando se administran durante los procedimientos de revascularización usando stents liberadores de fármacos. En ensayos clínicos recientes, el stent Cypher®, disponible de Cordis Corporation, que contiene rapamicina o sirolimús en un recubrimiento de polímero, demostró consistentemente una eficacia superior contra la reestenosis después de la implantación del stent en comparación con un stent de metal desnudo. Aunque la administración local de rapamicina a partir de un stent liberador de fármacos u otro dispositivo médico es eficaz para reducir la reestenosis, las reducciones adicionales de la hiperplasia neointimal beneficiarían a ciertas poblaciones de pacientes. Por tanto, la combinación de rapamicina con otro agente, por ejemplo, otro agente antiproliferativo de un stent u otro dispositivo médico puede reducir aún más las respuestas vasculares fibroproliferativas secundarias a los procedimientos que implican una lesión vascular.

20 Panzem®, o 2-metoxiestradiol (2ME2), es un metabolito natural de estrógeno endógeno. Sus numerosas propiedades proporcionan una amplia gama de posibles formulaciones para la administración de fármacos para tratar numerosas indicaciones. Se ha demostrado que Panzem® exhibe actividad anticancerígena en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y mieloma múltiple. Panzem® es un subproducto del metabolismo de estrógenos y normalmente está presente en el cuerpo en pequeñas cantidades. Panzem®; sin embargo, no actúa como una hormona. Panzem® es un potente inhibidor de la angiogénesis, que es lo que lo convierte en un agente antitumoral tan eficaz. Esencialmente, Panzem® inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes a las células tumorales. Panzem® también parece tener múltiples efectos anti-mieloma directos e indirectos como se describió brevemente anteriormente.

25 Panzem®, 2-metoxiestradiol (2ME2) o metoxi- β -estradiol es, como se describió anteriormente, un producto del metabolismo de estrógenos y actualmente se está evaluando clínicamente para una variedad de indicaciones oncológicas. Panzem® tiene actividad antiangiogénica, bloquea la producción del factor de crecimiento endotelial vascular e inhibe directamente el crecimiento de varios tipos de células tumorales. Panzem® también es proapoptótico (muerte celular programada) para las células de mieloma. Se ha descubierto que Panzem® regula positivamente el número del receptor DR-5 (de la familia de receptores de TNF) responsable de la apoptosis mediada por TRAIL (AACR, 2003) y tiene propiedades estabilizadoras de microtúbulos y reduce el factor-1 inducible por hipoxia (AACR, 2003). Además, como se ilustra en detalle a continuación, Panzem® reduce la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria humana sin afectar negativamente a la viabilidad de las células del músculo liso de la arteria coronaria.

30 Con referencia a la figura 66, se ilustra, en formato gráfico, la actividad antiproliferativa de Panzem® en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento. Como se ilustra en la curva 6600, Panzem® es un inhibidor extremadamente efectivo de la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria humana *in vitro*. La figura 67 ilustra, en formato gráfico, la actividad antiproliferativa de rapamicina o sirolimús en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento. Como se puede ver entre una comparación entre las curvas 6700 y 6600, ambos agentes son efectivos en los estudios *in vitro*.

35 Como la rapamicina o el sirolimús y Panzem® u otros moduladores de los receptores de estrógenos actúan para inhibir la proliferación celular a través de diferentes mecanismos moleculares, es posible que estos agentes, cuando se combinan en un stent liberador de fármacos u otro dispositivo médico como se define en el presente documento, puedan potenciar mutuamente su actividad antirreestenótica regulando negativamente tanto el músculo liso como la

proliferación de células inmunitarias (proliferación celular inflamatoria) por distintos mecanismos múltiples. La figura 68 ilustra la potenciación de la rapamicina por Panzem® sobre los efectos antiproliferativos de la rapamicina en las células del músculo liso de la arteria coronaria. Esta potenciación de la actividad antiproliferativa de rapamicina por Panzem® y compuestos relacionados puede traducirse en una mejora en la eficacia antirreestenótica después de una lesión vascular durante la revascularización y otros procedimientos quirúrgicos vasculares y una reducción en la cantidad requerida de cualquiera de los agentes para lograr el efecto antirreestenótico. Además, la aplicación local de Panzem® y compuestos relacionados, solos o en combinación con rapamicina puede ser terapéuticamente útil en el tratamiento de la placa vulnerable.

Con referencia a la figura 68, se ilustra, en formato gráfico, la actividad antiproliferativa de la rapamicina con concentraciones variables de Panzem® en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas sincronizadas, estimuladas con suero fetal bovino al dos por ciento. Las curvas múltiples representan diversas concentraciones de Panzem® que varían de cero a 100 micromolar. Como se ve en la figura 68, la adición de Panzem® a las células tratadas con rapamicina aumenta el porcentaje de inhibición de la rapamicina sola. La curva 6802 representa la respuesta de rapamicina sola. La curva 6804 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de Panzem® de 0,813 micromolar. La curva 6806 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de Panzem® de 2,71 micromolar. La curva 6808 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de Panzem® de 9,018 micromolar. La curva 6810 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de Panzem® de 30,03 micromolar. La curva 6812 representa la respuesta de rapamicina en combinación con una concentración de Panzem® de 100 micromolar.

Se pueden utilizar pruebas o ensayos de citotoxicidad *in vitro* para determinar si los fármacos, agentes y/o compuestos son potencialmente tóxicos y el nivel de toxicidad. Esencialmente, los ensayos de citotoxicidad *in vitro* determinan los efectos necróticos agudos por un fármaco que causa daño celular directo. La idea detrás de estos ensayos es que los químicos tóxicos afectan a las funciones básicas de las células que son comunes a todas las células. Normalmente, se utiliza un control para determinar la toxicidad en situación inicial. Hay varios ensayos diferentes que pueden utilizarse. En la presente invención, el ensayo de citotoxicidad utilizado se basa en la medición de la actividad metabólica celular. Una reducción en la actividad metabólica es una indicación de daño celular. Las pruebas que pueden medir la función metabólica miden los niveles de ATP celular o la actividad mitocondrial a través del metabolismo MTS. La figura 69 es una representación gráfica de los resultados de un ensayo MTS de Panzem®. Como se ilustra, las concentraciones de Panzem® que van desde las concentraciones de 6,6 nanomolar a 30.000,00 nanomolar se pusieron a prueba sin fluctuaciones significativas en la citotoxicidad. Los resultados del ensayo indican que las concentraciones de Panzem® de hasta 30.000,00 nanomolar no reducen la supervivencia de las células del músculo liso de la arteria coronaria humana.

La figura 70 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de rapamicina o sirolimús a partir de una combinación de rapamicina y Panzem®. En el estudio, la rapamicina y Panzem® se incorporan en diferentes capas de un recubrimiento polimérico. En este estudio, un stent Bx Velocity está recubierto con una capa interna de cuatrocientos microgramos y una capa externa de trescientos microgramos. La capa interna comprende un cuarenta y cinco por ciento de Panzem® y un cincuenta y cinco por ciento de EVA/BMA (50/50). La capa externa comprende un cuarenta por ciento de rapamicina y un sesenta por ciento de EVA/BMA (50/50). No hay una capa final de solo polímero en este estudio. La curva 7000 ilustra la cinética de liberación de rapamicina a partir de la combinación.

La figura 71 es una representación gráfica de la cinética de liberación *in vitro* de Panzem® a partir de una combinación de rapamicina o sirolimús y Panzem®. En el estudio, la rapamicina y Panzem® se incorporan en diferentes capas de un recubrimiento polimérico. En este estudio, un stent Bx Velocity está recubierto con una capa interna de cuatrocientos microgramos y una capa externa de trescientos microgramos. La capa interna comprende un cuarenta y cinco por ciento de Panzem® y un cincuenta y cinco por ciento de EVA/BMA (50/50). La capa externa comprende un cuarenta por ciento de rapamicina y un sesenta por ciento de EVA/BMA (50/50). No hay una capa final de solo polímero en este estudio. La curva 7100 ilustra la cinética de liberación de Panzem® a partir del recubrimiento. Como puede verse en una comparación de las figuras 70 y 71, la rapamicina eluye más lentamente que Panzem® en las condiciones de la prueba.

En otra realización ejemplar alternativa más, la rapamicina se puede utilizar en combinación con cilostazol. Cilostazol {6[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-butoxi]-3,4-dihidro-2-(1H)-quinolinona} es un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo III (inhibida por GMP cíclica) y tiene propiedades antiplaquetarias y vasodilatadoras. El cilostazol se desarrolló originalmente como un inhibidor selectivo de la nucleótido fosfodiesterasa 3 cíclica. Se esperaba que la inhibición de la fosfodiesterasa 3 en plaquetas y células del músculo liso vascular proporcionara un efecto antiplaquetario y vasodilatación; sin embargo, estudios preclínicos recientes han demostrado que el cilostazol también posee la capacidad de inhibir la captación de adenosina por diversas células, una propiedad que distingue al cilostazol de otros inhibidores de fosfodiesterasa 3, tales como milrinona. En consecuencia, se ha demostrado que el cilostazol tiene propiedades antitrombóticas y vasodilatadoras únicas basadas en una serie de nuevos mecanismos de acción.

Los estudios también han demostrado la eficacia del cilostazol en la reducción de la reestenosis después de la implantación de un stent. Véase, por ejemplo, Matsutani M., Ueda H. y col.: "Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty, Am. J. Cardiol 1997, 79:1097-1099, Kunishima T., Musha H., Eto F., y col.: A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation, Clin

Thor 1997, 19:1058-1066, and Tsuchikane E. Fukuhara A., Kobayashi T., y col.: Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty, *Circulation* 1999, 100:21-26.

El cilostazol puede configurarse para la liberación sostenida a partir de un dispositivo médico o recubrimiento de dispositivo médico para ayudar a reducir el depósito de plaquetas y la formación de trombosis en la superficie del dispositivo médico. Como se describe en el presente documento, dichos dispositivos médicos incluyen cualquier implante a corto y largo plazo en contacto constante con sangre, tal como stents cardiovasculares, periféricos e intracraneales. Opcionalmente, el cilostazol puede incorporarse en una matriz o recubrimiento polimérico apropiado en combinación con una rapamicina u otros agentes antirreestenóticos potentes.

La incorporación y posterior liberación sostenida de cilostazol desde un dispositivo médico o un recubrimiento de dispositivo médico reducirá preferentemente el depósito de plaquetas y la formación de trombosis en la superficie del dispositivo médico. Existen, como se describió anteriormente, indicios preclínica y clínica que indica que el cilostazol también tiene efectos antirreestenóticos en parte debido a su acción vasodilatadora. En consecuencia, el cilostazol es eficaz en al menos dos aspectos de los dispositivos de contacto con la sangre, tales como los stents liberadores de fármacos. Por lo tanto, se puede utilizar una combinación de cilostazol con otro potente agente antirreestenótico que incluye una rapamicina, tal como sirolimús, sus análogos, derivados, congéneres y conjugados o paclitaxel, sus análogos, derivados, congéneres y conjugados para el tratamiento local de enfermedades cardiovasculares y reducir el depósito de plaquetas y la formación de trombosis en la superficie del dispositivo médico. Aunque se describen con respecto a los stents, es importante tener en cuenta que las combinaciones de fármacos descritas con respecto a esta realización ejemplar se pueden utilizar en conexión con cualquier número de dispositivos médicos, algunos de los cuales se describen en el presente documento.

La figura 75 ilustra una primera configuración ejemplar de una combinación de cilostazol y una rapamicina en un stent. En esta realización ejemplar, el stent es un stent Bx Velocity® disponible de Cordis Corporation. En esta configuración particular, el stent 7500 está recubierto con tres capas. La primera capa o capa interna 7502 comprende 180 µg de sirolimús, que es equivalente al 45 % en peso del peso total de la capa interna 7502 y una matriz de copolímero de polietileno-co-vinilacetato y polibutilmetacrilato, EVA/BMA que es equivalente a 55 % en peso del peso total de la capa interior 7502. La segunda capa o capa externa 7504 comprende 100 µg de cilostazol que es equivalente al 45 % en peso del peso total de la capa externa 7504 y una matriz de copolímero de EVA/BMA que es equivalente al 55 % en peso del peso total de la capa exterior 7504. La tercera capa o sobrerrecubrimiento de difusión 7506 comprende 200 µg de BMA. El rango de recuperación de contenido fue del 85 % del contenido nominal del fármaco para el sirolimús y del 98 % del contenido nominal del fármaco para el cilostazol. La cinética de liberación *in vitro* tanto para cilostazol como para sirolimús se ilustra en la figura 76 y se describe con más detalle posteriormente.

La figura 77 ilustra una segunda configuración ejemplar de una combinación de cilostazol y una rapamicina en un stent. Como se describió anteriormente, el stent es un stent Bx Velocity® disponible de Cordis Corporation. En esta realización ejemplar, el stent 7700 está recubierto con tres capas. La primera capa o capa interna 7702 comprende ciento ochenta (180 µg) microgramos de sirolimús que es equivalente al cuarenta y cinco (45) por ciento en peso del peso total de la capa interna 7702 y una matriz de copolímero de EVA/BMA que es equivalente al cincuenta y cinco (55) por ciento en peso del peso total de la capa interna 7702. La segunda capa o capa externa 7704 comprende cien (100 µg) microgramos de cilostazol que es equivalente al cuarenta y cinco (45) por ciento en peso del peso total de la capa externa 7704 y una matriz de copolímero de EVA/BMA que es equivalente al cincuenta y cinco (55) por ciento en peso de la capa externa 7704. La tercera capa o sobrerrecubrimiento de difusión 7706 comprende cien (100 µg) microgramos de BMA. Una vez más, el rango de recuperación de contenido fue del ochenta y cinco (85) por ciento del contenido nominal de fármacos para el sirolimús y del noventa y ocho (98) por ciento del contenido nominal de fármacos en el cilostazol. La cinética de liberación *in vitro* para cilostazol y sirolimús se ilustra en la figura 78 y se describe con más detalle posteriormente.

Como se puede ver fácilmente en una comparación de las figuras 76 y 78, la velocidad de liberación del fármaco tanto de sirolimús como de cilostazol fue comparativamente más lenta desde la configuración que comprende el sobrerrecubrimiento de difusión más grueso de BMA, es decir, doscientos microgramos en lugar de cien microgramos. En consecuencia, se puede lograr un control adicional sobre las velocidades de elución del fármaco para ambos fármacos mediante el uso selectivo de sobrerrecubrimientos de difusión como se describe más completamente en el presente documento. El uso selectivo de los sobrerrecubrimientos de difusión incluye el grosor y otras características, incluida la incompatibilidad química.

La figura 79 ilustra una tercera configuración ejemplar de una combinación de cilostazol y una rapamicina en un stent. Esta configuración es idéntica en estructura a la de la configuración de la figura 75, pero con la cantidad de cilostazol reducida a cincuenta (50 µg) microgramos. Como con la realización ejemplar anterior, hay un stent 7900 y tres capas adicionales 7902, 7904 y 7906. El porcentaje en peso, sin embargo, sigue siendo el mismo.

La eficacia antitrombótica de las tres configuraciones descritas anteriormente se ilustra en la figura 80. La figura 80 ilustra las propiedades antitrombóticas de los recubrimientos combinados de sirolimús/cilostazol descritos anteriormente en un modelo *in vitro* de circuito sanguíneo bovino. En el modelo *in vitro* de circuito sanguíneo bovino, la sangre fresca de bovino se hepariniza para ajustar el tiempo de coagulación aguda (TCA) de aproximadamente doscientos (200) segundos. El contenido de plaquetas en la sangre se marca mediante el uso de Indio 111. En el

estudio, se despliega un stent en un tubo de silicona, que forma parte de un sistema de circuito cerrado para la circulación sanguínea. La sangre heparinizada circula a través del sistema de circuito cerrado por medio de una bomba de circulación. Los coágulos de sangre y el trombo se acumulan en la superficie del stent con el tiempo y reducen el flujo de sangre a través del circuito con stent. El flujo se detiene cuando la velocidad de flujo se reduce al cincuenta (50) por ciento del valor inicial o a noventa (90) minutos si ninguno de los stents probados reduce el flujo en un cincuenta (50) por ciento. La radiactividad total (In 111) en la superficie del stent se cuenta mediante un contador beta y se normaliza con la unidad de control, establecida como cien (100) por ciento en la tabla. Un número menor indica que la superficie es menos trombógena. Los tres grupos de recubrimiento de fármaco doble de sirolimús/cilostazol redujeron el depósito de plaquetas y la formación de trombos en la superficie del stent en más del noventa (90) por ciento en comparación con el stent de control que libera el fármaco sin el compuesto adicional cilostazol. La barra 8002 representa el stent liberador de fármacos de control que se ha normalizado al cien (100) por ciento. El stent liberador de fármacos de control es el stent coronario liberador de sirolimús Cypher® disponible de Cordis Corporation. La barra 8004 es un stent recubierto con heparina y está disponible de Cordis Corporation bajo HEPACOAT® con la marca registrada de stent coronario Bx Velocity®. La barra 8006 es un stent configurado según lo definido con respecto a la arquitectura ilustrada en la figura 75. La barra 8008 es un stent configurado según lo definido con respecto a la arquitectura ilustrada en la figura 77. La barra 8010 es un stent configurado según lo definido con respecto a la arquitectura ilustrada en la figura 79. Como se puede ver fácilmente en la figura 80, el cilostazol reduce significativamente la formación de trombos.

Otro parámetro crítico para el rendimiento de la resistencia a trombos de un dispositivo recubierto con cilostazol es la duración de la liberación del fármaco desde el recubrimiento. Esto es de particular importancia en las dos semanas posteriores a la implantación del dispositivo. En los estudios de PK porcina de elución del fármaco del recubrimiento de elución de fármaco doble, tanto el cilostazol como el sirolimús se liberaron lentamente a partir del recubrimiento, dando como resultado un perfil de liberación sostenida del fármaco. El fin del estudio PK porcino es evaluar la farmacocinética local de un stent liberador de fármacos en un momento de implantación determinado. Normalmente, se implantan tres stents en tres arterias coronarias diferentes en un cerdo durante un punto temporal dado y luego se recuperan para el análisis de recuperación total del fármaco. Los stents se recuperan en puntos temporales predeterminados; concretamente, 1, 3 y 8 días. Los stents se extraen y la cantidad total de fármaco que queda en los stents se determina mediante análisis utilizando HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) para la cantidad total de fármaco. La diferencia entre la cantidad original de fármaco en el stent y la cantidad de fármaco recuperado en un momento dado representa la cantidad de fármaco liberado en ese período. La liberación continua del fármaco en el tejido arterial circundante es lo que impide el crecimiento neointimal y la reestenosis en la arteria coronaria. Un gráfico normal representa el porcentaje del fármaco total liberado (%), eje y frente al tiempo de implantación (día, eje x). Como se ilustra en la figura 81, aproximadamente el ochenta por ciento (80 %) de los dos fármacos permanecieron en el recubrimiento del fármaco después de ocho (8) días de implantación. Además, ambos fármacos se liberaron a una velocidad similar, a pesar de la diferencia relativamente grande entre sus respectivos valores de logP y la solubilidad en agua. La curva 8102 representa el cilostazol y la curva 8104 representa el sirolimús. Sus respectivos perfiles de liberación *in vitro* se ilustran en la figura 82. De forma similar al perfil de liberación *in vivo*, tanto el sirolimús, representado por cuadrados, como el cilostazol, representado por diamantes, se liberaron bastante lentamente, con solo aproximadamente el treinta y cinco (35) por ciento de liberación de ambos fármacos. Las figuras 81 y 82 representan las velocidades de liberación *in vivo* e *in vitro* a partir de un stent recubierto según la configuración de la figura 83 respectivamente, en la que el sirolimús y el cilostazol están en una sola capa, en lugar de en dos capas separadas. En esta configuración ejemplar, el stent 8300 está recubierto con dos capas. La primera capa 8302 comprende una combinación de sirolimús, cilostazol y una matriz de copolímero de EVA/BMA. La segunda capa o sobrerrecubrimiento de difusión 8304 comprende solo BMA. Más específicamente, en esta realización, la primera capa 8302 comprende una combinación de sirolimús y cilostazol que es el cuarenta y cinco (45) por ciento en peso del peso total de la primera capa 8302 y una matriz de copolímero de EVA/BMA que es el cincuenta y cinco (55) por ciento en peso del peso total de la primera capa 8302. El sobrerrecubrimiento de difusión comprende cien (100 µg) microgramos de BMA.

Las figuras 84 y 85 representan la velocidad de liberación *in vivo* e *in vitro* a partir de un stent recubierto según la configuración de la figura 75, respectivamente. El recubrimiento de liberación de fármaco en capas tenía una velocidad de liberación relativamente más rápida en el mismo modelo de PK porcino en comparación con el recubrimiento de base de fármaco doble como se puede ver fácilmente en una comparación de las figuras 84 y 81. En la figura 84, la curva 8402 representa el cilostazol y la curva 8404 representa el sirolimús. Sin embargo, el porcentaje de liberación de ambos fármacos fue comparable en cada punto temporal. Los respectivos perfiles de velocidad de liberación *in vitro* se muestran en la figura 84, con los diamantes representando cilostazol y los cuadrados representando sirolimús. En comparación con el recubrimiento de base de doble fármaco, ambos fármacos se liberaron a una velocidad mucho más rápida, reflejando los perfiles de liberación rápida mostrados en el estudio PK *in vivo*. En consecuencia, la combinación de los fármacos en una sola capa da como resultado un mayor grado de control sobre la velocidad de elución.

La combinación de una rapamicina, tal como sirolimús y cilostazol, como se describió anteriormente, puede ser más eficaz que cualquier fármaco solo para reducir tanto la proliferación como la migración de las células del músculo liso. Además, como se muestra en el presente documento, la liberación de cilostazol a partir del recubrimiento combinado puede controlarse de manera sostenida para lograr el depósito antiplaquetario prolongado y la formación de trombosis

en la superficie del stent o la superficie de otros dispositivos médicos en contacto con la sangre. La incorporación de cilostazol en el recubrimiento combinado puede disponerse tanto en una sola capa con sirolimús como en una capa separada fuera de la capa que contiene sirolimús. Con su relativamente baja solubilidad en agua, el cilostazol tiene el potencial de ser retenido en el recubrimiento durante un período de tiempo relativamente largo dentro del cuerpo después del despliegue del stent u otro dispositivo médico. La elución *in vitro* relativamente lenta en comparación con el sirolimús en la capa interna sugiere dicha posibilidad. El cilostazol es estable, soluble en disolventes orgánicos comunes y es compatible con las diversas técnicas de recubrimiento descritas en el presente documento. También es importante tener en cuenta que tanto el sirolimús como el cilostazol pueden incorporarse en una matriz polimérica no absorbible o en una matriz absorbible.

En otra realización ejemplar alternativa más, se puede utilizar una rapamicina en combinación con una clase de agentes que inhiben las fosfoinositida 3-cinasas. La familia de las fosfoinositida 3-cinasas (PI3 cinasa) se expresa de forma ubicua en las células, y su activación desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelulares. Los activadores de esta enzima incluyen muchos receptores de la superficie celular, especialmente aquellos vinculados a las tirosina cinasas. La PI3 cinasa cataliza la fosforilación de los lípidos de inositol de membrana, con diferentes miembros de la familia produciendo diferentes productos lipídicos. Dos de estos productos, fosfatidilinositol (3,4)-bisfosfato [PtdIns (3,4)P₂] y fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato [PtdIns (3,4,5)P₃] actúan como mensajeros secundarios que influyen en una variedad de procesos y acontecimientos celulares.

La PI3 cinasa se identificó por primera vez como un complejo heteromérico de dos subunidades: una subunidad catalítica de 110 kDa (p110 α) y una subunidad reguladora de 85 kDa (p85 α). Desde entonces, se han identificado ocho PI3 cinasas adicionales. Estas PI3 cinasas se agrupan en tres clases principales en función de las diferencias en su estructura de subunidad y preferencia de sustrato *in vitro*. p110 α está en la clase I, y se clasifica además en la clase la basándose en su mecanismo de acción *in vivo*. Otros dos miembros cercanos en este grupo son p110 β y p110 δ . La subunidad del adaptador p85 tiene dos dominios SH2 que permiten que la PI3 cinasa se asocie con los receptores de la superficie celular de la familia de la tirosina cinasa y, por lo tanto, son críticos para activar la enzima, aunque se desconoce un mecanismo de acción detallado.

Una vez que se activa la PI3 cinasa, genera productos lipídicos que actúan para estimular muchas vías celulares diferentes. Muchas de estas vías se han descrito para el grupo de Clase la en varios tipos de células diferentes. Es evidente que los efectos celulares observados en la activación de la PI3 cinasa son el resultado de dianas corriente abajo de esta enzima. Por ejemplo, la proteína cinasa B (PKB) o AKT, y las cinasas relacionadas, proteína cinasas A y C (PKA y PKC), se activan por dos acontecimientos de fosforilación catalizados por PDK1, una enzima que es activada por la PI3 cinasa.

Una serie de observaciones que vinculan la función de PI3 cinasa con la proliferación celular y la inflamación apuntan a un papel terapéutico para los inhibidores de PI3 cinasa. En el área de la oncología, los resultados muestran que la subunidad p110 α de PI3K se amplifica en tumores de ovario (L. Shayesteh y col., Nature Genetics (1999) 21:99-102). Investigaciones adicionales también han demostrado que la actividad de la PI3 cinasa es elevada en las líneas celulares de cáncer de ovario, y el tratamiento con el conocido inhibidor de la PI3 cinasa LY 294002 disminuye la proliferación y aumenta la apoptosis. Estos estudios sugieren que PI3K es un oncogén con un papel importante en el cáncer de ovario.

Un tumor maligno del sistema nervioso central, el glioblastoma, es altamente resistente a los tratamientos de radiación y quimioterapia (S. A. Leibel y col., J Neurosurg (1987) 66:1-22). La vía de transducción de señales de la PI3 cinasa inhibe la apoptosis inducida por la retirada de citocinas y el desprendimiento de células de la matriz extracelular (T. F. Franke y col., Cell (1997) 88: 435-37). D. Haas-Kogan y col., Curr Biol (1998) 8: 1195-98 han demostrado que las células de glioblastoma, en contraste con los astrocitos humanos primarios, tienen una alta actividad PKB/AKT y, posteriormente, altos niveles de los segundos mensajeros lipídicos producidos por actividad de PI3 cinasa. La adición del inhibidor de PI3 cinasa conocido LY 294002 redujo los niveles de los productos lipídicos y abolió la actividad PKB/AKT en las células de glioblastoma. Además, existen indicios para apoyar la regulación errónea de la ruta de PI 3-cinasa-PKB en estas células. Las células de glioblastoma contienen una copia mutante de la supuesta 3' fosfolípido fosfatasa PTEN. Esta fosfatasa normalmente elimina el grupo fosfato del producto lipídico, actuando por tanto para regular la señalización a través de las vías de PI3 cinasa. Cuando se expresó PTEN de tipo silvestre en las células tumorales, se abolió la actividad PKB/AKT. Estos experimentos sugieren un papel para PTEN en la regulación de la actividad de la ruta de PI3 cinasa en células humanas malignas. En trabajos posteriores, estos investigadores también observaron que la inhibición de PDK1 redujo la actividad PKB/AKT. PDK1, como se describió anteriormente, es una proteína cinasa activada por PI3 cinasa, y es probable que sea responsable de inducir los acontecimientos que conducen a la activación de la actividad PKB/AKT. Además, la supervivencia celular se redujo drásticamente después del tratamiento con oligonucleótidos antisentido contra PDK1. Por tanto, los inhibidores de la ruta de la PI3 cinasa, incluida la PI 3-cinasa, PDK1 y PKB/AKT, son todos dianas potenciales para la intervención terapéutica para el glioblastoma.

Otra área potencial de intervención terapéutica para los inhibidores de PI3K es la leucemia mielomonocítica juvenil. El gen NF1 codifica la proteína neurofibromina, una proteína activadora de GTPasa ("GAP") para la pequeña GTPasa Ras. Se han generado células mielomonocíticas inmaduras inmortalizadas de ratones NF1 -/- que han desregulado la señalización a través de la vía de Ras, incluida la vía de PI3 cinasa/PKB. Estas células sufren apoptosis cuando se

incubaban con inhibidores conocidos de PI3 cinasa, LY294002 y wortmanina, lo que indica un papel normal de la proteína en la supervivencia celular.

La wortmanina y otros inhibidores de la PI3 cinasa inhiben la vía de transducción de señales de la proteína asociada a la rapamicina (FRAP) fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3 cinasa). La PI3 cinasa es activada por factores de crecimiento y hormonas para suministrar señales de proliferación celular y supervivencia. Tras la activación, la PI3 cinasa fosforila la posición D3 de Pis, que luego actúa como mensajeros secundarios para efectuar las diferentes funciones de la PI3 cinasa. La wortmanina inhibe la PI3 cinasa al unirse irreversiblemente a su subunidad catalítica. El fármaco inmunosupresor rapamicina es un potente inhibidor de FRAP (mTOR/RAFT), un miembro de una familia relacionada con la PI3 cinasa, que se cree que es una diana corriente abajo de la PI3 cinasa.

La wortmanina fue aislada en 1957 por Brian y colaboradores a partir de caldo de *Penicilium wortmani* klocker (Frank, T.F.D.R. Kaplan, y L.C. Cantley, 1997, PI3K: downstream AKT ion blocks apoptosis, Cell 88: 435-437). Posteriormente se demostró que era un potente compuesto antifúngico. La wortmanina es un miembro de la clase estructuralmente relacionada de furanoides esteroidales que incluyen viridián, viridiol, demetoxiviridina, demetoxiviridiol y wortmanolona. Otros compuestos tales como halenaquinol, halenaquinona y xestoquinona y sus análogos también se incluyen para funciones similares de inhibición de la PI3 cinasa. En 1998, se obtuvo noelaquinona de una Xestopongia sp de Indonesia: este compuesto está claramente relacionado con las halenaquinonas, pero no se han notificado actividades biológicas específicas. La wortmanina interactúa con muchas dianas biológicas, pero se une *in vitro* más fuertemente a la PI3 cinasa. La wortmanina es, por lo tanto, un potente agente antiproliferativo, especialmente importante para el tratamiento de la reestenosis vascular, que se cree que es causada por la migración y la proliferación de CML vasculares. Incluso antes de los hallazgos de inhibición de la PI3 cinasa, también se demostró que la wortmanina inhibía otras cinasas en la familia de las PI3 cinasas, tales como mTOR.

La mayoría de la wortmanina y sus derivados son potentes inhibidores de la PI3 cinasa. Los usos clínicos de wortmanina y sus muchos derivados están limitados por su toxicidad sustancial. PX867, es una wortmanina modificada que resultó ser un potente inhibidor de las células del músculo liso (CML) que desempeña un papel importante en la reestenosis arterial después de un procedimiento de intervención.

Como se describe en el presente documento, el sirolimús, una rapamicina, actúa para reducir la proliferación de linfocitos y células de músculo liso al detener las células en la fase G1 del ciclo celular mediante la inhibición de la diana en mamífero de rapamicina o mTOR. La actividad posterior de las proteína cinasas asociadas al ciclo celular está bloqueada por los efectos posteriores de sirolimús sobre mTOR. Sirolimús ha demostrado excelentes efectos antirreestenóticos cuando se administra durante los procedimientos de revascularización utilizando stents liberadores de fármacos. Aunque la administración local de sirolimús es eficaz para reducir la reestenosis, las reducciones adicionales de la hiperplasia neointimal pueden beneficiar a ciertas poblaciones de pacientes. En consecuencia, la combinación de sirolimús con otro agente antiproliferativo dentro de un recubrimiento de stent o mediante otras técnicas locales de administración de fármacos podría reducir aún más las respuestas vasculares fibroproliferativas secundarias a los procedimientos que implican una lesión vascular.

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de la PI3 cinasa, por ejemplo, PX867, solo o en combinación con sirolimús para prevenir la hiperplasia neointimal en aplicaciones de lesiones vasculares. PX867 es un prototipo de inhibidor de la PI3 cinasa cuya estructura se ilustra en la figura 86. Como sirolimús y los inhibidores de PI3 cinasa actúan a través de mecanismos antiproliferativos divergentes, es posible que estos agentes, cuando se combinen en un stent liberador de fármacos u otro dispositivo intraluminal, puedan potenciar mutuamente su actividad antirreestenótica regulando negativamente la proliferación de células inmunitarias y del músculo liso (proliferación de células inflamatorias) por distintos mecanismos múltiples. Esta potenciación de la actividad antiproliferativa de sirolimús por los inhibidores de PI3 cinasa puede traducirse en un aumento de la eficacia antirreestenótica después de una lesión vascular durante la revascularización y otros procedimientos vasculares y una reducción en la cantidad requerida de cualquiera de los agentes para lograr el efecto antirreestenótico.

Un inhibidor de la PI3 cinasa puede afectar a la reestenosis cuando se administra por administración local o sistémica solo o en combinación con sirolimús. Las figuras 87 y 88 ilustran los efectos antiproliferativos de PX867 en células de músculo liso de la arteria coronaria humana cultivadas solas (figura 87) o en combinación con sirolimús (figura 88). Con referencia específicamente a la figura 87, se puede ver que a una concentración de aproximadamente 10^{-6} , existe una inhibición cercana al cien por cien de la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria para PX867 solo. La curva 8702 ilustra el porcentaje de inhibición para diversas concentraciones. En la figura 88, las seis curvas 8802, 8804, 8806, 8808, 8810 y 8812 representan diversas concentraciones de PX867 con diversas concentraciones de sirolimús. Lo que muestra la figura 88 es que con concentraciones más altas de sirolimús y concentraciones más bajas de PX867 se puede lograr un mayor porcentaje de inhibición. En otras palabras, existe un efecto sinérgico entre PX867 y sirolimús. Más específicamente, la curva 8812 ilustra el porcentaje de inhibición para una concentración de PX-867 de 240 nM. Como se puede ver en esta curva, aumentar la concentración de sirolimús no tiene un efecto significativo. Esto se puede comparar con la curva 8804 que representa una concentración de PX-867 de 15 nM. Como se puede ver, el porcentaje de inhibición aumenta a medida que aumenta la concentración de sirolimús. En consecuencia, un potente inhibidor de la PI3 cinasa, tal como PX-867, puede mejorar la inhibición de la proliferación de células del músculo liso de la arteria coronaria como tratamiento independiente o mediante la combinación con otro agente reestenótico, tal como sirolimús. Además, como lo ilustran las figuras, existe un fuerte efecto sinérgico entre

PX-867 y sirolimús.

5 Volviendo a la tabla 8 a continuación, se puede ver fácilmente que PX-867 tiene un porcentaje de recuperación superior al ochenta por ciento. Esencialmente, lo que esto significa es que una vez que el fármaco se carga en el recubrimiento polimérico y se aplica al stent u otro dispositivo médico como se describe en el presente documento, y se procesa como se describe en el presente documento, al menos el ochenta por ciento del fármaco permanece en el recubrimiento del stent y está disponible como agente terapéutico. Se obtienen resultados similares después de la esterilización, lo que indica cuán robusto es el fármaco.

Tabla 8. Recuperación del fármaco de PX 867 al 33 por ciento de carga del recubrimiento

Nº de ID del stent	PX-867			
	PX 867 eluido (ug)	PX 867 residual en el recubrimiento (ug)	Recuperación total de PX 867 (ug)	% de recuperación
195-41	11,56	128,86	140,42	83,93
195-42	16,67	117,61	134,28	82,70
195-45	19,78	116,27	136,05	84,83
195-47	12,98	138,14	151,12	85,28
195-48	17,17	126,54	143,71	83,75

Nota: 1. La carga teórica del fármaco es de aproximadamente 167 ug (33 % de 500 ug de peso de recubrimiento, se usó pEVAc/pBMA estándar con una relación de peso de 1:1 como matriz de recubrimiento. 2. El estudio de elución de fármacos que se realizó es un dispositivo patentado Sotax 4.

10 La combinación de sirolimús y un inhibidor de PI3 cinasa puede construirse de manera similar a la de sirolimús y cilostizol y/o cualquiera de los fármacos o combinaciones de fármacos descritos en el presente documento. Por ejemplo, tanto el sirolimús como el inhibidor de la PI3 cinasa pueden fijarse directamente al dispositivo médico en una arquitectura de capa única o capa múltiple. En otra realización alternativa, ambos fármacos pueden incorporarse en un polímero y fijarse después al dispositivo médico. En estas realizaciones, tanto el sirolimús como el inhibidor de PI3 cinasa pueden incorporarse en una única capa de polímero, en diferentes capas de polímero, con una capa final o

15 capa de control de elución o sin una capa final o capa de control de elución. Se puede utilizar cualquier tipo de polímeros. Se pueden utilizar polímeros diferentes y/o distintos para controlar las velocidades de elución. Esencialmente, se puede utilizar cualquier tipo de arquitectura para liberar eficazmente ambos agentes en los momentos apropiados.

20 Es importante reiterar que, como se usa en el presente documento, la rapamicina incluye la rapamicina y todos los análogos, derivados, congéneres y conjugados que se unen a FK3P12 y otras inmunofilinas y posee las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina, incluida la inhibición de mTOR.

25 Como se explica con más detalle posteriormente, se puede utilizar una combinación de polímeros incompatibles en combinación con rapamicina y ácido micofenólico, rapamicina y tricostatina A, rapamicina y cladribina, rapamicina y topotecán, rapamicina y etopósido, rapamicina y Panzem, rapamicina y cilostazol y/o cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos descritos en el presente documento para proporcionar la administración local controlada de estos fármacos, agentes y/o compuestos o combinaciones de los mismos desde un dispositivo médico. Además, estos polímeros incompatibles pueden utilizarse en diversas combinaciones para controlar las velocidades de liberación de agentes individuales a partir de combinaciones de agentes. Por ejemplo, a partir de las pruebas descritas anteriormente, se observa que los ácidos micofenólicos se eluyen más rápidamente que la rapamicina. En consecuencia, se puede utilizar la combinación correcta de polímeros incompatibles para asegurar que ambos agentes eluyan a la misma velocidad si así se desea.

30

35 Los recubrimientos y fármacos, agentes o compuestos descritos anteriormente pueden utilizarse en combinación con cualquier número de dispositivos médicos y, en particular, con dispositivos médicos implantables tales como stents y stents cubiertos con injerto. Otros dispositivos, como los filtros de vena cava y los dispositivos de anastomosis, se pueden usar con recubrimientos que contienen fármacos, agentes o compuestos en su interior. El stent ejemplar ilustrado en las figuras 1 y 2 es un stent expandible con globo. Los stents expandibles con globo se pueden utilizar en cualquier número de vasos o conductos, y son particularmente adecuados para su uso en arterias coronarias. Los stents autoexpandibles, por otro lado, son particularmente adecuados para su uso en vasos donde la recuperación del aplastamiento es un factor crítico, por ejemplo, en la arteria carótida. En consecuencia, es importante tener en cuenta que cualquiera de los fármacos, agentes o compuestos, así como los recubrimientos descritos anteriormente, se pueden utilizar en combinación con stents autoexpandibles que se conocen en la técnica.

40

45 La anastomosis quirúrgica es la unión quirúrgica de estructuras, específicamente la unión de órganos tubulares para crear una intercomunicación entre ellos. La cirugía vascular a menudo implica crear una anastomosis entre los vasos sanguíneos o entre un vaso sanguíneo y un injerto vascular para crear o restaurar una trayectoria de flujo sanguíneo a los tejidos esenciales. La cirugía de revascularización coronaria (CABG) es un procedimiento quirúrgico para restaurar el flujo sanguíneo al músculo cardíaco isquémico cuyo suministro de sangre se ha visto comprometido por

la oclusión o estenosis de una o más de las arterias coronarias. Un procedimiento para realizar la cirugía CABG consiste en extraer una vena safena u otro conducto venoso o arterial de otra parte del cuerpo, o usar un conducto artificial, tal como uno hecho de tubos Dacron® o GoreTex®, y conectar este conducto como un injerto de bypass de una arteria viable, tal como la aorta, hacia la arteria coronaria corriente abajo del bloqueo o estrechamiento. Es preferible utilizar injertos naturales en lugar de injertos sintéticos. Un injerto con ambos extremos proximal y distal del injerto desprendidos se conoce como "injerto libre". Un segundo procedimiento consiste en redirigir una arteria menos esencial, tal como la arteria mamaria interna, desde su ubicación nativa para que pueda conectarse a la arteria coronaria corriente abajo del bloqueo. El extremo proximal del vaso de injerto permanece unido en su posición nativa. Este tipo de injerto se conoce como "injerto pediculado". En el primer caso, el injerto de bypass debe estar unido a las arterias nativas mediante una anastomosis de extremo a lado en los extremos proximal y distal del injerto. En la segunda técnica, se debe realizar al menos una anastomosis de extremo a lado en el extremo distal de la arteria utilizada para el bypass. En la descripción de la realización ejemplar dada a continuación, se hará referencia a las anastomosis en un injerto libre como la anastomosis proximal y la anastomosis distal. Una anastomosis proximal es una anastomosis en el extremo del vaso de injerto conectado a una fuente de sangre, por ejemplo, la aorta y una anastomosis distal es una anastomosis en el extremo del vaso de injerto conectado al destino de la sangre que fluye a su través de, por ejemplo, una arteria coronaria. Las anastomosis también se denominarán a veces la primera anastomosis o la segunda anastomosis, que se refiere al orden en que se realizan las anastomosis, independientemente de si la anastomosis está en el extremo proximal o distal del injerto.

En la actualidad, esencialmente todas las anastomosis vasculares se realizan mediante sutura manual convencional. Suturar las anastomosis es una tarea difícil que requiere mucho tiempo, que requiere mucha habilidad y práctica por parte del cirujano. Es importante que cada anastomosis proporcione una trayectoria de flujo suave y abierta para la sangre y que el accesorio esté completamente libre de fugas. No siempre se logra un sello completamente libre de fugas al primer intento. En consecuencia, existe una necesidad frecuente de resutura de la anastomosis para cerrar cualquier fuga que se detecte.

La naturaleza que consume mucho tiempo de las anastomosis suturadas a mano es una preocupación especial en la cirugía CABG por varias razones. En primer lugar, se requiere que el paciente reciba apoyo en el bypass cardiopulmonar (CPB) durante la mayor parte del procedimiento quirúrgico, el corazón debe aislarse de la circulación sistémica (es decir, "someterse a pinzamiento cruzado") y, por lo general, el corazón debe detenerse, normalmente por infusión de solución de cardioplejía fría, de modo que el sitio de anastomosis en el corazón esté inmóvil y sin sangre durante la sutura de la anastomosis. El bypass cardiopulmonar, el aislamiento circulatorio y el paro cardíaco son intrínsecamente muy traumáticos, y se ha descubierto que la frecuencia de ciertas complicaciones posquirúrgicas varía directamente con la duración durante la cual el corazón está bajo parada cardiopléjica (a menudo denominada "tiempo de pinzamiento cruzado"). En segundo lugar, debido al alto coste del tiempo en el quirófano cardíaco, cualquier prolongación del procedimiento quirúrgico puede aumentar significativamente el coste de la operación de bypass para el hospital y el paciente. Por tanto, es deseable reducir la duración del tiempo de pinzamiento cruzado y de toda la cirugía acelerando el procedimiento de anastomosis sin reducir la calidad o efectividad de las anastomosis.

El ya alto grado de habilidad manual requerido para las anastomosis convencionales con sutura manual es aún más elevado para la cirugía de bypass toracoscópico de tórax cerrado o acceso por puerto, un procedimiento quirúrgico recientemente desarrollado diseñado para reducir la morbilidad de la cirugía CABG en comparación con el procedimiento de CABG de tórax abierto estándar. En el procedimiento de tórax cerrado, el acceso quirúrgico al corazón se realiza a través de puertos de acceso estrechos realizados en los espacios intercostales del tórax del paciente, y el procedimiento se realiza bajo observación toracoscópica. Debido a que el tórax del paciente no está abierto, la sutura de las anastomosis debe realizarse a cierta distancia, usando instrumentos alargados colocados a través de los puertos de acceso para aproximar los tejidos y para sostener y manipular las agujas y suturas usadas para realizar las anastomosis. Esto requiere una habilidad manual aún mayor que el procedimiento ya difícil de suturar anastomosis durante la cirugía CABG de tórax abierto.

Para reducir la dificultad de crear las anastomosis vasculares durante la cirugía CABG de tórax abierto o cerrado, sería deseable proporcionar un medio rápido para realizar una anastomosis de extremo a lado fiable entre un injerto de bypass o una arteria y la aorta o los vasos nativos del corazón. Un primer enfoque para acelerar y mejorar los procedimientos de anastomosis ha sido a través de la tecnología de grapado. La tecnología de grapado se ha empleado con éxito en muchas áreas diferentes de cirugía para hacer que las uniones de tejido sean más rápidas y fiables. El mayor progreso en la tecnología de grapado ha sido en el área de la cirugía gastrointestinal. Se han desarrollado diversos instrumentos de grapado quirúrgico para anastomosis de extremo a extremo, de lado a lado y de extremo a lado de órganos huecos o tubulares, tales como el intestino. Estos instrumentos, lamentablemente, no son fácilmente adaptables para su uso en la creación de anastomosis vasculares. Esto se debe en parte a la dificultad de miniaturizar los instrumentos para que sean adecuados para órganos más pequeños, tales como los vasos sanguíneos. Posiblemente aún más importante es la necesidad de proporcionar una trayectoria de flujo suave y abierta para la sangre. Los instrumentos de grapado gastrointestinal conocidos para la anastomosis de extremo a lado o de extremo a extremo de los órganos tubulares están diseñados para crear una anastomosis invertida, es decir, una en la que el tejido se pliega hacia adentro de la luz del órgano que se está uniendo. Esto es aceptable en la cirugía gastrointestinal, donde es más importante aproximar las capas externas del tracto intestinal (la serosa). Este es el tejido que crece conjuntamente para formar una conexión fuerte y permanente. Sin embargo, en cirugía vascular esta geometría es inaceptable por varias razones. En primer lugar, las paredes de los vasos invertidos causarían una

interrupción en el flujo sanguíneo. Esto podría causar una disminución del flujo e isquemia corriente abajo de la interrupción o, lo que es peor, la interrupción del flujo o los remolinos creados podrían convertirse en un lugar para la trombosis que podría desprender émbolos u ocluir el vaso en el sitio de la anastomosis. En segundo lugar, a diferencia del tracto intestinal, las superficies externas de los vasos sanguíneos (la adventicia) no crecerán juntas cuando se aproximen. Por lo tanto, las suturas, grapas u otro dispositivo de unión pueden ser necesarios permanentemente para mantener la integridad estructural de la anastomosis vascular. En tercer lugar, para establecer un vaso permanente no trombógeno, la capa más interna (el endotelio) debe crecer conjuntamente para un revestimiento continuo e ininterrumpido de todo el vaso. Por tanto, sería preferible tener un instrumento de grapado que cree anastomosis vasculares que se evierten, que se pliegan hacia afuera o que crean una coaptación directa de borde a borde sin inversión.

Al menos un instrumento de grapado se ha aplicado para realizar anastomosis vasculares durante la cirugía CABG. Este dispositivo, adaptado por primera vez para su uso en cirugía CABG por el Dr. Vasillii I. Kolesov y luego refinado por el Dr. Evgenii V. Kolesov (véase el documento US-4350160), se usó para crear una anastomosis de extremo a extremo entre la arteria mamaria interna (IMA) o un injerto de vena y una de las arterias coronarias, principalmente la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD). Debido a que el dispositivo solo podía realizar anastomosis de extremo a extremo, la arteria coronaria primero tuvo que ser cortada y diseccionada del miocardio circundante, y el extremo expuesto evertido para su fijación. Esta técnica limitó las indicaciones del dispositivo a los casos en que la arteria coronaria estaba totalmente ocluida, y por lo tanto no hubo pérdida de flujo sanguíneo al cortar completamente la arteria coronaria corriente abajo del bloqueo para realizar la anastomosis. En consecuencia, este dispositivo no es aplicable cuando la arteria coronaria está parcialmente ocluida y no es aplicable en absoluto para realizar la anastomosis proximal de extremo a extremo entre un injerto de bypass y la aorta.

En el documento US-5234447 se describe un intento de proporcionar un dispositivo de grapado vascular para anastomosis vasculares de extremo a lado. Este desvela una grapa en forma de anillo con patas de grapa que se extienden desde los extremos proximal y distal del anillo para unir dos vasos sanguíneos en una anastomosis de extremo a lado. Sin embargo, la grapa no proporciona un sistema completo para realizar una anastomosis de forma rápida y automática. El procedimiento de aplicación de la grapa de anastomosis desvelado por Kaster y col. implica una gran cantidad de manipulación manual de la grapa, utilizando herramientas manuales para deformar individualmente los dientes distales de la grapa después de que se haya unido el injerto y antes de que se inserte en la abertura realizada en la pared aórtica. Una de las maniobras más difíciles al aplicar la grapa desvelada consiste en evertir cuidadosamente el vaso de injerto sobre los extremos afilados de las patas de la grapa, y después perforar el borde del vaso con las patas de la grapa. Los intentos experimentales para aplicar esta técnica han demostrado ser muy problemáticos debido a la dificultad para manipular el vaso de injerto y el potencial de daño a la pared del vaso de injerto. Por velocidad, fiabilidad y comodidad, es preferible evitar la necesidad de maniobras complejas mientras se realiza la anastomosis. Otras operaciones de doblado se deben realizar en las patas de grapas. Una vez que las púas distales de la grapa se han deformado, puede ser difícil insertar la grapa a través de la abertura de la aortotomía. Otra desventaja del dispositivo de grapado es que las púas distales de la grapa perforan la pared del vaso de injerto en el punto donde se iguala sobre la grapa. Perforar la pared del vaso de injerto potencialmente invita a la fuga de la anastomosis y puede comprometer la integridad estructural de la pared del vaso de injerto, sirviendo como un lugar para una disección o incluso una rotura, lo que podría conducir a un fallo catastrófico. Debido a que las patas de grapas solo aplican presión a la anastomosis en puntos seleccionados, existe la posibilidad de fugas entre las patas de grapas. Las púas distales de la grapa también están expuestas a la trayectoria del flujo sanguíneo en el sitio anastomótico donde es más crítico evitar el potencial de trombosis. También existe la posibilidad de que la exposición de las capas medias del vaso de injerto donde la grapa atraviesa la pared podría ser un sitio para el inicio de la hiperplasia de la íntima, lo que comprometería la permeabilidad a largo plazo del injerto como se describió anteriormente. Debido a estos posibles inconvenientes, es deseable hacer que la unión al vaso de injerto sea lo más automática posible a la pared del vaso y eliminar tanto como sea posible la exposición de cualquier material extraño o cualquier capa del vaso que no sea una capa íntima suave e ininterrumpida dentro del sitio de anastomosis o dentro de la luz del vaso de injerto.

Un segundo enfoque para acelerar y mejorar los procedimientos de anastomosis es mediante el uso de accesorios anastomóticos para unir los vasos sanguíneos entre sí. En el documento US-4366819 se describe un intento de proporcionar un dispositivo de accesorio anastomótico vascular para anastomosis vasculares de extremo a lado. Este dispositivo es un accesorio anastomótico de cuatro partes que tiene un miembro tubular sobre el cual se nivela el vaso de injerto, una brida anular que se acopla a la pared aórtica desde el interior de la luz aórtica, y un anillo de fijación y un anillo de bloqueo que se acoplan al exterior de la pared aórtica. Otra adaptación anastomótica similar se describe en el documento US-4368736. Este dispositivo es un accesorio tubular con un extremo distal con bridas que se sujetan a la pared aórtica con un anillo de fijación, y un extremo proximal con un collar de fijación de injerto para sujetarlo al vaso de injerto. Estos dispositivos tienen una serie de inconvenientes. En primer lugar, los accesorios anastomóticos descritos exponen el material extraño del dispositivo anastomótico a la trayectoria del flujo sanguíneo dentro de las arterias. Esto no es deseable porque los materiales extraños dentro de la trayectoria del flujo sanguíneo pueden tener tendencia a causar hemólisis, depósito de plaquetas y trombosis. Las respuestas inmunitarias a material extraño, tales como el rechazo del material extraño o las respuestas autoinmunitarias desencadenadas por la presencia de material extraño, tienden a ser más fuertes cuando el material está expuesto al torrente sanguíneo. De esta forma, es preferible que la mayor parte posible de las superficies interiores de un accesorio anastomótico que estará expuesto a la

trayectoria del flujo sanguíneo esté cubierta con tejido vascular, ya sea desde el vaso diana o desde el vaso de injerto, de modo que se presentará una capa endotelial hemocompatible continua al torrente sanguíneo. El accesorio anastomótico descrito en la patente '819 también tiene el inconveniente potencial de que las puntas que sostienen el vaso de injerto en el accesorio anastomótico están muy cerca de la trayectoria del flujo sanguíneo, lo que puede causar un trauma en el vaso sanguíneo que podría provocar fugas en la anastomosis o compromiso de la integridad mecánica de los vasos. En consecuencia, es deseable proporcionar un accesorio de anastomosis que sea lo más atraumático posible para el vaso de injerto. Cualquier característica afilada, tal como las puntas de fijación, debe colocarse lo más lejos posible de la trayectoria del flujo sanguíneo y del sitio de anastomosis para que no se vea comprometido el sello de la anastomosis o la integridad estructural de los vasos.

Otro dispositivo, el dispositivo 3M-Unilink para anastomosis de extremo a extremo (véanse los documentos US-4624257, US-4917090 y US-4917091) está diseñado para su uso en microcirugía, tal como para volver a unir vasos cortados en accidentes. Este dispositivo proporciona una pinza de anastomosis que tiene dos anillos de eversión que están unidos entre sí por una serie de puntas de empalamiento en sus caras opuestas. Sin embargo, este dispositivo es incómodo para su uso en anastomosis de extremo a lado y tiende a deformar el vaso diana; por lo tanto, actualmente no se usa en cirugía CABG. Debido al delicado procedimiento necesario para insertar los vasos en el dispositivo, tampoco sería adecuado para la cirugía de acceso por puerto.

Para resolver estos y otros problemas, es deseable proporcionar un dispositivo de anastomosis que realice una anastomosis de extremo a lado entre los vasos sanguíneos u otros órganos y vasos huecos. También es deseable proporcionar un dispositivo de anastomosis que minimice el trauma en los vasos sanguíneos mientras se realiza la anastomosis, que minimice la cantidad de materiales extraños expuestos a la trayectoria del flujo sanguíneo dentro de los vasos sanguíneos y que evite problemas de fugas, y que promueva la endotelización rápida y la cicatrización. También es deseable que la invención proporcione un sistema completo para realizar una anastomosis de forma rápida y automática con una cantidad mínima de manipulación manual.

Los dispositivos de anastomosis pueden utilizarse para unir tejidos biológicos y, más particularmente, unir órganos tubulares para crear un canal de fluido. Las conexiones entre los órganos o vasos tubulares pueden hacerse de lado a lado, de extremo a extremo y/o de extremo a lado. Normalmente, hay un vaso de injerto y un vaso diana. El vaso diana puede ser una arteria, vena o cualquier otro conducto o vaso portador de fluido, por ejemplo, arterias coronarias. El vaso de injerto puede comprender un material sintético, un vaso autólogo, un vaso homólogo o un xenoinjerto. Los dispositivos de anastomosis pueden comprender cualquier material biocompatible adecuado, por ejemplo, metales, polímeros y elastómeros. Además, existe una amplia variedad de diseños y configuraciones para dispositivos de anastomosis dependiendo del tipo de conexión a realizar. De manera similar a los stents, los dispositivos de anastomosis causan alguna lesión en el vaso diana, provocando así una respuesta del cuerpo. Por lo tanto, como en el caso de los stents, existe el potencial de proliferación de células de músculo liso que puede conducir a conexiones bloqueadas. En consecuencia, existe una necesidad de minimizar o eliminar sustancialmente la proliferación e inflamación de las células del músculo liso en el sitio anastomótico. La rapamicina y/u otros fármacos, agentes o compuestos se pueden utilizar de manera análoga a los stents como se describió anteriormente. En otras palabras, al menos una porción del dispositivo de anastomosis puede recubrirse con rapamicina u otro fármaco, agente y/o compuesto.

Las figuras 10-13 ilustran un dispositivo de anastomosis ejemplar 200 para una anastomosis de extremo a lado. El dispositivo de anastomosis ejemplar 200 comprende una brida de fijación 202 y miembros de grapa unidos 204. Como se indicó anteriormente, el dispositivo de anastomosis puede comprender cualquier material biocompatible adecuado. Preferentemente, el dispositivo de anastomosis 200 comprende un metal biocompatible deformable, tal como una aleación de acero inoxidable, una aleación de titanio o una aleación de cobalto. También como se indicó anteriormente, un recubrimiento de superficie o recubrimiento de superficie que comprende un fármaco, agente o compuesto puede utilizarse para mejorar la biocompatibilidad u otras características materiales del dispositivo, así como para reducir o eliminar sustancialmente la respuesta del cuerpo a su colocación en el mismo.

En la realización ejemplar, la brida de fijación 202 reside en la superficie interior 206 de la pared 208 del vaso diana cuando se completa la anastomosis. Para reducir sustancialmente el riesgo de hemólisis, trombogénesis o reacciones a cuerpos extraños, la masa total de la brida de fijación 202 es preferentemente lo más pequeña posible para reducir la cantidad de material extraño dentro de la luz 210 del vaso diana.

La brida de fijación 202 tiene la forma de un anillo de alambre con un diámetro interno, que cuando está completamente expandido, es ligeramente mayor que el diámetro exterior de la pared del vaso de injerto 214 y de la abertura 216 hecha en la pared del vaso diana 208. Inicialmente, el anillo de alambre de la brida de fijación 202 tiene una forma ondulada en forma de onda para reducir el diámetro del anillo para que pueda pasar fácilmente a través de la abertura 216 en la pared 208 del vaso diana. La pluralidad de miembros de grapa 204 se extiende sustancialmente perpendicular desde el anillo de alambre en la dirección proximal. En la realización ejemplar ilustrativa, hay nueve miembros de grapa 204 unidos a la brida de fijación 202 del anillo de alambre. Otras variaciones del dispositivo de anastomosis 200 podrían tener normalmente de cuatro a doce miembros de grapa 204 dependiendo del tamaño de los vasos a unir y la seguridad de unión requerida en la aplicación particular. Los miembros de grapa 204 pueden estar formados integralmente con la brida de fijación de anillo de alambre 202 o los miembros de grapa 204 pueden estar unidos a la brida de fijación 202 mediante soldadura, soldadura fuerte o cualquier otro procedimiento de unión

adecuado. Los extremos proximales 218 de los miembros de grapa 204 están afilados para perforar fácilmente la pared del vaso diana 208 y la pared del vaso de injerto 214. Preferentemente, los extremos proximales 218 de los miembros de grapa 204 tienen púas 220 para mejorar la seguridad de la unión cuando se despliega el dispositivo de anastomosis 200. El dispositivo de anastomosis 200 está preparado para su uso montando el dispositivo en el extremo distal de un instrumento de aplicación 222. La brida de fijación 202 está montada en un yunque 224 unido al extremo distal del eje alargado 226 del instrumento de aplicación 222. Los miembros de grapa 204 están comprimidos hacia dentro contra un soporte cónico 228 unido al instrumento 222 proximal al yunque 224. Los miembros de grapa 204 están asegurados en esta posición por una tapa 230 que está montada de forma deslizante en el eje alargado 226. La tapa 230 se mueve distalmente para cubrir los extremos proximales con púas 218 afilados de los miembros de grapa 204 y para sostenerlos contra el soporte cónico 228. El instrumento de aplicación 222 se inserta luego a través de la luz 232 del vaso de injerto 214. Esto puede hacerse insertando el instrumento de aplicación 222 a través de la luz 232 del vaso de injerto desde el extremo proximal al distal del vaso de injerto 214, o puede hacerse cargando de nuevo el eje alargado 226 del instrumento de aplicación 222 en la luz 232 del vaso de injerto desde el extremo distal hasta el extremo proximal, lo que sea más conveniente en cada caso. El yunque 224 y el soporte cónico 228 en el extremo distal del instrumento de aplicación 222 con el dispositivo de anastomosis 200 conectado se extiende a través de la abertura 216 hacia la luz 210 del vaso diana.

A continuación, el extremo distal 234 de la pared 214 del vaso de injerto se invierte contra la superficie exterior 236 de la pared 208 del vaso diana con la luz 232 del vaso de injerto centrada sobre la abertura 216 en la pared 208 del vaso diana. La tapa 230 se retira de los extremos proximales 218 de los miembros de grapa 204, permitiendo que los miembros de grapa 204 salten hacia afuera a su posición expandida. El instrumento de aplicación 222 se dibuja entonces en la dirección proximal de modo que los miembros de grapa atraviesen la pared del vaso diana 208 que rodea la abertura 216 y el extremo distal evertido 234 del vaso de injerto 214.

El instrumento de aplicación 222 tiene una grapadora anular 238 que rodea el exterior del vaso de injerto 214. Una ligera presión sobre la pared del vaso de injerto evertido desde la grapadora anular 238 durante la etapa de perforación ayuda a perforar con los miembros de grapa 204 a través de la pared del vaso de injerto 214. Se debe tener cuidado de no aplicar demasiada presión con la grapadora anular 238 en este punto del procedimiento porque los miembros de grapa 204 podrían deformarse prematuramente antes de que hayan atravesado completamente las paredes del vaso. Si se desea, se puede proporcionar una superficie anular hecha de un material más blando, tal como un elastómero, en el instrumento de aplicación 222 para respaldar las paredes del vaso a medida que los miembros de grapa 204 perforan a través de ellas.

Una vez que los miembros de grapa 204 han atravesado completamente la pared del vaso diana 208 y la pared del vaso de injerto 214, la grapadora 238 se baja con mayor fuerza mientras se sostiene la brida de fijación 202 con el yunque 224. Los miembros de grapa 204 se deforman hacia afuera de modo que los extremos con púas afilados 218 perforan hacia atrás a través del extremo distal evertido 234 y dentro de la pared del vaso diana 208 para formar una unión permanente. Para completar la anastomosis, el yunque 224 se retira a través de la luz 232 del vaso de injerto. A medida que el yunque 224 pasa a través de la brida de fijación 202 del anillo de alambre, endereza las ondulaciones onduladas para que la brida anular de alambre 202 asuma su diámetro expandido completo. Como alternativa, la brida de fijación 202 del anillo de alambre puede estar hecha de un material elástico para que la brida 202 pueda comprimirse y mantenerse en una posición ondulada o doblada hasta que se libere dentro de la luz 210 del vaso diana, con lo que recuperará su diámetro expandido completo. Otra construcción alternativa sería mover el dispositivo de anastomosis de una aleación con memoria de forma para que la brida de fijación se pueda comprimir e insertar a través de la abertura en el vaso diana, con lo que volvería a su diámetro expandido completo calentando el dispositivo 200 a una temperatura por encima de la temperatura de transición de memoria de forma.

En la realización ejemplar descrita anteriormente, los miembros de grapa 204 y/o la brida de fijación 202 del anillo de alambre pueden recubrirse con cualquiera de los agentes, fármacos o compuestos descritos anteriormente, tales como rapamicina para prevenir o reducir sustancialmente la proliferación de la pared muscular lisa.

La figura 14 ilustra una realización ejemplar alternativa de un dispositivo de anastomosis. La figura 14 es una vista lateral de un aparato para unir al menos dos estructuras anatómicas, según otra realización ejemplar de la presente invención. El aparato 300 incluye una sutura 302 que tiene un primer extremo 304 y un segundo extremo 306, estando construida la sutura 302 para pasar a través de estructuras anatómicas de una manera que se describirá posteriormente. La sutura 302 puede formarse a partir de una amplia variedad de materiales, por ejemplo, materiales de monofilamento que tienen una memoria mínima, incluyendo polipropileno o poliamida. Se puede usar cualquier tamaño de diámetro apropiado, por ejemplo, hasta 8-0. Otros tipos y tamaños de suturas también son posibles, por supuesto, y están igualmente contemplados por la presente invención.

Una aguja 308 preferentemente es curva y está dispuesta en el primer extremo 304 de la sutura 302. Una punta afilada 310 de la aguja 308 permite una fácil penetración de diversas estructuras anatómicas y permite que la aguja 308 y la sutura 302 pasen fácilmente a su través. La aguja 308 se puede unir a la sutura 302 de varias maneras, por ejemplo, mediante un deslizamiento, preferentemente haciendo coincidir sustancialmente el diámetro exterior de la aguja 308 y la sutura 302 lo más cerca posible.

El aparato 300 también incluye un dispositivo de retención 312 dispuesto en el segundo extremo 306 de la sutura 302.

El dispositivo de retención 312 incluye una primera y segunda ramas 314, 316, según la realización ejemplar ilustrada, y preferentemente es de mayor rigidez que la sutura 302. La primera rama 314 se puede conectar a la sutura 302 de varias maneras, por ejemplo, mediante un deslizamiento, preferentemente que coincida sustancialmente con el diámetro exterior de la sutura 302 y el dispositivo de retención 312 lo más cerca posible. El dispositivo de retención 312 incluye una estructura de grapa que comprende un material flexible que preferentemente es lo suficientemente suave y maleable para engarzar y mantener su posición engarzada en el exterior de una anastomosis. Dichos materiales pueden incluir titanio o acero inoxidable. El dispositivo de retención 312 puede denominarse una grapa, según la realización ilustrada, y la sutura 302 y la aguja 308 son un sistema de administración para la grapa 312.

La figura 14 ilustra una de las muchas configuraciones iniciales posibles del dispositivo de retención 312, es decir, la configuración en la que se encuentra el dispositivo de retención 312 tras el paso inicial a través de las estructuras anatómicas y/o en un punto en el tiempo de antemano. Como se describirá, el dispositivo de retención 312 se puede mover desde la configuración inicial a una configuración de retención, en la que el dispositivo de retención 312 mantiene juntas las estructuras anatómicas. Según las realizaciones ejemplares ilustradas, el dispositivo de retención 312 asume la configuración de retención cuando está doblado o engarzado, como se muestra en la figura 19 (descrita adicionalmente más adelante).

El dispositivo de retención 312 preferentemente tiene forma sustancialmente de V o forma sustancialmente de U, como se muestra, pero puede asumir una amplia variedad de formas para adaptarse a situaciones quirúrgicas particulares y/o preferencia del cirujano. Por ejemplo, una de las ramas 314, 316 puede ser recta y la otra curva, o las ramas 314, 316 pueden ser colineales. El dispositivo de retención 312 es, preferentemente, tan liso y redondo en sección transversal como la aguja 308. Adicionalmente, los diámetros de la aguja 308, la sutura 302 y el dispositivo de retención 312 son, preferentemente, sustancialmente idénticos, especialmente la aguja 308 y el dispositivo de retención 312, para evitar crear agujeros en las estructuras anatómicas que sean más grandes que el diámetro de la grapa 312. Tales agujeros probablemente causarían hemorragia y/o fugas.

Un procedimiento de uso del aparato 300 se ilustra en las figuras 15-19. En primer lugar, como se ilustra en la figura 15, la aguja 308 pasa a través de las estructuras anatómicas 318, 320, que son, por ejemplo, estructuras vasculares. Específicamente, según la realización ejemplar ilustrada, la aguja 308 pasa a través de los bordes 322, 324 de las estructuras vasculares 318, 320. A continuación, como se muestra en la figura 16, la aguja 308 tira de la sutura 302 dentro y a través de ambas estructuras 318, 320. La grapa 312 es arrastrada después a la proximidad deseada con las estructuras 318, 320, como se muestra en las figuras 17-19, de modo que se engancha en ambos lados de la anastomosis ilustrada y la luz asociada 326. Según una realización ejemplar, se aplica tracción sobre la sutura 302 para enganchar la grapa 312 en su posición.

Como se ilustra en la figura 19 y como se mencionó anteriormente, la grapa 312 se mueve a continuación de su configuración inicial a una configuración de retención o engarzada 328, en la que las estructuras anatómicas 318, 320 se unen para realizar una anastomosis entre ellas. La grapa 312 crea un bucle sustancialmente de trescientos sesenta grados en el borde de la anastomosis, con la porción engarzada 330 fuera de la luz 321. Se puede usar una amplia variedad de herramientas y/o mecanismos para engarzar la grapa 312 en su configuración de retención, por ejemplo, a la manera de cierre de una pinza vascular. La misma herramienta, o una herramienta alternativa, puede usarse entonces para separar la grapa 312 de la sutura 302, por ejemplo, cortando.

Por tanto, la grapa 312 mantiene las estructuras vasculares 318, 320 juntas desde el interior de las estructuras vasculares, así como desde el exterior, a diferencia de las muchas grapas de la técnica anterior que aseguran estructuras opuestas solo externamente. Esto logra una serie de ventajas, tal como se ha descrito anteriormente. No solo resulta una mejor aproximación, sino que engarzar una grapa es más simple que atar uno o más nudos y también es menos probable que sea traumático en el tejido. El cierre de grapas con un solo engarce proporciona menos tensión en una anastomosis, por ejemplo, que un nudo que requiere varios tirones. Las realizaciones de la invención son especialmente ventajosas en situaciones quirúrgicas mínimamente invasivas, ya que atar nudos con, por ejemplo, un empujador de nudos en un entorno mínimamente invasivo a través de un puerto pequeño es particularmente tedioso y puede requerir hasta cuatro o cinco tirones para evitar el deslizamiento. Engarzar una grapa a través del puerto, como con las realizaciones de la invención, es mucho más simple y elimina gran parte de la dificultad.

Según una realización ejemplar, el cirujano logra una aproximación precisa de las estructuras vasculares u otras con preferentemente un número limitado de grapas u otros dispositivos de sujeción, y luego completa la anastomosis con pegamento biológico o técnicas con láser. Los dispositivos de retención, por ejemplo, dos o más en número, pueden usarse para orientar o alinear las estructuras inicialmente y, por lo tanto, usarse como un "piloto" para guiar la finalización de la anastomosis.

En la realización ejemplar descrita anteriormente, el dispositivo de retención 312 puede recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes o compuestos descritos anteriormente tales como rapamicina para prevenir o reducir sustancialmente la proliferación de células de músculo liso.

Como se describió anteriormente, diversos fármacos, agentes o compuestos pueden administrarse localmente a través de dispositivos médicos. Por ejemplo, la rapamicina y la heparina pueden administrarse mediante un stent para reducir la reestenosis, la inflamación y la coagulación. Anteriormente se discutieron diversas técnicas para inmovilizar los

fármacos, agentes o compuestos, sin embargo, mantener los fármacos, agentes o compuestos en los dispositivos médicos durante la administración y la colocación es crítico para el éxito del procedimiento o tratamiento. Por ejemplo, la eliminación del recubrimiento del fármaco, agente o compuesto durante la administración del stent puede potencialmente causar el fallo del dispositivo. Para un stent autoexpandible, la retracción de la vaina de restricción puede hacer que los fármacos, agentes o compuestos se salgan del stent. Para un stent expandible con globo, la expansión del globo puede hacer que los fármacos, agentes o compuestos simplemente se deslaminen desde el stent a través del contacto con el globo o por expansión. Por lo tanto, la prevención de este problema potencial es importante para tener un dispositivo médico terapéutico exitoso, tal como un stent.

Hay una serie de enfoques que pueden utilizarse para reducir sustancialmente la preocupación descrita anteriormente. En una realización ejemplar, se puede utilizar un agente lubricante o desmoldeante. El agente lubricante o desmoldeante puede comprender cualquier recubrimiento lubricante biocompatible adecuado. Un recubrimiento lubricante ejemplar puede comprender silicona. En esta realización ejemplar, se puede introducir una solución del recubrimiento de base de silicona sobre la superficie del globo, sobre la matriz polimérica, y/o sobre la superficie interna de la vaina de un aparato de administración de stent autoexpandible y dejar que se cure al aire. Como alternativa, el recubrimiento a base de silicona puede incorporarse en la matriz polimérica. Es importante tener en cuenta, sin embargo, que se puede utilizar cualquier cantidad de materiales lubricantes, con los requisitos básicos de que el material sea biocompatible, que el material no interfiera en las acciones/efectividad de los fármacos, agentes o compuestos y que el material no interfiera en los materiales utilizados para inmovilizar los fármacos, agentes o compuestos en el dispositivo médico. También es importante tener en cuenta que uno o más, o todos los enfoques descritos anteriormente se pueden utilizar en combinación.

Con referencia ahora a la figura 20, se ilustra un globo 400 de un catéter de globo que puede utilizarse para expandir un stent *in situ*. Como se ilustra, el globo 400 comprende un recubrimiento lubricante 402. El recubrimiento lubricante 402 funciona para minimizar o eliminar sustancialmente la adhesión entre el globo 400 y el recubrimiento en el dispositivo médico. En la realización ejemplar descrita anteriormente, el recubrimiento lubricante 402 minimizaría o eliminaría sustancialmente la adhesión entre el globo 400 y el recubrimiento de heparina o rapamicina. El recubrimiento lubricante 402 se puede unir a y mantener en el globo 400 de cualquier número de maneras, incluyendo, entre otras, la inmersión, pulverización, aplicación con brocha o recubrimiento por rotación del material de recubrimiento de una solución o suspensión, seguido de una etapa de curado o eliminación del disolvente, según sea necesario.

Materiales tales como ceras sintéticas, por ejemplo, monoestearato de dietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado, ácido oleico, ácido esteárico, estearato de zinc, estearato de calcio, etilenbis (estearamida), productos naturales tales como cera de parafina, cera de espermaceti, cera de carnauba, alginato de sodio, ácido ascórbico y harina, compuestos fluorados tales como perfluoroalcanos, ácidos perfluorograsos y alcohol, polímeros sintéticos tales como las siliconas por ejemplo polidimetilsiloxano, politetrafluoroetileno, polifluoroéteres, polialquiliglicol, por ejemplo, se pueden usar ceras de polietilenglicol y materiales inorgánicos tales como talco, caolín, mica y sílice para preparar estos recubrimientos. Polimerización por depósito de vapor, por ejemplo, depósito de parileno-C, o la polimerización con RF-plasma de perfluoroalquenos y perfluoroalcanos también se pueden usar para preparar estos recubrimientos lubricantes.

La figura 21 ilustra una sección transversal de una banda 102 del stent 100 ilustrado en la figura 1. En esta realización ejemplar, el recubrimiento lubricante 500 se inmoviliza sobre la superficie externa del recubrimiento polimérico. Como se describió anteriormente, los fármacos, agentes o compuestos pueden incorporarse en una matriz polimérica. La banda 102 de stent ilustrada en la figura 21 comprende una capa base 502 que comprende un polímero y rapamicina y una capa final 504 o capa de difusión 504 que también comprende un polímero. El recubrimiento lubricante 500 se fija a la capa final 502 por cualquier medio adecuado, que incluye, pero no se limita a, pulverización, aplicación con brocha, inmersión o recubrimiento por rotación del material de recubrimiento a partir de una solución o suspensión con o sin los polímeros utilizados para crear la capa final, seguido por la etapa de curado o eliminación de disolvente según sea necesario. La polimerización por depósito de vapor y la polimerización por RF-plasma también se pueden usar para fijar esos materiales de recubrimiento lubricantes que se prestan a este procedimiento de depósito, al recubrimiento superior. En una realización ejemplar alternativa, el recubrimiento lubricante puede incorporarse directamente en la matriz polimérica.

Si se utiliza un stent autoexpandible, el recubrimiento lubricante puede fijarse a la superficie interna de la vaina de restricción. La figura 22 ilustra una vista en sección transversal parcial del stent autoexpandible 200 dentro de la luz de una vaina 14 del aparato de administración. Como se ilustra, un recubrimiento lubricante 600 se fija a las superficies internas de la vaina 14. En consecuencia, tras el despliegue del stent 200, el recubrimiento lubricante 600 preferentemente minimiza o elimina sustancialmente la adhesión entre la vaina 14 y el stent 200 recubierto con fármaco, agente o compuesto.

En un enfoque alternativo, se pueden aplicar procedimientos de reticulación físicos y/o químicos para mejorar la resistencia de la unión entre el recubrimiento polimérico que contiene los fármacos, agentes o compuestos y la superficie del dispositivo médico o entre el recubrimiento polimérico que contiene los fármacos, agentes o compuestos y una imprimación. Como alternativa, otras imprimaciones aplicadas por procedimientos de recubrimiento tradicionales, tales como recubrimiento por inmersión, pulverización o rotación, o por polimerización por RF-plasma también pueden usarse para mejorar la resistencia de la unión. Por ejemplo, como se muestra en la figura 23, la

resistencia de la unión puede mejorarse depositando primero una capa de imprimación 700, tal como parileno-C polimerizado con vapor, sobre la superficie del dispositivo, y colocando después una capa secundaria 702 que comprende un polímero que es similar en composición química al uno o más de los polímeros que forman la matriz 704 que contiene el fármaco, por ejemplo, acetato de polietileno-co-vinilo o metacrilato de polibutilo, pero se ha modificado para que contenga restos de reticulación. Esta capa secundaria 702 se reticula después a la imprimación después de la exposición a la luz ultravioleta. Cabe señalar que cualquier persona familiarizada con la técnica reconocería que se podría lograr un resultado similar utilizando agentes de reticulación que se activan por calor con o sin la presencia de un agente activador. La matriz que contiene el fármaco 704 se coloca después en capas sobre la capa secundaria 702 usando un disolvente que hincha, en parte o totalmente, la capa secundaria 702. Esto promueve el arrastre de cadenas poliméricas desde la matriz hacia la capa secundaria 702 y, a la inversa, desde la capa secundaria 702 hacia la matriz 704 que contiene el fármaco. Tras la eliminación del disolvente de las capas recubiertas, se forma una red de interpenetración o interbloqueo de las cadenas de polímero entre las capas, aumentando así la fuerza de adhesión entre ellas. Se usa una capa final 706 como se describió anteriormente.

Una dificultad relacionada ocurre en dispositivos médicos tales como stents. En el estado fruncido de los stents recubiertos con fármaco, algunos puntales entran en contacto entre sí y cuando el stent se expande, el movimiento hace que el recubrimiento polimérico que comprende los fármacos, agentes o compuestos se adhiera y se estire. Esta acción puede hacer potencialmente que el recubrimiento se separe del stent en ciertas áreas. Se cree que el mecanismo predominante de la autoadhesión del recubrimiento se debe a fuerzas mecánicas. Cuando el polímero entra en contacto consigo mismo, sus cadenas pueden enredarse y causar la unión mecánica, similar a Velcro®. Ciertos polímeros no se unen entre sí, por ejemplo, fluoropolímeros. Para otros polímeros, sin embargo, se pueden utilizar polvos. En otras palabras, se puede aplicar un polvo al uno o más polímeros que incorporan los fármacos, agentes u otros compuestos en las superficies del dispositivo médico para reducir la unión mecánica. Se puede utilizar cualquier material biocompatible adecuado que no interfiera con los fármacos, agentes, compuestos o materiales utilizados para inmovilizar los fármacos, agentes o compuestos en el dispositivo médico. Por ejemplo, un espolvoreo con un polvo soluble en agua puede reducir la pegajosidad de la superficie de los recubrimientos y esto evitará que el polímero se adhiera a sí mismo, reduciendo así el potencial de delaminación. El polvo debe ser soluble en agua para que no presente un riesgo de embolia. El polvo puede comprender un antioxidante, tal como la vitamina C, o puede comprender un anticoagulante, tal como la aspirina o la heparina. Una ventaja de utilizar un antioxidante puede ser el hecho de que el antioxidante puede conservar los otros fármacos, agentes o compuestos durante períodos de tiempo más largos.

Es importante tener en cuenta que los polímeros cristalinos generalmente no son adhesivos ni pegajosos. En consecuencia, si se utilizan polímeros cristalinos en lugar de polímeros amorfos, entonces pueden no ser necesarios materiales adicionales. También es importante tener en cuenta que los recubrimientos poliméricos sin fármacos, agentes y/o compuestos pueden mejorar las características de funcionamiento del dispositivo médico. Por ejemplo, las propiedades mecánicas del dispositivo médico pueden mejorarse mediante un recubrimiento polimérico, con o sin fármacos, agentes y/o compuestos. Un stent recubierto puede tener una flexibilidad mejorada y una mayor durabilidad. Además, el recubrimiento polimérico puede reducir o eliminar sustancialmente la corrosión galvánica entre los diferentes metales que componen el dispositivo médico. Lo mismo es válido para los dispositivos de anastomosis.

Como se indicó anteriormente, para un stent autoexpandible, la retracción de la vaina de restricción puede hacer que los fármacos, agentes o compuestos se salgan del stent. En consecuencia, en una realización ejemplar alternativa, el dispositivo de administración de stent puede modificarse para reducir el potencial de que el recubrimiento se salga. Esto es especialmente importante para stents largos, por ejemplo, stents recubiertos con rapamicina largos. Además, también existe el potencial de dañar el stent en sí mismo cuando la vaina de administración se retrae durante el despliegue del stent. En consecuencia, el dispositivo de administración de stent puede modificarse para reducir sustancialmente las fuerzas que actúan sobre ciertas áreas del stent distribuyendo las fuerzas a más áreas del stent. El stent y el sistema de administración de stent descritos en el presente documento tienen la intención de ser de naturaleza meramente ilustrativa y los expertos en la materia reconocerán que los diseños desvelados pueden incorporarse en cualquier número de stents y sistemas de administración de stent.

Las figuras 35 y 36 ilustran un ejemplo de aparato de administración de stent autoexpandible 5010. El aparato 5010 comprende tubos coaxiales internos y externos. El tubo interno se llama cuerpo cilíndrico 5012 y el tubo externo se llama vaina 5014. Un stent autoexpandible 7000 está ubicado dentro de la vaina 5014, en el que el stent 7000 establece contacto por fricción con la vaina 5014 y el cuerpo cilíndrico 5012 está dispuesto coaxialmente dentro de una luz del stent 7000.

El cuerpo cilíndrico 5012 tiene extremos proximales y distales 5016 y 5018 respectivamente. El extremo proximal 5016 del cuerpo cilíndrico 5012 tiene un conector 5020 de alambre guía Luer unido al mismo. Como se ve mejor en la figura 44, el extremo proximal 5016 del cuerpo cilíndrico 5012 es preferentemente un hipotubo de acero inoxidable rectificado. En una realización ejemplar, el hipotubo es de acero inoxidable y tiene un diámetro externo de 1,07 mm (0,042 pulgadas) en su extremo proximal y después se estrecha a un diámetro externo de 0,91 mm (0,036 pulgadas) en su extremo distal. El diámetro interior del hipotubo es de 0,81 mm (0,032 pulgadas) en toda su longitud. El diámetro exterior ahusado se utiliza para cambiar gradualmente la rigidez del hipotubo a lo largo de su longitud. Este cambio en la rigidez del hipotubo permite un extremo proximal más rígido o un extremo del mango que se necesita durante el despliegue del stent. Si el extremo proximal no es lo suficientemente rígido, la sección del hipotubo que se extiende

más allá de la válvula Tuohy Borst descrita a continuación podría doblarse a medida que se transmiten las fuerzas de despliegue. El extremo distal del hipotubo es más flexible, lo que permite una mejor capacidad de seguimiento en los vasos tortuosos. El extremo distal del hipotubo también debe ser flexible para minimizar la transición entre el hipotubo y la sección de espiral que se describe a continuación.

5 Como se describirá con mayor detalle a continuación, el cuerpo cilíndrico 5012 tiene una porción de cuerpo 5022, en la que al menos una sección del mismo está hecha de un miembro flexible en espiral 5024, que se parece mucho a un resorte helicoidal comprimido o cerrado. El cuerpo cilíndrico 5012 también incluye una porción distal 5026, distal a la porción de cuerpo 5022, que está hecha preferentemente de una coextrusión de polietileno de alta densidad y Nylon@. Las dos porciones 5022 y 5026 están unidas entre sí por cualquier número de medios conocidos por los expertos en la materia, que incluyen fusión por calor, unión adhesiva, unión química o unión mecánica.

10 Como se ve mejor en la figura 37, la porción distal 5026 del cuerpo cilíndrico 5012 tiene una punta distal 5028 unida a ella. La punta distal 5028 puede estar hecha de cualquier número de materiales adecuados conocidos en la técnica, incluyendo poliamida, poliuretano, politetrafluoroetileno y polietileno, incluida la construcción de capas múltiples o de una sola capa. La punta distal 5028 tiene un extremo proximal 5030 cuyo diámetro es sustancialmente el mismo que el diámetro exterior de la vaina 5014 que está inmediatamente adyacente a la misma. La punta distal 5028 se estrecha a un diámetro menor desde su extremo proximal 5030 hasta su extremo distal 5032, en la que el extremo distal 5032 de la punta distal 5028 tiene un diámetro menor que el diámetro interno de la vaina 5014.

15 El aparato 5010 de administración de stent se desliza sobre un alambre guía 8000 (mostrado en la figura 35) durante la navegación al sitio de despliegue del stent. Como se usa en el presente documento, el alambre guía también puede referirse a dispositivos de guía similares que tienen un aparato de protección distal incorporado en el presente documento. Un dispositivo de protección distal preferido se desvela en la solicitud PCT publicada 98/33443, que tiene una fecha de presentación internacional del 3 de febrero de 1998. Como se discutió anteriormente, si la punta distal 5028 es demasiado rígida, dominará la trayectoria del alambre guía y empujará el alambre guía 8000 contra la pared de la luz y, en algunos entornos muy tortuosos, el aparato 5010 de administración de stent podría causar prolapso del alambre. La sobrecarga del alambre y el empuje del aparato contra la pared de la luz pueden evitar que el dispositivo alcance el área diana porque el alambre guía ya no dirigirá el dispositivo. Asimismo, a medida que el aparato avanza y es empujado contra la pared de la luz, los restos de la lesión pueden desprenderse y viajar corriente arriba, causando complicaciones en las luces de los vasos distales. La punta distal 5028 está diseñada con un borde de ataque extremadamente flexible y una transición gradual a una porción menos flexible. La punta distal 5028 puede ser hueca y puede estar hecha de cualquier cantidad de materiales adecuados, incluido 40D Nylon@. Su flexibilidad se puede cambiar aumentando gradualmente el grosor de su diámetro de sección transversal, por lo que el diámetro es más delgado en su extremo distal y más grueso en su extremo proximal. Es decir, el diámetro de la sección transversal y el grosor de la pared de la punta distal 5028 aumentan a medida que se mueve en la dirección proximal. Esto le da al extremo distal 5032 de la punta distal 5028 la capacidad de ser dirigido por el alambre guía antes de que el diámetro mayor y el grosor de pared más grueso, porción menos flexible, de la punta distal 5028 que domine el alambre guía. La dominación del alambre, como se indicó anteriormente, es cuando el aparato, debido a su rigidez, dicta la dirección del dispositivo en lugar de seguir el alambre.

20 La luz 5034 del alambre guía tiene un diámetro que coincide con el del alambre guía del tamaño recomendado para que haya un ligero acoplamiento por fricción entre el alambre guía 8000 y la luz 5034 del alambre guía de la punta distal 5028. La punta distal 5028 tiene una sección redondeada 5036 entre su porción distal 5032 y su porción proximal 5030. Esto ayuda a evitar que la vaina 5014 se deslice distalmente sobre la punta distal 5028, y exponiendo así los bordes cuadrados de la vaina 5014 al vaso, lo que podría causar daños al mismo. Esto mejora la "capacidad de ser empujado" del dispositivo. A medida que la punta distal 5028 encuentra resistencia, no permite que la vaina 5014 se deslice sobre ella, exponiendo así el borde de corte cuadrado de la vaina 5014. En cambio, la vaina 5014 contacta con la sección redondeada 5036 de la punta distal 5028 y, por lo tanto, transmite las fuerzas aplicadas a la punta distal 5028. La punta distal 5028 también tiene una sección ahusada proximal 5038 que ayuda a guiar la punta distal 5028 a través del stent desplegado 7000 sin proporcionar un borde afilado que pueda agarrar o colgar en un extremo del puntal del stent u otra irregularidad en el diámetro interno de la luz.

25 Unido a la porción distal 5026 del cuerpo cilíndrico 5012 hay un tope 5040, que está próximo a la punta distal 5028 y al stent 7000. El tope 5040 puede estar hecho de cualquier número de materiales adecuados conocidos en la técnica, incluido el acero inoxidable, y aún más preferentemente está hecho de un material altamente radiopaco tal como platino, oro, tántalo o polímero relleno radiopaco. El tope 5040 puede estar unido al cuerpo cilíndrico 5012 por cualquier medio adecuado, incluyendo unión mecánica o adhesiva, o por cualquier otro medio conocido por los expertos en la materia. Preferentemente, el diámetro del tope 5040 es lo suficientemente grande como para establecer suficiente contacto con el stent cargado 7000 sin establecer contacto por fricción con la vaina 5014. Como se explicará posteriormente, el tope 5040 ayuda a "empujar" el stent 7000 o mantener su posición relativa durante el despliegue, evitando que el stent 7000 migre proximalmente dentro de la vaina 5014 durante la retracción de la vaina 5014 para el despliegue del stent. El tope radiopaco 5040 también ayuda a colocar el stent 7000 dentro del área de la lesión diana durante el despliegue dentro de un vaso, como se describe a continuación.

30 Un lecho 5042 de stent se define como la porción del cuerpo cilíndrico 5012 entre la punta distal 5028 y el tope 5040 (figura 36). El lecho 5042 de stent y el stent 7000 son coaxiales, de modo que la porción distal 5026 del cuerpo cilíndrico

5012 que comprende el lecho 5042 de stent está situada dentro de la luz del stent 7000. El lecho 5042 de stent establece un contacto mínimo con el stent 7000 debido al espacio que existe entre el cuerpo cilíndrico 5012 y la vaina 5014. A medida que el stent 7000 se somete a temperaturas en la transformación de fase de austenita, intenta recuperarse a su forma programada moviéndose hacia afuera en una dirección radial dentro de la vaina 5014. La vaina 5014 restringe el stent 7000 como se explicará en detalle posteriormente. Distal al extremo distal del stent cargado 7000 unido al cuerpo cilíndrico 5012 hay un marcador radiopaco 5044 que puede estar hecho de platino, platino recubierto de iridio, oro, tántalo, acero inoxidable, polímero relleno radiopaco o cualquier otro material adecuado conocido en la técnica.

Como se ve en las figuras 36, 37 y 44, la porción de cuerpo 5022 del cuerpo cilíndrico 5012 está hecha de un miembro flexible en espiral 5024, similar a una espiral cerrada o un resorte comprimido. Durante el despliegue del stent 7000, la transmisión de fuerzas de compresión desde el tope 5040 hasta el conector 5020 de alambre guía Luer es un factor importante en la precisión del despliegue. Un cuerpo cilíndrico 5012 más compresivo da como resultado un despliegue menos preciso porque la compresión del cuerpo cilíndrico 5012 no se tiene en cuenta al visualizar el stent 7000 en imágenes fluoroscópicas. Sin embargo, un eje menos compresivo 5012 generalmente significa menos flexibilidad, lo que reduciría la capacidad del aparato 5010 para navegar a través de vasos tortuosos. Un conjunto en espiral permite flexibilidad y resistencia a la compresión. Cuando el aparato 5010 se hace navegar a través de las arterias, el cuerpo cilíndrico 5012 no está en compresión y, por lo tanto, el miembro en espiral 5024 es libre de doblarse con la trayectoria de administración. A medida que se despliega el stent 7000, se aplica tensión a la vaina 5014 a medida que la vaina 5014 se retrae sobre el stent encapsulado 7000. Debido a que el stent 7000 se expande automáticamente, está en contacto con la vaina 5014 y las fuerzas se transfieren a lo largo del stent 7000 y al tope 5040 del cuerpo cilíndrico 5012. Esto da como resultado que el cuerpo cilíndrico 5012 esté bajo fuerzas de compresión. Cuando esto sucede, el miembro flexible en espiral 5024, sin espacios entre los miembros de la espiral, transfiere la fuerza de compresión de una espiral a la siguiente.

El miembro flexible en espiral 5024 incluye además una cubierta 5046 que se ajusta sobre el miembro flexible en espiral 5024 para ayudar a resistir el pandeo del miembro en espiral 5024 en ambos modos de flexión y compresión. La cubierta 5046 es un tubo de polímero extruido y es preferentemente un material blando que puede alargarse ligeramente para acomodar la flexión del miembro flexible en espiral 5024, pero no permite que las espirales se superpongan entre sí. La cubierta 5046 puede estar hecha de cualquier cantidad de materiales adecuados, incluyendo coextrusiones de Nylon@ y polietileno de alta densidad, poliuretano, poliamida, politetrafluoroetileno, etc. La extrusión también está unida al tope 5040. El miembro flexible en espiral 5024 puede estar hecho de cualquier número de materiales conocidos en la técnica, incluyendo acero inoxidable, nitinol y polímeros rígidos. En una realización ejemplar, el miembro flexible en espiral 5024 está hecho de un alambre de cinta de acero inoxidable de 0,076 mm (0,003 pulgadas) de grosor por 0,25 mm (0,010 pulgadas) de ancho. El alambre puede ser redondo, o más preferentemente plano para reducir el perfil del miembro flexible en espiral 5024.

La vaina 5014 es preferentemente un catéter polimérico y tiene un extremo proximal 5048 que termina en un conector 5050 de vaina (figura 35). La vaina 5014 también tiene un extremo distal 5052 que termina en el extremo proximal 5030 de la punta distal 5028 del cuerpo cilíndrico 5012, cuando el stent 7000 está en una posición no desplegada, como se muestra en la figura 36. El extremo distal 5052 de la vaina 5014 incluye una banda marcadora radiopaca 5054 dispuesta a lo largo de su superficie exterior (figura 35). Como se explicará a continuación, el stent 7000 se despliega completamente cuando la banda marcadora 5054 está próxima al tope radiopaco 5040, lo que indica al médico que ahora es seguro retirar el aparato de administración 5010 del cuerpo.

Como se detalla en la figura 36, el extremo distal 5052 de la vaina 5014 incluye una sección ampliada 5056. La sección ampliada 5056 tiene diámetros interior y exterior más grandes que los diámetros interior y exterior de la vaina 5014 proximal a la sección ampliada 5056. La sección ampliada 5056 alberga el stent precargado 7000, el tope 5040 y el lecho 5042 de stent. La vaina externa 5014 se estrecha proximalmente en el extremo proximal de la sección ampliada 5056 a un diámetro de tamaño más pequeño. Este diseño se expone más completamente en la solicitud de Estados Unidos pendiente de tramitación No. 09/243.750 presentada el 3 de febrero de 1999. Una ventaja particular de la reducción en el tamaño del diámetro exterior de la vaina 5014 proximal a la sección ampliada 5056 es un aumento en el espacio libre entre el aparato de administración 5010 y el catéter o vaina guía a través del cual se coloca el aparato de administración 5010. Usando fluoroscopia, el médico verá una imagen del sitio diana dentro del vaso, antes y después del despliegue del stent, inyectando una solución radiopaca a través del catéter o vaina guía con el aparato de administración 5010 colocado dentro del catéter guía. Debido a que la holgura entre la vaina 5014 y el catéter guía aumenta al disminuir o reducir el diámetro externo de la vaina 5014 proximal a la sección ampliada 5056, se pueden lograr velocidades de inyección más altas, lo que da como resultado mejores imágenes del sitio diana para el médico. El estrechamiento de la vaina 5014 proporciona velocidades de inyección más altas de fluido radiopaco, tanto antes como después del despliegue del stent.

Un problema planteado con los sistemas de administración de stent autoexpandibles anteriores es el de que el stent se incrusta dentro de la vaina en la que está dispuesto. Con referencia a la figura 45, se ilustra una construcción de vaina que puede utilizarse eficazmente para evitar sustancialmente que el stent se incruste en la vaina, así como proporcionar otros beneficios como se describe en detalle a continuación. Como se ilustra, la vaina 5014 comprende una estructura compuesta de al menos dos capas y preferentemente tres capas. La capa externa 5060 puede formarse a partir de cualquier material biocompatible adecuado. Preferentemente, la capa externa 5060 está formada de un

material lubricante para facilitar la inserción y extracción de la vaina 5014. En una realización preferida, la capa externa 5060 comprende un material polimérico tal como Nylon®. La capa interna 5062 también se puede formar a partir de cualquier material biocompatible adecuado. Por ejemplo, la capa interna 5062 puede formarse a partir de cualquier número de polímeros que incluyen polietileno, poliamida o politetrafluoroetileno. En una realización preferida, la capa interna 5062 comprende politetrafluoroetileno. El politetrafluoroetileno también es un material lubricante que facilita la administración del stent, evitando así daños al stent 7000. La capa interna 5062 también puede recubrirse con otro material para aumentar la lubricidad de la misma para facilitar el despliegue del stent. Se puede utilizar cualquier cantidad de materiales biocompatibles adecuados. En una realización ejemplar, se pueden utilizar recubrimientos a base de silicona. Esencialmente, se puede inyectar una solución del recubrimiento a base de silicona a través del aparato y dejar curar a temperatura ambiente. La cantidad de recubrimiento a base de silicona utilizada debe minimizarse para evitar la transferencia del recubrimiento al stent 7000. Intercalada entre las capas externa e interna 5060 y 5062, respectivamente, se encuentra una capa de refuerzo de alambre 5064. La capa de refuerzo de alambre 5064 puede adoptar cualquier número de configuraciones. En la realización ejemplar, la capa de refuerzo de alambre 5064 comprende un patrón de tejido o trenzado simple por debajo y por encima. El alambre usado para formar la capa de refuerzo de alambre 5064 puede comprender cualquier material adecuado y cualquier forma de sección transversal adecuada. En la realización ejemplar ilustrada, el alambre que forma la capa de refuerzo de alambre 5064 comprende acero inoxidable y tiene una sección transversal sustancialmente circular. Para funcionar para su fin previsto, como se describe en detalle a continuación, el alambre tiene un diámetro de 0,51 mm (0,002 pulgadas).

Las tres capas 5060, 5062 y 5064 que comprenden la vaina 5014 mejoran colectivamente el despliegue del stent. La capa externa 5060 facilita la inserción y extracción de todo el aparato 5010. La capa interna 5062 y la capa de refuerzo de alambre 5064 funcionan para evitar que el stent 7000 se incruste en la vaina 5014. Los stents autoexpandibles tales como el stent 7000 de la presente invención tienden a expandirse a su diámetro programado a una temperatura dada. A medida que el stent intenta experimentar expansión, ejerce una fuerza dirigida radialmente hacia afuera y puede incrustarse en la vaina 5014 evitando que se expanda. En consecuencia, la capa de refuerzo de alambre 5064 proporciona resistencia radial o tangencial a la capa interna 5062 creando así suficiente resistencia a la fuerza radial dirigida hacia afuera del stent 7000 dentro de la vaina 5014. La capa interna 5062, también como se discutió anteriormente, proporciona una superficie de coeficiente de fricción más bajo para reducir las fuerzas requeridas para desplegar el stent 7000 (normalmente en el intervalo de aproximadamente cinco a ocho libras). La capa de refuerzo de alambre 5064 también proporciona resistencia a la tracción a la vaina 5014. En otras palabras, la capa de refuerzo de alambre 5064 proporciona a la vaina 5014 una mejor capacidad de empuje, es decir, la capacidad de transmitir una fuerza aplicada por el médico en una ubicación proximal en la vaina 5014 a la punta distal 5028, que ayuda a la navegación a través de lesiones estenóticas estrechas dentro de la vasculatura. La capa de refuerzo de alambre 5064 también proporciona a la vaina 5014 una mejor resistencia al alargamiento y al estrangulamiento como resultado de la carga de tracción durante la retracción de la vaina para el despliegue del stent.

La vaina 5014 puede comprender las tres capas a lo largo de toda su longitud o solo en ciertas secciones, por ejemplo, a lo largo de la longitud del stent 7000. En una realización preferida, la vaina 5014 comprende las tres capas a lo largo de toda su longitud.

Los sistemas de administración de stent autoexpandibles de la técnica anterior no utilizaban capas de refuerzo de alambre. Debido a que el tamaño de los stents autoexpandibles típicos es relativamente grande, en comparación con los stents coronarios expandibles con globo, el diámetro o perfil de los dispositivos de administración también tenía que ser grande. Sin embargo, siempre es ventajoso tener sistemas de administración lo más pequeños posible. Esto es deseable para que los dispositivos puedan alcanzar vasos más pequeños y para que se cause menos trauma al paciente. Sin embargo, como se indicó anteriormente, las ventajas de una capa de refuerzo delgada en un aparato de administración de stent supera las desventajas de un perfil ligeramente aumentado.

Para minimizar el impacto de la capa de refuerzo de alambre sobre el perfil del aparato 5010, la configuración de la capa de refuerzo de alambre 5064 puede modificarse. Por ejemplo, esto se puede lograr de varias maneras, incluyendo cambiar el paso de la trenza, cambiar la forma del alambre, cambiar el diámetro del alambre y/o cambiar el número de alambres utilizados. En una realización preferida, el alambre utilizado para formar la capa de refuerzo de alambre comprende una sección transversal sustancialmente rectangular como se ilustra en la figura 46. Al utilizar un alambre de sección transversal sustancialmente rectangular, las características de resistencia de la capa de refuerzo 5064 pueden mantenerse con una reducción significativa en el perfil del aparato de administración. En esta realización preferida, el alambre de sección transversal rectangular tiene una anchura de 0,076 mm (0,003 pulgadas) y una altura de 0,025 mm (0,001 pulgadas). En consecuencia, trenzar el alambre de manera similar a la figura 45, da como resultado una disminución del cincuenta por ciento en el grosor de la capa de refuerzo de alambre 5064 mientras se mantienen las mismas características beneficiosas que el alambre redondo de 0,002. El alambre plano puede comprender cualquier material adecuado, y preferentemente comprende acero inoxidable.

En otra realización ejemplar alternativa, la vaina del sistema de administración puede comprender una capa interna o recubrimiento en su superficie interna que evita sustancialmente que el stent se incruste en la misma mientras aumenta la lubricidad del mismo. Esta capa interna o recubrimiento puede utilizarse con las vainas ilustradas en las figuras 45 y 46 o como un medio alternativo para disminuir las fuerzas de despliegue del stent. Dada la delgadez del recubrimiento, como se describe con más detalle a continuación, el perfil general del sistema de administración se verá mínimamente afectado en todo caso. Además de aumentar la resistencia de la vaina y hacerla más lubricante, el

recubrimiento es extremadamente biocompatible, lo cual es importante ya que establece contacto con la sangre, aunque sea al menos temporalmente.

5 Esencialmente, Esencialmente, en la realización ejemplar, se aplica o se fija un recubrimiento duro y lubricante a la superficie interna de la vaina del sistema de administración autoexpandible. El recubrimiento proporciona una serie de ventajas respecto a los sistemas de administración de stent autoexpandibles utilizados actualmente. Por ejemplo, el recubrimiento proporciona una superficie dura contra la cual el stent ejerce una fuerza dirigida radialmente hacia afuera. Como se describió anteriormente, los stents autoexpandibles tienen una fuerza constante de expansión hacia afuera cuando se cargan en el sistema de administración. Esta fuerza dirigida radialmente hacia afuera constante y relativamente alta puede forzar a los materiales poliméricos que comprenden la vaina del sistema de administración a deslizarse y permitir que el stent se incruste en la superficie del polímero. A medida que las plataformas de stent se desarrollen con stents de mayor diámetro y, posteriormente, mayores fuerzas dirigidas radialmente hacia afuera, la aparición de este fenómeno aumentará. En consecuencia, la incrustación aumenta la fuerza requerida para desplegar el stent porque causa resistencia mecánica al movimiento del stent dentro del sistema de administración, evitando así un despliegue preciso y causando daños potenciales al stent. Además, el recubrimiento es lubricante, es decir, tiene un bajo coeficiente de fricción. Un recubrimiento lubricante, como se indicó anteriormente, funciona para reducir aún más la fuerza requerida para desplegar el stent, aumentando así la facilidad con la cual los stents son administrados y desplegados por los médicos. Esto es especialmente importante con respecto a los nuevos diseños de stent de mayor diámetro y/o diseños de stent recubiertos con fármaco/polímero que tienen fuerzas radiales incrementadas, perfil aumentado o diámetro total aumentado. Un recubrimiento lubricante es particularmente ventajoso con respecto a los stents recubiertos con fármaco/polímero. En consecuencia, el recubrimiento funciona para evitar que el stent se incruste en la vaina del sistema de administración antes del despliegue y reducir la fricción entre la vaina y el stent, lo que reducirá las fuerzas de despliegue.

25 Diversos fármacos, agentes o compuestos pueden administrarse localmente a través de dispositivos médicos tales como stents. Por ejemplo, rapamicina y/o heparina pueden administrarse mediante un stent para reducir la reestenosis, la inflamación y la coagulación. Se conocen diversas técnicas para inmovilizar los fármacos, agentes o compuestos sobre el stent; sin embargo, mantener los fármacos, agentes o compuestos en el stent durante la administración y la colocación es crítico para el éxito del procedimiento o tratamiento. Por ejemplo, la eliminación del fármaco, agente o compuesto durante la administración del stent puede potencialmente causar el fallo del dispositivo. Para un stent autoexpandible, la retracción de la vaina de restricción puede hacer que los fármacos, agentes o compuestos se salgan del stent. Por lo tanto, la prevención de este problema potencial es importante para tener dispositivos médicos terapéuticos exitosos, tales como stents.

35 La figura 47 ilustra una vista en sección transversal parcial del eje y la vaina modificada del sistema de administración de stent según una realización ejemplar de la presente invención. Como se muestra, un recubrimiento o capa de material 5070 está fijado o unido de otra manera a la circunferencia interna de la vaina 5014. Como se indicó anteriormente, el recubrimiento o capa de material 5070 comprende una sustancia dura y lubricante. En una realización preferida, el recubrimiento 5070 comprende carbono pirolítico. El carbono pirolítico es una sustancia bien conocida que se utiliza en una amplia variedad de prótesis médicas implantables y se utiliza con mayor frecuencia en válvulas cardíacas, ya que combina alta resistencia con excelente compatibilidad con tejidos y sangre.

40 La utilidad del carbono pirolítico en el área de dispositivos médicos implantables es el resultado de su combinación única de características físicas y químicas, que incluyen inercia química, isotrofia, bajo peso, compacidad y elasticidad. El carbono pirolítico pertenece a una familia específica de carbonos turbostráticos que son similares a la estructura del grafito. En el grafito, los átomos de carbono están unidos covalentemente en matrices hexagonales planas que están apiladas en capas con enlaces entre capas relativamente débiles. En los carbonos turbostráticos, la secuencia de apilamiento es desordenada y pueden existir distorsiones dentro de cada una de las capas. Estas distorsiones estructurales en las capas son responsables de la ductilidad y durabilidad superiores del carbono pirolítico. Esencialmente, la microestructura del carbono pirolítico hace que el material sea duradero, fuerte y resistente al desgaste. Además, el carbono pirolítico es altamente tromborresistente y tiene una biocompatibilidad celular inherente con la sangre y los tejidos blandos.

50 La capa de carbono pirolítico 5070 puede depositarse a lo largo de toda la vaina 5014 o solo cerca del lecho 5042 de stent, ilustrado en las figuras 36 y 37. En una realización preferida, la capa de carbono pirolítico 5070 se fija a la vaina 5014 en la región del lecho 5042 de stent. La capa de carbono pirolítico 5070 puede depositarse o fijarse a la circunferencia interna utilizando cualquier número de técnicas conocidas que sean compatibles o utilizables con los materiales poliméricos que comprenden la vaina 5014. El grosor de la capa de carbono pirolítico 5070 se selecciona de modo que evite o reduzca sustancialmente la posibilidad de que el stent se incruste en la vaina 5014 sin disminuir la flexibilidad de la vaina 5014 o aumentar el perfil del sistema de administración de stent autoexpandible. Como se describió anteriormente, es importante que la vaina sea flexible y empujable para navegar por trayectorias tortuosas dentro del cuerpo. Además, siempre es deseable reducir el perfil de los dispositivos administrados por vía percutánea.

60 Como se indicó anteriormente, las superficies de carbono pirolítico se reconocen como biocompatibles, especialmente con respecto a las aplicaciones de contacto con la sangre. Esto es, sin embargo, solo un beneficio menor en términos de aplicaciones de administración de stent porque la ubicación de la capa de carbono pirolítico 5070 dentro de la vaina 5014 solo está mínimamente expuesta a la sangre y solo está dentro del cuerpo durante un tiempo suficiente para

liberar un stent.

La capa de carbono pirolítico 5070 se puede fijar a la luz de la vaina de varias maneras como se mencionó anteriormente. En una realización ejemplar, la capa de carbono pirolítico 5070 se puede fijar directamente a la luz de la vaina 5014. En otra realización ejemplar, la capa de carbono pirolítico 5070 puede aplicarse indirectamente a la luz de la vaina 5014 aplicándola primero a una variedad de sustratos, utilizando también cualquier número de técnicas conocidas. Independientemente de si la capa de carbono pirolítico 5070 se deposita directamente sobre la vaina 5014 o primero sobre un sustrato, se puede utilizar cualquier cantidad de técnicas conocidas, por ejemplo, depósito químico de vapor. En el depósito químico de vapor, el material de carbono se deposita a partir de compuestos de hidrocarburos gaseosos sobre sustratos subyacentes adecuados, por ejemplo, materiales de carbono, metales, cerámicas, así como otros materiales, a temperaturas que varían de aproximadamente 1000 K a aproximadamente 2500 K. A estas temperaturas, se puede comprender la necesidad de utilizar posiblemente sustratos. Cualquier sustrato biocompatible, duradero y flexible adecuado puede utilizarse y luego fijarse a la luz de la vaina 5014 utilizando técnicas bien conocidas tales como adhesivos. Como se indicó anteriormente, el perfil y la flexibilidad son características de diseño importantes; en consecuencia, se debe considerar el tipo de material de sustrato elegido y/o su grosor. Es importante tener en cuenta que una amplia gama de microestructuras, por ejemplo, isotrópica, laminar, nucleada al sustrato y un contenido variado de hidrógeno restante pueden ocurrir en los carbonos pirolíticos, dependiendo de las condiciones de depósito, incluida la temperatura, el tipo, la concentración y los caudales del gas fuente y el área de superficie del sustrato subyacente.

Otras técnicas que se pueden utilizar para fijar la capa de carbono pirolítico 5070 directamente sobre la vaina 5014 o sobre un sustrato incluyen el depósito por ablación con láser pulsado, la modificación de plasma por radiofrecuencia, el depósito físico de vapor, así como otras técnicas conocidas. Además del carbono pirolítico, otros materiales que podrían ser beneficiosos para proporcionar propiedades similares incluyen recubrimientos de carbono tipo diamante, superficies similares al vidrio de silano/silicio y recubrimientos cerámicos delgados tales como alúmina, hidroxiapatita y titania.

En una realización ejemplar alternativa, el recubrimiento de carbono pirolítico se puede aplicar con una porosidad finita controlada como se describió brevemente anteriormente. Esta porosidad finita controlada proporciona dos ventajas distintas. En primer lugar, la porosidad puede servir para reducir el área de superficie de contacto si el stent con el recubrimiento de carbono pirolítico 5070, reduciendo así la fricción entre el stent y la luz interna de la vaina 5014. En segundo lugar, los materiales lubricantes tales como aceites, ceras y polvos biocompatibles podrían infundirse o impregnarse dentro de la superficie porosa del recubrimiento, proporcionando así un depósito de material lubricante que reduce aún más el coeficiente de fricción.

Las figuras 35 y 36 muestran que el stent 7000 está en su posición completamente no desplegada. Esta es la posición en la que se encuentra el stent cuando el aparato 5010 se inserta en la vasculatura y su extremo distal se navega a un sitio diana. El stent 7000 está dispuesto alrededor del lecho 5042 de stent y en el extremo distal 5052 de la vaina 5014. La punta distal 5028 del cuerpo cilíndrico 5012 es distal al extremo distal 5052 de la vaina 5014. El stent 7000 está en un estado comprimido y establece contacto por fricción con la superficie interna de la vaina 5014.

Cuando se están insertando en un paciente, la vaina 5014 y el cuerpo cilíndrico 5012 se bloquean juntos en sus extremos proximales por una válvula Tuohy Borst 5058. Esto evita cualquier movimiento de deslizamiento entre el cuerpo cilíndrico 5012 y la vaina 5014, lo que podría provocar un despliegue prematuro o un despliegue parcial del stent 7000. Cuando el stent 100 alcanza su sitio diana y está listo para el despliegue, la válvula Tuohy Borst 5058 se abre para que la vaina 5014 y el cuerpo cilíndrico 5012 ya no estén bloqueados.

El procedimiento bajo el cual el aparato de administración 5010 despliega el stent 7000 puede describirse mejor haciendo referencia a las figuras 39-43. En la figura 39, el aparato de administración 5010 se ha insertado en un vaso 9000 de modo que el lecho 5042 de stent está en un sitio enfermo diana. Una vez que el médico determina que la banda marcadora radiopaca 5054 y el tope 5040 en el cuerpo cilíndrico 5012 que indican que los extremos del stent 7000 están colocados suficientemente alrededor del sitio enfermo diana, el médico abrirá la válvula Tuohy Borst 5058. El médico entonces agarraría el conector 5020 del alambre guía Luer del cuerpo cilíndrico 5012 para mantener el cuerpo cilíndrico 5012 en una posición fija. Posteriormente, el médico agarraría la válvula Tuohy Borst 5058, unida proximalmente a la vaina 5014, y la deslizaría proximal, con relación al cuerpo cilíndrico 5012 como se muestra en las figuras 40 y 41. El tope 5040 evita que el stent 7000 se deslice hacia atrás con la vaina 5014, de modo que a medida que la vaina 5014 se mueve hacia atrás, el stent 7000 es efectivamente "empujado" fuera del extremo distal 5052 de la vaina 5014, o se mantiene en posición con respecto al sitio diana. El stent 7000 debe desplegarse en dirección distal a proximal para minimizar el potencial de crear émbolos con el vaso enfermo 9000. El despliegue del stent se completa cuando la banda radiopaca 5054 en la vaina 5014 está proximal al tope radiopaco 5040, como se muestra en la figura 42. El aparato 5010 ahora puede retirarse a través del stent 7000 y retirarse del paciente.

Las figuras 36 y 43 muestran una realización preferida de un stent 7000, que se puede usar junto con la presente invención. El stent 7000 se muestra en su estado comprimido no expandido, antes de desplegarse, en la figura 36. El stent 7000 está hecho preferentemente de una aleación superelástica tal como Nitinol. De la manera más preferente, el stent 7000 está hecho de una aleación que comprende de aproximadamente el 50,5 por ciento (como se usa en el presente documento, estos porcentajes se refieren a porcentajes atómicos) de Ni a aproximadamente el 60 por ciento

de Ni, y de la manera más preferente aproximadamente el 55 por ciento de Ni, con el resto de la aleación Ti. Preferentemente, el stent 7000 es tal que es superelástico a la temperatura corporal, y preferentemente tiene un Af en el intervalo de aproximadamente veintiún grados C a aproximadamente treinta y siete grados C. El diseño superelástico del stent hace que se pueda aplastar, lo cual, como se discutió anteriormente, puede usarse como un stent o marco para cualquier número de dispositivos vasculares para diferentes aplicaciones.

El stent 7000 es un miembro tubular que tiene extremos abiertos delanteros y traseros con un eje longitudinal que se extiende entre ellos. El miembro tubular tiene un primer diámetro más pequeño, figura 30, para inserción en un paciente y navegación a través de los vasos, y un segundo diámetro más grande para despliegue en el área diana de un vaso. El miembro tubular está hecho de una pluralidad de aros adyacentes 7002 que se extienden entre los extremos delantero y trasero. Los aros 7002 incluyen una pluralidad de puntales longitudinales 7004 y una pluralidad de bucles 7006 que conectan puntales adyacentes, en los que los puntales adyacentes se conectan en extremos opuestos para formar un patrón de forma sustancialmente S o Z. El stent 7000 incluye además una pluralidad de puentes curvos 7008, que conectan aros adyacentes 7002. Los puentes 7008 conectan puntales adyacentes entre sí en los puntos de conexión de puente a bucle que están desplazados del centro de un bucle.

La geometría descrita anteriormente ayuda a distribuir mejor la tensión en todo el stent, evita el contacto de metal con metal cuando el stent está doblado y minimiza el tamaño de la abertura entre las características, puntales, bucles y puentes. El número y la naturaleza del diseño de los puntales, bucles y puentes son factores importantes al determinar las propiedades de trabajo y las propiedades de vida útil del stent. Preferentemente, cada aro tiene entre veinticuatro y treinta y seis o más puntales. el stent tiene una relación de número de puntales por aro respecto a longitud de puntal (en pulgadas) que es mayor que doscientos. La longitud de un puntal se mide en su estado comprimido paralelo al eje longitudinal del stent.

Al tratar de minimizar la tensión máxima experimentada por las características, el stent utiliza geometrías estructurales que distribuyen la tensión a las áreas del stent que son menos susceptibles a fallos que otras. Por ejemplo, un área vulnerable del stent es el radio interior de los bucles de conexión. Los bucles de conexión sufren la mayor deformación de todas las características del stent. El radio interior del bucle normalmente sería el área con el mayor nivel de tensión en el stent. Esta área también es crítica porque generalmente es el radio más pequeño en el stent. Las concentraciones de tensión generalmente se controlan o minimizan manteniendo los radios más grandes posibles. Del mismo modo, se quiere minimizar las concentraciones de deformación local en el puente y los puntos de conexión de puente a bucle. Una forma de lograr esto es utilizar los radios más grandes posibles mientras se mantienen las anchuras de las características, que son consistentes con las fuerzas aplicadas. Otra consideración es minimizar el área abierta máxima del stent. La utilización eficiente del tubo original del cual se corta el stent aumenta la resistencia del stent y su capacidad para capturar material embólico.

Como se definió anteriormente, los stents recubiertos con combinaciones de polímeros y fármacos, agentes y/o compuestos pueden aumentar potencialmente las fuerzas que actúan sobre el stent durante el despliegue del stent. Este aumento de fuerzas puede a su vez dañar el stent. Por ejemplo, como se describió anteriormente, durante el despliegue, el stent es forzado contra un tope para vencer la fuerza de deslizamiento de la vaina externa hacia atrás. Con un stent más largo, por ejemplo, mayor de 200 mm, las fuerzas ejercidas en el extremo del stent durante la retracción de la vaina pueden ser excesivas y podrían causar daños en el extremo del stent o en otras secciones del stent. En consecuencia, un dispositivo de administración de stent que distribuye las fuerzas sobre un área mayor del stent sería beneficioso.

La figura 48 ilustra un eje modificado 5012 de la sección de administración de stent. En esta realización ejemplar, el cuerpo cilíndrico 5012 comprende una pluralidad de secciones elevadas 5200. Las secciones elevadas 5200 pueden comprender cualquier tamaño y geometría adecuados y pueden formarse de cualquier manera adecuada. Las secciones elevadas 5200 pueden comprender cualquier material adecuado, incluido el material que forma el cuerpo cilíndrico 5012. El número de secciones elevadas 5200 también puede variar. Esencialmente, las secciones elevadas 5200 pueden ocupar los espacios abiertos entre los elementos del stent 7000. Se pueden llenar todos los espacios o se pueden llenar espacios seleccionados. En otras palabras, el patrón y el número de secciones elevadas 5200 se determina preferentemente por el diseño del stent. En la realización ilustrada, las secciones elevadas o protuberancias 5200 están dispuestas de manera que ocupan los espacios formados entre los bucles adyacentes 7006 en los aros adyacentes 7002 y entre los puentes 7008.

Las secciones elevadas 5200 pueden formarse de varias maneras. Por ejemplo, las secciones elevadas 5200 pueden formarse usando un molde de concha de almeja calentado o un enfoque de matriz calentada de tipo plancha para gofres. Cualquiera de los procedimientos permite la producción en masa de bajo coste de ejes internos que comprenden protuberancias.

El tamaño, la forma y el patrón de las secciones elevadas 5200 pueden modificarse para adaptarse a cualquier diseño de stent. La altura de cada una de las secciones elevadas 5200 es preferentemente lo suficientemente grande como para compensar el ligero espacio que existe entre el eje interno 5012 y la vaina externa 5014. La altura, H, de las secciones elevadas o protuberancias 5200 en el cuerpo cilíndrico 5012 debe ser preferentemente, como mínimo, mayor que la diferencia de radio entre el diámetro exterior del cuerpo cilíndrico 5012, $IM(r)$, y el diámetro interior de la vaina 5014, $OM(r)$, menos el grosor de la pared del dispositivo o stent 7000, WT. La ecuación que representa esta

relación está dada por

$$H > (OM(r) - IM(r)) - WT.$$

Por ejemplo, si el cuerpo cilíndrico 5012 tiene un diámetro exterior de 2,0 mm (0,08 pulgadas), la vaina 5014 tiene un diámetro interior de 2,54 mm (0,1 pulgadas), Y el grosor de la pared del stent 7000 es de 0,20 mm (0,008 pulgadas), entonces la altura de las secciones elevadas o protuberancias 5200 es

$$H > \left(\frac{0,100}{2} - \frac{0,080}{2} \right) - 0,008,$$

o

$H > 0,002$ pulgadas (0,05 mm)

Es importante tener en cuenta que la altura de las secciones elevadas 5200 debería ser preferentemente menor que la diferencia entre el radio de la vaina y el radio del eje a menos que las protuberancias 5200 sean compresibles.

Aunque cada sección elevada 5200 es pequeña, el número de secciones elevadas 5200 puede ser grande y cada una de las secciones elevadas 5200 aplica una pequeña cantidad de fuerza a diferentes partes del stent 7002, distribuyendo así la fuerza para desplegar el stent 7000 y evitando daños al stent 7000 particularmente en su extremo proximal. Las secciones elevadas 5200 también protegen el stent 7000 durante la carga del stent 7000 en el sistema de administración. Esencialmente, las mismas fuerzas que actúan sobre el stent 7000 durante el despliegue actúan sobre el stent 7000 durante la carga. La flexibilidad longitudinal del stent requiere que se aplique la menor fuerza posible sobre el stent a medida que se suelta o despliega para garantizar un acortamiento repetible y una colocación precisa. Esencialmente, es preferible que el movimiento longitudinal del stent 7000 se elimine o reduzca sustancialmente durante el despliegue, eliminando o reduciendo sustancialmente la compresión del stent. Sin las secciones elevadas 5200, a medida que se despliega el stent 7000, las fuerzas de compresión comprimirán tanto el sistema de administración como el stent 7000. Esta energía de compresión se liberará en el momento del despliegue, reduciendo las posibilidades de una colocación precisa del stent 7000 y contribuyendo a la posibilidad de "salto" del stent. Con las secciones elevadas 5200, el stent 7000 tiene menos probabilidades de moverse, eliminando o reduciendo de este modo sustancialmente la compresión.

En una realización ejemplar alternativa, una vez que el stent se coloca en el eje del dispositivo de administración, el stent puede calentarse y presurizarse externamente para hacer una impresión similar a un espejo en el eje interno del sistema de administración. La impresión proporciona una superficie tridimensional que permite que el stent mantenga su posición a medida que la vaina se retrae. La impresión tridimensional se puede hacer usando calor solo, presión sola o con un dispositivo separado.

Cualquiera de los dispositivos médicos descritos anteriormente puede utilizarse para la administración local de fármacos, agentes y/o compuestos a otras áreas, no inmediatamente alrededor del propio dispositivo. Para evitar las posibles complicaciones asociadas con la administración sistémica de fármacos, los dispositivos médicos de la presente invención pueden utilizarse para administrar agentes terapéuticos a áreas adyacentes al dispositivo médico. Por ejemplo, un stent recubierto de rapamicina puede administrar la rapamicina a los tejidos que lo rodean, así como a las áreas corriente arriba del stent y corriente abajo del stent. El grado de penetración en el tejido depende de varios factores, incluido el fármaco, agente o compuesto, las concentraciones del fármaco y la velocidad de liberación del agente. Lo mismo es válido para los dispositivos de anastomosis recubiertos.

Las composiciones de fármaco, agente y/o compuesto/portador o vehículo descritas anteriormente pueden formularse de varias maneras. Por ejemplo, pueden formularse utilizando componentes o constituyentes adicionales, que incluyen una variedad de agentes excipientes y/o componentes de vademécum para afectar a la capacidad de fabricación, la integridad del recubrimiento, la capacidad de esterilización, la estabilidad del fármaco y la velocidad de liberación del fármaco. Dentro de las realizaciones ejemplares de la presente invención, se pueden añadir agentes excipientes y/o componentes del vademécum para lograr perfiles de elución de fármacos tanto de liberación rápida como de liberación sostenida. Dichos agentes excipientes pueden incluir sales y/o compuestos inorgánicos tales como ácidos/bases o componentes tamponantes, antioxidantes, tensioactivos, polipéptidos, proteínas, carbohidratos que incluyen sacarosa, glucosa o dextrosa, agentes quelantes tales como EDTA, glutatión u otros excipientes o agentes.

Es importante tener en cuenta que cualquiera de los dispositivos médicos descritos anteriormente puede estar recubierto con recubrimientos que comprenden fármacos, agentes o compuestos o simplemente con recubrimientos que no contienen fármacos, agentes o compuestos. Además, todo el dispositivo médico puede estar recubierto o solo una porción del dispositivo puede estar recubierto. El recubrimiento puede ser uniforme o no uniforme. El recubrimiento puede ser discontinuo.

Como se describió anteriormente, cualquier cantidad de fármacos, agentes y/o compuestos puede ser administrada localmente a través de cualquier cantidad de dispositivos médicos. Por ejemplo, los stents y los dispositivos de anastomosis pueden incorporar recubrimientos que comprenden fármacos, agentes y/o compuestos para tratar diversas patologías y reacciones del cuerpo como se describió en detalle anteriormente. Otros dispositivos que pueden recubrirse o incorporar dosis terapéuticas de fármacos, agentes y/o compuestos incluyen stents cubiertos con injerto,

que se describieron brevemente anteriormente, y dispositivos que utilizan stents cubiertos con injerto, tales como dispositivos para tratar aneurismas aórticos abdominales y otros aneurismas, por ejemplo aneurismas de aorta torácica.

5 Los stents cubiertos con injerto, como su nombre indica, comprenden un stent y un material de injerto unido al mismo. La figura 24 ilustra un ejemplo de stent 800 cubierto con injerto. El stent 800 cubierto con injerto puede comprender cualquier tipo de stent y cualquier tipo de material de injerto como se describe en detalle posteriormente. En la realización ejemplar ilustrada, el stent 802 es un dispositivo autoexpandible. Un stent autoexpandible típico comprende una retícula o red expandible de puntales interconectados. En realizaciones preferidas de la invención, la red está fabricada, por ejemplo, por corte por láser, a partir de un tubo integral de material.

10 El stent puede configurarse con puntales o similares que forman formas geométricas repetitivas. Un experto en la materia reconocerá fácilmente que un stent puede configurarse o adaptarse para incluir ciertas características y/o realizar una o varias funciones, y que pueden usarse diseños alternativos para promover esa característica o función.

15 En la realización ejemplar de la invención ilustrada en la figura 24, la matriz o puntales del stent 802 pueden configurarse en al menos dos aros 804, comprendiendo cada aro 804 una serie de puntales 806 formados en forma de diamante, que tienen aproximadamente nueve diamantes. El stent 802 puede incluir además un anillo en forma de zigzag 808 para conectar aros adyacentes entre sí. Los anillos en forma de zigzag 808 pueden formarse a partir de varios puntales alternos 810, en los que cada anillo tiene cincuenta y cuatro puntales.

20 Una superficie interna o externa del stent 802 puede estar cubierta por un material de injerto o soportarlo. El material de injerto 812 puede estar hecho de cualquier número de materiales conocidos por los expertos en la materia, incluyendo configuraciones tejidas u otras configuraciones de poliéster, Dacron®, Teflon®, poliuretano, poliuretano poroso, silicona, polietileno, tereftalato, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) y mezclas de diversos materiales.

25 El material de injerto 812 puede estar configurado de forma diversa, preferentemente para lograr propiedades mecánicas predeterminadas. Por ejemplo, el material de injerto puede incorporar un único o múltiples patrones de tejido y/o plegado, o puede ser plegado o no plegado. Por ejemplo, el material de injerto puede configurarse en un tejido liso, un tejido satinado, incluir pliegues longitudinales, pliegues interrumpidos, pliegues anulares o helicoidales, pliegues orientados radialmente o combinaciones de los mismos. Como alternativa, el material de injerto puede ser tejido o trenzado. En las realizaciones de la invención en las que el material de injerto está plegado, los pliegues pueden ser continuos o discontinuos. Asimismo, los pliegues pueden estar orientados longitudinalmente, circunferencialmente o combinaciones de los mismos.

30 Como se ilustra en la figura 24, el material de injerto 812 puede incluir una pluralidad de pliegues longitudinales 814 que se extienden a lo largo de su superficie, generalmente paralelos al eje longitudinal del stent 800 cubierto con injerto. Los pliegues 814 permiten que el stent 800 cubierto con injerto se repliegue alrededor de su centro, tal como sería cuando se administra a un paciente. Esto proporciona un sistema de administración de perfil relativamente bajo y proporciona una implementación controlada y consistente a partir del mismo. Se cree que esta configuración minimiza las arrugas y otras irregularidades geométricas. Tras la expansión posterior, el stent 800 cubierto con injerto asume su forma cilíndrica natural, y los pliegues 814 se abren de manera uniforme y simétrica.

35 Además, los pliegues 814 ayudan a facilitar la fabricación del stent cubierto con injerto, ya que indican la dirección paralela al eje longitudinal, lo que permite que el stent se una al injerto a lo largo de estas líneas y, por lo tanto, inhibe la torsión accidental del injerto con respecto al stent después de la unión. La fuerza requerida para empujar el stent 800 cubierto con injerto fuera del sistema de administración también puede reducirse, ya que solo los bordes plegados del injerto hacen contacto por fricción con la superficie interna del sistema de administración. Una ventaja adicional de los pliegues 814 es que la sangre tiende a coagularse generalmente de manera uniforme en los canales de los pliegues 814, lo que desincentiva la formación de coágulos asimétricos o grandes en la superficie del injerto, reduciendo así el riesgo de embolia.

40 Como se muestra en la figura 24, el material de injerto 812 también puede incluir una o más, y preferentemente una pluralidad de, interrupciones de pliegues orientadas radialmente 816. Las interrupciones de pliegues 816 son normalmente sustancialmente circulares y están orientadas perpendicularmente al eje longitudinal. Las interrupciones de pliegues 816 permiten que el injerto y el stent se doblen mejor en puntos selectivos. Este diseño proporciona un material de injerto que tiene buena ondulación y resistencia mejorada a la deformación.

45 Los materiales de injerto anteriores pueden ser trenzados, tricotados o tejidos, y pueden ser tricotados por urdimbre o trama. Si el material está tricotado por urdimbre, se le puede proporcionar un velvetón o una superficie similar a una toalla; que se cree que acelera la formación de coágulos sanguíneos, promoviendo así la integración de un stent cubierto con injerto o componente de stent cubierto con injerto en la estructura celular circundante.

50 Se puede unir un material de injerto a un stent u otro material de injerto mediante cualquier número de estructuras o procedimientos conocidos por los expertos en la materia, incluidos adhesivos, tales como cola de poliuretano; una pluralidad de suturas convencionales de fluoruro de polivinilideno, polipropileno, Dacron® o cualquier otro material adecuado; soldadura ultrasónica; ajuste por apriete mecánico; y grapas.

El stent 802 y/o el material de injerto 812 pueden recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos descritos anteriormente. En una realización ejemplar, la rapamicina se puede fijar a al menos una porción del material de injerto 812 utilizando cualquiera de los materiales y procedimientos descritos anteriormente. En otra realización ejemplar, la rapamicina se puede fijar al menos a una porción del material de injerto 812 y la heparina u otros antitrombóticos se pueden fijar al menos a una porción del stent 802. Con esta configuración, el material de injerto 812 recubierto con rapamicina puede utilizarse para minimizar o eliminar sustancialmente la hiperproliferación de células de músculo liso y el stent recubierto con heparina puede reducir sustancialmente la posibilidad de trombosis.

El o los polímeros particulares utilizados dependen del material particular sobre el que se fijan. Además, el fármaco, agente y/o compuesto particular también puede afectar a la selección del o los polímeros. Como se definió anteriormente, la rapamicina se puede fijar al menos a una porción del material de injerto 812 utilizando el o los polímeros y los procedimientos descritos anteriormente. En otra realización ejemplar alternativa, la rapamicina o cualquier otro fármaco, agente y/o compuesto pueden impregnarse directamente en el material de injerto 812 utilizando cualquier número de técnicas conocidas.

En otra realización ejemplar alternativa más, el stent cubierto con injerto puede formarse a partir de dos stents con el material de injerto intercalado entre ellos. La figura 25 es una ilustración simple de un stent cubierto con injerto 900 formado a partir de un stent interno 902, un stent externo 904 y material de injerto 906 intercalado entre ellos. Los stents 902, 904 y el material de injerto 906 pueden formarse a partir de los mismos materiales descritos anteriormente. Como antes, el stent interno 902 puede recubrirse con un antitrombótico o anticoagulante tal como la heparina, mientras que el stent externo 904 puede recubrirse con un antiproliferativo tal como la rapamicina. Como alternativa, el material de injerto 906 puede recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos descritos anteriormente, así como combinaciones de los mismos, o los tres elementos pueden recubrirse con el mismo o diferentes fármacos, agentes y/o compuestos.

En otra realización ejemplar alternativa más, el diseño de stent cubierto con injerto puede modificarse para incluir un manguito de injerto. Como se ilustra en la figura 26, el material de injerto 906 se puede plegar alrededor del stent externo 904 para formar los manguitos 908. En esta realización ejemplar, los manguitos 908 pueden cargarse con diversos fármacos, agentes y/o compuestos, que incluyen rapamicina y heparina. Los fármacos, agentes y/o compuestos pueden fijarse a los manguitos 908 utilizando los procedimientos y materiales descritos anteriormente o por otros medios. Por ejemplo, los fármacos, agentes y/o compuestos pueden quedar atrapados en los manguitos 908 con el material de injerto 906 actuando como la barrera de difusión a través de la cual se eluye el fármaco, agente y/o compuesto. El material particular seleccionado, así como sus características físicas determinarían la velocidad de elución. Como alternativa, el material de injerto 906 que forma los manguitos 908 puede recubrirse con uno o más polímeros para controlar la velocidad de elución como se describió anteriormente.

Los stents cubiertos con injerto pueden utilizarse para tratar aneurismas. Un aneurisma es una dilatación anormal de una capa o capas de una pared arterial, generalmente causada por un colágeno sistémico o un defecto estructural. Un aneurisma aórtico abdominal es un aneurisma en la porción abdominal de la aorta, generalmente ubicado en o cerca de una o ambas de las dos arterias ilíacas o cerca de las arterias renales. El aneurisma a menudo surge en la porción infrarrenal de la aorta enferma, por ejemplo, debajo de los riñones. Un aneurisma aórtico torácico es un aneurisma en la porción torácica de la aorta. Cuando no se trata, el aneurisma puede romperse, lo que generalmente causa una hemorragia mortal rápida.

Los aneurismas pueden clasificarse o tipificarse por su posición, así como por el número de aneurismas en un grupo. Normalmente, los aneurismas aórticos abdominales se pueden clasificar en cinco tipos. Un aneurisma tipo I es una dilatación única ubicada entre las arterias renales y las arterias ilíacas. Normalmente, en un aneurisma tipo 1, la aorta está sana entre las arterias renales y el aneurisma y entre el aneurisma y las arterias ilíacas.

Un aneurisma tipo II A es una dilatación única localizada entre las arterias renales y las arterias ilíacas. En un aneurisma tipo II A, la aorta está sana entre las arterias renales y el aneurisma, pero no está sana entre el aneurisma y las arterias ilíacas. En otras palabras, la dilatación se extiende a la bifurcación aórtica. Un aneurisma de tipo II B comprende tres dilataciones. Una dilatación se encuentra entre las arterias renales y las arterias ilíacas. Al igual que un aneurisma tipo II A, la aorta está sana entre el aneurisma y las arterias renales, pero no está sana entre el aneurisma y las arterias ilíacas. Las otras dos dilataciones se encuentran en las arterias ilíacas entre la bifurcación aórtica y las bifurcaciones entre las ilíacas externas y las ilíacas internas. Las arterias ilíacas están sanas entre la bifurcación ilíaca y los aneurismas. Un aneurisma de tipo II C también comprende tres dilataciones. Sin embargo, en un aneurisma tipo II C, las dilataciones en las arterias ilíacas se extienden hasta la bifurcación ilíaca.

Un aneurisma tipo III es una dilatación única ubicada entre las arterias renales y las arterias ilíacas. En un aneurisma tipo III, la aorta no está sana entre las arterias renales y el aneurisma. En otras palabras, la dilatación se extiende a las arterias renales.

La ruptura de un aneurisma aórtico abdominal es actualmente la decimotercera causa principal de muerte en los Estados Unidos. El tratamiento rutinario de los aneurismas aórticos abdominales ha sido el bypass quirúrgico, con la colocación de un injerto en el segmento afectado o dilatado. Aunque la resección con un injerto sintético por vía transperitoneal o retroperitoneal ha sido el tratamiento estándar, se asocia con un riesgo significativo. Por ejemplo, las

complicaciones incluyen isquemia miocárdica perioperatoria, insuficiencia renal, disfunción eréctil, isquemia intestinal, infección, isquemia de miembros inferiores, lesión de la médula espinal con parálisis, fístula aorta-entérica y muerte. El tratamiento quirúrgico de los aneurismas aórticos abdominales se asocia con una tasa de mortalidad general del cinco por ciento en pacientes asintomáticos, del dieciséis al diecinueve por ciento en pacientes sintomáticos, y es de hasta el cincuenta por ciento en pacientes con aneurismas aórticos abdominales rotos.

Las desventajas asociadas con la cirugía convencional, además de la alta tasa de mortalidad, incluyen un período de recuperación prolongado asociado con la gran incisión quirúrgica y la apertura de la cavidad abdominal, dificultades para suturar el injerto a la aorta, la pérdida de la trombosis existente para soportar y reforzar el injerto, la inadecuación de la cirugía para muchos pacientes que tienen aneurismas aórticos abdominales y los problemas asociados con la realización de la cirugía de emergencia después de que el aneurisma se ha roto. Adicionalmente, el período de recuperación típico es de una a dos semanas en el hospital, y un período de convalecencia en el hogar de dos a tres meses o más, si surgen complicaciones. Dado que muchos pacientes que tienen aneurismas aórticos abdominales tienen otras enfermedades crónicas, tales como enfermedades cardíacas, pulmonares, hepáticas y/o renales, junto con el hecho de que muchos de estos pacientes son mayores, son candidatos menos que ideales para la cirugía.

La aparición de aneurismas no se limita a la región abdominal. Aunque los aneurismas aórticos abdominales son generalmente los más comunes, los aneurismas en otras regiones de la aorta o una de sus ramas son posibles. Por ejemplo, pueden ocurrir aneurismas en la aorta torácica. Como es el caso de los aneurismas aórticos abdominales, el enfoque ampliamente aceptado para tratar un aneurisma en la aorta torácica es la reparación quirúrgica, que consiste en reemplazar el segmento aneurismático con un dispositivo protésico. Esta cirugía, como se describió anteriormente, es una tarea importante, con altos riesgos asociados y con una mortalidad y morbilidad significativas.

En los últimos cinco años, ha habido una gran cantidad de investigación dirigida al desarrollo de técnicas menos invasivas, percutáneas, por ejemplo, dirigidas por catéter, para el tratamiento de aneurismas, específicamente aneurismas aórticos abdominales. Esto ha sido facilitado por el desarrollo de stents vasculares, que pueden y han sido utilizados junto con material de injerto estándar o de pared delgada para crear un stent cubierto con injerto o endoinjerto. Las ventajas potenciales de los tratamientos menos invasivos han incluido la reducción de la morbilidad y la mortalidad quirúrgica junto con estancias más cortas en el hospital y en la unidad de cuidados intensivos.

Los stents cubiertos con injerto o endoprótesis ahora están aprobados por la FDA y están disponibles en el mercado. El procedimiento de administración generalmente implica técnicas angiográficas avanzadas realizadas a través de accesos vasculares obtenidos mediante el corte quirúrgico de una arteria remota, tal como las arterias femorales o braquiales comunes. Sobre un alambre guía, se colocará el introductor del tamaño apropiado. El catéter y el alambre guía pasan a través del aneurisma y, con el introductor del tamaño apropiado que alberga un stent cubierto con injerto, el stent cubierto con injerto avanzará a lo largo del alambre guía hasta la posición adecuada. El despliegue típico del dispositivo de stent cubierto con injerto requiere la retirada de una vaina externa mientras se mantiene la posición del stent cubierto con injerto con un dispositivo estabilizador interno. La mayoría de los stents cubiertos con injerto son autoexpandibles; sin embargo, se puede requerir un procedimiento de angioplastia adicional, por ejemplo, angioplastia con globo, para asegurar la posición del stent cubierto con injerto. Después de la colocación del stent cubierto con injerto, se pueden obtener vistas angiográficas estándar.

Debido al gran diámetro de los dispositivos descritos anteriormente, normalmente más de veinte French (3F = 1 mm), el cierre de la arteriotomía requiere reparación quirúrgica. Algunos procedimientos pueden requerir técnicas quirúrgicas adicionales, tales como embolización de la arteria hipogástrica, ligadura de vasos o bypass quirúrgico, para tratar adecuadamente el aneurisma o mantener el flujo a ambas extremidades inferiores. Del mismo modo, algunos procedimientos requerirán técnicas adicionales avanzadas dirigidas por catéter, tales como angioplastia, colocación de stent y embolización, para excluir con éxito el aneurisma y manejar las fugas de manera eficiente.

Aunque las endoprótesis descritas anteriormente representan una mejora significativa con respecto a las técnicas quirúrgicas convencionales, existe una necesidad de mejorar las endoprótesis, su procedimiento de uso y su aplicabilidad a diversas afecciones biológicas. En consecuencia, para proporcionar un medio alternativo seguro y efectivo para tratar los aneurismas, incluidos los aneurismas aórticos abdominales y los aneurismas aórticos torácicos, se deben superar una serie de dificultades asociadas con las endoprótesis conocidas actualmente y sus sistemas de administración. Una preocupación con el uso de endoprótesis es la prevención de las endo-fugas y la interrupción de la dinámica normal de los fluidos de la vasculatura. Los dispositivos que usan cualquier tecnología deberían preferentemente ser fáciles de colocar y recolocar según sea necesario, deberían proporcionar preferentemente un sellado hermético agudo a los líquidos y deberían preferentemente estar anclados para evitar la migración sin interferir en el flujo sanguíneo normal tanto en el vaso aneurismático como en los vasos ramificados. Además, los dispositivos que utilizan la tecnología deberían preferentemente poder anclarse, sellarse y mantenerse preferentemente en vasos bifurcados, vasos tortuosos, vasos altamente angulados, vasos parcialmente enfermos, vasos calcificados, vasos de formas extrañas, vasos cortos y vasos largos. Para lograr esto, las endoprótesis deben ser preferentemente extensibles y reconfigurables, manteniendo al mismo tiempo los sellos y a prueba de líquidos agudos y a largo plazo y las posiciones de anclaje.

Las endoprótesis también deben poder administrarse preferentemente por vía percutánea utilizando catéteres, alambres guía y otros dispositivos que eliminan sustancialmente la necesidad de una intervención quirúrgica abierta.

En consecuencia, el diámetro de las endoprótesis en el catéter es un factor importante. Esto es especialmente cierto para los aneurismas en los vasos más grandes, tales como la aorta torácica.

Como se indicó anteriormente, uno o más stents cubiertos con injerto pueden utilizarse para tratar aneurismas. Estos stents cubiertos con injerto o endoprótesis pueden comprender cualquier cantidad de materiales y configuraciones. La figura 27 ilustra un sistema ejemplar para tratar aneurismas aórticos abdominales. El sistema 1000 incluye una primera prótesis 1002 y dos segundas prótesis 1004 y 1006, que, en combinación, evitan un aneurisma 1008. En la realización ejemplar ilustrada, una porción proximal del sistema 1000 puede colocarse en una sección 1010 de una arteria corriente arriba del aneurisma 1008, y una porción distal del sistema 1000 puede colocarse en una sección corriente abajo de la arteria o una arteria diferente tal como las ilíacas 1012 y 1014.

Una prótesis usada en un sistema según la presente invención incluye normalmente un soporte, stent o retícula de puntales interconectados que definen un espacio interior o luz que tiene un extremo proximal abierto y un extremo distal abierto. La retícula también define una superficie interior y una superficie exterior. Las superficies interior y/o exterior de la retícula, o una porción de la retícula, pueden estar cubiertas o soportar al menos un material de junta o material de injerto.

En realizaciones preferidas de la invención, una prótesis se puede mover entre una posición expandida o inflada y una posición no expandida o desinflada, y cualquier posición entre ellas. En algunas realizaciones ejemplares de la invención, puede ser deseable proporcionar una prótesis que se mueva solo de completamente plegada a completamente expandida. En otras realizaciones ejemplares de la invención, puede ser deseable expandir la prótesis, después desplegar o desplegar parcialmente la prótesis. Dicha capacidad es beneficiosa para el cirujano para colocar o recolocar adecuadamente la prótesis. Según la presente invención, la prótesis puede ser autoexpandible, o puede ser expandible usando un dispositivo inflable, tal como un globo o similar.

Con referencia nuevamente a la figura 27, el sistema 1000 se despliega en el cuello infrarrenal 1010 de la aorta abdominal, corriente arriba de donde la arteria se divide en la primera y segunda arterias ilíacas comunes 1012, 1014. La figura 27 muestra la primera prótesis o junta 1002 de stent colocada en el cuello infrarrenal 1010; dos segundas prótesis, 1004, 1006, cuyos extremos proximales se acoplan una porción proximal de la junta 1002 de stent, y cuyos extremos distales se extienden en una arteria ilíaca común 1012 o 1014. Como se ilustra, el cuerpo de cada segunda prótesis forma un conducto o trayectoria de flujo de fluido que pasa a través de la ubicación del aneurisma 1008. En realizaciones preferidas de la invención, los componentes del sistema 1000 definen una trayectoria de flujo de fluido que evita la sección de la arteria donde está ubicado el aneurisma.

La primera prótesis incluye una matriz de soporte o stent que soporta un material de sellado o espuma, al menos una porción del cual se coloca a través de una trayectoria de flujo de fluido biológico, por ejemplo, a través de una trayectoria de flujo de sangre. En realizaciones preferidas de la invención, la primera prótesis, el stent y el material de sellado son expandibles radialmente y definen un espacio hueco entre una porción proximal de la prótesis y una porción distal de la prótesis. La primera prótesis también puede incluir una o más estructuras para colocar y anclar la prótesis en la arteria, y una o más estructuras para encajar y fijar al menos una segunda prótesis en su lugar, por ejemplo, una prótesis de bypass.

La matriz de soporte o stent de la primera prótesis puede estar formada por una amplia variedad de materiales, puede configurarse en una amplia variedad de formas, y sus formas y usos son bien conocidos en la técnica. Los stents ejemplares de la técnica anterior se desvelan en los documentos US-4733665, US-4739762 y US-4776337.

En realizaciones preferidas de la invención, el stent de la primera prótesis es una retícula o matriz plegable, flexible y autoexpandible formada a partir de un metal o aleación de metal, tal como nitinol o acero inoxidable. Las estructuras formadas de acero inoxidable pueden hacerse autoexpandibles configurando el acero inoxidable de manera predeterminada, por ejemplo, girándolo en una configuración trenzada. Más preferentemente, el stent es un marco tubular que soporta un material de sellado. El término tubular, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier forma que tiene una pared lateral o paredes laterales que definen un espacio hueco o luz que se extiende entre ellas; la forma de la sección transversal puede ser generalmente cilíndrica, elíptica, oval, rectangular, triangular o de cualquier otra forma. Además, la forma puede cambiar o ser deformable como consecuencia de diversas fuerzas que pueden presionar contra el stent o la prótesis.

El material de sellado o miembro de junta soportado por el stent puede estar formado por una amplia variedad de materiales, puede configurarse en una amplia variedad de formas, y sus formas y usos son bien conocidos en la técnica. Materiales ejemplares para su uso con este aspecto de la invención se desvelan en los documentos US-4739762 y US-4776337.

El material de sellado o miembro de junta puede comprender cualquier material adecuado. Los materiales ejemplares preferentemente comprenden un material bioduradero y biocompatible, que incluye, pero no se limita a, materiales de espuma de celdas abiertas y materiales de espuma de celdas cerradas. Materiales ejemplares incluyen poliuretano, polietileno, politetrafluoroetileno; y otros diversos materiales poliméricos, preferentemente tejidos o tricotados, que proporcionan una estructura flexible, tal como Dacron®. Las espumas altamente compresibles son particularmente preferidas, preferentemente para mantener el perfil ondulado bajo para una mejor administración. El material de

sellado o espuma es preferentemente sustancialmente impermeable a la sangre cuando está en un estado comprimido.

5 El material de sellado puede cubrir una o más superficies del stent, es decir, puede ubicarse a lo largo de una pared interior o exterior, o ambas, y preferentemente se extiende a través del extremo proximal o una porción proximal del stent. El material de sellado ayuda a impedir que la sangre intente fluir alrededor de la primera prótesis, por ejemplo, entre la primera prótesis y la pared arterial, y alrededor de una o más prótesis de bypass después de que se hayan desplegado dentro de la luz de la primera prótesis (descrita con más detalle a continuación).

En realizaciones preferidas de la invención, el material de sellado estira o cubre una porción del extremo proximal del stent y a lo largo de al menos una porción de la pared exterior del stent.

10 En algunas realizaciones de la invención, puede ser deseable que la porción del material de sellado que cubre la porción proximal del stent incluya uno o más agujeros, aperturas, puntos, rendijas, mangas, aletas, puntos debilitados, guías o similares, para colocar un alambre guía, para colocar un componente del sistema, tal como una segunda prótesis, y/o para encajar, preferentemente encajar por acoplamiento, uno o más componentes del sistema, tales como una segunda prótesis. Por ejemplo, un material de sellado configurado como una cubierta o similar, y que tiene un
15 agujero, puede ocluir parcialmente la luz del stent.

Estas aberturas pueden estar configuradas de manera diversa, principalmente para ajustarse a su uso. Estas estructuras promueven la colocación correcta lado a lado de una o más prótesis, preferentemente múltiples, dentro de la primera prótesis, y, en algunas realizaciones de la invención, el material de sellado puede configurarse o adaptarse para ayudar a mantener una cierta forma del sistema o componente completamente desplegado. Adicionalmente,
20 estas aberturas pueden existir antes del despliegue de la prótesis, o pueden formarse en la prótesis como parte de un procedimiento de despliegue. Las diversas funciones de las aberturas serán evidentes a partir de la descripción a continuación. En realizaciones ejemplares de la invención, el material de sellado es una cubierta de espuma que tiene un solo agujero.

El material de sellado se puede unir al stent por cualquiera de una variedad de conectores, incluyendo una pluralidad de suturas convencionales de fluoruro de polivinilideno, polipropileno, Dacron® o cualquier otro material adecuado y se puede unir al mismo. Otros procedimientos para unir el material de sellado al stent incluyen adhesivos, soldadura
25 ultrasónica, ajuste por apriete mecánico y grapas.

Uno o más marcadores pueden estar dispuestos opcionalmente en o sobre el stent entre el extremo proximal y el extremo distal. Preferentemente, dos o más marcadores están dimensionados y/o colocados para identificar una
30 ubicación en la prótesis, o para identificar la posición de la prótesis, o una porción de la misma, en relación con una característica anatómica u otro componente del sistema.

La primera prótesis se despliega normalmente en un conducto arterial corriente arriba de un aneurisma, y funciona para abrir y/o expandir la arteria, para colocar y anclar adecuadamente los diversos componentes del sistema y, en combinación con otros componentes, sellar el sistema o las porciones del mismo frente a fugas de fluidos. Por ejemplo,
35 la prótesis de sellado puede desplegarse dentro del cuello infrarrenal, entre un aneurisma aórtico abdominal y las arterias renales de un paciente, para ayudar a reparar un aneurisma aórtico abdominal.

Las figuras 27-29 muestran una prótesis de sellado ejemplar de la presente invención. La prótesis de sellado 1002 incluye una red, soporte o stent autoexpandible cilíndrico u ovalado 1016, normalmente hecho de una pluralidad de puntales interconectados 1018. El stent 1016 define un espacio interior o luz 1020 que tiene dos extremos abiertos,
40 un extremo proximal 1022 y un extremo distal 1024. Uno o más marcadores 1026 pueden estar dispuestos opcionalmente en o sobre el stent entre el extremo proximal 1022 y el extremo distal 1024.

El stent 1016 puede incluir además al menos dos, pero preferentemente ocho (como se muestra en la figura 28) patas longitudinales separadas 1028. Preferentemente, hay una pata que se extiende desde cada vértice 1030 de diamantes formados por puntales 1018. Al menos una pata, pero preferentemente cada pata, incluye una brida 1032 adyacente a su extremo distal que permite que el stent 1016 pueda recuperarse en su aparato de administración después de un despliegue parcial o casi completo del mismo para que pueda girarse o recolocarse de otro modo para su correcta
45 alineación.

La figura 29 muestra el material de sellado 1034 que cubre el extremo proximal 1022 de la junta 1002 de stent. En la realización ejemplar mostrada en la figura 29, la prótesis de sellado 1002 incluye un material de sellado 1034 que tiene una primera abertura o agujero 1036 y una segunda abertura o rendija 1038. El material de junta cubre al menos una porción del interior o exterior del stent, y de la manera más preferente cubre sustancialmente todo el exterior del stent. Por ejemplo, el material de junta 1034 puede configurarse para cubrir el stent 1016 desde el extremo proximal 1022 hasta el extremo distal 1024, pero preferentemente no cubriendo las patas longitudinales 1028.

El material de sellado 1034 ayuda a impedir que la sangre intente fluir alrededor de las prótesis de bypass 1004 y 1006 después de que se hayan desplegado (como se muestra en la figura 27) y que fluya alrededor de la propia junta 1002 de stent. Para esta realización, el material de sellado 1034 es un miembro compresible o junta ubicada a lo largo del exterior del stent 1016 y al menos una porción del interior del stent 1016.

Las segundas prótesis 1004 y 1006 pueden comprender stents cubiertos con injerto tal como se describe con respecto a la figura 24 y pueden recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos como se describió anteriormente. En otras palabras, el stent y/o el material de injerto pueden recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos descritos anteriormente utilizando cualquiera de los polímeros y procedimientos descritos anteriormente. La junta 1002 de stent también puede recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos descritos anteriormente. En otras palabras, el stent y/o el material de sellado pueden recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos descritos anteriormente que utilizan cualquiera de los polímeros y procedimientos descritos anteriormente. En particular, la rapamicina y la heparina pueden ser importantes para prevenir la hiperproliferación y la trombosis de las células del músculo liso. También se pueden utilizar otros fármacos, agentes y/o compuestos. Por ejemplo, se pueden utilizar fármacos, agentes y/o compuestos que promueven la reendotelización para facilitar la incorporación de la prótesis en el organismo vivo. Asimismo, se puede incorporar material embólico en el stent cubierto con injerto para reducir la probabilidad de endofugas.

Es importante tener en cuenta que el sistema descrito anteriormente para reparar aneurismas aórticos abdominales es un ejemplo de dicho sistema. Cualquier número de sistemas de reparación aneurismática que comprenden stents cubiertos con injerto puede recubrirse con los fármacos, agentes y/o compuestos apropiados, así como combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los aneurismas de aorta torácica pueden repararse de manera similar. Independientemente del tipo de aneurisma o su posición dentro del organismo vivo, los componentes que comprenden el sistema de reparación pueden recubrirse con el fármaco, agente y/o compuesto apropiado como se describió anteriormente con respecto a los stents cubiertos con injerto.

Una dificultad asociada con el tratamiento de los aneurismas, específicamente aneurismas aórticos abdominales, son las endofugas. Una endofuga generalmente se define como la persistencia del flujo sanguíneo fuera de la luz del stent cubierto con injerto, pero dentro del saco aneurismático o del segmento vascular adyacente que se trata con el stent cubierto con injerto. Esencialmente, las endofugas son causadas por uno de los dos mecanismos principales, en los que cada mecanismo tiene varias modalidades posibles. El primer mecanismo implica el sellado incompleto o la exclusión del saco aneurismático o segmento de vasos. El segundo mecanismo implica flujo retrógrado. En este tipo de endofuga, el flujo sanguíneo hacia el saco aneurismático se invierte debido al flujo retrógrado de los vasos colaterales permeables, particularmente las arterias lumbares o la arteria mesentérica inferior. Este tipo de endofuga puede ocurrir incluso cuando se ha logrado un sellado completo alrededor de los stents cubiertos con injerto. También es posible que se desarrolle una endofuga debido a un fallo del stent cubierto con injerto, por ejemplo, una rotura en el tejido del injerto.

Las endofugas pueden clasificarse por tipo. Una endofuga tipo I es una fuga peri-injerto en los sitios de fijación proximal o distal de los stents cubiertos con injerto. Esencialmente, este tipo de endofuga ocurre cuando se desarrolla un canal persistente de flujo sanguíneo peri-injerto debido a un sello ineficaz o inadecuado en los extremos del stent cubierto con injerto. Hay varias causas posibles de una endofuga tipo I, que incluyen el dimensionamiento incorrecto del stent cubierto con injerto, la migración del stent cubierto con injerto, la expansión incompleta del stent cubierto con injerto y una forma irregular de la luz arterial. Una endofuga tipo II es un flujo sanguíneo colateral persistente hacia el saco aneurismático desde una rama permeable de la aorta. Esencialmente, la presión en el saco aneurismático es más baja que las ramas colaterales, causando así un flujo sanguíneo retrógrado. Las fuentes de endofugas tipo II incluyen las arterias renales accesorias, las arterias testiculares, las arterias lumbares, la arteria sacra media, la arteria mesentérica inferior y la arteria espinal. Una endofuga tipo III puede ser causada por un fallo estructural del sistema de reparación de aneurisma aórtico abdominal o sus componentes, por ejemplo, los stents cubiertos con injerto. Una endofuga tipo III también puede ser causada por un fallo de unión en sistemas que emplean componentes modulares. Las fuentes de endofugas tipo III incluyen desgarros, rasgaduras o agujeros en el tejido del stent cubierto con injerto, dimensionamiento incorrecto de los componentes modulares y solapamiento limitado de los componentes modulares. Una endofuga tipo IV es el flujo sanguíneo a través del propio material del injerto. La sangre fluye a través de los poros del material del injerto o a través de pequeños agujeros en el tejido causados por las grapas o suturas que unen el material del injerto al stent. El flujo sanguíneo a través de los poros ocurre normalmente con tejidos de injerto altamente porosos. Una endofuga o endotensión tipo V es una presurización persistente o recurrente del saco aneurismático sin ninguna endofuga detectable radiológicamente. Las posibles causas de una endofuga tipo V incluyen la transmisión de presión por trombo, material de injerto altamente poroso o la luz aórtica adyacente.

Hay una serie de posibles opciones de tratamiento para cada tipo de endofuga descrita anteriormente. La opción de tratamiento particular depende principalmente de la causa de la endofuga y las opciones no siempre son exitosas. La presente invención se refiere a una modificación de los sistemas o dispositivos de reparación de aneurisma aórtico abdominal endovascular existentes, tales como los dispositivos ejemplares descritos en el presente documento, que tiene la intención de eliminar o reducir sustancialmente la incidencia de endofugas.

La modificación comprende recubrir al menos una porción de los diversos componentes que comprenden un sistema de reparación de aneurisma aórtico abdominal con fármacos, agentes y/o compuestos que promueven la cicatrización de heridas como se describe a continuación. Por ejemplo, porciones del sistema ejemplar 1000, ilustrado en la figura 27, pueden recubrirse con uno o más fármacos, agentes y/o compuestos que inducen o promueven el proceso de cicatrización de heridas, reduciendo o reduciendo sustancialmente el riesgo de endofugas. Puede ser particularmente ventajoso recubrir los extremos de las dos segundas prótesis 1004 y 1006 y la primera prótesis completa 1002, ya que estas son las regiones más probables para las endofugas. Sin embargo, recubrir todo el stent cubierto con injerto, es

decir, el material del injerto y el stent, puede resultar beneficioso dependiendo del tipo de endofuga. Dado que no siempre es posible detener las endofugas utilizando los procedimientos disponibles actualmente, el uso de agentes de cicatrización de heridas, administrados localmente, según la presente invención, puede servir para detener o prevenir eficazmente las endofugas agudas y crónicas. Es importante tener en cuenta que la presente invención puede utilizarse en combinación con cualquier sistema de reparación de aneurisma aórtico abdominal, o con cualquier otro tipo de componente de injerto donde la fuga sea un problema potencial. La presente invención se puede utilizar junto con endofugas tipo I, III, IV y V.

La cicatrización normal de heridas ocurre esencialmente en tres etapas o fases, que tienen cierto grado de superposición. La primera fase es la migración celular y la inflamación. Esta fase dura varios días. La segunda fase es la proliferación de fibroblastos durante dos a cuatro semanas con nueva síntesis de colágeno. La tercera fase es la remodelación de la cicatriz y generalmente dura de un mes a un año. Esta tercera fase incluye la reticulación de colágeno y el recambio activo de colágeno.

Como se indicó anteriormente, hay ciertos fármacos, agentes y/o compuestos que pueden administrarse localmente al sitio de reparación, a través del sistema de reparación, que promueven la cicatrización de heridas que a su vez pueden eliminar o reducir sustancialmente la incidencia de endofugas. Por ejemplo, el aumento de la producción de colágeno temprano en la cicatrización de la herida conduce a una mayor resistencia de la herida. En consecuencia, el colágeno se puede combinar con el sistema de reparación para aumentar la resistencia de la herida y promover la agregación plaquetaria y la formación de fibrina. Además, ciertos factores de crecimiento pueden combinarse con el sistema de reparación para promover la agregación plaquetaria y la formación de fibrina, así como para aumentar la resistencia de la herida.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas induce mitosis y es el mitógeno principal en el suero para el crecimiento en el tejido conectivo. El factor 4 de plaquetas es una proteína liberada de plaquetas que promueve la coagulación de la sangre al neutralizar la heparina. El factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de plaquetas 4 son importantes en la inflamación y reparación. Son activos para monocitos humanos, neutrófilos, células de músculo liso, fibroblastos y células inflamatorias. El factor de crecimiento transformante β forma parte de una familia compleja de hormonas polipeptídicas o factores biológicos que el cuerpo produce para controlar el crecimiento, la división y la maduración de las células sanguíneas por la médula ósea. El factor de crecimiento transformante β se encuentra en los tejidos y las plaquetas, y se sabe que estimula el contenido total de proteínas, colágeno y ADN en las cámaras de las heridas implantadas *in vivo*. Se ha demostrado que el factor de crecimiento transformante β en combinación con colágeno es extremadamente efectivo en la cicatrización de heridas.

Cada vez que se forma un coágulo de sangre, se producen una serie de reacciones en el cuerpo. Un iniciador importante de estas reacciones es un sistema enzimático llamado complejo Factor tisular/VIIa. En consecuencia, el Factor tisular/VIIa puede utilizarse para promover la formación de coágulos sanguíneos y, por lo tanto, mejorar la cicatrización de heridas. Otros agentes que se sabe que inician la formación de trombos incluyen trombina, fibrina, iniciador activador de plasminógeno, difosfato de adenosina y colágeno.

El uso de estos fármacos, agentes y/o compuestos junto con los diversos componentes del sistema de reparación se puede usar para eliminar o reducir sustancialmente la incidencia de endofugas a través de la formación de coágulos sanguíneos y la cicatrización de heridas.

El stent y/o material de injerto que comprende los componentes del sistema 1000 puede recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos descritos anteriormente. Los fármacos, agentes y/o compuestos descritos anteriormente pueden fijarse a una porción de los componentes o a todos los componentes que utilizan cualquiera de los materiales y procedimientos descritos anteriormente. Por ejemplo, los fármacos, agentes y/o compuestos pueden incorporarse en una matriz polimérica o fijarse directamente a diversas porciones de los componentes del sistema.

El o los polímeros particulares utilizados dependen del material particular sobre el que se fijan. Además, el fármaco, agente y/o compuesto particular también puede afectar a la selección del o los polímeros.

Como se describió anteriormente, otros dispositivos médicos implantables que pueden estar recubiertos con diversos fármacos, agentes y/o compuestos incluyen grapas y suturas quirúrgicas. Estos dispositivos médicos pueden recubrirse con cualquiera de los fármacos, agentes y/o compuestos descritos anteriormente para tratar diversas afecciones y/o para minimizar o eliminar sustancialmente la reacción de los organismos a la implantación del dispositivo.

La figura 30 ilustra una grapa quirúrgica sin recubrimiento o desnuda 3000. La grapa 3000 se puede formar a partir de cualquier material biocompatible adecuado que tenga los requisitos de resistencia requeridos para una aplicación dada. En general, las grapas quirúrgicas comprenden acero inoxidable. La figura 31 ilustra una realización ejemplar de una grapa quirúrgica 3000 que comprende una multiplicidad de agujeros pasantes 3002, que preferentemente contienen uno o más fármacos, agentes y/o compuestos como se describió anteriormente. El uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden inyectarse en los agujeros pasantes 3002 con o sin una mezcla polimérica. Por ejemplo, en una realización ejemplar, los agujeros pasantes 3002 pueden dimensionarse de tal manera que el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos puedan inyectarse directamente en ellos y eluirse a una velocidad específica

basada en el tamaño de los agujeros pasantes 3002. En otra realización ejemplar, el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden mezclarse con el polímero apropiado, que controla la velocidad de elución, e inyectarse o cargarse en los agujeros pasantes 3002. En otra realización ejemplar alternativa más, el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden inyectarse o cargarse en los agujeros 3002 y luego cubrirse con un polímero para controlar la velocidad de elución.

La figura 32 ilustra una realización ejemplar de una grapa quirúrgica 3000 que comprende un recubrimiento 3006 que cubre sustancialmente toda su superficie. En esta realización, el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden fijarse directamente a la grapa 3000 utilizando cualquier número de técnicas conocidas, incluyendo pulverización o inmersión, o el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden mezclarse con o incorporarse en una matriz polimérica y luego fijarse a la grapa 3000. Como alternativa, el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos se pueden fijar directamente a la superficie de la grapa 3000 y luego se puede aplicar una barrera de difusión sobre la capa de uno o más fármacos, agentes y/o compuestos.

Aunque se puede usar cualquier cantidad de fármacos, agentes y/o compuestos junto con la grapa quirúrgica 3000 para tratar una variedad de afecciones y/o para minimizar o eliminar sustancialmente la reacción de los organismos a la implantación de la grapa 3000, en una realización preferida, la grapa quirúrgica 3000 está recubierta con un antiproliferativo. La ventaja de dicho dispositivo es que el recubrimiento antiproliferativo funcionaría como una defensa profiláctica contra la hiperplasia neointimal. Como se describió anteriormente, la hiperplasia neointimal a menudo ocurre en el sitio de lo que el cuerpo percibe como lesiones, por ejemplo, sitios anastomóticos, tejido a tejido o tejido a implante, que a menudo son sitios de acontecimientos hiperplásicos. Al utilizar un elemento básico que comprende un agente antiproliferativo, la incidencia de hiperplasia neointimal puede reducirse o eliminarse sustancialmente.

La rapamicina es un antiproliferativo conocido que puede utilizarse sobre o en la grapa quirúrgica 3000 y puede incorporarse en cualquiera de los materiales poliméricos descritos anteriormente. Un beneficio adicional de utilizar rapamicina es su acción como antiinflamatorio. La acción doble no solo funciona para reducir la hiperplasia neointimal sino también la inflamación. Como se usa en el presente documento, la rapamicina incluye rapamicina, sirolimús, everolimús y todos los análogos, derivados y conjugados que se unen a FKBP12 y otras inmunofilinas y poseen las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina, incluida la inhibición de MTOR.

En otra realización ejemplar alternativa más, la grapa quirúrgica 3000 puede fabricarse a partir de un material, tal como un material polimérico, que incorpora uno o más fármacos, agentes y/o compuestos. Independientemente de la realización particular, la velocidad de elución de uno o más fármacos, agentes y/o compuestos puede controlarse como se describió anteriormente.

Con referencia ahora a la figura 33, se ilustra una sección del material de sutura 4000. La sutura 4000 puede comprender cualquier material adecuado comúnmente utilizado en la fabricación de suturas tanto absorbibles como no absorbibles. Como se ilustra, la sutura 4000 comprende un recubrimiento 4002 de uno o más fármacos, agentes y/o compuestos. Como en el recubrimiento de la grapa quirúrgica 3000, el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden aplicarse directamente a la sutura 4000 o pueden mezclarse con o incorporarse a una matriz polimérica y después fijarse a la sutura 4000. También como se describió anteriormente, el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden fijarse a la sutura 4000 y luego una barrera de difusión o recubrimiento superior puede fijarse al uno o más fármacos, agentes y/o compuestos para controlar la elución o velocidad de liberación.

La figura 34 ilustra una sección del material de sutura 4000 impregnado con uno o más fármacos, agentes y/o compuestos 4004. El uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden impregnarse directamente en el material de sutura 4000, incorporarse a una matriz polimérica y después impregnarse en el material de sutura 4000. Como alternativa, el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden impregnarse en el material de sutura 4000 y después cubrirse con un material polimérico.

En otra realización ejemplar alternativa más, la sutura 4000 puede formarse a partir de un material, por ejemplo, un material polimérico que incorpora uno o más fármacos, agentes y/o compuestos. Por ejemplo, el uno o más fármacos, agentes y/o compuestos pueden mezclarse dentro de la matriz polimérica y después extruirse y/o formarse mediante un procedimiento de inmersión para formar el material de sutura.

El o los polímeros particulares utilizados dependen del material particular sobre el que se fijan. Además, el fármaco, agente y/o compuesto particular también puede afectar a la selección de los polímeros. La rapamicina se puede utilizar con poli(fluoruro de vinilideno)/hexafluoropropileno.

La introducción de dispositivos médicos en un organismo vivo, y más particularmente en la vasculatura de un organismo vivo, provoca una respuesta por parte del organismo vivo. Normalmente, el beneficio proporcionado por el dispositivo médico supera con creces cualquier complicación asociada con la respuesta del organismo vivo. La endotelización es una forma o medio preferible para hacer que los dispositivos fabricados con materiales sintéticos sean más compatibles con la sangre. El endotelio es una capa única de células endoteliales que forma el recubrimiento de todos los vasos sanguíneos. El endotelio regula los intercambios entre la sangre y los tejidos circundantes y está rodeado por una lámina basal, es decir, una matriz extracelular que separa las capas de epitelio y otros tipos de células, incluidas las células grasas y musculares del tejido conectivo.

Las células endoteliales cubren o revisten la superficie interna de todo el sistema vascular, incluidos el corazón, las arterias, venas, capilares y todo lo demás entremedias. Las células endoteliales controlan el paso de materiales y el tránsito de glóbulos blancos dentro y fuera del torrente sanguíneo. Mientras que los vasos sanguíneos más grandes comprenden múltiples capas de diferentes tejidos, los vasos sanguíneos más pequeños consisten esencialmente en células endoteliales y una lámina basal. Las células endoteliales tienen una gran capacidad para modificar o ajustar sus números y disposición para adaptarse a los requisitos locales. Esencialmente, si no fuera por la multiplicación y remodelación de las células endoteliales, la red de crecimiento y reparación de vasos sanguíneos/tejidos sería imposible.

Incluso en un organismo vivo adulto, las células endoteliales de todo el sistema vascular conservan la capacidad de división y movimiento celular. Por ejemplo, si a una porción de una vena o arteria le faltan células endoteliales por daño o enfermedad, las células endoteliales vecinas proliferan y migran al área afectada para cubrir la superficie expuesta. Las células endoteliales no solo reparan áreas de células endoteliales faltantes, sino que también son capaces de crear nuevos vasos sanguíneos. Además, y directamente relacionado con la presente invención, las células endoteliales recién formadas cubrirán dispositivos médicos implantables, incluidos stents y otros dispositivos similares.

Como se indicó anteriormente, la endotelización es un medio para hacer que los dispositivos fabricados con materiales sintéticos sean más compatibles con la sangre y, por lo tanto, más aceptables para el organismo vivo. Para la introducción de ciertos dispositivos médicos en cualquier parte de la vasculatura, un objetivo es la reducción de la trombogenicidad del dispositivo médico. Esto es específico del dispositivo, por ejemplo, ciertos dispositivos médicos requerirían la formación de trombos para la cicatrización y la fijación. Por lo tanto, es preferible la endotelización de estos dispositivos médicos específicos. La fuente de células endoteliales autólogas es crucial y, por lo tanto, es preferible una etapa de amplificación para obtener suficientes células para cubrir toda la superficie expuesta del dispositivo médico, independientemente de la complejidad del diseño del dispositivo médico. En consecuencia, sería preferible recubrir el dispositivo médico o proporcionar algunos medios localizados para la introducción de un producto químico, agente, fármaco, compuesto y/o elemento biológico para la promoción o proliferación de células endoteliales en el sitio del implante.

Según una realización ejemplar, los dispositivos médicos intraluminales implantables, tales como los stents, pueden fijarse con, de cualquiera de las formas descritas anteriormente, con factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF, que actúa selectivamente sobre las células endoteliales. El factor de crecimiento endotelial vascular y sus diversas isoformas relacionadas pueden fijarse directamente a cualquiera de los dispositivos médicos ilustrados y descritos en el presente documento por cualquiera de los medios descritos en el presente documento. Por ejemplo, el VEGF puede incorporarse en una matriz polimérica o adherirse directamente al dispositivo médico.

Otros factores que promueven la estimulación de las células endoteliales incluyen miembros de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos. Diversos agentes que aceleran la migración celular pueden aumentar la endotelización, incluidos los agentes que regulan positivamente las integrinas. El óxido nítrico puede promover la endotelización. Además, los agentes pro-angiogénicos pueden estimular la endotelización.

Como alternativa, el dispositivo médico puede fabricarse a partir de un material que, por sus características de material físico, promueva la migración del endotelio hacia el dispositivo. Esencialmente, dado que el organismo vivo crea células endoteliales, sería preferible cualquier material o recubrimiento que atraiga células endoteliales.

En general, se sabe en la técnica que la aplicación de una capa final de un material biocompatible, por ejemplo, un polímero, puede utilizarse para controlar la elución de una dosis terapéutica de un fármaco, agente y/o compuesto farmacéutico, o combinaciones de los mismos, a partir de un recubrimiento de base de dispositivo médico, por ejemplo, un recubrimiento de base de stent. La capa base generalmente comprende una matriz de uno o más fármacos, agentes y/o compuestos y un material biocompatible tal como un polímero. El control sobre la elución resulta de una barrera física, una barrera química o una combinación de barrera física y química suministrada por el material de la capa final. Cuando el material de la capa final actúa como una barrera física, la elución se controla variando el grosor de la capa final, cambiando así la longitud de la trayectoria de difusión para que los fármacos, agentes y/o compuestos se difundan a partir de la matriz de la capa base. Esencialmente, los fármacos, agentes y/o compuestos en la matriz de la capa base se difunden a través de los espacios intersticiales en la capa final. En consecuencia, cuanto más gruesa sea la capa final, más larga será la trayectoria de difusión y, por el contrario, cuanto más delgada sea la capa final, más corta será la trayectoria de difusión. Es importante tener en cuenta que tanto el grosor de la capa base como el de la capa final pueden estar limitados por el perfil general deseado del dispositivo médico. Para la acción como barrera química, la capa final comprende preferentemente un material que es menos compatible con los fármacos, agentes y/o compuestos para prevenir o ralentizar sustancialmente la difusión, o es menos compatible con la matriz de la capa base para proporcionar una barrera química que los fármacos, agentes y/o compuestos deben cruzar antes de ser liberados. Es importante tener en cuenta que la concentración de los fármacos, agentes y/o compuestos puede afectar a la velocidad de difusión; sin embargo, la concentración de los fármacos, agentes y/o compuestos está determinada en cierta medida por la dosis terapéutica requerida como se describe en el presente documento.

En una realización ejemplar, un dispositivo médico tal como un stent, puede utilizar un material polimérico que actúa principalmente como una barrera química para el control de la elución de la rapamicina a partir del stent. Como se usa

en el presente documento, la rapamicina incluye rapamicina, sirolimús, everolimús y todos los análogos, derivados y conjugados que se unen a FKBP12 y otras inmunofilinas y poseen las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina, incluida la inhibición de mTOR. En esta realización ejemplar, el recubrimiento comprende un fármaco, agente y/o compuesto de capa base y matriz polimérica con una capa final que incluye solo un polímero. El polímero de capa final y el polímero de capa base son inmiscibles o incompatibles, creando así la barrera química. Sin embargo, se realizan comparaciones con capas base y capas finales que comprenden exactamente los mismos polímeros o con polímeros que contienen los mismos constituyentes en diferentes proporciones. Aunque el mecanismo de control primario es la barrera química, la capa final también proporciona una barrera física limitada, como se describirá posteriormente.

En esta realización ejemplar, la capa base puede comprender cualquier fluoropolímero adecuado y la capa final puede comprender cualquier acrilato o metacrilato adecuado. En realizaciones preferidas, los fármacos, agente y/o compuesto de capa base/la matriz polimérica comprenden el copolímero polivinilideno-fluoruro-co-hexafluoropropileno (PVDF/HFP) como se describió anteriormente en detalle. Los copolímeros utilizados en esta realización de capa base ejemplar comprenden fluoruro de vinilideno copolimerizado con hexafluoropropileno en la relación en peso de sesenta por ciento en peso de vinildenofluoruro a cuarenta por ciento en peso de hexafluoropropileno. El polímero de la capa final puede, como se describió anteriormente, comprender cualquier acrilato o metacrilato adecuado. En la realización preferida, el polímero de la capa final comprende poli(metacrilato de n-butilo) o BMA.

PVDF/HFP y BMA son polímeros inmiscibles o incompatibles que, cuando se mezclan y precipitan a partir de la solución utilizando técnicas conocidas, sufrirán una separación de fases. Es esta incompatibilidad la que permite que una capa final de un polímero acrílico actúe como barrera química (mecanismo primario) y barrera física (mecanismo secundario) para la liberación de un fármaco, agente y/o compuesto, tal como rapamicina, desde la matriz de capa base.

La combinación de una capa base de PVDF/HFP y una capa final de BMA ofrece una serie de ventajas respecto a otras combinaciones, que incluyen una mayor durabilidad, mayor lubricación y un mayor control de la velocidad de elución. PVDF/HFP es un polímero flexible. Los polímeros flexibles dan como resultado recubrimientos de dispositivos médicos más duraderos, ya que tienden a moverse o ceder a medida que el stent u otro dispositivo sufre deformaciones. El poli(metacrilato de n-butilo) o BMA es un polímero más termoplástico en lugar de un polímero más elastomérico y, por lo tanto, más rígido que PVDF/HFP. Un polímero más rígido equivale a una superficie más dura y una superficie más dura es una superficie más lubricada. La lubricación de la capa final de polímero es importante durante la administración y el despliegue del dispositivo como se describe en detalle en el presente documento. Un recubrimiento lubricante es particularmente ventajoso en la administración de stents autoexpandibles que normalmente requieren la retracción de una vaina de administración. Si el recubrimiento no fuera lubricante, la retracción de la vaina de administración puede eliminar una posición del recubrimiento, incluidos los fármacos, agentes y/o compuestos contenidos en el mismo. Los recubrimientos lubricantes también son ventajosos para los stents expandibles con globo donde la separación del stent/globo durante el despliegue también puede retirar el recubrimiento. Los polímeros acrílicos utilizados junto con los fluoropolímeros son excelentes barreras químicas y físicas como se describió anteriormente y, por lo tanto, proporcionan un mayor control de la velocidad de elución.

Aunque los recubrimientos en esta realización ejemplar se pueden utilizar en cualquier número de dispositivos médicos implantables como se describe en el presente documento, las realizaciones ejemplares de recubrimiento descritas a continuación se utilizan junto con stents autoexpandibles de níquel-titanio.

Con referencia ahora a la figura 49, se ilustran las curvas de liberación de fármaco *in vivo* para varias formulaciones de recubrimiento de fluoropolímero/fluoropolímero y fluoropolímero/acrílico. El procedimiento *in vivo* implicó evaluar las características de elución de los stents liberadores de rapamicina con una serie de formulaciones de recubrimiento de polímeros tanto para la capa base como para la capa final. Los cerdos son una especie animal establecida para estudios de stent intravascular y aceptados para tales estudios por las agencias reguladoras apropiadas. Este estudio *in vivo* utilizó cerdos machos de la especie *Sus scrofa* y variedades de cerdos Yoorkshire. Los stents S.M.A.R.T.™, disponibles de Cordis Corporation, se colocaron en las arterias ilíacas y femorales, los stents PALMAZ® GENESIS™, disponibles de Cordis Corporation, se colocaron en las arterias renales y los stents CYPHER™, disponibles de Cordis Corporation, se colocaron en las arterias coronarias. Una vez que la tercera parte de los cerdos fueron sacrificados en cada uno de los días 2, 4 y 8 y los stents y los vasos circundantes fueron explantados y analizados para determinar el contenido de fármacos.

Los datos presentados en la figura 49 representan la liberación de rapamicina *in vivo* a partir de stents S.M.A.R.T.™ recubiertos, que, como se describe en el presente documento, son stents de níquel-titanio de veinte milímetros de longitud. La relación en peso de rapamicina respecto a polímero es treinta/setenta para cada capa base de PVDF/HFP y treinta y tres/sesenta y siete para la capa base de polietileno-co-vinilacetato/poli(n-butilmetacrilato) (EVA/BMA). La curva 4902 representa la velocidad de liberación de elución para un stent recubierto con PVDF/HFP (relación en peso de sesenta/cuarenta de VDF:HFP) y una capa base de rapamicina con ciento sesenta y siete microgramos PVDF/HFP (relación en peso de sesenta/cuarenta de VDF:HFP). La curva 4904 representa la velocidad de liberación de elución para un stent recubierto con PVDF/HFP (relación en peso de sesenta y cuarenta de VDF:HFP) y una capa base de rapamicina con un PVDF/HFP de trescientos cincuenta microgramos (relación en peso de ochenta y cinco/quinze de VDF:HFP). La curva 4906 representa la velocidad de liberación de elución para un stent recubierto con una capa base

de EVA/BMA y rapamicina (treinta y tres por ciento de EVA, treinta y tres por ciento de BMA y treinta y tres por ciento de rapamicina) con una capa final de trescientos cincuenta microgramos de BMA. La curva 4908 representa la velocidad de liberación de elución para un stent recubierto con PVDF/HFP (relación en peso de sesenta/cuarenta de VDF:HFP) y una capa base de rapamicina con una capa final de BMA de ciento cincuenta microgramos. La curva 4910 representa la velocidad de liberación de elución para un stent recubierto con PVDF/HFP (relación en peso de sesenta y cuarenta de VDF:HFP) y una capa base de rapamicina con una capa final de trescientos cincuenta microgramos de BMA. La curva 4912 representa la velocidad de liberación de elución para un stent recubierto con PVDF/HFP (relación en peso de sesenta y cuarenta de VDF:HFP) y una capa base de rapamicina con una capa final de cuatrocientos noventa microgramos de BMA.

Los datos representados en la figura 49 proporcionan una comprensión de la velocidad de elución de rapamicina a partir de diversas combinaciones de recubrimiento. Una capa base de PVDF/HFP con una capa final de PVDF/HFP proporciona una barrera física menor a la elución del fármaco, y una barrera química mínima porque la capa base y la capa final son químicamente idénticas. Una capa final de BMA sobre una capa base de EVA/BMA proporciona una barrera física debido a la compatibilidad entre la matriz del fármaco EVA/BMA y las químicas de la capa final de BMA. La capa final de BMA proporciona una barrera a la elución ligeramente más efectiva debido a la diferencia en las químicas de la matriz de capa base (EVA/BMA) y la capa final (solo BMA). La barrera más importante para la elución de la rapamicina, sin embargo, se observa con una matriz de capa base PVDF/HFP y una capa final de BMA debido a la barrera química que resulta de las químicas incompatibles del polímero. Incluso dentro de la barrera química, sin embargo, los cambios en el grosor o la densidad de la capa final, aún proporcionan niveles adicionales de barreras físicas para la elución del fármaco, lo que da como resultado un sistema de recubrimiento que proporciona una barrera química y física para controlar la liberación de un compuesto farmacéutico como se indica en las curvas 4908, 4910 y 4912.

La idea de utilizar químicas poliméricas incompatibles junto con la variación del grosor de la capa final según la presente invención aprovecha lo que normalmente puede verse como un aspecto negativo de la incompatibilidad química para lograr un efecto deseado. Como se indica en la curva 4912, la liberación de elución máxima a los tres días es sustancialmente inferior al cincuenta por ciento, mientras que la liberación de elución máxima a los tres días para una capa base de PVDF/HFP y una capa final de PVDF/HFP es sustancialmente mayor que setenta y cinco por ciento como se indica en curva 4902.

Aunque se demostró aquí con ejemplos específicos de un copolímero PVDF/HFP (relación en peso de sesenta-cuarenta de VDF:HFP) y un polímero de BMA, el concepto se aplicaría a cualquier polímero de la familia de fluoropolímeros en combinación con cualquier polímero de la familia de los acrílicos. (poli(alquil)acrilato y poli(alquil)met)acrilato).

Con referencia a la figura 50, se ilustran las curvas de liberación de fármaco *in vitro* para las mismas formulaciones de recubrimiento de fluoropolímero/acrílico descritas anteriormente con respecto a la figura 49. En los procedimientos de pruebas *in vitro*, los stents se exponen al flujo continuo de un medio tensioactivo durante un período de veinticuatro horas. La exposición de los medios provoca la elución del fármaco, agente y/o compuesto (rapamicina en este caso) de los stents. El flujo de medios se dirige a través de un espectrofotómetro ultravioleta/visible, y la concentración de rapamicina que se libera del stent se determina en función del tiempo. Los cálculos se realizan en función de la fracción de rapamicina liberada en comparación con el contenido total de fármaco, según se determina a partir de un ensayo de contenido de fármaco en stents del mismo lote.

Los resultados de las pruebas *in vitro* son similares a los resultados de las pruebas *in vivo*. Esencialmente, una revisión de 5002, 5004, 5006, 5008, 5010 y 5012 indica que una vez más, la barrera más importante para la elución de la rapamicina se observa con una matriz de capa base PVDF/HFP y una capa final de BMA debido a la barrera química que resulta de las químicas de polímeros incompatibles y la barrera física proporcionada por la capa final más gruesa como se muestra en la curva 5012.

También es interesante observar que un stent recubierto con una matriz de capa base PVDF/HFP (relación en peso de sesenta/cuarenta de VDF:HFP) y una capa final de BMA es más duradero que un stent recubierto con una matriz de capa base de PVDF/HFP (relación en peso de sesenta/cuarenta de VDF:HFP) y una capa final de PVDF/HFP (relación en peso de sesenta/cuarenta de VDF:HFP).

El diseño de un dispositivo médico implantable recubierto que eluye un fármaco, agente y/o compuesto terapéutico requiere el equilibrio de varios factores de diseño. Por ejemplo, la adición de un recubrimiento a un dispositivo médico implantable altera el perfil del dispositivo, lo que a su vez puede tener un impacto en la administración del dispositivo. Más específicamente, la adición de un recubrimiento sobre un stent aumenta el diámetro del stent, lo que a su vez puede dificultar la administración. En consecuencia, puede ser preferible minimizar el grosor del recubrimiento al tiempo que aumenta la concentración del fármaco, agente y/o compuesto terapéutico. El aumento de la concentración del fármaco, agente y/o compuesto terapéutico puede aumentar su velocidad de elución en el tejido circundante o el torrente sanguíneo. El aumento de la velocidad de elución puede a su vez agotar el fármaco, agente y/o compuesto prematuramente. Por lo tanto, la presente invención proporciona un mecanismo mediante el cual las concentraciones de fármaco, agente y/o compuesto pueden aumentarse mientras se mantiene el control sobre la velocidad de elución y se mantiene un perfil más bajo. Esencialmente, la barrera química y física proporcionada por la capa final en el

enfoque de dos capas proporciona un medio para aumentar las concentraciones de fármaco, agente y/o compuesto, si es preferible, mantener un perfil más bajo, si es preferible, y mantener un control más preciso sobre las velocidades de elución.

5 Además, es importante enfatizar las múltiples capas; el enfoque de polímero múltiple ofrece las ventajas de durabilidad, flexibilidad y lubricación que un enfoque de capa única puede no ser capaz de proporcionar.

10 Las vasculopatías incluyen enfermedades que afectan a áreas que contienen vasos sanguíneos. Por ejemplo, la estenosis es un estrechamiento o constricción de la luz arterial en un organismo vivo (por ejemplo, un ser humano) generalmente debido a aterosclerosis/cardiopatía coronaria (CHD). La reestenosis es una recurrencia de la estenosis después de una intervención percutánea, tal como la angioplastia y la colocación de un stent. Los mecanismos subyacentes de la reestenosis comprenden una combinación de efectos del retroceso de los vasos, la remodelación vascular negativa, la formación de trombos y la hiperplasia neointimal. Se ha demostrado que la reestenosis después de la angioplastia con globo se debe principalmente a la remodelación de los vasos y la hiperplasia neointimal y después de la colocación de un stent se debe principalmente a la hiperplasia neointimal.

15 El tratamiento para la estenosis y la reestenosis varía. La estenosis causada por CHD a menudo afecta a la calidad de vida y puede provocar accidente cerebrovascular, ataque cardíaco, muerte súbita y pérdida de ramas o la función de una rama derivada de la estenosis. La recanalización de los vasos sanguíneos también puede ser necesaria para tratar a las personas que sufren de estenosis y reestenosis. El bypass coronario se puede utilizar para revascularizar el corazón y restaurar el flujo sanguíneo normal. En otros casos, se puede realizar una angioplastia con globo para aumentar el tamaño de la luz de las áreas afectadas. En general, estos tratamientos abordan los problemas asociados con la estenosis, pero también pueden crear el problema de la reestenosis que puede provocar la recurrencia de los síntomas cardíacos y la mortalidad. Por otro lado, estos tratamientos no son de naturaleza curativa y, por lo tanto, generalmente no se utilizan hasta que se produce una progresión significativa de la enfermedad.

20 Un tipo de estenosis es la aterosclerosis. La aterosclerosis afecta a las arterias medianas y grandes y se caracteriza por un engrosamiento irregular e intramural que invade la luz arterial y, en la forma más grave, causa obstrucción. La placa aterosclerótica consiste en una acumulación de lípidos intracelulares y extracelulares, células de músculo liso y matriz de tejido conectivo. La lesión más temprana de la aterosclerosis es la línea grasa que evoluciona hacia una placa fibrosa que recubre la arteria. Los vasos ateroscleróticos han reducido la expansión sistólica y la propagación de ondas anormales. El tratamiento de la aterosclerosis generalmente se dirige a sus complicaciones, por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular y oclusión arterial periférica.

25 Más particularmente, la aterosclerosis es un engrosamiento y endurecimiento de las arterias y generalmente se cree que es causada por la acumulación progresiva de sustancias grasas, por ejemplo, colesterol, desechos celulares, células inflamatorias, calcio y otras sustancias en el revestimiento interno o la íntima de las arterias. La acumulación de estas sustancias a su vez puede estimular las células en las paredes de las arterias afectadas para producir sustancias adicionales que de cómo resultado un mayor reclutamiento de células.

30 La aterosclerosis es un proceso de enfermedad lento y complejo que generalmente comienza en la infancia y progresa a medida que el individuo envejece. La velocidad de progresión puede verse afectada por una serie de factores, incluidos los niveles de colesterol en la sangre, diabetes, obesidad, inactividad física, presión arterial alta y consumo de tabaco. Esta acumulación se conoce comúnmente como placa y puede crecer lo suficiente como para reducir significativamente el flujo sanguíneo a través de las arterias afectadas.

35 Esencialmente, los depósitos de las diversas sustancias establecidas anteriormente y la proliferación de sustancias o componentes celulares adicionales causados por ello, agrandan sustancialmente la íntima, lo que a su vez reduce el área de la sección transversal luminal de las arterias afectadas, lo que a su vez reduce el suministro de oxígeno a uno o más órganos. Los depósitos o la placa también pueden romperse y formar trombos que pueden obstruir completamente el flujo sanguíneo en la arteria afectada o liberarse y embolizar en otra parte del cuerpo. Si ocurre cualquiera de estos acontecimientos, el individuo puede sufrir un infarto de miocardio si la arteria afectada perfunde el corazón o un accidente cerebrovascular si la arteria afectada suministra sangre al cerebro. Si la arteria afectada suministra sangre a una extremidad o apéndice, puede aparecer gangrena.

40 La sabiduría convencional sostiene que el infarto de miocardio se origina a partir de bloqueos severos creados por la aterosclerosis. El aumento del depósito de lípidos en las arterias y la reacción tisular resultante conduce a un estrechamiento de la arteria o arterias afectadas, lo que a su vez, puede provocar angina y eventual oclusión coronaria, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular trombótico. Investigaciones más recientes, sin embargo, están conduciendo a un cambio en la comprensión de la aterosclerosis. Los investigadores ahora creen que al menos parte de la enfermedad de las arterias coronarias es un proceso inflamatorio, en el cual la inflamación causa acumulación de placa o progresión y ruptura. Estas placas que son propensas a la ruptura, comúnmente conocidas como placas vulnerables, no obstruyen el flujo en la arteria o arterias afectadas en sí, sino más bien, al igual que un absceso, pueden estar incrustadas en la pared arterial de modo que sean difíciles de detectar. Esencialmente, estas placas vulnerables no pueden verse por angiografía convencional y/o fluoroscopia, y no suelen causar síntomas de isquemia. Las técnicas para determinar la presencia de placas vulnerables están, sin embargo, mejorando como se discute posteriormente.

Por una variedad de razones, estas llamadas placas vulnerables tienen más probabilidades de erosionarse o romperse, creando émbolos y superficies de tejido expuestas que son altamente trombógenas. En consecuencia, ahora se acepta que la mayoría de los casos de infarto agudo de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular trombótico son el resultado de la interrupción de las placas ateroscleróticas vulnerables que conducen a la trombosis. Por lo tanto, estas placas vulnerables son más peligrosas para la vida que otras placas y pueden ser responsables de entre el sesenta y el ochenta por ciento de todos los infartos de miocardio.

Más específicamente, las placas inestables o vulnerables son lesiones vasculares inflamatorias que se desarrollan en los vasos sanguíneos ateroscleróticos. Las placas vulnerables se caracterizan por inflamación activa, hiperplasia celular y grados variables de obstrucción de la luz. Morfológicamente, las placas vulnerables comprenden un capuchón fibroso en contacto con la luz del vaso que recubre un núcleo de lípidos y material celular. Las lesiones de placas vulnerables no suelen ser obstructivas, en contraste con las placas estables crónicas que producen síntomas isquémicos. Por ese motivo, no se detectan fácilmente.

El sello distintivo de las placas vulnerables es la inflamación activa con infiltración celular inflamatoria significativa, predominantemente linfocitos T y macrófagos, lo que provoca la generación de enzimas proteolíticas que digieren esencialmente la pared del capuchón fibroso induciendo así la inestabilidad de la placa y, finalmente, la ruptura de la placa. La ruptura de la placa expone el material altamente trombógeno en el núcleo lipídico a la sangre que fluye, lo que conduce al rápido desarrollo de trombos oclusivos. La placa vulnerable rota, como se indicó anteriormente, es la causa principal de los síndromes coronarios y cerebrales agudos. Estos incluyen angina inestable, infarto de miocardio, infarto de miocardio con onda Q y sin onda Q, accidente cerebrovascular e isquemia cerebral transitoria. En otras palabras, la ruptura de la placa vulnerable representa un porcentaje significativo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Dada la falta de tecnologías efectivas actualmente disponibles para detectar la placa vulnerable, el tratamiento de la placa vulnerable generalmente se inicia solo después de que la placa se ha roto y se han desarrollado síntomas clínicos. Las tecnologías de detección actualmente en investigación incluyen imágenes de resonancia magnética refinada, sensores térmicos que miden la temperatura de la pared arterial con la premisa de que el proceso inflamatorio genera calor, sensores de elasticidad, ultrasonido intravascular, tomografía de coherencia óptica, agentes de contraste y luz cercana-infrarroja e infrarroja. A medida que evolucionan mejores procedimientos de diagnóstico para identificar lesiones de placa vulnerables antes de que se rompan, se hace posible tratar lesiones discretas antes de que aparezcan síntomas clínicos peligrosos. El tratamiento de la placa vulnerable, sin embargo, es preferentemente como se describe a continuación.

Hay dos procesos fisiológicos fundamentales en curso en la placa activa y vulnerable, la inflamación y la acumulación de lípidos y el metabolismo. La inflamación es un proceso continuo que incluye la inflamación del capuchón fibroso y la creación de un capuchón vulnerable a la ruptura. El metabolismo de los lípidos es la formación de un grupo o núcleo de lípidos activos que comprende un material lipídico colesterolémico plegable susceptible a la ruptura. El proceso de inflamación es la fase aguda y el metabolismo de los lípidos es la fase crónica de la enfermedad de la placa vulnerable.

Un stent u otra estructura de armazón diseñada para mantener la permeabilidad de los vasos y que comprende una arquitectura de recubrimiento multilaminado que incluye uno o más agentes, fármacos y/o compuestos terapéuticos para tratar tanto la inflamación como los procesos de metabolismo de los lípidos, pueden utilizarse para tratar eficazmente las placas vulnerables. En una realización ejemplar, un stent que comprende un recubrimiento que tiene un perfil de liberación de dos niveles se puede utilizar para tratar las fases aguda y crónica de la placa vulnerable. Por ejemplo, los agentes terapéuticos antiinflamatorios, tales como los corticosteroides, los antiinflamatorios no esteroideos, el ácido acetilsalicílico, el acetaminofeno y el ibuprofeno pueden incorporarse en la arquitectura del recubrimiento para una "liberación rápida" y una duración global más corta para abordar la fase aguda de la enfermedad de placa vulnerable y se pueden incorporar agentes reductores de lípidos o modificadores de lípidos en la arquitectura del recubrimiento para una "liberación lenta" y una duración global más larga para abordar la fase crónica de la enfermedad de la placa vulnerable. La arquitectura de stent/fármaco puede utilizar una variedad de polímeros no reabsorbibles o reabsorbibles para controlar, modular y/u optimizar el perfil de administración para un efecto fisiológico óptimo. En otras palabras, se pueden utilizar fármacos terapéuticos y/o perfiles de administración de compuestos específicos junto con el stent para tratar todos los aspectos de las placas vulnerables, por ejemplo, fármacos, agentes y/o compuestos antiinflamatorios de liberación rápida para abordar la ruptura inflamatoria del capuchón fibroso y fármacos, agentes y/o compuestos reductores de lípidos o modificadores de lípidos de liberación lenta para afectar al tamaño y la composición del grupo de lípidos en la placa vulnerable.

El stent puede comprender cualquier estructura de armazón adecuada, incluyendo stents expandibles con globo, contruidos de acero inoxidable u otras aleaciones metálicas, y/o stents autoexpandibles, contruidos de nitinol u otras aleaciones metálicas con memoria de forma. Como alternativa, el stent puede estar hecho de materiales no metálicos, tales como cerámica y/o polímeros, que pueden ser biodegradables. El stent biodegradable serviría como un armazón temporal y eventualmente se disolvería durante un período de tiempo de días o semanas a meses y años. El stent se montaría en un catéter de administración y se administraría por vía percutánea a través de la luz de un vaso sanguíneo al sitio de la lesión de placa vulnerable como se describió en detalle anteriormente con respecto al tratamiento de la reestenosis. El stent, como se describió anteriormente, está diseñado para mantener la permeabilidad de los vasos y también proporciona soporte estructural a la capa fibrosa debilitada o potencialmente debilitada y evita que se rompa.

El stent también proporciona un medio para prevenir una mayor invasión de la lesión.

Investigaciones recientes han descubierto que diferentes hormonas sexuales pueden tener diferentes efectos sobre la función vascular. Por ejemplo, las diferencias de género en la enfermedad cardiovascular se han atribuido en gran medida a los efectos protectores del estrógeno en las mujeres; las mujeres premenopáusicas tienen una menor incidencia de cardiopatía coronaria. En particular, el estrógeno tiene efectos beneficiosos bien conocidos sobre el perfil lipídico. Aún más importante, el estrógeno puede afectar directamente a la reactividad vascular, que es un componente importante de la aterosclerosis. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria-arterial en mujeres posmenopáusicas. Más particularmente, muchos estudios epidemiológicos sugieren que la terapia de reemplazo de estrógenos (TRE) puede ser cardioprotectora en mujeres posmenopáusicas. Los efectos beneficiosos de estas terapias hormonales también pueden ser aplicables a los hombres. Desafortunadamente, el uso sistémico del estrógeno tiene limitaciones debido a los posibles efectos hiperplásicos del estrógeno en el útero y la mama en las mujeres, y los efectos de feminización en los hombres.

Los mecanismos para estos efectos beneficiosos son probablemente multifactoriales. Se sabe que el estrógeno altera favorablemente el perfil lipídico aterógeno y también puede tener una acción directa sobre las paredes de los vasos sanguíneos. El estrógeno puede tener efectos rápidos y a largo plazo sobre la vasculatura, incluida la producción local de coagulación y factores fibrinolíticos, antioxidantes y la producción de otras moléculas vasoactivas, tales como el óxido nítrico y las prostaglandinas, que se sabe que influyen en el desarrollo de la vasculopatía.

El trabajo experimental sugiere que el estrógeno también puede actuar sobre el endotelio y las células de músculo liso, ya sea directamente o mediante receptores de estrógeno, tanto en hombres como en mujeres. Esto parece tener un efecto inhibitor en muchas etapas del proceso aterosclerótico. Con respecto a la cardiología intervencionista, el estrógeno parece inhibir la respuesta a la lesión por globo en la pared vascular. El estrógeno puede reparar y acelerar el crecimiento de células endoteliales in vitro e in vivo. La restauración temprana de la integridad de las células endoteliales puede contribuir a la atenuación de la respuesta a la lesión al aumentar la disponibilidad de óxido nítrico. Esto a su vez puede inhibir directamente la proliferación de células de músculo liso. En estudios experimentales, se ha demostrado que el estrógeno inhibe la proliferación y migración de las células del músculo liso en respuesta a la lesión por globo. El estrógeno también ha demostrado inhibir la migración de fibroblastos adventicios, lo que a su vez puede tener un efecto sobre la remodelación negativa.

En consecuencia, además de los fármacos descritos en el presente documento, la administración local o regional de un estrógeno, una rapamicina y/o una combinación de los mismos puede utilizarse en el tratamiento o estabilización de lesiones de placa vulnerables. El estrógeno como se utiliza en el presente documento incluirá 17 beta-estradiol (descrito químicamente como 1,3,5(10)-estradien-3,17 beta-diol que tiene la notación química $C_{18}H_{24}O_2$), análogos o derivados sintéticos o naturales de 17 beta-estradiol con actividad estrogénica, o metabolitos biológicamente activos de 17 beta-estradiol, tales como 2 metoxi estradiol. El 17 beta-estradiol es un estrógeno natural producido en el propio cuerpo. En consecuencia, no debería haber problemas de biocompatibilidad cuando 17 beta-estradiol se administra local, regional o sistémicamente.

El 17 beta-estradiol es generalmente considerado como la hormona femenina más potente. En general, se sabe que las mujeres premenopáusicas tienen una menor incidencia de cardiopatía coronaria que otras personas y que estas mujeres producen niveles más altos de 17 beta-estradiol. El 17-estradiol se conoce como un agente vasculoprotector natural que proporciona un efecto vasculoprotector mediado por varios mecanismos celulares. Se ha determinado que el 17 beta-estradiol puede inhibir la proliferación y migración de las células del músculo liso, promover la reendotelización y restaurar la función endotelial normal después de una lesión vascular. Además, se sabe que el 17 beta-estradiol tiene propiedades pleomórficas, es decir, la capacidad de presentarse en diversas formas distintas, propiedades antiaterogénicas, propiedades antiinflamatorias y propiedades antioxidantes.

En consecuencia, el 17 beta-estradiol se puede combinar con rapamicina para tratar la placa vulnerable. El tratamiento de la placa vulnerable se puede lograr mediante el efecto combinado de dos agentes terapéuticos que actúan sinérgicamente a través de diferentes mecanismos para reducir la proliferación del músculo liso, la inflamación y la aterosclerosis.

El uno o más fármacos, agentes y/o compuestos terapéuticos utilizados en combinación con el stent evitarían preferentemente la hiperplasia neointimal que se encuentra comúnmente en el stent y que podría conducir a la reestenosis y al fallo del dispositivo como se describió en detalle anteriormente. Además, los mismos fármacos, agentes y/o compuestos terapéuticos adicionales preferentemente estabilizarían o pasivizarían la lesión reduciendo la inflamación local y evitando la erosión adicional de la capa fibrosa. El uno o más fármacos, agentes y/o compuestos terapéuticos pueden administrarse en un recubrimiento de matriz polimérica aplicado a los puntales del stent o incrustados en el material que forma el propio stent y se liberarían en la pared del vaso durante un período de tiempo predeterminado, preferentemente utilizando la velocidad de liberación de doble perfil como se describió brevemente anteriormente.

En el tratamiento tanto de la reestenosis después de una lesión vascular como el tratamiento de la placa vulnerable, puede ser ventajoso proporcionar la administración regional de diversos fármacos, agentes y/o compuestos además

- de la administración local de diversos fármacos, agentes y/o compuestos como se describe en el presente documento. Los fármacos, agentes y/o compuestos administrados regionalmente pueden ser los mismos que los administrados localmente o pueden ser diferentes. La administración regional, como se usa en el presente documento, significará la administración a un área mayor que el área cubierta por un dispositivo de administración local, como los desvelados en el presente documento, incluidos los stents y otros dispositivos médicos implantables. Por ejemplo, se puede utilizar un catéter de infusión para administrar una dosis terapéutica predeterminada o un rango de dosis de uno o más fármacos, agentes y/o compuestos a varios sitios próximos al sitio de la enfermedad, por ejemplo, lesiones de placa estenótica o vulnerable. Esencialmente, el fármaco o fármacos pueden administrarse proximales a la lesión, distales a la lesión, directamente en la lesión o cualquier combinación de los mismos. El fármaco o los fármacos pueden administrarse de varias maneras, incluida la inyección adventicia. La dosis y el número de sitios de inyección dependen de varios factores, incluido el tipo de fármaco, agente y/o compuesto, las características de difusión del fármaco, agente y/o compuesto y el área del cuerpo que se va a tratar. En la práctica, el fármaco, agente y/o compuesto se inyecta en el tejido adventicio proximal y/o distal a la lesión, así como en el tejido adventicio que rodea la lesión, y luego se distribuye axial y longitudinalmente lejos del sitio de inyección.
- Como se define en el presente documento, los stents recubiertos con fármaco pueden utilizarse en el tratamiento y/o prevención de reestenosis y placa vulnerable. Los stents pueden recubrirse con cualquier número de fármacos o combinaciones de fármacos como se describe en el presente documento. Por ejemplo, la rapamicina sola o en combinación, puede administrarse localmente desde un stent u otros dispositivos médicos implantables. En esta realización ejemplar, los mismos o diferentes fármacos también pueden administrarse regionalmente a través de un dispositivo basado en un catéter. Esencialmente, el dispositivo basado en catéter se puede utilizar para administrar cantidades adicionales del fármaco o fármacos asociados con el dispositivo de administración local o fármacos completamente diferentes. La administración regional de fármacos puede ser beneficiosa por varias razones, que incluyen cantidades de dosis más altas y áreas de cobertura más amplias. Además, ciertos fármacos pueden ser más eficaces en forma inyectable en lugar de disolverse o suspenderse en un recubrimiento polimérico. Asimismo, las terapias farmacológicas pueden adaptarse al paciente individual.
- Además de la rapamicina, otros fármacos que se pueden administrar regionalmente para el tratamiento de la placa vulnerable incluyen antiinflamatorios no esteroideos tales como la aspirina y el celecoxib, agentes esteroideos tales como el estrógeno, agentes metabólicos tales como la troglitazona y anticoagulantes como la enoxaparina, probucol, hirudina y apo-A1_{MILANO}. En consecuencia, estos fármacos pueden utilizarse solos o en combinación con rapamicina.
- Se puede utilizar cualquier cantidad de dispositivos basados en catéteres para la administración regional de fármacos. En una realización ejemplar, el dispositivo de administración de fármacos comprende un dispositivo quirúrgico microfabricado para procedimientos de intervención o microagujas. El dispositivo es el catéter de infusión EndoBionics MicroSyringe™ disponible de EndoBionics, Inc., San Leandro, California, y puede caracterizarse en general a continuación.
- La microaguja se inserta sustancialmente normal a la pared de un vaso (arteria o vena) para eliminar la mayor cantidad de trauma posible para el paciente. Hasta que la microaguja esté en el lugar de la inyección, se coloca fuera del camino para que no raspe contra las paredes arteriales o venosas con su punta. Específicamente, la microaguja permanece encerrada en las paredes de un actuador o vaina unida a un catéter para que no lesione al paciente durante la intervención o al médico durante el manejo. Cuando se alcanza el sitio de inyección, se termina el movimiento del actuador a lo largo del vaso, y se controla el actuador para hacer que la microaguja sea empujada hacia afuera, sustancialmente perpendicular al eje central de un vaso, por ejemplo, en el que se ha insertado el catéter.
- Como se muestra en las figuras 72A-73B, un dispositivo quirúrgico microfabricado 7210 incluye un actuador 7212 que tiene un cuerpo 7212a de actuador y un eje longitudinal central 7212b. El cuerpo de actuador forma más o menos un contorno en forma de C que tiene una abertura o rendija 7212d que se extiende sustancialmente a lo largo de su longitud. Una microaguja 7214 está ubicada dentro del cuerpo de actuador, como se discute con más detalle a continuación, cuando el actuador está en su condición no accionada (estado enrollado), como se ilustra en la figura 72B. La microaguja se mueve fuera del cuerpo de actuador cuando se opera el actuador para estar en su condición accionada (estado desplegado), como se ilustra en la figura 73B.
- El actuador puede estar tapado en su extremo proximal 7212e y extremo distal 7212f por un extremo de cable 7216 y un extremo de punta 7218, respectivamente, de un catéter terapéutico 7220. El extremo de la punta del catéter sirve como medio para ubicar el actuador dentro de un vaso sanguíneo mediante el uso de recubrimientos o marcadores radiopacos. La punta del catéter también forma un sello en el extremo distal 7212f del actuador. El extremo del cable del catéter proporciona las interconexiones necesarias (fluídicas, mecánicas, eléctricas u ópticas) en el extremo proximal 7212e del actuador.
- Los anillos de retención 7222a y 7222b están ubicados en los extremos distales y proximales, respectivamente, del actuador. La punta del catéter está unida al anillo de retención 7222a, mientras que el cable del catéter está unido al anillo de retención 7222b. Los anillos de retención están hechos de un material delgado, del orden de diez a cien micras, sustancialmente rígido, como tal como Parileno (tipos C, D o N), o un metal, por ejemplo, aluminio, acero inoxidable, oro, titanio o tungsteno. Los anillos de retención forman una estructura rígida sustancialmente en forma de C en cada extremo del actuador. El catéter se puede unir a los anillos de retención mediante, por ejemplo, una

soldadura a tope, una soldadura ultrasónica, una encapsulación de polímero integral o un adhesivo tal como un epoxi.

5 El cuerpo de actuador comprende además una sección central expandible 7224 ubicada entre los anillos de retención 7222a y 7222b. La sección expandible 7224 incluye un área abierta interior 7226 para una expansión rápida cuando se suministra un fluido de activación a esa área. La sección central 7224 está hecha de un material delgado, semirrígido o rígido, expandible, tal como un polímero, por ejemplo, Parileno (tipos C, D o N), silicona, poliuretano o poliimida. La sección central 7224, tras el accionamiento, se puede expandir de manera similar a un dispositivo de globo.

10 La sección central es capaz de soportar presiones de hasta aproximadamente cien atmósferas tras la aplicación del fluido activador al área abierta 7226. El material del que está hecha la sección central es rígido o semirrígido, ya que la sección central vuelve sustancialmente a su configuración y orientación originales (la condición no accionada) cuando el fluido de activación se retira del área abierta 7226. Por tanto, en este sentido, la sección central es muy diferente a un globo que no tiene una estructura inherentemente estable.

15 El área abierta 7226 del actuador está conectada a un conducto, tubo o trayectoria de suministro de fluido 7228 que se extiende desde el extremo del alambre del catéter hasta el extremo proximal del actuador. El fluido de activación se suministra al área abierta a través del tubo de suministro. El tubo de suministro puede estar construido de Teflon® u otros plásticos inertes. El fluido activador puede ser una solución salina o un colorante radiopaco.

20 La microaguja 7214 puede ubicarse aproximadamente en el medio de la sección central 7224. Sin embargo, como se discute a continuación, esto no es necesario, especialmente cuando se usan múltiples microagujas. La microaguja está fijada a una superficie exterior 7224a de la sección central. La microaguja se fija a la superficie 7224a mediante un adhesivo, tal como el cianoacrilato. Como alternativa, la microaguja se puede unir a la superficie 7224a mediante una estructura metálica o polimérica 7230, que se fija a la superficie 7224a mediante un adhesivo. La estructura de tipo malla puede estar hecha de, por ejemplo, acero o nylon.

25 La microaguja incluye una punta afilada 7214a y un cuerpo cilíndrico 7214b. La punta de la microaguja puede proporcionar un borde o punto de inserción. El cuerpo cilíndrico 7214b puede ser hueco y la punta puede tener un puerto de salida 7214c, lo que permite la inyección de un producto farmacéutico o fármaco en un paciente. La microaguja, sin embargo, no necesita ser hueca, ya que puede configurarse como una sonda neural para realizar otras tareas. Como se muestra, la microaguja se extiende aproximadamente perpendicularmente desde la superficie 7224a. Por tanto, como se ha descrito, la microaguja se moverá sustancialmente perpendicularmente a un eje de un vaso o arteria en la que se ha insertado, para permitir la punción directa o la ruptura de las paredes vasculares.

30 La microaguja incluye además un conducto de administración de producto farmacéutico o de fármacos, tubo o vía de fluido 7214d que coloca la microaguja en comunicación fluida con la interconexión de fluido apropiada en el extremo del cable del catéter. Este tubo de suministro puede formarse integralmente con el cuerpo cilíndrico 7214b, o puede formarse como una pieza separada que luego se une al eje mediante, por ejemplo, un adhesivo tal como un epoxi.

35 La aguja 7214 puede ser una aguja de acero de calibre 30 o más pequeña. Como alternativa, la microaguja puede estar microfabricada a partir de polímeros, otros metales, aleaciones metálicas o materiales semiconductores. La aguja, por ejemplo, puede estar hecha de Parileno, silicio o vidrio.

40 El catéter 7220, en uso, se inserta a través de una arteria o vena y se mueve dentro de la vasculatura de un paciente, por ejemplo, una vena 7232, hasta que se alcanza una región diana específica 7234, como se ilustra en la figura 74. Como es bien sabido en los procedimientos de intervención basados en un catéter, el catéter 7220 puede seguir un alambre guía 7236 que se ha insertado previamente en el paciente. Opcionalmente, el catéter 7220 también puede seguir la trayectoria de un catéter guía previamente insertado (no mostrado) que abarca el alambre guía. En cualquier caso, el actuador es hueco y tiene un perfil bajo y se ajusta sobre el alambre guía.

45 Durante la maniobra del catéter 7220, se pueden usar procedimientos bien conocidos de fluoroscopia o imagenología por resonancia magnética (IRM) para obtener imágenes del catéter y ayudar a colocar el actuador 7212 y la microaguja 7214 en la región diana. A medida que el catéter es guiado dentro del cuerpo del paciente, la microaguja permanece desplegada o retenida dentro del cuerpo de actuador para que no se produzca ningún trauma en las paredes vasculares.

50 Después de colocarse en la región diana 7234, se termina el movimiento del catéter y se suministra el fluido de activación al área abierta 7226 del actuador, haciendo que la sección expandible 7224 se despliegue rápidamente, moviendo la microaguja 7214 en una dirección sustancialmente perpendicular, relativa al eje central longitudinal 7212b del cuerpo 7212a de actuador, para perforar una pared vascular 7232a. La microaguja puede tardar entre aproximadamente cien milisegundos y dos segundos para pasar de su estado enrollado a su estado desplegado.

55 Los extremos del actuador en los anillos de retención 7222a y 7222b permanecen rígidamente fijados al catéter 7220. Por tanto, no se deforman durante el accionamiento. Dado que el actuador comienza como una estructura enrollada, su denominada forma cargada existe como un modo de pandeo inestable. Esta inestabilidad, tras el accionamiento, produce un movimiento a gran escala de la microaguja aproximadamente perpendicular al eje central del cuerpo de actuador, lo que provoca una punción rápida de la pared vascular sin una gran transferencia de momento. Como

resultado, se produce una abertura de microescala con un daño mínimo al tejido circundante. Asimismo, dado que la transferencia de impulso es relativamente pequeña, solo se requiere una fuerza de polarización insignificante para mantener el catéter y el actuador en su lugar durante el accionamiento y la punción.

5 La microaguja, de hecho, viaja tan rápido y con tanta fuerza que puede entrar el tejido perivascular 7232b, así como al tejido vascular. Además, dado que el actuador está "estacionado" o parado antes del accionamiento, se obtiene una colocación y un control más precisos sobre la penetración de la pared vascular.

10 Después de la activación de la microaguja y la administración del producto farmacéutico a la región diana a través de la microaguja, el fluido de activación se expulsa del área abierta 7226 del actuador, haciendo que la sección expandible 7224 regrese a su estado original enrollado. Esto también hace que la microaguja se retire de la pared vascular. La microaguja, que se retira, es nuevamente envainada por el actuador.

15 Como se definió anteriormente, la microaguja u otros sistemas de administración basados en catéteres pueden utilizarse para administrar una o más fármacos, agentes y/o compuestos, incluida la rapamicina, al sitio de la placa aterosclerótica. Este tipo de administración regional se puede utilizar solo o en combinación con un dispositivo médico implantable con los mismos o diferentes fármacos fijados al mismo. El uno o más fármacos, agentes y/o compuestos se administran preferentemente al espacio adventicio próximo a la lesión.

Como se describe en el presente documento, hay una serie de ventajas para la administración local o regional de ciertos fármacos, agentes y/o compuestos a través de medios distintos o además de la administración desde un dispositivo médico implantable. Sin embargo, la eficacia de los fármacos, agentes y/o compuestos puede, en cierta medida, depender de la formulación de los mismos.

20 Normalmente, es muy difícil crear formas de dosificación en solución de fármacos insolubles en agua y lipófilos (que tienen afinidad y/o tienden a combinarse con lípidos), como la rapamicina, sin recurrir a cantidades sustanciales de tensoactivos, codisolventes y similares. Muchas veces, estos excipientes (sustancia inerte que actúa como vehículo), tales como Tween 20 y 80, Cremophor y polietilenglicol (PEG) tienen diversos grados de toxicidad en el tejido circundante. En consecuencia, el uso de codisolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), N-
25 metilpirrolidona (NMP) y etanol deben minimizarse para reducir la toxicidad del disolvente. Esencialmente, la clave para una formulación líquida de un fármaco insoluble en agua es encontrar una buena combinación de excipiente y codisolvente, y una gama óptima de aditivos en la forma de dosificación final para equilibrar la mejora de la solubilidad del fármaco y los márgenes de seguridad necesarios.

30 Como lo demostraron los resultados sobresalientes de los ensayos clínicos de los stents liberadores de fármacos recientes, tales como los stents liberadores de fármacos Cypher® y Taxus®, una alta concentración local prolongada y retención tisular de un potente agente antiinflamatorio y antineoplásico liberado de un recubrimiento de stent puede eliminar sustancialmente el crecimiento neointimal después de un procedimiento de angioplastia. La rapamicina, liberada a partir del stent Cypher®, ha demostrado consistentemente una eficacia superior contra la reestenosis después de la implantación del stent en comparación con un stent de metal desnudo. Sin embargo, hay situaciones
35 clínicas en las que puede ser ventajoso un enfoque sin stent para la administración local o regional, incluidas las uniones bifurcadas, las arterias pequeñas y la reestenosis de los stents previamente implantados. En consecuencia, puede existir una necesidad de terapias potentes que solo necesiten depositarse local o regionalmente y el fármaco ejercerá sus funciones farmacológicas principalmente a través de su buena naturaleza lipófila y su propiedad de retención de tejido largo.

40 Una solución administrada local o regionalmente de un potente agente terapéutico, tal como rapamicina, ofrece una serie de ventajas respecto a un agente administrado por vía sistémica o un agente administrado a través de un dispositivo médico implantable. Por ejemplo, se puede lograr una concentración de tejido relativamente alta mediante el depósito directo del agente farmacéutico en la pared arterial. Dependiendo de la ubicación del depósito, se puede lograr un perfil de concentración de fármaco diferente al de un stent liberador de fármacos. Además, con una solución
45 administrada local o regionalmente, no hay necesidad de un dispositivo implantado permanentemente tal como un stent, eliminando así los posibles efectos secundarios asociados con él, tales como la reacción inflamatoria y el daño tisular a largo plazo. Es, sin embargo, importante tener en cuenta que la solución administrada local o regionalmente se puede utilizar en combinación con stents liberadores de fármacos u otros dispositivos médicos implantables recubiertos. Otra ventaja de la solución o formulaciones líquidas radica en el hecho de que el ajuste de los excipientes
50 en la formulación líquida cambiaría fácilmente la distribución del fármaco y los perfiles de retención. Además, la formulación líquida se puede mezclar inmediatamente antes de la inyección a través de un dispositivo de inyección multicámara preenvasado para mejorar el almacenamiento y la vida útil de las formas de dosificación.

Según realizaciones ejemplares de la presente invención, se desarrollaron una serie de formulaciones líquidas para la administración local o regional de compuestos insolubles en agua tales como sirolimús y sus análogos, incluidos
55 CCI-779, ABT-578 y everolimús, a través de globos reumantes y agujas de inyección de catéteres. Sirolimús y sus análogos son rapamicinas, y la rapamicina, como se usa en el presente documento, incluye rapamicina y todos los análogos, derivados y congéneres que se unen a FKBP12 y poseen las mismas propiedades farmacológicas que la rapamicina. Estas formulaciones líquidas aumentan la solubilidad aparente de los compuestos farmacológicamente activos pero insolubles en agua en dos a cuatro órdenes de magnitud en comparación con los límites de solubilidad

de los compuestos en agua. Estas formulaciones líquidas se basan en el uso de una cantidad muy pequeña de disolventes orgánicos tales como el etanol (normalmente menos del dos por ciento) y una mayor cantidad de excipiente anfífilo seguro (o relacionado con una molécula que tiene un grupo polar soluble en agua unido a una cadena de hidratación insoluble en agua no polar) tal como polietilenglicol (PEG 200, PEG 400) y vitamina E TPGS para mejorar la solubilidad de los compuestos. Estas formulaciones líquidas de compuestos altamente insolubles en agua son estables y fácilmente fluidos a temperatura ambiente. Ciertos excipientes, tales como la vitamina E TPGS y BHT, pueden utilizarse para mejorar la estabilidad de almacenamiento de los compuestos de sirolimús a través de sus propiedades antioxidantes.

La tabla 9, que se muestra a continuación, resume las concentraciones del excipiente, los codisolventes y el fármaco para cuatro formulaciones líquidas diferentes según realizaciones ejemplares de la presente invención. Las concentraciones de cada componente se determinaron por cromatografía líquida y se presentan como cifras de peso por volumen. Como se puede ver en la tabla 9, se logró una concentración de 4 mg/ml de sirolimús con una concentración de etanol del dos por ciento, una concentración de agua del veinticinco por ciento y una concentración de PEG 200 del setenta y cinco por ciento. La concentración de etanol es preferentemente dos o menos por ciento para evitar que el etanol se convierta en un principio activo en la formulación.

Tabla 9

	Formulación B1	Formulación A1
Conc. de sirolimús (mg/ml)	1,79	1,0
Conc. de EtOH (%)	3,83	2
Conc. de H2O (%)	7,7	25
Conc. de PEG 200 (%)	88,5	73
	Formulación B1	Formulación A1
Conc. de sirolimús (mg/ml)	2,0	4
Conc. de EtOH (%)	2,0	2,0
Conc. de H2O (%)	25	25
Conc. de PEG 200 (%)	75	75

Como se definió anteriormente, se puede lograr una formulación líquida que comprende 4 mg/ml de sirolimús utilizando PEG 200 como excipiente y etanol y agua como codisolventes. Esta concentración de sirolimús es de aproximadamente cuatrocientas a aproximadamente mil veces mayor que la solubilidad de sirolimús en agua. La inclusión de un codisolvente eficaz, PEG 200, asegura que la alta concentración de sirolimús no comience a precipitarse de la solución hasta que se diluya de cinco a diez veces con agua. La alta concentración de sirolimús es necesaria para mantener una concentración local efectiva y alta de sirolimús después de la administración al sitio. Las formulaciones líquidas son fluidas a temperatura ambiente y son compatibles con varios dispositivos de administración. Específicamente, cada una de estas formulaciones se inyectó con éxito a través de un catéter de infusión designado por la marca CRESCENDO™ de Cordis Corporation, Miami, Florida, como se describe con más detalle posteriormente, y el catéter de infusión EndoBionics Micro Syringe™ disponible de EndoBionics, Inc., San Leandro, California, como se describió con más detalle anteriormente, en estudios porcinos.

En otra realización ejemplar, la formulación líquida de sirolimús comprende agua y etanol como codisolventes y vitamina E TPGS como excipiente. La formulación líquida se creó utilizando el siguiente procedimiento. Se añadieron doscientos miligramos de sirolimús y dos gramos de etanol a un vial de centelleo de veinte mililitros previamente pesado. El vial se sometió a vórtice y se sonicó hasta que el sirolimús se disolvió por completo. Se añadieron aproximadamente seiscientos miligramos de vitamina E TPGS a la solución de etanol y sirolimús. El vial se volvió a agitar hasta que se obtuvo una solución amarillenta transparente. A continuación se usó gas nitrógeno para reducir la cantidad de etanol en el vial a aproximadamente doscientos veintinueve miligramos. En un vial separado, trescientos miligramos de Vitamina E TPGS se disolvieron en once mililitros de agua purificada mientras se sometía a vórtice. La solución de vitamina E TPGS y agua se añadió después al primer vial que contenía sirolimús, vitamina E TPGS y etanol. El primer vial se agitó en vórtice vigorosamente y continuamente durante tres minutos. La solución de sirolimús resultante era transparente con una espuma en la parte superior. La espuma desapareció gradualmente después de asentarse a temperatura ambiente. Un análisis por HPLC de sirolimús indicó que la concentración de sirolimús en la solución final fue de 15 mg/ml. La solución final tenía una concentración de etanol de menos del dos por ciento, lo cual, como se indicó anteriormente, es importante para mantener el etanol como principio inactivo. En consecuencia, la utilización de vitamina E TPGS como excipiente en lugar de PEG, dio como resultado una mayor concentración de sirolimús en la formulación final.

La tabla 10, como se muestra a continuación, resume la composición y las observaciones visuales para formulaciones acuosas de sirolimús que utilizan etanol, vitamina E TPGS y agua en diferentes proporciones. Las soluciones representadas por los datos contenidos en la tabla 10 se generaron utilizando esencialmente el mismo procedimiento

que el descrito anteriormente, excepto que las relaciones entre sirolimús y Vitamina E TPGS se variaron.

Tabla 10

Nº de Grupo	Sirolimús, mg	Vitamina E TPGS, mg	Etanol, mg	13,3 ml de agua que contiene Vitamina E TPGS, mg	Observación de la solución final
1	202,7	642	230	320	Transparente
2	205,2	631	260	330	Transparente
3	201,1	618	260	600	Transparente
4	204,1	625	260	590	Transparente
5	203,3	618	250	1400	Opaca a transparente, viscosa
6	204,5	630	250	1420	Transparente, viscosa

5 Todas las preparaciones anteriores, excepto el número cinco, permanecieron como soluciones estables tanto a temperatura ambiente como en condiciones refrigeradas. Los resultados en la tabla 10 indican que, la vitamina E TPGS se puede utilizar en un amplio intervalo de concentraciones para aumentar la solubilidad de sirolimús en una solución acuosa.

10 En otra realización ejemplar, se prepara una formulación líquida de CCI-779, un análogo de sirolimús, utilizando etanol, vitamina E TPGS y agua. Esta formulación líquida se realizó en condiciones similares a las descritas anteriormente. Debido a su mejor solubilidad en etanol, solo se usaron 0,8 gramos de etanol para disolver doscientos miligramos de CCI-779 en comparación con los dos gramos de sirolimús. Después de que la cantidad de etanol se redujo a aproximadamente doscientos treinta miligramos, se añadieron once mililitros de agua purificada que contenía trescientos miligramos de vitamina E TPGS al vial de etanol y CCI-779. La solución combinada se sometió a vórtice durante tres minutos y dio como resultado una solución transparente. Un análisis por HPLC de CCI-779 indicó que la concentración de CCI-779 en la solución final fue de 15 mg/ml. La concentración de etanol en la solución final fue inferior al dos por ciento. En consecuencia, los resultados son sustancialmente idénticos a los obtenidos para sirolimús.

20 Como se indicó anteriormente, se pueden utilizar varios sistemas de administración basados en catéter para administrar las formulaciones líquidas descritas anteriormente. Uno de estos sistemas basados en catéter es el catéter de infusión CRESCENDO™. El catéter de infusión CRESCENDO™ está indicado para la administración de soluciones, tales como solución salina heparinizada y agentes trombolíticos selectivamente a la vasculatura coronaria. El catéter de infusión también se puede utilizar para administrar las formulaciones líquidas, incluida la solución líquida de sirolimús, descrita en el presente documento. La región de infusión incluye un área compuesta por dos globos inflables con múltiples agujeros en la punta distal del catéter. La región de infusión es continua con una luz que se extiende a través del catéter y termina en un puerto Luer en el conector proximal. La infusión de soluciones se realiza mediante inyección manual a través de un puerto de infusión. El catéter también comprende una luz de alambre guía y una banda marcadora radiopaca colocada en el centro de la región de infusión para marcar su posición relativa bajo fluoroscopia.

30 En otra realización ejemplar alternativa más, se puede utilizar Probucol solo o en combinación con otros fármacos, tales como una rapamicina para tratar la reestenosis, la placa vulnerable, los aneurismas aórticos abdominales y los accidentes cerebrovasculares. La rapamicina, sus análogos, derivados y conjugados han demostrado ser altamente efectivos para tratar la reestenosis después de la angioplastia. La rapamicina también puede tener acciones potentes para otros procesos de vasculopatías, tales como la placa vulnerable y los aneurismas. La rapamicina actúa para reducir la proliferación de linfocitos y células de músculo liso al detener las células en la fase G1 del ciclo celular mediante la inhibición de la diana en mamífero de la rapamicina. La actividad simultánea de las proteína cinasas asociadas al ciclo celular está bloqueada por los efectos posteriores de la rapamicina en la diana en mamífero de la rapamicina. Aunque la administración local de rapamicina es altamente eficaz para reducir la reestenosis, las reducciones adicionales en la hiperplasia neointerna beneficiarían a ciertas poblaciones de pacientes. Por lo tanto, la combinación de rapamicina con otro agente antiproliferativo dentro de un recubrimiento de stent o mediante otras técnicas locales de administración de fármacos podría reducir aún más las respuestas vasculares fibroproliferativas secundarias a los procedimientos que implican una lesión vascular.

40 El Probucol ejerce un efecto positivo en la remodelación vascular. Al utilizar probucol para promover la remodelación vascular según la presente invención, se pueden obtener resultados favorables en el tratamiento de enfermedades y afecciones tales como reestenosis después de una angioplastia coronaria transluminal, hiperplasia intimal de células de músculo liso, oclusión vascular o reestenosis después de angioplastia transluminal o procedimientos de aterectomía realizados en las arterias coronarias, ilíacas femorales, renales o carótidas.

45 El Probucol sigue siendo esencialmente el único fármaco convencional que reduce la reestenosis después de la angioplastia coronaria. Tiene un efecto débil para reducir el colesterol y propiedades antioxidantes. Estudios recientes indican que el Probucol ejerce sus efectos antirreestenóticos al promover la reendotelización funcional. Los efectos

antioxidantes del Probuco son muy esperados porque es estructuralmente equivalente a dos moléculas de un antioxidante establecido; concretamente, hidroxitolueno butilado (BHT) como se ilustra en las figuras 89a y b. Las propiedades antioxidantes del Probuco son potencialmente útiles para una amplia gama de vasculopatías en las que están implicados los procesos de oxidación. Dichos procesos oxidativos incluyen placa vulnerable, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y aneurismas.

Sobre la base de la "hipótesis de oxidación", la oxidación de LDL en la arteria es un acontecimiento de inicio temprano y contribuye a la aterogénesis. El Probuco puede ejercer su función protectora a través de sus actividades antioxidantes independientemente de reducir el colesterol. Varios estudios demostraron que el Probuco inhibe la aterosclerosis y la oxidación *ex vivo* inducida por cobre de LDL en primates no humanos y conejos Watanabe con hiperlipidemia en condiciones de retención de colesterol. El probuco también puede disminuir la producción de superóxido vascular, lo que mejora las funciones endoteliales.

Además, el probuco inhibe la proliferación de las células vasculares del músculo liso (CVML) *in vivo* e *in vitro*, y promueve la proliferación de las células endoteliales *in vitro*. También se demostró que el probuco es antiinflamatorio al regular negativamente la expresión endotelial de las moléculas de adhesión y disminuye los macrófagos de los tejidos, la secreción de interleucina-1 de los macrófagos y la expresión del factor alfa de necrosis tumoral en la pared del vaso.

Todas estas propiedades hacen que el probuco sea potencialmente un candidato a fármaco ideal para una amplia gama de vasculopatías, preferentemente cuando se administra localmente durante un período prolongado de tiempo. Dado que la rapamicina y el probuco actúan a través de mecanismos antiproliferativos divergentes, es posible que estos agentes, cuando se combinen en un mecanismo de administración de una señal, tales como un stent liberador de fármacos, puedan potenciar las actividades antirreestenóticas de los demás. El probuco también puede mejorar la estabilidad de la rapamicina durante el almacenamiento y el uso *in vivo* a través de sus fuertes efectos antioxidantes.

La presente invención se refiere a procedimientos y dispositivos para promover la remodelación vascular. Mediante la presente invención, la remodelación vascular se logra mediante la administración sistémica o local del fármaco, probuco; 4,4'-([1-metiletilideno]bis(tio))bis-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)fenol] solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. La preparación de probuco se ha descrito en el documento US-3576883 y su uso como agente reductor del colesterol también se ha descrito en el documento US-3862332. Su uso para inhibir la reestenosis angiográfica y clínica, es decir, la muerte por causa cardíaca, infarto agudo de miocardio, recurrencia o exacerbación de angina de pecho y la necesidad de revascularización (cirugía de revascularización coronaria o reangioplastia) angioplastia post-coronaria promoviendo la remodelación vascular positiva no se ha descrito previamente. Mediante el uso de probuco para promover la remodelación vascular por el procedimiento de la presente invención, se pueden obtener resultados favorables en el tratamiento de enfermedades y afecciones tales como reestenosis después de angioplastia con globo, aterectomía direccional o rotacional, angioplastia con láser e implantación post-stent. Promover la remodelación vascular positiva sería favorable no solo para las intervenciones realizadas en las arterias coronarias, sino también cuando estos procedimientos se realizan en cualquier estructura vascular, es decir, vasos periféricos (ilíacos, femorales, etc.), arterias renales, mesentéricas o carótidas, etc. Asimismo, promover la remodelación vascular positiva sería favorable en el tratamiento a largo plazo de pacientes con síndromes isquémicos como se observa en la enfermedad de las arterias coronarias, la vasculopatía periférica, la vasculopatía mesentérica, la enfermedad cerebrovascular, etc. El beneficio de un agente de remodelación vascular positivo también sería deseable para el tratamiento de afecciones tales como hipertensión arterial crónica, post-trasplante de corazón, post-cirugía de bypass, etc.

Cinco pequeños estudios clínicos han sugerido que el probuco iniciado antes de la angioplastia puede prevenir la reestenosis (Circulation 1991; 84: II-299 (resumen), Clin Ther 1993; 15: 374-382, Jpn Heart J 1996; 37: 327-32, Am Heart J 1996; 132: 23-29, J Am Coll Cardiol 1997; 30: 855-62). Recientemente, se ha demostrado en el ensayo clínico aleatorizado Multivitaminas y Probuco (MVP) que el probuco, un fármaco con fuertes propiedades antioxidantes, administrado solo reduce la pérdida de luz angiográfica en un sesenta y ocho por ciento, la tasa de reestenosis por segmento en un cuarenta y siete por ciento y la necesidad para repetir la angioplastia a los 6 meses en un cincuenta y ocho por ciento en comparación con el placebo. Estos resultados se han publicado recientemente (Multivitamins and probuco in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: Results of the MVP randomized trial. N Engl J Med 1997; 365-372). No fue posible determinar con angiografía sola si el probuco actuó mediante la inhibición de la hiperplasia tisular o la mejora en la remodelación vascular. La determinación de esta pregunta mecanicista fue necesaria para ayudar a identificar las dianas apropiadas en el período de periangioplastia y, como lo enseña la presente invención, conducir a estrategias más efectivas para prevenir la reestenosis. Además, la invención permite al profesional experto usar probuco junto con otras intervenciones coronarias percutáneas tales como la colocación de un stent si se considera apropiado.

Se han realizado exámenes seriados de ultrasonido intravascular (IVUS) en una serie consecutiva de pacientes involucrados en el ensayo MVP. Al proporcionar vistas tomográficas de arterias coronarias con alta resolución, IVUS permite la evaluación cuantitativa de los cambios en la luz arterial y las dimensiones de la pared. Por lo tanto, en este estudio se pudo determinar la fisiopatología de la reestenosis coronaria después de la angioplastia con globo en pacientes sometidos sistemáticamente a un examen IVUS de seguimiento y determinar el efecto del probuco sobre la hiperplasia de tejidos y la remodelación vascular después de la angioplastia coronaria.

Diseño y población del estudio

La presente invención se refiere al subestudio IVUS del ensayo de reestenosis MVP. MVP fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo con cuatro grupos de estudio. El protocolo fue aprobado por la junta de revisión institucional del Montreal Heart Institute. El diseño del estudio MVP, los criterios de inclusión y exclusión se han descrito previamente (N Engl J Med 1997; 365-372). En resumen, los pacientes remitidos para angioplastia coronaria electiva fueron evaluados al menos 30 días antes de su procedimiento programado. Se pidió a los pacientes elegibles que dieran su consentimiento informado por escrito. Los pacientes eran elegibles si estaban programados para someterse a una angioplastia con globo estándar en al menos una arteria coronaria nativa y tenían al menos una lesión diana *de novo* con un estrechamiento luminal del cincuenta por ciento o más mediante mediciones con un calibrador.

A partir de los treinta días previos a la angioplastia programada, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir probucol solo, multivitaminas solas, la combinación de probucol y multivitaminas o placebo. Se administró probucol 500 mg o placebo en consonancia dos veces al día. El complejo multivitamínico, que consiste en vitamina E 700 UI, vitamina C 500 mg y betacaroteno 30.000 UI, o placebo combinado también se administró en un comprimido dos veces al día. Todos los pacientes recibieron una dosis adicional de probucol 1000 mg y/o vitamina E 2000 UI y/o placebos compatibles doce horas antes de la angioplastia, según la asignación al azar. Después de la angioplastia, todos los pacientes dilatados con éxito que no presentaron una complicación periprocedimental se mantuvieron en su régimen de estudio asignado hasta que se realizó una angiografía de seguimiento. Todos los pacientes que recibieron aspirina 325 mg diarios comenzaron al menos treinta días antes del procedimiento y continuaron durante el período de estudio. La angioplastia con globo se realizó según técnicas estándar. Se administró nitroglicerina intracoronaria (0,3 mg) para cada arteria diana tanto para la angiografía previa como posterior a la dilatación y en el seguimiento. La secuencia de inyecciones de contraste con el grado exacto de angulación se registró y se usó para cada angiograma. Las arteriografías coronarias (pre-, post-procedimiento y seguimiento final) se analizaron juntas usando el Sistema de Medición Coronaria (CMS), como se notificó anteriormente. El seguimiento del paciente incluyó evaluación clínica, prueba de esfuerzo en la cinta de correr, análisis bioquímico de la sangre, recuento de píldoras y mediciones del nivel de fármacos, y evaluación e intervención dietéticas. Los pacientes fueron readmitidos para angiografía coronaria de seguimiento a los cinco a siete meses. Los pacientes en quienes se realizó una arteriografía por razones clínicas antes del quinto mes regresaron para repetir el examen angiográfico a los cinco o siete meses si no había reestenosis angiográfica definitiva en al menos un sitio dilatado. Durante el seguimiento, los pacientes con recurrencia o exacerbación de los síntomas anginales fueron tratados con terapia médica o procedimientos de revascularización (reangioplastia o cirugía de bypass coronaria) según lo indicado clínicamente. Los pacientes con reestenosis angiográfica (lesión >50 % en el seguimiento) sin indicios clínicos de isquemia no fueron sometidos a procedimientos de intervención adicionales.

El estudio MVP fue interrumpido prematuramente por una junta de supervisión independiente después de que trescientos diecisiete pacientes entraron en el ensayo porque un tratamiento tuvo un efecto significativo en el criterio de valoración primario (angiográfico) de eficacia. Ciento once pacientes se sometieron a un examen IVUS del sitio de angioplastia después del inflado final del globo al inicio del estudio y constituyeron la población inicial para el estudio IVUS.

Instrumentación y examen IVUS

Los exámenes IVUS se realizaron con catéteres de ultrasonido de 30 MHz, 3,5 French mecánicos (1800 rpm) (Boston Scientific, Natick, Mass.) y una consola de imágenes dedicada (Hewlett Packard, Andover, Mass.) (Curr Opin Cardiol 1994; 9: 627-633). En seis pacientes, ambos exámenes se realizaron con catéteres IVUS de 20 MHz, 3,5 French de 64 elementos (Endosonics, Pleasanton, Calif.). Los estudios IVUS se realizaron primero después de la angioplastia coronaria (después del inflado final con globo) y a continuación después de la angiografía de seguimiento (antes de cualquier intervención posterior) y siempre fueron precedidos por la administración de nitroglicerina intracoronaria (0,3 mg). La imagenología IVUS fue monitorizada por un cardiólogo experimentado, pero el operador de angioplastia fue cegado a los resultados del ultrasonido para evitar alterar la práctica estándar de angioplastia con globo. El catéter IVUS se hizo avanzar distal al sitio dilatado hasta un punto de referencia fácilmente reconocible, con mayor frecuencia una rama lateral, que se observó y se usó para el examen IVUS de seguimiento. Se grabó una vista angiográfica en una cinta de vídeo antes de comenzar la extracción del catéter IVUS. Se realizaron retrocesos manuales lentos (aproximadamente 0,5 mm/s) hasta el catéter guía y las imágenes de ultrasonido se grabaron en una cinta de vídeo S-VHS de 0,5 pulgadas (1,27 cm) para el análisis fuera de línea, con un comentario de audio detallado que describe la ubicación del análisis IVUS en curso, incluido el sitio de angioplastia. Las imágenes fluoroscópicas simultáneas de alta resolución se registraron en la pantalla de imagen IVUS durante los retrocesos para conocer constantemente la ubicación del transductor IVUS. Se permitió al operador hacer una pausa en los sitios de interés (por ejemplo, sitio de angioplastia, ramas laterales) y se realizaron inyecciones de contraste cuando fue necesario para identificar ramas laterales mayores y menores seleccionadas, para definir con precisión la posición del catéter IVUS en relación con el sitio de angioplastia y para mejorar la delineación de la interfaz luz-íntima. La configuración de ganancia se optimizó cuidadosamente durante la evaluación inicial y se cambió solo si fuera necesario debido a una calidad de imagen subóptima.

Mediciones cuantitativas de IVUS

Todas las imágenes IVUS fueron interpretadas por técnicos experimentados supervisados por un cardiólogo cegado a la asignación del tratamiento. Los estudios posteriores a la angioplastia y el seguimiento se analizaron uno al lado del otro. Se tuvo mucho cuidado para garantizar que se midiera el mismo corte anatómico correcto en ambos estudios de IVUS. Las imágenes fluoroscópicas y angiográficas y los comentarios de audio se utilizaron para determinar la ubicación axial del transductor de ultrasonido y de los puntos de referencia de IVUS en relación con el sitio de la angioplastia y las ramas laterales. Los puntos de referencia IVUS (ramas laterales, venas, calcificaciones, depósitos fibróticos) se utilizaron para permitir la coincidencia del corte anatómico en ambos estudios utilizando la revisión fotograma a fotograma de las imágenes. La sección transversal anatómica seleccionada para el análisis en serie fue la del sitio de angioplastia con el área de luz más pequeña en el seguimiento. A continuación se identificó el corte anatómico correspondiente en el estudio posterior a la angioplastia. Las imágenes se digitalizaron y se realizó un análisis cuantitativo utilizando un software desarrollado a medida para cálculos geométricos (NIH Image 1.59). El análisis cuantitativo consistió en mediciones del área de la luz y el área dentro de la membrana externa elástica (MEE) (figura 90). La membrana externa elástica se definió como el borde entre la zona de los medios hipoeoicos y la adventicia ecobrilante circundante. El área de la pared se calculó como la diferencia entre MEE y áreas de luz. Cuando la placa abarcaba el catéter IVUS, se suponía que el área de la luz era del tamaño del catéter.

La medición del área de MEE puede ser difícil en presencia de calcificaciones extensas, debido al sombreado acústico de estructuras más profundas. Se utilizaron dos estrategias para sortear este problema (J Am Coll Cardiol 1997; 29: 268-274). Teniendo en cuenta que las secciones transversales de la arteria coronaria son relativamente circulares, la extrapolación del nivel de MEE se realizó directamente cuando cada arco de calcificación en el sitio seleccionado no sombreó más de 60 grados de la circunferencia adventicia. Además, el estudio de los cortes anatómicos solo proximales y distales a un sitio calcificado seleccionado también se realizó cuando fue necesario para escapar del sombreado e identificar la MEE correctamente.

Procedimientos estadísticos

El análisis estadístico se realizó para todos los pacientes que se sometieron a los exámenes de referencia y de seguimiento. Los mismos análisis se realizaron solo para pacientes cumplidores terapéuticamente (análisis de eficacia). Las mediciones se informan como medias. \pm 1 SD. Las relaciones entre los cambios en las áreas de luz, pared y MEE dentro de los grupos de estudio se probaron utilizando análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados y coeficientes de correlación de Pearson. Las mediciones de IVUS se analizaron entre grupos con un análisis de covarianza de dos vías (Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. Nueva York: John Wiley and Sons, 1986; 186-194) en las áreas de seguimiento, controlando el área posterior a la angioplastia y los posibles factores pronósticos y extrayendo los efectos e interacciones del tratamiento. Las mediciones de IVUS se analizaron por segmento mediante la técnica de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) (Biometrika 1986; 73: 13-22), que tiene en cuenta la dependencia potencial entre segmentos en el mismo paciente.

Resultados

De los ciento siete pacientes que se sometieron a un examen IVUS del sitio de angioplastia inmediatamente después de la intervención, once no fueron estudiados en el seguimiento por diferentes razones. Dos pacientes se sometieron a ambos estudios de IVUS, pero las calcificaciones extensas impidieron mediciones cuantitativas de IVUS en el sitio de angioplastia seleccionado. Por tanto, noventa y cuatro pacientes constituyeron la población de estudio y se distribuyeron en los cuatro grupos de la siguiente manera: veintinueve recibieron probucol solo, veinticinco multivitaminas solo, veinte probucol más multivitaminas y veintiocho recibieron solo placebo. Las características demográficas, clínicas y angiográficas seleccionadas de los cuatro grupos se muestran en la tabla 11 que se muestra a continuación. No hubo diferencias iniciales estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Seis pacientes no cumplían adecuadamente con los medicamentos del estudio (1, 2, 2 y 1 en los grupos de probucol, vitaminas, tratamiento combinado y placebo). Tampoco hubo diferencias iniciales entre los grupos cuando solo se evaluaron pacientes cumplidores.

Evolución natural de la reestenosis: resultados de IVUS en el grupo de placebo

La tabla 12 que se muestra a continuación resume los resultados de IVUS para el grupo de placebo solo y para los 3 grupos de tratamiento activo. Al inicio del estudio (inmediatamente después de la angioplastia) en el grupo de placebo, las áreas de luz, pared y MEE fueron 4,52. \pm 1,39 mm², 8,85. \pm 3,01 mm² y 13,37. \pm 3,45 mm², respectivamente. En el seguimiento, estos valores fueron 3,31. \pm 1,44 mm², 10,35. \pm 3,95 mm² y 13,66. \pm 4,18 mm². Por tanto, el área de la luz en el seguimiento disminuyó en -1,21. \pm 1,88 mm², y las áreas de pared y MEE aumentaron en 1,50. \pm 2,50 mm² y 0,29. \pm 2,93 mm². El cambio en el área de la luz se correlacionó más fuertemente con el cambio en el área de MEE $r = 0,53$, $p = 0,002$) que con el cambio en el área de la pared $r = -0,13$, $p=0,49$).

Efectos del probucol y las vitaminas sobre la hiperplasia tisular y la remodelación vascular: resultados de IVUS en los cuatro grupos de estudio

El área de la luz en el seguimiento fue de 3,31. \pm 1,44 mm² en el grupo de placebo, 3,24. \pm 1,58 mm² para vitaminas solamente, 3,85. \pm 1,39 mm² para tratamiento combinado y 4,47. \pm 1,93 mm² para probucol solo ($p = 0,002$ para probucol frente a sin probucol; $p = 0,84$ para vitaminas frente a sin vitaminas). El área de la pared de seguimiento fue

de 10,35. \pm .3,95 mm² para el grupo de placebo, 10,02. \pm .3,40 mm² en el grupo de vitaminas solamente, 8,52. \pm .3,49 mm² para tratamiento combinado y 9,46. \pm .4,36 mm² para probucol solo (p = 0,27 para probucol frente a sin probucol y 0,18 para vitaminas frente a sin vitaminas). El área de MEE en el seguimiento fue de 13,66. \pm .4,18 mm² en pacientes que reciben placebo solo, 13,26. \pm .3,80 mm² para vitaminas solamente, 12,37. \pm .3,70 mm² para tratamiento combinado y 13,93. \pm .4,74 mm² para aquellos tratados con probucol solamente (p = 0,005 para probucol frente a sin probucol; p = 0,36 para vitaminas frente a sin vitaminas). La figura 91 representa las curvas de frecuencia acumulada de las áreas de luz y MEE observadas en IVUS en todos los grupos de estudio.

La pérdida de luz fue de 1,21. \pm .1,88 mm² en el grupo de placebo, 0,83. \pm .1,22 mm² para vitaminas solas, 0,25. \pm .1,17 mm² para tratamiento combinado y 0,15. \pm .1,70 mm² para pacientes que reciben probucol solo (p = 0,002 para probucol frente a sin probucol y p = 0,84 para vitaminas frente a sin vitaminas). El cambio en el área de la pared fue de 1,50. \pm .2,50 mm², 0,93. \pm .2,26 mm², 1,41. \pm .1,45 mm² y 1,89. \pm .1,87 mm², respectivamente (p = NS). El área de MEE aumentó en el seguimiento en 0,29. \pm .2,93 mm² en el grupo de placebo, 0,09. \pm .2,33 mm² en el grupo de vitaminas solamente, 1,17. \pm .1,61 mm² para tratamiento combinado y 1,74. \pm .1,80 mm² para el grupo de probucol solo (p = 0,005 para probucol frente a sin probucol y p = 0,36 para vitaminas frente a sin vitaminas). Se produjo un aumento en el área de MEE de al menos 1 mm² en el seguimiento en el 38,7 % de los pacientes que recibieron placebo solo, en el 23,3 % en el grupo de vitaminas solamente, el 44,0 % en el grupo de tratamiento combinado y el 72,0 % de los pacientes tomando probucol (figura 92). La tabla 13 muestra los cambios en las áreas de luz, pared y MEE solo para pacientes cumplidores.

TABLA 11

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ANGIOGRÁFICAS INICIALES DE LOS CUATRO GRUPOS DE ESTUDIO				
	Placebo solo	Vitaminas solas	Probucol y vitaminas	Probucol solo
Pacientes	28	25	20	21
Edad (años) (medias \pm SD)	59,5 \pm 8,8	58,1 \pm 11,1	57,1 \pm 8,9	56,1 \pm 7,8
Mujeres (%)	28,6	8,0	30,0	9,5
Fumador en algún momento (%)	17,9	8,0	25,0	4,8
Fumador actualmente (%)	7,1	28,0	15,0	19,1
Anteced. de Diabetes (%)	7,1	0	20,0	20,0
Anteced. de Hipertensión (%)	42,9	52,0	50,0	14,3
Clase de angina CCS (%)				
I	0	4,0	10,0	14,3
II	53,6	56,0	65,0	66,7
III	28,6	24,0	10,0	14,3
IV	0	0	0	0
Antes de MI (%)	32,1	52,0	50,0	52,4
Antes de CABG (%)	7,1	0	5,0	0
Antes de PTCA (%)	7,1	8,0	15,0	4,8
N.º de vasos enfermos (%)				
1	39,3	36,0	44,0	33,3
2	39,3	48,0	25,0	42,9
3	21,4	16,0	30,0	23,8
Vasos diana (%)				
Descendente anterior izquierdo	54,8	56,7	33,0	40,0
Circunflejo izquierdo	16,1	20,0	24,0	36,0
Arteria coronaria derecha	29,0	23,3	32,0	24,0
Presión máxima (media \pm SD)	10,8 \pm 2,2	10,8 \pm 3,2	10,3 \pm 2,7	10,1 \pm 2,1
Tiempo de inflamación total (s)	513,8 \pm 236	496 \pm 205	438 \pm 209	516 \pm 277
Relación de globo a arteria	1,04 \pm 0,17	1,02 \pm 0,10	1,06 \pm 0,22	1,09 \pm 0,11
CABG: injerto de bypass de la arteria coronaria MI: infarto de miocardio PTCA: angioplastia coronaria transluminal percutánea *p = 0,042 basándose en la prueba de Chi cuadrado				

TABLA 12

RESULTADOS DE ULTRASONIDOS INTRAVASCULARES EN SERIE *						
<u>Después de angioplastia</u>	Placebo solo (n = 31)	Vitamina sola (n = 30)	Probuco y Vitaminas (n = 25)	Probuco solo (n = 25)	Valor P de Probuco frente a sin Probuco	Valor P de Vitaminas frente a sin Vitaminas
Área de la luz (mm ²)	4,52 ± 1,39	4,08 ± 1,41	4,10 ± 0,95	4,62 ± 1,59	0,7885	0,0544
Área de MEE (mm ²)	13,37 ± 3,45	13,17 ± 3,90	11,21 ± 3,25	12,20 ± 4,66	0,0261	0,4258
Área de la pared (mm ²)	8,85 ± 3,01	9,09 ± 3,28	7,11 ± 2,75	7,57 ± 3,98	0,0071	0,8930
<u>Seguimiento</u>						
Área de la luz (mm ²)	3,31 ± 1,44	3,24 ± 1,58	3,85 ± 1,39	4,47 ± 1,93	0,0022	0,8449
Área de MEE (mm ²)	13,85 ± 4,18	13,26 ± 3,80	12,37 ± 3,70	13,93 ± 4,74	0,0055	0,3590
Área de la pared (mm ²)	10,35 ± 3,95	10,02 ± 3,40	8,52 ± 3,49	9,46 ± 4,36	0,2739	0,1795
<u>Seguimiento Post PTCA</u>						
Área de la luz (mm ²)	-1,21 ± 1,88	-0,83 ± 1,22	-0,25 ± 1,17	-0,15 ± 1,70	0,0022	0,8449
Área de MEE (mm ²)	0,29 ± 2,93	0,09 ± 2,33	1,17 ± 1,61	1,74 ± 1,80	0,0055	0,3590
Área de la pared (mm ²)	1,50 ± 2,50	0,93 ± 2,26	1,41 ± 1,45	1,89 ± 1,87	0,2739	0,1795

* Análisis por segmento usando la técnica GEE

TABLA 13

ANÁLISIS DE EFICACIA EN PACIENTES CUMPLIDORES						
	Placebo solo (n = 30)	Vitamina sola (n = 28)	Probuco y Vitaminas (n = 23)	Probuco solo (n = 25)	Valor P de Probuco frente a sin Probuco	Valor P de Vitaminas frente a sin Vitaminas
<u>Seguimiento Post PTCA</u>						
Área de la luz (mm ²)	-1,21 ± 1,88	-0,83 ± 1,22	-0,25 ± 1,17	-0,15 ± 1,70	0,0022	0,8449
Área de MEE (mm ²)	0,29 ± 2,93	0,09 ± 2,33	1,17 ± 1,61	1,74 ± 1,80	0,0055	0,3590
Área de la pared (mm ²)	1,50 ± 2,50	0,93 ± 2,26	1,41 ± 1,45	1,89 ± 1,87	0,2739	0,1795

No hubo interacción farmacológica estadísticamente significativa en el diseño factorial. Sin embargo, considerando la falta de potencial para detectar dicha interacción, se realizaron análisis post-hoc que comparaban cada grupo por separado y se ajustaban para una posible interacción. Los resultados se mantuvieron significativos para todos los criterios de valoración de ultrasonido entre los grupos de probuco solo y placebo.

5

El probuco es una de las primeras intervenciones farmacológicas que previenen la reestenosis coronaria después de la angioplastia con globo. Sin embargo, su mecanismo de acción y su eficacia como agente de remodelación vascular nunca se han estudiado. En el estudio MVP, la terapia con probuco iniciada treinta días antes y administrada sola durante seis meses después de la angioplastia dio como resultado reducciones, del sesenta y ocho por ciento en la pérdida de luz angiográfica, cuarenta y siete por ciento en la tasa de reestenosis por segmento y cincuenta y ocho por ciento en la necesidad de repetir la angioplastia en comparación con el placebo. Si el probuco actuó a través de la prevención de la hiperplasia de los tejidos, la mejora en la remodelación vascular, o ambas, no se pudo abordar adecuadamente mediante la angiografía y requirió el uso de IVUS. Era deseable determinar el mecanismo de acción del probuco para desarrollar mejores estrategias contra la reestenosis. Estas estrategias son inequívocamente necesarias. De hecho, aunque el probuco redujo drásticamente la pérdida de luz angiográfica en el estudio MVP, aún se produjo reestenosis en más del veinte por ciento de los pacientes que recibieron solo probuco. Además, los resultados positivos encontrados con stents se han obtenido predominantemente en pacientes con arterias coronarias

10

15

grandes, es decir, 3,0 mm de diámetro o más (N Engl J Med 1994; 331: 489-495, N Engl J Med 1994; 331: 496-5). En un análisis de subconjuntos de pacientes aleatorizados en el ensayo BENESTENT y con intervenciones realizadas en vasos pequeños (<3,0 mm), no se observaron los beneficios observados en los pacientes con vasos más grandes (>3,0 mm) (Semin Intervent Cardiol 1996; 1: 255-262). En la población con stent, un tamaño de vaso más pequeño se asoció con una relación stent/vaso más alta, una mayor ganancia relativa y un mayor índice de pérdida posterior, y un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardíacos dentro de los seis meses posteriores al procedimiento.

Antes de aprender cómo actuó el probucol en el estudio MVP, fue deseable aclarar los mecanismos de pérdida de luz y reestenosis después de la angioplastia con globo en el grupo de placebo. En estos pacientes de control, el aumento en el área de la pared (media: 1,50 mm²) fue mayor que la disminución en el área de la luz (-1,21 mm²) con un ligero aumento del área de MEE (0,29 mm²). Sin embargo, el cambio en el área de la luz se correlacionó mejor con el cambio en el área de MEE que con el cambio en el área de la pared. En conjunto, estos resultados indican que la dirección (agrandamiento [positivo] o constricción [negativo]) y el alcance (por ejemplo, agrandamiento compensatorio inadecuado o adecuado) de la remodelación vascular en respuesta a la hiperplasia de tejido que ocurre después de la angioplastia con globo determinan la magnitud de la luz perdida en el seguimiento. Los estudios en animales han arrojado varios resultados sobre la importancia relativa de la remodelación y la hiperplasia tisular en la patogenia de la reestenosis. Los modelos animales, sin embargo, tienen diferentes respuestas proliferativas y trombógenas al trauma arterial, y el contenido de placa a menudo es significativamente diferente de lo que se encuentra en las estenosis ateroscleróticas humanas que requieren angioplastia. Una limitación adicional es que las áreas de pared y MEE (o lámina elástica interna) nunca se midieron en serie con el mismo procedimiento en una arteria animal dada.

Aunque los estudios clínicos han revelado que la remodelación ocurre en seres humanos después de diferentes intervenciones, los cambios relativos en las áreas de pared y MEE han variado. Mintz y col., observaron que el setenta y tres por ciento de la pérdida tardía de la luz después de la intervención se explicaba por una disminución en el área de MEE (Circulation 1996; 94: 35-43). Como reconocieron los autores, sin embargo, el estudio incluyó una combinación de lesiones primarias y reestenóticas en las que se realizaron diferentes intervenciones. La angioplastia con globo se realizó solo en una pequeña minoría de pacientes, y el examen de seguimiento fue impulsado en gran medida por la presencia de síntomas. También puede haberse producido una subestimación del aumento en el área de la placa debido al mayor tamaño acústico (es decir, tamaño del catéter físico + artefacto central) de los catéteres que se utilizaron en ese estudio. Los datos preliminares del estudio SURE ahora parecen mostrar que la mayor parte de la pérdida de luz desde inmediatamente después hasta seis meses después de la angioplastia con globo (-1,51 mm²) no fue causada por una disminución en el área de MEE (-0,46 mm²) (J Am Coll Cardiol 1996; 27: 41A).

Mientras que los datos de este y otros estudios respaldan la conclusión de que la pérdida de la luz después de la angioplastia con globo es causada por la combinación de una remodelación vascular inadecuada o perjudicial y la hiperplasia de los tejidos, el probucol en el estudio MVP redujo significativamente la pérdida de la luz al mejorar la remodelación vascular, pero no modificó el aumento post-angioplastia en el área de la pared. En comparación con los pacientes no tratados con probucol, los que recibieron probucol mostraron una reducción en la pérdida de luz en un ochenta por ciento o 0,79 mm² cuando se evaluó por IVUS. En comparación con el grupo de placebo solamente, la reducción en la pérdida de luz con probucol administrado solo fue del ochenta y ocho por ciento o 1,06 mm². Una mejora notable en el agrandamiento de los vasos compensatorios fue responsable del efecto favorable del probucol sobre la pérdida de luz. Hubo un aumento en el área de MEE de 1,74 mm² desde inmediatamente después de la angioplastia hasta el seguimiento en pacientes tratados con probucol solo en comparación con 0,29 mm² en pacientes que recibieron placebo. Esto representa un aumento de setecientos treinta por ciento en el agrandamiento de los vasos en pacientes que solo reciben probucol. Otros cinco estudios clínicos, más pequeños que MVP, también han observado el efecto antirreestenótico del probucol mediante angiografía (Circulation 1991; 84: II-299 (resumen), Clin Ther 1993; 15: 374-382, Jpn Heart J 1996; 37: 327-32, Am Heart J 1996; 132: 23-29, J Am Coll Cardiol 1997; 30: 855-62). Además, se ha demostrado una mejor respuesta arterial después de la lesión por globo con probucol en estudios con animales (Circulation 1993; 88: 628-637, Proc Natl Acad Sci 1992; 89: 11312-11316). Otros antioxidantes también mostraron específicamente en animales mejorar la remodelación vascular después de la angioplastia (Arterioscle Thromb Vasc Biol 1995; 15: 156-165). Por tanto, los resultados del ensayo MVP y de estos otros estudios brindan un fuerte respaldo al papel central de los procesos oxidativos en la fisiopatología de la reestenosis. Radicales libres de oxígeno generados por el endotelio dañado, plaquetas activadas y neutrófilos en el sitio de la angioplastia (Mayo Clin Proc 1988; 63: 381-389) pueden inducir reacciones en cadena que dan como resultado disfunción endotelial (Nature 1990; 344: 160-162) y oxidación de LDL (N Engl J Med 1989; 320: 915-924). Los macrófagos activados por la LDL oxidada y el endotelio disfuncional pueden liberar varias citocinas y factores de crecimiento que promueven la remodelación de la matriz y la proliferación de células de músculo liso. La degradación de la matriz por metaloproteinasas precede o acompaña a la formación temprana de una nueva matriz extracelular (Circ Res 1994; 75: 650-658) después de la angioplastia y también es una etapa crucial antes de la migración y proliferación de células del músculo liso (Circ Res 1994; 75: 539-545, Biochem J 1992; 288: 93-99). De forma interesante, recientemente se ha demostrado que los radicales libres de oxígeno pueden modular la remodelación de la matriz mediante la activación de metaloproteinasas (J Clin Invest 1996; 98: 2572-2579). Los mismos acontecimientos que conducen a un aumento en el área de la pared después de la angioplastia, es decir, la formación de matriz y la proliferación de células de músculo liso, probablemente estén involucrados en el proceso de remodelación vascular. La contracción de las células del músculo liso (Crit Care Med 1988; 16: 899-908), junto con la reticulación de las fibras de colágeno (J Am Coll Cardiol 1995; 25: 516-520), pueden limitar el agrandamiento compensatorio de los vasos en respuesta a la hiperplasia

tisular e incluso puede provocar constricción vascular. De nuevo, la reticulación no enzimática de colágeno normalmente implica procesos de oxidación (FASEB J 1992; 6: 2439-2449). Además, los cambios crónicos dependientes del flujo en el tamaño de los vasos pueden estar limitados por la disfunción endotelial (Science 1986; 231: 405-407).

5 No sujeto a ninguna teoría, los poderosos efectos antioxidantes del probucol que rompen la cadena (Am J Cardiol 1986; 57: 16H-21) pueden haber evitado la disfunción endotelial (J Lipid Res 1991; 32: 197-204, N Engl J Med 1995; 332: 488-493), oxidación de LDL (J Clin Invest 1986; 77: 641-644) y activación de macrófagos y metaloproteinasas en el estudio MVP. Esto podría haber limitado la activación, migración, proliferación y contracción de las células del músculo liso, y la degradación de la matriz y el depósito de colágeno nuevo y otras fibras. Al limitar la contracción de
10 las células del músculo liso, la formación de colágeno y la reticulación, y la disfunción endotelial a través de sus efectos antioxidantes, el probucol puede modificar la remodelación vascular y permitir un mayor agrandamiento de los vasos. El efecto hipocolesterolemico del probucol es débil y es improbable que por sí solo sea responsable de los resultados positivos de MVP. Sin embargo, la inhibición específica por probucol de la secreción de interleucina-1 (Am J Cardiol 1988; 62: 77B-81B) puede haber disminuido la secreción de metaloproteinasas (Circ Res 1994; 75: 181-189) y la
15 remodelación de la matriz modificada.

Similar a lo observado clínica y angiográficamente, las multivitaminas no tuvieron un efecto significativo sobre los criterios de valoración de IVUS. No está claro por qué las multivitaminas no previenen la reestenosis, mientras que el probucol sí. La intervención dietética y los hábitos tabáquicos fueron similares en todos los grupos. El probucol puede ser simplemente un antioxidante más poderoso que la combinación de vitaminas. A este respecto, los resultados
20 preliminares de la monitorización espectrofotométrica continua de conjugados de dieno en LDL después de la adición de iones de cobre a la lipoproteína aislada ex vivo (Free Radic Res Commun 1989; 6: 67-75) de pacientes con MVP son notables. La figura 93 muestra la fase de retraso para la peroxidación de LDL para los cuatro grupos de tratamiento en la situación inicial, un mes y siete meses después del inicio del tratamiento. Aunque la LDL atrapada en la íntima arterial se encuentra con un entorno muy complejo, en comparación con la configuración simple de los ensayos de resistencia a la oxidación, los resultados de los inventores sugerirían que el tratamiento con probucol durante un mes proporcionó una protección significativamente mayor contra la oxidación de la LDL que las vitaminas solas o la combinación de probucol y vitaminas. Aunque los efectos prooxidantes descritos (Science 1984; 224: 569-73) de altas dosis de multivitamínico no fueron evidentes ex vivo en el grupo de las vitaminas solo, no excluye la posibilidad de que haya jugado un papel *in vivo*. Como alternativa, el efecto del probucol sobre la interleucina-1 y sobre la transferencia
25 inversa de colesterol puede haber contribuido a este resultado.

Se demuestra que la pérdida de luz después de la angioplastia con globo se debe a una remodelación inadecuada de los vasos en respuesta a la hiperplasia de los tejidos. Con IVUS se demostró que el probucol ejerce sus efectos antirreestenóticos en seres humanos al mejorar la remodelación vascular después de la angioplastia. La divulgación describe los efectos positivos de remodelación vascular del probucol usando el procedimiento de angioplastia con
35 globo como ejemplo. Probuco, el primer agente farmacológico que demostró tener capacidades positivas de remodelación vascular, o cualquier otro agente similar que se describirá en el futuro para ese caso, sería útil en una variedad de condiciones clínicas asociadas con la lesión de la pared arterial. Dichas condiciones pueden ser de origen natural o yatrógenas. Más específicamente, las condiciones naturales pueden incluir trastornos hipertensivos, trastornos vasculares que afectan las coronarias, las arterias periféricas, las arterias cerebrales, las arterias pulmonares, el suministro vascular a los riñones y cualquier otro órgano en la cavidad abdominal, etc. Las condiciones yatrógenas para las cuales el probucol o un agente de remodelación vascular positivo pueden ser beneficiosos podrían incluir condiciones tales como la intervención post-coronaria, es decir, angioplastia con globo, aterectomía direccional o rotacional, angioplastia asistida por láser, radioterapia posterior o colocación de un stent coronario o cualquier otra intervención que puede estar asociada con una lesión vascular que conducirá a la proliferación intimal o remodelación
40 vascular negativa (constricción). El beneficio potencial de un agente de remodelación vascular positivo no se limitaría al árbol coronario. Una lesión vascular similar en el lecho vascular renal, carotídeo, vertebral, mesentérico y periférico también se beneficiaría de dicho agente. En otras condiciones, tal como post-cirugía de bypass, el conducto utilizado para el bypass (vena o arteria) también se beneficiaría de un agente de remodelación vascular. Dicho agente podría favorecer el desarrollo (crecimiento) del injerto inmediatamente después de la cirugía y/o prevenir su oclusión debido a la hiperplasia intimal o al proceso aterosclerótico. Los pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis a través de una fístula arteriovenosa con frecuencia muestran proliferación intimal y enfermedad progresiva de su derivación, que eventualmente se ocluirá. El agente de remodelación vascular puede ser beneficioso y prolongar la vida de la derivación. El daño vascular post-trasplante de órgano, y la proliferación de la íntima, que pueden conducir a la obstrucción vascular y al daño del injerto, es un problema frecuente que también puede beneficiarse del uso de
50 un agente de remodelación vascular. Además, el agente de remodelación vascular podría desempeñar un papel en el tratamiento de pacientes con una afección tal como hipertensión pulmonar primaria.

Hasta ahora, la presente invención y sus aplicaciones solo se han descrito para el sistema vascular. Se pretende abarcar con estas reivindicaciones el uso de dicho agente para cualquier afección en la que una estructura rodeada por una pared muscular se beneficiará de la remodelación (expansión) de su pared, creando así un conducto o cavidad más grande.
60

Probuco o el agente con propiedades positivas de remodelación vascular podrían administrarse sistémicamente o localmente. La administración sistémica se puede lograr con inyección intravenosa/intraarterial (inyección en embolada

o perfusión más larga) por vía oral (cualquier forma de sistemas de administración oral), por vía subcutánea (inyección, gránulo, liberación lenta, etc.), por vía percutánea (parche, crema, gel, etc.) con perfil de administración de acción corta o acción prolongada (liberación lenta). Un sistema de administración local incluiría cualquier dispositivo destinado a administrar localmente probucol o un agente similar (es decir, catéter de administración local, stent recubierto o impregnado, dispositivo de infusión local, etc.).

Probucol, solo o en combinación con cualquiera de los fármacos y/o agentes descritos en el presente documento, puede utilizarse con cualquiera de los dispositivos descritos en el presente documento.

La diabetes es una enfermedad en la cual el cuerpo no proporciona suficiente insulina (diabetes tipo 1) o no puede usar adecuadamente la insulina que produce (diabetes tipo 2). La insulina es una hormona que se requiere para convertir el azúcar, los almidones y otros alimentos en energía para la actividad o función celular normal. En individuos sanos, la insulina se libera o secreta de las células beta de los islotes de Langerhans, ubicados en el páncreas, después de ingerir alimentos y/o bebidas, y señala a los tejidos sensibles a la insulina en el cuerpo, por ejemplo, los músculos, que absorban glucosa, reduciendo de este modo los niveles de glucemia en la sangre.

Aproximadamente del cinco al diez por ciento de la población diagnosticada con diabetes tiene diabetes tipo 1. Como se describió brevemente anteriormente y como se conoce en la técnica médica, la diabetes tipo 1 resulta de la incapacidad del cuerpo para producir suficiente o incluso ninguna insulina. Por lo tanto, sin suficiente insulina, la glucosa no puede entrar en las células del cuerpo para proporcionar el combustible metabólico requerido. El noventa a noventa y cinco por ciento restante de la población diagnosticada con diabetes tiene diabetes tipo 2. Como se describió brevemente anteriormente y como se conoce en la técnica médica, la diabetes tipo 2 resulta de la resistencia a la insulina combinada con la deficiencia relativa de insulina. La resistencia a la insulina es una afección en la cual las cantidades normales de insulina son inadecuadas para producir una respuesta normal de insulina de las células musculares, hepáticas y grasas en el cuerpo. La resistencia a la insulina en las células musculares reduce la absorción de glucosa y la resistencia a la insulina en las células del hígado reduce el almacenamiento de glucosa con el efecto combinado que conduce a niveles elevados de glucemia que dan como resultado diversos efectos nocivos, incluyendo las enfermedades metabólicas. La resistencia a la insulina en las células grasas produce la hidrólisis de los triglicéridos almacenados, lo que eleva los ácidos grasos libres en la sangre, lo que a su vez provoca otros efectos nocivos.

La dislipidemia aterógena o la dislipidemia diabética es una afección asociada con la resistencia a la insulina que se caracteriza por altos niveles de triglicéridos, altos niveles de lipoproteínas de baja densidad y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad. Los indicios sugieren que los altos niveles de triglicéridos, los altos niveles de lipoproteínas de baja densidad y los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad contribuyen a la aterosclerosis, es decir, la acumulación de grasa en las paredes arteriales. Esencialmente, la aterosclerosis comienza con el daño a la capa interna o al endotelio de la arteria y es seguida por la acumulación de placa que a su vez puede estimular las células que componen la arteria para producir sustancias que pueden conducir a una mayor acumulación de placa. El daño inicial es al menos parcialmente causado por el desequilibrio de lípidos descrito anteriormente. Este proceso aumenta significativamente el grosor del endotelio y eventualmente puede desarrollarse hasta un punto donde se rompe la acumulación de placa. Una vez que la placa se rompe, existe la posibilidad de que se formen coágulos de sangre y bloqueen el flujo de sangre a través de la arteria enferma. La falta de flujo sanguíneo puede ser a un órgano importante tal como el corazón, lo que provoca un infarto de miocardio o el cerebro, lo que provoca un accidente cerebrovascular.

En biología celular, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas o PPAR son un grupo de isoformas de factor de transcripción nuclear que están estrechamente relacionadas con el metabolismo celular y la diferenciación celular. Hasta la fecha, se han identificado tres tipos de PPAR. PPAR-alfa se expresa en ciertos tejidos, incluidos el hígado, los riñones, el corazón, el músculo y el tejido adiposo. PPAR-gamma, aunque transcrito por el mismo gen, existe en tres formas. PPAR-gamma 1 se expresa en prácticamente todos los tejidos, incluidos el corazón, los músculos, el colon, los riñones, el páncreas y el bazo. PPAR-gamma 2 se expresa principalmente en el tejido adiposo. PPAR-gamma 3 se expresa en macrófagos, el intestino grueso y el tejido adiposo blanco. PPAR-delta se expresa en una variedad de tejidos, incluidos el cerebro, el tejido adiposo y la piel.

PPAR-gamma es una diana de la clase de fármacos de tiazolidinadionas o TZD que se utilizan actualmente en el tratamiento de la diabetes mellitus y otras enfermedades que son producto de o están asociadas con la resistencia a la insulina. Las glitazonas, una clase química de tiazolidinadionas, que incluyen troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, activan los receptores PPAR-gamma en los tejidos corporales para ejercer múltiples efectos metabólicos, el más conocido es el aumento de la sensibilidad a la insulina; sin embargo, las glitazonas también parecen tener efectos antiinflamatorios y antiproliferativos directos en el tejido vascular a través de la activación de los receptores PPAR-gamma ubicados en los tejidos vasculares, incluidas las células endoteliales (CE), las células del músculo liso (CML) y las células inflamatorias.

Los datos experimentales y clínicos acumulados durante la última década sugieren que los activadores de PPAR-gamma, tales como las tiazolidinadionas (sensibilizadores de insulina), pueden ejercer una función moduladora directa en la vasculatura además de sus efectos metabólicos conocidos y actualmente utilizados de manera efectiva. PPAR-gamma se expresa en todas las células vasculares, como se describió brevemente anteriormente, donde sus activadores exhiben propiedades antiinflamatorias y antiaterógenas, lo que sugiere que los ligandos de PPAR-gamma

pueden influir en los procesos críticos en todas las fases de la aterosclerosis. Por ejemplo, las tiazolidinadionas pueden inhibir la formación de neointima al inhibir el ciclo celular (G1-S) en las CML vasculares. Las tiazolidinadionas inhiben la producción de metaloproteasas (MMP), particularmente MMP 9 que puede causar erosión de la placa vulnerable. Las tiazolidinadionas pueden mejorar el flujo sanguíneo vascular. Las tiazolidinadionas pueden reducir la inflamación al inhibir la regulación positiva de la molécula de adhesión (ICAM y VCAM). Las tiazolidinadionas también pueden regular la producción de óxido nítrico (eNOS) en la célula endotelial (CE). El óxido nítrico sirve para prevenir la trombosis y es un vasodilatador. La tiazolidinadionas también puede aumentar la producción de adiponectina por las células grasas, lo que mejora los efectos de la insulina.

Por lo tanto, las tiazolidinadionas se pueden utilizar solas o en combinación con uno o más agentes, incluidos los inhibidores de mTOR para el tratamiento localizado de la vasculopatía. Esta realización ejemplar puede ser particularmente efectiva para el tratamiento de individuos con vasculopatía causada o contribuida por diabetes tipo 2. Las tiazolidinadionas se utilizan actualmente en el tratamiento de la diabetes tipo 2 al reducir la resistencia periférica a la insulina, disminuyendo así los niveles de glucemia. Este tipo de tratamiento implica la administración sistémica de tiazolidinadionas. Sin embargo, según los datos clínicos que sugieren un efecto o función moduladora directa en la vasculatura, las tiazolidinadionas pueden administrarse localmente a dosis mucho más bajas para el tratamiento de la vasculopatía, incluida la reestenosis y la placa vulnerable. Las toxicidades sistémicas de tiazolidinadionas asociadas con dosis grandes y repetidas pueden evitarse mediante la aplicación local a dosis bajas.

En esta realización ejemplar, En esta realización ejemplar, se puede utilizar un dispositivo médico implantable tal como un stent para administrar tiazolidinadionas directamente a un área localizada cerca del stent u otro dispositivo médico implantable. Preferentemente, las tiazolidinadionas pueden administrarse en combinación con inhibidores de mTOR, tales como las rapamicinas. Las rapamicinas, como se describe en el presente documento en detalle, pueden utilizarse para tratar eficazmente la reestenosis. Como se describe en el presente documento, las rapamicinas se pueden aplicar a stents u otros dispositivos implantables para la administración local. Las rapamicinas pueden fijarse a los stents de muchas maneras, incluso aplicándose directamente a los stents, encerradas en depósitos o mezcladas en polímeros y luego aplicadas a los stents. También como se describe en el presente documento, las rapamicinas pueden combinarse con uno o más agentes que funcionan a través del mismo mecanismo o de diferentes mecanismos para lograr un efecto sinérgico.

La administración local de tiazolidinadionas a través de un stent u otro dispositivo médico implantable ofrece una serie de ventajas respecto a la administración sistémica. La toxicidad sistémica potencial de las tiazolidinadionas puede eliminarse mediante la administración local directa de dosis bajas sostenidas de un stent mientras se mantiene el beneficio terapéutico. Además, se ha demostrado que las tiazolidinadionas inhiben la formación de neointima al inhibir el ciclo celular en la fase G1-S en las células del músculo liso vascular, inhibir la producción de metaloproteasas (MMP), particularmente MMP-9 que puede causar erosión de la placa vulnerable, mejorar el flujo sanguíneo microvascular, reducir la inflamación al inhibir la regulación positiva de la molécula de adhesión, regular positivamente la producción de óxido nítrico en las células endoteliales y aumentar directamente la producción de adiponectina por las células grasas, lo que mejora los efectos de la insulina. En consecuencia, la combinación de inhibidores de mTOR con tiazolidinadionas para la administración local proporcionaría un efecto sinérgico en el tratamiento de la vasculopatía en pacientes con diabetes tipo 2.

En esta realización ejemplar, el mecanismo de administración para los dos agentes terapéuticos debería estar diseñado preferentemente para liberar los dos agentes terapéuticos durante diferentes períodos de tiempo. En una realización ejemplar preferida, una porción sustancial del inhibidor de mTOR está configurada para liberarse durante un período de tiempo menor o igual a sesenta días por las razones descritas en el presente documento. La duración o el perfil de la liberación pueden controlarse de varias maneras, incluidas las definidas en el presente documento, por ejemplo, concentración de agente y/o construcción de polímero, incluido el uso de capas finales y polímeros incompatibles como se describe en el presente documento. En una realización ejemplar, un vehículo polimérico puede diseñarse para liberar el inhibidor de mTOR a través de la elución del inhibidor de mTOR a través del material polimérico que comprende el vehículo. En otra realización ejemplar alternativa, se puede utilizar un vehículo polimérico biodegradable. En esta realización ejemplar, el inhibidor de mTOR se libera a medida que el material polimérico se degrada. En otra realización ejemplar alternativa más, una capa final que comprende el mismo o diferente material polimérico puede utilizarse para lograr la velocidad de elución deseada.

Como las tiazolidinadionas funcionan de manera diferente que los inhibidores de mTOR, sus innumerables efectos terapéuticos se pueden utilizar mejor diseñando una duración y una velocidad de liberación óptimas en los tejidos vasculares. Por ejemplo, la velocidad de liberación de las tiazolidinadionas puede estar ventajosamente diseñada para ser diferente a la del inhibidor de mTOR. Dado que las tiazolidinadionas funcionan modulando tanto las funciones celulares como el metabolismo celular, las tiazolidinadionas serán beneficiosas para el tratamiento de las fases aguda y crónica de la vasculopatía. En consecuencia, la duración de la liberación o la velocidad de liberación de las tiazolidinadionas debería ser mayor de sesenta días, y más preferentemente mayor de noventa días y aún más preferentemente mayor de ciento ochenta días. Es preferible que una cantidad sustancial de tiazolidinadionas permanezca en el dispositivo durante el mayor tiempo posible para tratar la fase crónica, así como la fase aguda de la vasculopatía. Una vez más, esta velocidad de liberación se puede lograr de varias maneras, incluyendo la concentración de fármaco y las construcciones de material polimérico. Por ejemplo, las tiazolidinadionas y el inhibidor de mTOR pueden incorporarse en diferentes capas del mismo material polimérico o en diferentes polímeros que se

superponen entre sí. En otra realización ejemplar alternativa más, uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden fijarse en el dispositivo como una barrera adicional para la elución del fármaco. Por ejemplo, la heparina u otros agentes antitrombóticos pueden utilizarse como mecanismo de control y por su efecto terapéutico. Los diversos polímeros y agentes descritos en el presente documento pueden utilizarse para crear una construcción de liberación que permita los perfiles de liberación deseados. En otra realización ejemplar alternativa más, una capa final que comprende el mismo o diferente material polimérico puede utilizarse para lograr la velocidad de elución deseada. Como alternativa, se pueden utilizar polímeros incompatibles para proporcionar un medio para controlar la velocidad de elución a través de barreras químicas y físicas como se describe en detalle en el presente documento.

Las figuras 94 a 98 ilustran algunas construcciones de administración ejemplares básicas. Por ejemplo, la figura 94 ilustra el inhibidor de mTOR 9402 y la tiazolidinadiona 9404 mezclados en el mismo material polimérico en una sola capa 9406 y fijados a un stent 9400 u otro dispositivo médico a través de los procedimientos y materiales descritos en el presente documento. La figura 95 ilustra el inhibidor de mTOR 9502 y la tiazolidindiona 9504 en el mismo material polimérico pero en diferentes capas 9506 y 9508 y fijados a un stent 9500 u otro dispositivo médico a través de los procedimientos y materiales descritos en el presente documento. En esta realización ejemplar, la tiazolidinadiona 9504 se coloca en la capa interna 9508, que está debajo de la capa externa 9506 que comprende el inhibidor de mTOR 9502 para ayudar potencialmente a controlar la velocidad de elución de la tiazolidinadiona 9504. La figura 96 ilustra el inhibidor de mTOR 9602 y la tiazolidinadiona 9604 en diferentes capas 9606 y 9608, con cada capa comprendiendo un material polimérico diferente, y fijados a un stent 9600 u otro dispositivo médico a través de los procedimientos y materiales descritos en el presente documento. Una vez más, la capa que contiene el inhibidor de mTOR 9606 es la capa externa, ayudando potencialmente al control de la elución de la tiazolidindiona 9604 de la capa interna 9608. La figura 97 ilustra el inhibidor de mTOR 9702 y la tiazolidinadiona 9704 en el mismo material polimérico pero en diferentes capas 9706 y 9708 con una capa final 9710 de uno o más agentes adicionales u otro material polimérico y fijado a un stent 9700 u otro dispositivo médico a través de los procedimientos y materiales descritos en el presente documento. La capa final 9710 puede desempeñar cualquier número de funciones, incluido el control de elución, protección de fármacos, capacidad de administración y/o beneficio terapéutico. La capa final 9710 puede comprender cualquier material o agente terapéutico biocompatible. La figura 98 ilustra el inhibidor de mTOR 9802 y la tiazolidinadiona 9804 en diferentes capas 9806 y 9808 que comprenden diferentes polímeros con una capa final de uno o más agentes adicionales u otro material polimérico 9810 y se fijan a un stent 9800 u otro dispositivo médico a través de los procedimientos y materiales descritos en el presente documento. Es importante tener en cuenta que las figuras son solo representaciones ejemplares de las numerosas configuraciones posibles.

El diseño de un dispositivo médico implantable recubierto que eluye un fármaco, agente y/o compuesto terapéutico requiere el equilibrio de varios factores de diseño. Por ejemplo, la adición de un recubrimiento a un dispositivo médico implantable altera el perfil del dispositivo, lo que a su vez puede tener un impacto en la administración del dispositivo. Más específicamente, la adición de un recubrimiento sobre un stent aumenta el diámetro del stent, lo que a su vez puede dificultar la administración. En consecuencia, puede ser preferible minimizar el grosor del recubrimiento al tiempo que aumenta la concentración del fármaco, agente y/o compuesto terapéutico. El aumento de la concentración del fármaco, agente y/o compuesto terapéutico puede aumentar su velocidad de elución en el tejido circundante o el torrente sanguíneo. El aumento de la velocidad de elución puede a su vez agotar el fármaco, agente y/o compuesto prematuramente. En consecuencia, utilizando los diversos diseños desvelados en el presente documento, se puede lograr un equilibrio que dé como resultado el perfil de liberación terapéutico adecuado. Los principios mencionados anteriormente también se aplican al diseño de un dispositivo médico que eluye múltiples fármacos, incluida la combinación de un compuesto de tiazolidindiona y un inhibidor de mTOR. Además, hay más factores a tener en cuenta en el diseño de dicho dispositivo de fármacos combinados, tales como las posibles interacciones entre fármacos, la estabilidad de los fármacos en el dispositivo, etc.

El o los polímeros particulares utilizados dependen del material particular sobre el que se fijan. Además, el fármaco, agente y/o compuesto particular también puede afectar a la selección del o los polímeros.

La concentración del inhibidor de mTOR, sirolimús, se describe en detalle en el presente documento. Normalmente, para un stent estándar de dieciocho milímetros de longitud, la cantidad de sirolimús está en el intervalo de aproximadamente cincuenta a aproximadamente ciento cincuenta microgramos. Para la tiazolidindiona, la cantidad de carga deseada para el stent estándar de dieciocho milímetros está en el intervalo de cincuenta a aproximadamente 1 miligramo. Se pueden utilizar cantidades mayores dependiendo de una serie de factores, incluido el tamaño general del dispositivo y la capacidad de administración del dispositivo. Además, se pueden administrar cantidades mayores localmente a través de otros medios tales como catéteres de perfusión como se describe en el presente documento.

El stent puede comprender cualquier estructura de armazón adecuada, incluyendo stents expandibles con globo, contruidos de acero inoxidable u otras aleaciones metálicas tales como aleaciones de cobalto-cromo, y/o stents autoexpandibles, contruidos de nitinol u otras aleaciones metálicas con memoria de forma. Como alternativa, el stent puede estar hecho de una aleación de magnesio biodegradable o de metal a base de hierro. Como alternativa, el stent puede estar hecho de materiales no metálicos, tales como cerámica y/o polímeros, que pueden ser biodegradables. El stent biodegradable serviría como un armazón temporal y eventualmente se disolvería durante un período de tiempo de días o semanas a meses y años. El stent se montaría en un catéter de administración y se administraría por vía percutánea a través de la luz de un vaso sanguíneo al sitio enfermo. Además, el stent se puede construir con una pluralidad de agujeros pasantes en los que se pueden cargar uno o más agentes terapéuticos o combinaciones de los

5 mismos. En consecuencia, a continuación se describe una realización ejemplar de dicho stent.

La figura 99 ilustra un dispositivo médico expandible que tiene una pluralidad de agujeros que contienen un agente beneficioso para la administración al tejido por el dispositivo médico expandible. El dispositivo médico expandible 9900 ilustrado en la figura 99 se corta de un tubo de material para formar un dispositivo cilíndrico expandible. El dispositivo médico expandible 9900 incluye una pluralidad de secciones cilíndricas 9902 interconectadas por una pluralidad de elementos de puente 9904. Los elementos de puente 9904 permiten que el dispositivo de soporte de tejido se doble axialmente cuando pasa a través de la tortuosa trayectoria de la vasculatura a un sitio de despliegue y permite que el dispositivo se doble axialmente cuando sea necesario para que coincida con la curvatura de una luz a soportar. Cada uno de los tubos cilíndricos 9902 está formado por una red de puntales alargados 9908 que están interconectados por bisagras dúctiles 9910 y puntales circunferenciales 9912. Durante la expansión del dispositivo médico 9900, las bisagras dúctiles 9910 se deforman mientras que los puntales 9908 no se deforman. Detalles adicionales de un ejemplo del dispositivo médico expandible se describen en el documento US-6241762.

Como se muestra en la figura 99, los puntales alargados 9908 y los puntales circunferenciales 9912 incluyen aberturas 9914, algunas de las cuales contienen un agente beneficioso para la administración a la luz en la que se implanta el dispositivo médico expandible. Además, otras porciones del dispositivo 9900, tales como los elementos de puente 9904, pueden incluir aberturas, como se discute a continuación con respecto a la figura 103. Preferentemente, las aberturas 9914 se proporcionan en porciones no deformantes del dispositivo 9900, tales como los puntales 9908, de modo que las aberturas no se deforman y el agente beneficioso se administra sin riesgo de fracturarse, ser expulsado o dañado durante la expansión del dispositivo. Una descripción adicional de un ejemplo de la manera en que el agente beneficioso puede cargarse dentro de las aberturas 9914 se describe en el documento US-2002/0068969.

Las realizaciones simples de la presente invención descritas anteriormente pueden refinarse adicionalmente usando análisis de elementos finitos y otras técnicas para optimizar el despliegue de los agentes beneficiosos dentro de las aberturas 9914. Básicamente, la forma y la ubicación de las aberturas 9914, pueden modificarse para maximizar el volumen de los huecos mientras se conserva la resistencia y rigidez relativamente altas de los puntales con respecto a las bisagras dúctiles 9910. Según una realización ejemplar preferida de la presente invención, las aberturas tienen un área de al menos 5×10^{-6} pulgadas cuadradas, es decir, $3,2 \times 10^{-9}$ metros cuadrados, y preferentemente al menos 7×10^{-6} pulgadas cuadradas, es decir, $4,5 \times 10^{-9}$ metros cuadrados. Normalmente, las aberturas se llenan alrededor del cincuenta por ciento a aproximadamente el noventa y cinco por ciento de agente beneficioso.

Las diversas realizaciones ejemplares de la presente invención descritas en el presente documento proporcionan diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas en el dispositivo expandible o agente beneficioso en algunas aberturas y no en otras. La estructura particular del dispositivo médico expandible puede variarse sin apartarse del espíritu de la invención. Como cada abertura se llena de forma independiente, se pueden impartir composiciones químicas y propiedades farmacocinéticas individuales al agente beneficioso en cada abertura.

Un ejemplo del uso de diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas en un dispositivo médico expandible o agentes beneficiosos en algunas aberturas y no en otras, es al abordar la reestenosis de efecto de borde. Como se discutió anteriormente, los stents recubiertos de la generación actual pueden tener un problema con la reestenosis de efecto de borde o la reestenosis que ocurre justo más allá de los bordes del stent y que progresa alrededor del stent y hacia el espacio luminal interior.

Las causas de la reestenosis de efecto de borde en los stents de administración de fármacos de primera generación actualmente no se conocen bien. Puede ser que la región de la lesión del tejido debido a la angioplastia y/o la implantación del stent se extienda más allá del alcance de difusión de los agentes beneficiosos de la generación actual, tales como el paclitaxel y la rapamicina, que tienden a dividirse fuertemente en el tejido. Se ha observado un fenómeno similar en las terapias de radiación en las que dosis bajas de radiación en los bordes del stent han demostrado ser estimulantes en presencia de una lesión. En este caso, la irradiación a lo largo de una longitud mayor hasta que se irradia tejido no lesionado resolvió el problema. En el caso de stents de administración de fármacos, colocar dosis más altas o concentraciones más altas de agentes beneficiosos a lo largo de los bordes del stent, colocar diferentes agentes en los bordes del stent que se difunden más fácilmente a través del tejido, o colocar diferentes agentes beneficiosos o combinaciones de agentes beneficiosos en los bordes del dispositivo puede ayudar a remediar el problema de reestenosis de efecto de borde.

La figura 99 ilustra un dispositivo médico expandible 9900 con "extremos calientes" o agente beneficioso provisto en las aberturas 9914a en los extremos del dispositivo para tratar y reducir la reestenosis de efecto de borde. Las aberturas restantes 9914b en la porción central del dispositivo pueden estar vacías (como se muestra) o pueden contener una concentración más baja de agente beneficioso.

Otros mecanismos de reestenosis de efecto de borde pueden implicar citotoxicidad de fármacos particulares o combinaciones de fármacos. Dichos mecanismos podrían incluir una contracción física o mecánica del tejido similar a la observada en la formación de tejido cicatricial epidérmico, y el stent podría evitar la respuesta contráctil dentro de sus propios límites, pero no más allá de sus bordes. Adicionalmente, el mecanismo de esta última forma de reestenosis puede estar relacionado con secuelas de la administración sostenida o local de fármacos a la pared arterial que se manifiesta incluso después de que el fármaco ya no esté presente en la pared. Es decir, la reestenosis puede ser una

respuesta a una forma de lesión nociva relacionada con el fármaco y/o el portador del fármaco. En esta situación, podría ser beneficioso excluir ciertos agentes de los bordes del dispositivo.

5 La figura 100 ilustra una realización ejemplar alternativa de un dispositivo médico expandible 10200 que tiene una pluralidad de aberturas 10230 en el que las aberturas 10230b en una porción central del dispositivo están llenas de un agente beneficioso y las aberturas 10230a en los bordes del dispositivo permanecen vacías. Se hace referencia al dispositivo de la figura 100 como que tiene "extremos fríos".

Además del uso para reducir la reestenosis de efecto de borde, el dispositivo médico expandible 10200 de la figura 100 puede usarse junto con el dispositivo médico expandible 9900 de la figura 99 u otro stent de administración de fármacos cuando un procedimiento de colocación de un stent inicial tiene que complementarse con un stent adicional. 10 Por ejemplo, en algunos casos, el dispositivo 9900 de la figura 99 con "extremos calientes" o un dispositivo con distribución uniforme de fármaco puede implantarse incorrectamente. Si el médico determina que el dispositivo no cubre una porción suficiente de la luz, se puede añadir un dispositivo suplementario en un extremo del dispositivo existente y superponiéndose ligeramente al dispositivo existente. Cuando se implanta el dispositivo suplementario, el dispositivo 10200 de la figura 2 se usa para que los "extremos fríos" del dispositivo médico 10200 eviten la doble 15 dosificación del agente beneficioso en las porciones superpuestas de los dispositivos 9900, 10200.

La figura 101 ilustra una realización ejemplar alternativa adicional de la invención en la que se colocan diferentes agentes beneficiosos en diferentes agujeros de un dispositivo médico expandible 11300. Se proporciona un primer agente beneficioso en los agujeros 11330a en los extremos del dispositivo y se proporciona un segundo agente beneficioso en los agujeros 11330b en una porción central del dispositivo. El agente beneficioso puede contener 20 diferentes fármacos, los mismos fármacos a diferentes concentraciones o diferentes variaciones del mismo fármaco. La realización ejemplar de la figura 101 puede usarse para proporcionar un dispositivo médico expandible 11300 con "extremos calientes" o "extremos fríos".

Preferentemente, cada porción de extremo del dispositivo 11300 que incluye los agujeros 11330a que comprenden el primer agente beneficioso se extiende al menos un agujero y hasta aproximadamente quince agujeros desde el borde. 25 Esta distancia corresponde a de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,1 pulgadas desde el borde de un dispositivo sin expandir. La distancia desde el borde del dispositivo 11300 que incluye el primer agente beneficioso es preferentemente de aproximadamente una sección, donde se define una sección entre los elementos de puente.

Se pueden disponer diferentes agentes beneficiosos que comprenden diferentes fármacos en diferentes aberturas en el stent. Esto permite la administración de dos o más agentes beneficiosos desde un solo stent en cualquier patrón de 30 administración deseado. Como alternativa, diferentes agentes beneficiosos que comprenden el mismo fármaco en diferentes concentraciones pueden disponerse en diferentes aberturas. Esto permite que el fármaco se distribuya uniformemente al tejido con una estructura de dispositivo no uniforme.

Los dos o más agentes beneficiosos diferentes proporcionados en los dispositivos descritos en el presente documento pueden comprender (1) fármacos diferentes; (2) diferentes concentraciones del mismo fármaco; (3) el mismo fármaco con diferentes cinéticas de liberación, es decir, diferentes velocidades de erosión de la matriz; o (4) diferentes formas del mismo fármaco. Los ejemplos de diferentes agentes beneficiosos formulados que comprenden el mismo fármaco con diferentes cinéticas de liberación pueden usar diferentes portadores para lograr los perfiles de elución de diferentes formas. Algunos ejemplos de diferentes formas del mismo fármaco incluyen formas de un fármaco que tiene hidrofilia o lipofilia variable. 35

40 En un ejemplo del dispositivo 11300 de la figura 101, los agujeros 11330a en los extremos del dispositivo se cargan con un primer agente beneficioso que comprende un fármaco con una alta lipofilia, mientras que los agujeros 11330b en una porción central del dispositivo se cargan con un segundo agente beneficioso que comprende el fármaco con una lipofilia menor. El primer agente beneficioso de alta lipofilia en los "extremos calientes" se difundirá más fácilmente en el tejido circundante reduciendo la reestenosis de efecto de borde.

45 El dispositivo 11300 puede tener una línea de transición abrupta en la que el agente beneficioso cambia de un primer agente a un segundo agente. Por ejemplo, todas las aberturas dentro de 0,05 pulgadas del extremo del dispositivo pueden comprender el primer agente mientras que las aberturas restantes comprenden el segundo agente. Como alternativa, el dispositivo puede tener una transición gradual entre el primer agente y el segundo agente. Por ejemplo, una concentración del fármaco en las aberturas puede aumentar (o disminuir) progresivamente hacia los extremos del 50 dispositivo. En otro ejemplo, una cantidad de un primer fármaco en las aberturas aumenta mientras que una cantidad de un segundo fármaco en las aberturas disminuye moviéndose hacia los extremos del dispositivo.

La figura 102 ilustra una realización ejemplar alternativa adicional de un dispositivo médico expandible 12400 en el que diferentes agentes beneficiosos se colocan en diferentes aberturas 12430a, 12430b en el dispositivo de manera alterna o intercalada. De esta manera, se pueden administrar múltiples agentes beneficiosos al tejido sobre toda el 55 área o una porción del área soportada por el dispositivo. Esta realización ejemplar será útil para la administración de múltiples agentes beneficiosos donde la combinación de los múltiples agentes en una única composición para carga en el dispositivo no es posible debido a interacciones o problemas de estabilidad entre los agentes beneficiosos.

Además del uso de diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas para lograr diferentes concentraciones de

fármaco en diferentes áreas definidas de tejido, la carga de diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas puede usarse para proporcionar una distribución espacial más uniforme del agente beneficioso administrado en casos donde el dispositivo médico expandible tiene una distribución no uniforme de aberturas en la configuración expandida.

5 El uso de diferentes fármacos en diferentes aberturas de manera intercalada o alterna permite la administración de dos fármacos diferentes que pueden no ser administrados si se combinan dentro de la misma composición de matriz de polímero/fármaco. Por ejemplo, los propios fármacos pueden interactuar de manera indeseable. Como alternativa, los dos fármacos pueden no ser compatibles con los mismos polímeros para la formación de la matriz o con los mismos disolventes para la administración de la matriz de polímero/fármaco en las aberturas.

10 Adicionalmente, la realización ejemplar de la figura 102 que tiene diferentes fármacos en diferentes aberturas en una disposición intercalada proporciona la capacidad de administrar diferentes fármacos con una cinética de liberación deseada muy diferente desde el mismo dispositivo médico o stent y optimizar la cinética de liberación dependiendo del mecanismo de acción y propiedades de los agentes individuales. Por ejemplo, la solubilidad en agua de un agente afecta en gran medida a la liberación del agente a partir de un polímero u otra matriz. Un compuesto altamente soluble en agua generalmente se administrará muy rápidamente desde una matriz polimérica, mientras que, un agente lipófilo se administrará durante un período de tiempo más largo desde la misma matriz. Por tanto, si un agente hidrófilo y un agente lipófilo se administrarán como una combinación de dos fármacos desde un dispositivo médico, es difícil lograr un perfil de liberación deseado para estos dos agentes administrados desde la misma matriz polimérica.

15 El sistema de la figura 102 permite la administración de un fármaco hidrófilo y lipófilo fácilmente desde el mismo stent. Adicionalmente, el sistema de la figura 102 permite la administración de dos agentes en dos cinéticas de liberación y/o períodos de administración diferentes. Cada una de las liberaciones iniciales en las primeras veinticuatro horas, la velocidad de liberación después de las primeras veinticuatro horas, el período de administración total y cualquier otra característica de la liberación de los dos fármacos pueden controlarse de forma independiente. Por ejemplo, la velocidad de liberación del primer agente beneficioso se puede organizar para que se administre con al menos el cuarenta por ciento (preferentemente al menos el cincuenta por ciento) del fármaco administrado en las primeras veinticuatro horas y el segundo agente beneficioso se puede organizar para que se administre con menos del veinte por ciento (preferentemente menos del diez por ciento) del fármaco administrado en las primeras veinticuatro horas. El período de administración del primer agente beneficioso puede ser de aproximadamente tres semanas o menos (preferentemente dos semanas o menos) y el período de administración del segundo agente beneficioso puede ser de aproximadamente cuatro semanas o más.

20 La reestenosis o la recurrencia de la oclusión post-intervención, implica una combinación o serie de procesos biológicos. Estos procesos incluyen la activación de plaquetas y macrófagos. Las citocinas y los factores de crecimiento contribuyen a la proliferación de las células del músculo liso y la regulación positiva de los genes y las metaloproteinasas conduce al crecimiento celular, la remodelación de la matriz extracelular y la migración de las células del músculo liso. Una terapia farmacológica que aborda una pluralidad de estos procesos mediante una combinación de fármacos puede ser la terapia antirreestenótica más exitosa. La presente invención proporciona un medio para lograr una terapia farmacológica de combinación tan exitosa.

25 Los ejemplos discutidos a continuación ilustran algunos de los sistemas de fármacos combinados que se benefician de la capacidad de liberar diferentes fármacos en diferentes agujeros o aberturas. Un ejemplo de un sistema beneficioso para administrar dos fármacos desde agujeros intercalados o alternos es la administración de un agente antiinflamatorio o un agente inmunosupresor en combinación con un agente antiproliferativo o un agente antimigratorio. Otras combinaciones de estos agentes también pueden usarse para dirigirse a múltiples procesos biológicos involucrados en la reestenosis. El agente antiinflamatorio mitiga la respuesta inflamatoria inicial del vaso a la angioplastia y la colocación de un stent, y se administra a una velocidad alta inicialmente seguida de una administración más lenta durante un período de tiempo de aproximadamente dos semanas para igualar el pico en el desarrollo de macrófagos que estimulan la respuesta inflamatoria. El agente antiproliferativo se administra a una velocidad relativamente uniforme durante un período de tiempo más largo para reducir la migración y proliferación de células de músculo liso.

30 Además de los ejemplos que se dan a continuación, la siguiente tabla ilustra algunas de las terapias útiles de combinación de dos fármacos que se pueden lograr colocando los fármacos en diferentes aberturas en el dispositivo médico.

	PTX2-Cda	Epofilona D	Mesilato de imatinib Gleevec	Análogo de rapamicina	Pimecrolimús	PKC-412	Dexametasona	Farglitazar	Insulina	VIP	ApoA-I milano
PTX	x		x		x	x	x		x		x
2-CdA					x	x					
Epofilona D		x		x							
Mesilato de imatinib Gleevec			x					s			
Análogo de rapamicina				x							
Pimecrolimús					x	x	x		x		x
PKC-412						x	x		x		x
Dexametasona							x				x
Farglitazar											x
Insulina											x
VIP											
ApoA-I milano											

La colocación de los fármacos en diferentes aberturas permite que la cinética de liberación se adapte al agente particular independientemente de la hidrofobia o la lipofobia del fármaco. En el documento WO 04/110302 se describen ejemplos de algunas disposiciones para la administración de un fármaco lipófilo a una velocidad de liberación sustancialmente constante o lineal. En el documento WO 04/043510 se describen ejemplos de algunas de las disposiciones para la administración de fármaco hidrófilo. Los fármacos hidrófilos mencionados anteriormente incluyen CdA, Gleevec, VIP, insulina y ApoA-1 milano. Los fármacos lipófilos enumerados anteriormente incluyen paclitaxel, Epotilona D, rapamicina, pimecrolimús, PKC-412 y dexametazona. Farglitazar es en parte lipófilo y en parte hidrófilo.

Además de la administración de múltiples fármacos para abordar diferentes procesos biológicos implicados en la reestenosis, la presente invención puede administrar dos fármacos diferentes para el tratamiento de diferentes enfermedades a partir del mismo stent. Por ejemplo, un stent puede administrar un antiproliferativo, tal como paclitaxel o un fármaco "limús", a partir de un conjunto de aberturas para el tratamiento de la reestenosis mientras administra un fármaco conservante del miocardio, tal como insulina, desde otras aberturas para el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

En muchos de los dispositivos expandibles conocidos y para el dispositivo ilustrado en la figura 103, la cobertura del dispositivo 13500 es mayor en las porciones de tubo cilíndrico 13512 del dispositivo que en los elementos de puente 13514. La cobertura se define como la relación entre el área de superficie del dispositivo y el área de la luz en la que se despliega el dispositivo. Cuando se usa un dispositivo con cobertura variable para administrar un agente beneficioso contenido en las aberturas del dispositivo, la concentración del agente beneficioso administrado al tejido adyacente a las porciones de tubo cilíndrico 13512 es mayor que el agente beneficioso administrado al tejido adyacente a los elementos de puente 13514. Con el fin de abordar esta variación longitudinal en la estructura del dispositivo y otras variaciones en la cobertura del dispositivo que conducen a concentraciones desiguales de administración del agente beneficioso, la concentración del agente beneficioso puede variar en las aberturas en porciones del dispositivo para lograr una distribución más uniforme del agente beneficioso en todo el tejido. En el caso de la realización ejemplar ilustrada en la figura 103, las aberturas 13530a en las porciones de tubo 13512 incluyen un agente beneficioso con una concentración de fármaco menor que las aberturas 13530b en los elementos de puente 13514. La uniformidad de la administración del agente se puede lograr de varias maneras, incluida la variación de la concentración del fármaco, el diámetro o la forma de la abertura, la cantidad de agente en la abertura (es decir, el porcentaje de la abertura presentada), el material de la matriz o la forma del fármaco.

Otro ejemplo de una aplicación para el uso de diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas está en un dispositivo médico expandible 14600, como se ilustra en la figura 104, configurado para su uso en una bifurcación en un vaso. Los dispositivos de bifurcación incluyen un agujero lateral 14610 que está colocado para permitir que la sangre fluya a través de una rama lateral de un vaso. Un ejemplo de un dispositivo de bifurcación se describe en el documento US-6293967. El dispositivo de bifurcación 14600 incluye la característica de agujero lateral 14610 que interrumpe el patrón regular de vigas que forman el resto del dispositivo. Dado que un área alrededor de una bifurcación es un área particularmente problemática para la reestenosis, se puede aumentar la concentración de un fármaco antiproliferativo en las aberturas 14630a en un área que rodea el agujero lateral 14610 del dispositivo 14600 para administrar mayores concentraciones del fármaco donde sea necesario. Las aberturas restantes 14630b en un área alejada de la abertura lateral contienen un agente beneficioso con una concentración más baja del antiproliferativo. El aumento de antiproliferativo administrado a la región que rodea el agujero de bifurcación puede ser proporcionado por un agente beneficioso diferente que contiene un fármaco diferente o un agente beneficioso diferente que contiene una concentración más alta del mismo fármaco.

Además de la administración de diferentes agentes beneficiosos al lado mural o abluminal del dispositivo médico expandible para el tratamiento de la pared del vaso, los agentes beneficiosos pueden administrarse al lado luminal del dispositivo médico expandible para prevenir o reducir la trombosis. Los fármacos que se administran en el torrente sanguíneo desde el lado luminal del dispositivo pueden ubicarse en un extremo proximal del dispositivo o en un extremo distal del dispositivo.

Los procedimientos para cargar diferentes agentes beneficiosos en diferentes aberturas en un dispositivo médico expandible pueden incluir técnicas conocidas tales como inmersión y recubrimiento y también técnicas de microinyección piezoeléctricas conocidas. Los dispositivos de microinyección pueden controlarse por ordenador para administrar cantidades precisas de dos o más agentes beneficiosos líquidos a ubicaciones precisas en el dispositivo médico expandible de una manera conocida. Por ejemplo, un dispositivo de inyección de agente doble puede administrar dos agentes simultáneamente o secuencialmente en las aberturas. Cuando los agentes beneficiosos se cargan en aberturas pasantes en el dispositivo médico expandible, un lado luminal de las aberturas pasantes puede bloquearse durante la carga mediante un mandril elástico que permite que los agentes beneficiosos se administren en forma líquida, tal como con un disolvente. Los agentes beneficiosos también pueden cargarse mediante dispositivos de inyección manual.

EJEMPLO 8 (no forma parte de la invención)

La figura 105 ilustra un stent de fármaco doble 15700 que tiene un agente antiinflamatorio y un agente antiproliferativo administrado desde diferentes agujeros en el stent para proporcionar una cinética de liberación independiente de los dos fármacos que están programados específicamente para que coincidan con los procesos biológicos de reestenosis.

Según este ejemplo, el stent de fármaco doble incluye un agente antiinflamatorio pimecrolimús en un primer conjunto de aberturas 15710 en combinación con el agente antiproliferativo paclitaxel en un segundo conjunto de aberturas 15720. Cada agente se proporciona en un material matricial dentro de los agujeros del stent en una disposición de incrustación específica diseñada para lograr la cinética de liberación ilustrada en la figura 106. Cada uno de los fármacos se administra principalmente de forma mural para el tratamiento de la reestenosis.

Como se ilustra en la figura 105, se proporciona pimecrolimús en el stent para administración direccional al lado mural del stent mediante el uso de una barrera 15712 en el lado luminal del agujero. La barrera 15712 está formada por un polímero biodegradable. El pimecrolimús se carga dentro de los agujeros de una manera que crea una cinética de liberación que tiene fases dobles. Una primera fase de la liberación de pimecrolimús es proporcionada por una región ubicada de forma mural 15716 de la matriz que tiene una formulación de liberación rápida que incluye pimecrolimús y polímero biodegradable (PLGA) con un alto porcentaje de fármaco, tal como de aproximadamente el noventa por ciento de fármaco respecto a aproximadamente el diez por ciento de polímero. Una segunda fase de la liberación es proporcionada por una región central 15714 de la matriz con pimecrolimús y polímero biodegradable (PLGA) en una proporción de aproximadamente el cincuenta por ciento de fármaco respecto al cincuenta por ciento de polímero. Como se puede ver en el gráfico de la figura 106, la primera fase de la liberación de pimecrolimús administra aproximadamente el cincuenta por ciento del fármaco cargado en aproximadamente las primeras veinticuatro horas. La segunda fase de la liberación administra el cincuenta por ciento restante durante aproximadamente dos semanas. Esta liberación está programada específicamente para que coincida con la progresión del proceso inflamatorio después de la angioplastia y la colocación de un stent. Además de o como una alternativa para cambiar la concentración del fármaco entre las dos regiones para lograr la liberación en dos fases, se pueden usar diferentes polímeros o diferentes proporciones de comonomero del mismo polímero en dos regiones diferentes del fármaco para lograr las dos velocidades de liberación diferentes.

El paclitaxel se carga dentro de las aberturas 15720 de una manera que crea una cinética de liberación que tiene una liberación sustancialmente lineal después de las primeras veinticuatro horas aproximadamente, como se ilustra en la figura 106. Las aberturas de paclitaxel 15720 están cargadas con tres regiones que incluyen una región de base 15722 de polímero principalmente con un fármaco mínimo en un lado luminal del agujero, una región central 15724 con paclitaxel y polímero (PLGA) proporcionada en un gradiente de concentración y una región de tapa 15726 con principalmente polímero que controla la liberación del paclitaxel. El paclitaxel se libera con una liberación inicial en el primer día de aproximadamente el cinco a aproximadamente el quince por ciento de la carga total de fármaco seguido de una liberación sustancialmente lineal durante aproximadamente veinte a noventa días. En el documento WO-04/110302 se describen ejemplos adicionales de disposiciones para paclitaxel en los agujeros con un gradiente de concentración.

La figura 105 ilustra las regiones de fármaco, barrera y tapa como regiones distintas dentro de las aberturas para facilitar la ilustración. Debe entenderse que estas regiones son indistintas y están formadas por una combinación de las diferentes áreas. Por tanto, aunque las capas de barrera son principalmente polímero sin fármaco, dependiendo de los procedimientos de fabricación empleados, se puede incorporar una pequeña cantidad de fármaco de la región posterior en la región de barrera.

La cantidad de fármacos administrados varía según el tamaño del stent. Para un stent de tres mm por seis mm, la cantidad de pimecrolimús es de aproximadamente cincuenta a aproximadamente tres microgramos, preferentemente de aproximadamente cien a aproximadamente doscientos cincuenta microgramos. La cantidad de paclitaxel administrada desde este stent es de aproximadamente cinco a aproximadamente cincuenta microgramos, preferentemente de aproximadamente diez a aproximadamente treinta microgramos. En un ejemplo, se administran aproximadamente doscientos microgramos de pimecrolimús y aproximadamente veinte microgramos de paclitaxel. Los fármacos pueden estar ubicados en agujeros alternos en el stent. Sin embargo, en vista de la gran diferencia en las dosis que se administrarán entre los dos fármacos, puede ser conveniente colocar el paclitaxel en cada tercio del cuarto agujero del stent. Como alternativa, los agujeros para la administración del fármaco de dosis baja (paclitaxel) pueden hacerse más pequeños que los agujeros para la dosis alta.

Las incrustaciones de polímero/fármaco se forman mediante técnicas de inyección piezoeléctrica controladas por ordenador como se describe en el documento WO-04/026182. Las incrustaciones del primer agente pueden formarse primero seguidas de las incrustaciones del segundo agente usando el inyector piezoeléctrico. Como alternativa, el sistema del documento WO 04/02182 puede estar equipado con dos dispensadores piezoeléctricos para dispensar los dos agentes al mismo tiempo.

EJEMPLO 9 (no forma parte de la invención)

Según este ejemplo, el stent de fármaco doble incluye Gleevec en el primer conjunto de aberturas 15710 en combinación con el agente antiproliferativo paclitaxel en el segundo conjunto de aberturas 15720. Cada agente se proporciona en un material matricial dentro de los agujeros del stent en una disposición de incrustación específica diseñada para lograr la cinética de liberación ilustrada en la figura 106.

El Gleevec se administra con una versión de dos fases que incluye una versión inicial alta en el primer día y después una versión lenta durante una o dos semanas. La primera fase de la liberación de Gleevec administra

aproximadamente el cincuenta por ciento del fármaco cargado en aproximadamente las primeras veinticuatro horas. La segunda fase de la liberación administra el cincuenta por ciento restante durante aproximadamente una o dos semanas. El paclitaxel se carga dentro de las aberturas 15720 de una manera que crea una cinética de liberación que tiene una liberación sustancialmente lineal después de las primeras veinticuatro horas aproximadamente, como se ilustra en la figura 106 y como se describió anteriormente en el ejemplo 8.

La cantidad de fármacos administrados varía según el tamaño del stent. Para un stent de tres mm por seis mm, la cantidad de Gleevec es de aproximadamente doscientos a aproximadamente quinientos microgramos, preferentemente de aproximadamente trescientos a aproximadamente cuatrocientos microgramos. La cantidad de paclitaxel administrada desde este stent es de aproximadamente cinco a aproximadamente cincuenta microgramos, preferentemente de aproximadamente diez a aproximadamente treinta microgramos. Como en el ejemplo 8, los fármacos pueden ubicarse en agujeros alternos en el stent o intercalados de manera no alterna. Las incrustaciones de polímero/fármaco se forman de la manera descrita en el ejemplo 8.

EJEMPLO 10

Según este ejemplo, el stent de fármaco doble incluye el PKC-412 (un regulador del crecimiento celular) en el primer conjunto de aberturas en combinación con el agente antiproliferativo paclitaxel en el segundo conjunto de aberturas. Cada agente se proporciona en un material de matriz dentro de los agujeros del stent en una disposición de incrustación específica diseñada para lograr la cinética de liberación que se discute a continuación.

El PKC-412 se administra a una velocidad de liberación sustancialmente constante después de las primeras veinticuatro horas aproximadamente, con la liberación durante un período de aproximadamente cuatro a dieciséis semanas, preferentemente de aproximadamente seis a doce semanas. El paclitaxel se carga dentro de las aberturas de una manera que crea una cinética de liberación que tiene una liberación sustancialmente lineal después de las primeras veinticuatro horas aproximadamente, con la liberación durante un período de aproximadamente cuatro a dieciséis semanas, preferentemente de aproximadamente seis a doce semanas.

La cantidad de fármacos administrados varía según el tamaño del stent. Para un stent de tres mm por seis mm, la cantidad de PKC-412 es de aproximadamente cien a aproximadamente cuatrocientos microgramos, preferentemente de aproximadamente ciento cincuenta a aproximadamente doscientos cincuenta microgramos. La cantidad de paclitaxel administrada desde este stent es de aproximadamente cinco a aproximadamente cincuenta microgramos, preferentemente de aproximadamente diez a aproximadamente treinta microgramos. Como en el ejemplo 8, los fármacos pueden ubicarse en agujeros alternos en el stent o intercalados de manera no alterna. Las incrustaciones de polímero/fármaco se forman de la manera descrita en el ejemplo 8.

Agentes Terapéuticos

La presente invención se refiere a la administración de agentes antirreestenóticos que incluyen paclitaxel, rapamicina, cladribina (CdA) y sus derivados, así como otros agentes citotóxicos o citostáticos y agentes estabilizadores de microtúbulos. Aunque los agentes antirreestenóticos se han descrito principalmente en el presente documento, la presente invención también se puede usar para administrar otros agentes solos o en combinación con agentes antirreestenóticos. Algunos de los agentes terapéuticos para su uso con la presente invención que pueden transmitirse principalmente de forma luminal, principalmente de forma mural, o ambas y pueden administrarse solos o en combinación incluyen, pero no se limitan a, antiproliferativos, antitrombinas, inmunosupresores que incluyen sirolimús, agentes antilípidos, agentes antiinflamatorios, antineoplásicos, antiplaquetarios, agentes angiogénicos, agentes antiangiogénicos, vitaminas, antimitóticos, inhibidores de metaloproteinasas, donantes de NO, estradiolos, agentes antiesclerosantes y agentes vasoactivos, factores de crecimiento endotelial, estrógeno, bloqueadores beta, bloqueadores AZ, hormonas, estatinas, factores de crecimiento de insulina, antioxidantes, agentes estabilizadores de membrana, antagonistas del calcio, retenoide, bivalirudina, fenoxodiol, etopósido, ticlopidina, dipiridamol y trapidil solos o en combinación con cualquier agente terapéutico mencionado en el presente documento. Los agentes terapéuticos también incluyen péptidos, lipoproteínas, polipéptidos, polinucleótidos que codifican polipéptidos, lípidos, proteínas-fármacos, fármacos conjugados a proteínas, enzimas, oligonucleótidos y sus derivados, ribozimas, otro material genético, células, oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales, plaquetas, priones, virus, bacterias y células eucariotas tales como células endoteliales, células madre, inhibidores de la ECA, monocitos/macrófagos o células vasculares del músculo liso, por nombrar solo algunos ejemplos. El agente terapéutico también puede ser un profármaco, que se metaboliza en el fármaco deseado cuando se administra a un huésped. Además, los agentes terapéuticos pueden formularse previamente como microcápsulas, microesferas, microburbujas, liposomas, niosomas, emulsiones, dispersiones o similares antes de que se incorporen a la capa terapéutica. Los agentes terapéuticos también pueden ser isótopos radiactivos o agentes activados por alguna otra forma de energía, tal como la luz o la energía ultrasónica, o por otras moléculas circulantes que pueden administrarse sistémicamente. Los agentes terapéuticos pueden realizar múltiples funciones, incluyendo modulación de la angiogénesis, reestenosis, proliferación celular, trombosis, agregación plaquetaria, coagulación y vasodilatación.

Los antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como derivados del ácido aril acético, por ejemplo, diclofenaco; derivados de ácido aril propiónico, por ejemplo, naproxeno; y derivados de ácido salicílico, por ejemplo, diflunisal. Los antiinflamatorios también incluyen glucocorticoides (esteroides) tales como

dexametasona, aspirina, prednisolona y triamcinolona, pirfenidona, ácido meclofenámico, tranilast y antiinflamatorios no esteroideos. Los antiinflamatorios pueden usarse en combinación con antiproliferativos para mitigar la reacción del tejido al antiproliferativo.

5 Los agentes también pueden incluir anti-linfocitos; sustancias anti-macrófagos; agentes inmunomoduladores; inhibidores de la ciclooxigenasa; antioxidantes; fármacos para reducir el colesterol; estatinas y enzima convertidora de angiotensina (ECA); fibrinolíticos; inhibidores de la cascada de coagulación intrínseca; antihiperlipoproteinémicos; y agentes antiplaquetarios; antimetabolitos, tales como 2-clorodesoxi adenosina (2-CdA o cladribina); inmunosupresores que incluyen sirolimús, everolimús, tacrolimús, etopósido y mitoxantrona; antileucocitos tales como 2-CdA, inhibidores de IL-1, anticuerpos monoclonales anti-CD116/CD18, anticuerpos monoclonales para VCAM o ICAM, protoporfirina de zinc; sustancias anti-macrófagos tales como fármacos que elevan el NO; sensibilizadores celulares a la insulina, incluidas las glitazonas; lipoproteínas de alta densidad (HDL) y derivados; y facsímil sintético de HDL, tal como lipador, lovastatina, pranastatina, atorvastatina, simvastatina y derivados de estatinas; vasodilatadores, tales como adenosina y dipiridamol; donantes de óxido nítrico; prostaglandinas y sus derivados; compuestos anti-TNF; fármacos para la hipertensión, incluidos bloqueadores beta, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los canales de calcio; sustancias vasoactivas que incluyen polipéptidos intestinales vasoactivos (VIP); insulina; sensibilizadores celulares a la insulina, incluidas las glitazonas, agonistas de Ppar y metformina; proteína cinasas; oligonucleótidos antisentido que incluyen resten-NG; agentes antiplaquetarios que incluyen tirofiban, eptifibatida y abciximab; protectores cardiovasculares que incluyen, VIP, péptido activador de adenilato ciclasa hipofisario (PACAP), apoA-I milano, amlodipino, nicorandil, cilostaxona y tienopiridina; inhibidores de la ciclooxigenasa que incluyen inhibidores de COX-1 y COX-2; e inhibidores de la peptidasa que aumentan el metabolismo glucolítico, incluido el omnipatrilato. Otros fármacos que pueden usarse para tratar la inflamación incluyen agentes hipolipemiantes, estrógenos y progestina, agonistas de los receptores de endotelina y antagonistas de interleucina-6 y adiponectina.

25 Los agentes también pueden ser administrados utilizando un enfoque basado en terapia génica en combinación con un dispositivo médico expandible. La terapia génica se refiere a la administración de genes exógenos a una célula o tejido, lo que hace que las células objetivo expresen el producto génico exógeno. Los genes se administran normalmente por procedimientos mecánicos o mediados por vectores.

30 Algunos de los agentes descritos en el presente documento pueden combinarse con aditivos que preserven su actividad. Por ejemplo, se pueden usar aditivos que incluyen tensioactivos, antiácidos, antioxidantes y detergentes para minimizar la desnaturalización y la agregación de un fármaco proteico. Se pueden usar tensioactivos aniónicos, catiónicos o no iónicos. Los ejemplos de excipientes no iónicos incluyen, pero sin limitación, azúcares que incluyen sorbitol, sacarosa, trehalosa; dextranos que incluyen dextrano, carboximetil (CM) dextrano, dietilamino etil (DEAE) dextrano; derivados de azúcar que incluyen ácido D-glucosamínico y dietilmercaptopal D-glucosa; poliéteres sintéticos que incluyen polietilenglicol (PEO) y polivinilpirrolidona (PVP); ácidos carboxílicos que incluyen ácido D-láctico, ácido glicólico y ácido propiónico; tensioactivos con afinidad por las interfaces hidrófobas que incluyen n-dodecil-.beta.-D-maltósido, n-octil-.beta.-D-glucósido, ésteres de ácidos grasos PEO (por ejemplo estearato (myrj 59) u oleato), ésteres de ácidos grasos de PEO-sorbitán (por ejemplo Tween 80, monooleato de sorbitán PEO-20), ésteres de ácido graso de sorbitán (por ejemplo SPAN 60, monoestearato de sorbitán), ésteres de ácidos grasos de PEO-glicerilo; ésteres de ácido graso de glicerilo (por ejemplo, monoestearato de glicerilo), éteres de hidrocarburos de PEO (por ejemplo, PEO-10 oleil éter; triton X-100; y Lubrol. Los ejemplos de detergentes iónicos incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos grasos que incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio y estearato de zinc; fosfolípidos que incluyen lecitina y fosfatidilcolina; (PC) CM-PEG; ácido cólico; dodecil sulfato de sodio (SDS); docusato (AOT); y ácido taumocólico.

45 Según otra realización ejemplar que no forma parte de la invención, un stent o armazón intraluminal como se describe en el presente documento, puede recubrirse con un agente antitrombótico además de uno o más agentes terapéuticos depositados en los agujeros o aberturas. En una realización ejemplar que no forma parte de la invención, el stent se puede fabricar con las aberturas en su interior y antes de la adición o depósito de otros agentes terapéuticos en las aberturas, un agente antitrombótico, con o sin un vehículo portador (polímero o matriz polimérica) puede fijarse al stent o una porción del mismo. En esta realización ejemplar, las superficies luminal y abluminal del stent pueden recubrirse con el agente o recubrimiento antitrombótico, así como las superficies de las paredes de las aberturas. En una realización ejemplar alternativa, un stent se puede recubrir primero con un agente o recubrimiento antitrombótico y después se pueden fabricar las aberturas. En esta realización ejemplar, solo las superficies luminal y abluminal tendrían el agente o recubrimiento antitrombótico y no las paredes de las aberturas. En cada una de estas realizaciones, puede fijarse cualquier cantidad de agentes antitrombóticos a todos o porciones de los stents. Además, se puede utilizar cualquier cantidad de técnicas conocidas para fijar el agente antitrombótico al stent, tal como la utilizada con el HEPACOAT™ en el stent coronario Bx Velocity® de Cordis Corporation. Como alternativa, los stents pueden fabricarse con una textura superficial rugosa o tener una microtextura para mejorar la unión celular y la endotelización, independientemente o además del recubrimiento antitrombótico. Además, se puede depositar cualquier número de agentes terapéuticos en las aberturas y se pueden utilizar diferentes agentes en diferentes regiones del stent.

60 Como se describió anteriormente, es importante tener en cuenta que se puede utilizar cualquier cantidad de fármacos y/o agentes según la presente invención, incluidos: agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas

(es decir, etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorrubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva a las células L que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios tales como inhibidores de G(GP) II_b/III_a y antagonistas del receptor de vitronectina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquil sulfonatos-busulfano, nirtosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos - dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina {cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxurea, mitotano, aminoglucetimidato; hormonas (es decir, estrógenos); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorio; antisecretor (breveldin); antiinflamatorio: tales como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, es decir, aspirina; derivados de para-aminofenol, es decir acetaminofeno; ácidos indol e indeno acéticos (indometacina, sulindaco y etodalaco), ácidos heteroarilacéticos (tolmetina, diclofenaco y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentratazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimús (FK-506), sirolimús (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo); agentes angiogénicos; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoyetina; bloqueador del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido y combinaciones de los mismos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR e inhibidores de la cinasa de transducción de señales del factor de crecimiento.

Con referencia ahora a las figuras 107A, 107B y 107C, se ilustra una representación esquemática de una porción de un stent.

Como se ilustra en la figura 107A, el stent 17900 comprende una pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 17902. En esta realización ejemplar, la pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 17902 se extienden a través de la pared del stent 17900. En otras palabras, la pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 17902 se extienden desde la superficie abluminal del stent 17904 hasta la superficie abluminal del stent 17906, en el que el grosor de la pared se define como la distancia entre las superficies luminal y abluminal. En otras realizaciones; sin embargo, las aberturas no necesitan extenderse a través de la pared del stent 17900. Por ejemplo, las aberturas o depósitos pueden extenderse parcialmente desde las superficies luminal o abluminal o ambas. El stent 17900 en la figura 107A tiene superficies no tratadas 17904 y 17906 y aberturas vacías 17902.

En la figura 107B, al menos una superficie se ha recubierto con un agente terapéutico 17908. El agente terapéutico comprende preferentemente un agente antitrombótico tal como heparina; sin embargo, se puede utilizar cualquier agente antitrombótico. El agente antitrombótico puede fijarse utilizando cualquier técnica como se describió brevemente anteriormente. En esta realización ejemplar que no forma parte de la invención, tanto la superficie abluminal como la luminal tienen un agente antitrombótico fijado a la misma. Además, como no hay nada en la pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 17902 en esta unión, las paredes de las aberturas 17902 también pueden tener algún agente antitrombótico fijado a ellas. La cantidad de agente antitrombótico fijado a las paredes de las aberturas 910 depende de cómo se fije el agente. Por ejemplo, si el agente se adhiere mediante recubrimiento por inmersión, las paredes de las aberturas tendrán más agente adherido a ellas que si el agente se adhiere utilizando una técnica de recubrimiento por pulverización. Como se describe en el presente documento, en esta realización ejemplar, todas las superficies expuestas tienen un recubrimiento antitrombótico sustancial fijado a la misma; sin embargo, en realizaciones ejemplares alternativas, solo las superficies específicas pueden tener un antitrombótico fijado a las mismas. Por ejemplo, en una realización ejemplar, solo la superficie en contacto con la sangre puede tratarse con el agente antitrombótico. En otra realización ejemplar alternativa más, una o ambas superficies pueden estar recubiertas con el agente antitrombótico mientras que las paredes de las aberturas no lo están. Esto se puede lograr de varias maneras, incluyendo el taponamiento de las aberturas antes del recubrimiento o la creación de las aberturas después de que se haya fijado el agente antitrombótico.

La figura 107C ilustra un stent completo según esta realización ejemplar. Como se ilustra en esta figura, la pluralidad de aberturas sustancialmente circulares 17902 se han llenado con uno o más agentes terapéuticos para tratar vasculopatías tales como reestenosis e inflamación o cualquier otra enfermedad como se describe en el presente documento. Cada abertura 17902 puede llenarse con el mismo agente terapéutico o agentes diferentes como se describió en detalle anteriormente. Como se ilustra en la figura, estos diferentes agentes 17912, 17914 y 17916 se usan en un patrón particular; sin embargo, como se detalló anteriormente, cualquier combinación es posible, así como la utilización de un agente único con diferentes concentraciones. Los fármacos, tales como rapamicina, se pueden depositar en las aberturas 17902 de cualquier manera adecuada. Las técnicas para depositar el agente incluyen procedimientos de llenado de micropipeteo y/o inyección de tinta. En una realización ejemplar, el llenado del fármaco se puede hacer de modo que el fármaco y/o la matriz de fármaco/polímero en la abertura esté por debajo del nivel de las superficies del stent para que no haya contacto con el tejido circundante. Como alternativa, las aberturas pueden

llenarse de modo que el fármaco y/o la matriz fármaco/polímero puedan contactar con el tejido circundante. Además, la dosis total de cada uno de los fármacos, si se utilizan múltiples fármacos, puede diseñarse con la máxima flexibilidad. Además, la velocidad de liberación de cada uno de los fármacos puede controlarse individualmente. Por ejemplo, las aberturas cerca de los extremos pueden contener más fármacos para tratar la reestenosis del borde.

- 5 Según esta realización ejemplar que no forma parte de la invención, el agujero o las aberturas pueden configurarse no solo para la terapia farmacológica más eficaz, sino también para crear una separación física entre diferentes fármacos. Esta separación física puede ayudar a evitar que los agentes interactúen.

10 Como se usa en el presente documento, rapamicina incluye rapamicina y todos los análogos, derivados y conjugados que se unen a FKBP12 y otras inmunofilinas y posee las mismas propiedades farmacológicas que rapamicina, incluida la inhibición de TOR. Además, todos los fármacos y agentes descritos en el presente documento en sus análogos, derivados y conjugados.

15 Según otra realización ejemplar, una construcción polimérica que comprende una disposición capa por capa de polímeros estereoespecíficos puede utilizarse como portadores o recubrimientos de depósito de fármacos o agentes terapéuticos para su uso junto con dispositivos médicos. Los dispositivos médicos como se utilizan en el presente documento significan cualquiera de los dispositivos descritos en el presente documento para la administración local o regional de fármacos. Esencialmente, esta construcción polimérica puede utilizarse con cualquiera de los agentes terapéuticos o combinaciones de los mismos descritos en el presente documento, con cualquiera de los dispositivos de administración de fármacos descritos en el presente documento y con cualquiera de los dispositivos médicos implantables descritos en el presente documento. Además, como se indicó anteriormente, la construcción polimérica puede utilizarse como un recubrimiento para recubrir algunas o todas las superficies de un dispositivo médico implantable o como un portador para llenar depósitos en dispositivos médicos implantables. La construcción polimérica puede asumir cualquier número de formas como se describe en detalle a continuación.

25 En una realización ejemplar, la construcción se forma a partir de capas alternas de polímeros biodegradables químicamente idénticos con diferentes rotaciones ópticas. En esta realización ejemplar, los polímeros biodegradables son poli(ácido D-láctico) (PDLA) y poli(ácido L-láctico) (PLLA). El poli(ácido D-láctico) se sintetiza a partir del dímero de RR-lactida estereoespecífica utilizando un catalizador que mantiene las configuraciones quirales durante el proceso de polimerización de apertura de anillo (ROP). A la inversa, el poli(ácido L-láctico) se sintetiza a partir del dímero SS-lactida usando un proceso ROP. Las condiciones de ROP son conocidas por los expertos también en la materia relevante. Estas capas alternas cercanas entre sí forman un esteroComplejo que proporciona resultados superiores con respecto a la administración local y regional de fármacos y/o agentes terapéuticos. En otras palabras, las propiedades químicas idénticas de los dos polímeros estereoespecíficos con propiedades físicas variables permiten una amplia gama de estabilidad del agente terapéutico y controles de liberación. Además, los cambios en las propiedades reológicas de estos polímeros biodegradables esteroComplejos hacen que estos materiales sean más densos y conducen al uso de un grosor de recubrimiento más delgado y un polímero de peso molecular potencialmente más bajo, al tiempo que obtienen resultados iguales o mejores que los polímeros no esteroComplejos. Estos recubrimientos más delgados preferentemente deberían mejorar la biocompatibilidad a largo plazo del recubrimiento y acortar el tiempo de reabsorción. Esencialmente, el poli(ácido D-láctico) y el poli(ácido L-láctico) en capas crean esteroComplejos *in situ* que brindan un mejor control de la farmacocinética de la liberación del agente terapéutico con una cantidad menor de matriz transportadora de fármacos.

40 Los complejos polímero-polímero se pueden formar al mezclar polímeros de diferentes composiciones químicas en condiciones adecuadas. Estos complejos incluyen un complejo de polielectrolitos entre un polication y un polianión, un complejo de enlace de hidrógeno entre un poli(ácido carboxílico) y un poliéter o poliol y un complejo de transferencia de carga entre un donante y un receptor polimérico. Sin embargo, solo se conocen casos limitados en los que puede ocurrir una formación compleja entre polímeros de composición idéntica pero estructuras estéricas diferentes. El primer complejo creído de este tipo fue observado por Ikada, Y., y col., Sterocomplex formation Between Enantiomeric poly(lactides), *Macromolecules*, 1987, 20, 904-906, en 1987 entre poli(ácido L-láctico) y poli(D-ácido láctico). Se sabe que los polímeros hechos de D, L-lactida son amorfos y ópticamente inactivos, mientras que los polímeros hechos de L-lactida y D-lactida son parcialmente cristalinos y ópticamente activos. El polímero de L-lactida es más cristalino que un polímero basado en D-lactida y puede ser más hidrófobo y, como resultado, se degrada más lentamente. El estudio de Ikada también demostró que cuando se mezclan moles iguales de poli(ácido L-láctico) y poli(ácido D-láctico), la mezcla de polímeros tiene un único punto de fusión de doscientos treinta grados C que es más alto que cualquiera de los dos puntos de fusión, aproximadamente ciento ochenta grados C. La estructura cristalina de poli(L-lactida) hecha de SS-lactida como se muestra en la figura 108A, consiste en cadenas helicoidales levógiras y poli(D-lactida), hecha de RR-lactida, como se muestra en la figura 108B, tiene una estructura cristalina helicoidal dextrógira. La figura 108C ilustra una meso-lactida que cuando se polimeriza da como resultado un polímero racémico amorfo.

Las observaciones hechas por Ikada y col. puede tener implicaciones significativas cuando estos dímeros de lactida se utilizan en la síntesis de polilactida estereoespecífica como se ilustra en las figuras 109 poli(L-lactida) y 110 poli(D-lactida). Es por las razones descritas en el presente documento que el esteroComplejo formado entre el poli(ácido D-láctico) y el poli(ácido L-láctico) puede ser más efectivo para proporcionar un control sobre la elución del fármaco con una cantidad comparativamente menor del portador o recubrimiento más delgado u opcionalmente menor peso molecular. El esteroComplejo formado entre el poli(ácido D-láctico) y el poli(ácido L-láctico) puede dar como resultado

una mayor estabilidad física debido a su temperatura de fusión más alta resultante y también puede dar como resultado un mejor almacenamiento del agente o agentes terapéuticos contenidos en el mismo. Además, el peso molecular más bajo del poli(ácido D-láctico) y el poli(ácido L-láctico) utilizado en el serocomplejo probablemente dará como resultado un tiempo de resorción más corto y una mejor biocompatibilidad en comparación con los polímeros individuales de mayor peso molecular.

Un proceso ejemplar para aprovechar dichos estereocomplejos de poli(ácido D-láctico) y poli(ácido L-láctico) comprende mezclar uno de los ácidos polilácticos estereoespecíficos y ópticamente puros con un agente o combinación de agentes terapéuticos y recubrir al menos una porción de la superficie de un dispositivo médico utilizando un procedimiento de recubrimiento común, tal como el recubrimiento por pulverización. Se puede utilizar cualquier tipo de técnica de recubrimiento tales como las descritas en el presente documento. La siguiente etapa consiste en mezclar otro ácido poliláctico estereoespecífico y ópticamente puro con rotación óptica opuesta con un agente terapéutico o una combinación de agentes y un recubrimiento encima de la capa anterior, opcionalmente mientras la capa anterior todavía está "húmeda". Estos polímeros de estereoespecificidad opuesta se unirán *in situ* para formar un estereocomplejo y mantendrán el agente terapéutico o la combinación de agentes terapéuticos en su lugar para la administración local o regional de fármacos. El procedimiento descrito anteriormente puede repetirse varias veces hasta que se logre un nivel apropiado de agente terapéutico o combinación de agentes terapéuticos. Se puede aplicar una capa o recubrimiento final de cualquiera de los dos polímeros ópticamente activos o una combinación de los mismos para regular adicionalmente la velocidad de liberación del agente terapéutico o combinación de agentes a partir de los recubrimientos.

Este procedimiento se puede aplicar al menos a una porción de la superficie o superficies de cualquiera de los dispositivos médicos descritos en el presente documento utilizando cualquiera de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento, o combinaciones de los mismos, y utilizando cualquiera de las técnicas de recubrimiento descritas en el presente documento. Además, el procedimiento descrito anteriormente se puede utilizar con o sin agentes terapéuticos.

En otra realización, los agentes terapéuticos se pueden añadir después de que cada capa se aplica sobre el dispositivo en lugar de mezclarse con las capas poliméricas.

En otra realización ejemplar alternativa más, la combinación de las polilactidas ópticamente puras y/o agentes terapéuticos descritos anteriormente puede mezclarse y depositarse en un receptáculo, por ejemplo, un pocillo, dentro de un dispositivo médico para lograr la configuración líder del agente terapéutico capa por capa.

Con referencia a las figuras 111A, 111B y 111C, se ilustra el esquema de recubrimiento o depósito ejemplar que utiliza una capa por capa alterna de poli(ácido D-láctico) y poli(ácido L-láctico) opcionalmente con un agente terapéutico o agentes intercalados entre ellos. Específicamente, en la figura 111A se ilustra una sección 11102 de un dispositivo médico que tiene el recubrimiento estereocomplejado capa por capa sobre él. En esta realización ejemplar, uno o más primeros agentes terapéuticos 11104 se mezclan con poli(ácido D-láctico) 11106 y se fijan a la superficie de la sección 11102 del dispositivo médico. Una segunda capa que comprende poli(ácido L-láctico) 11108 se fija a la primera capa formando así el elemento fundamental básico de la construcción capa por capa. Es importante tener en cuenta que se pueden utilizar capas adicionales, con los mismos o diferentes agentes terapéuticos 1110 siempre y cuando se utilizaran polímeros químicamente idénticos, pero físicamente diferentes. Como se ilustra, uno o más agentes terapéuticos adicionales 11110 se fijan a la capa de elemento fundamental de polímero y después se les fija una segunda capa de elemento fundamental de polímero que comprende poli(ácido D-láctico) 11106 y poli(ácido L-láctico) 11108.

La figura 111B ilustra un depósito 11112 en una sección 11114 de un dispositivo médico que tiene el recubrimiento estereocomplejado capa por capa depositado en su interior. En esta realización ejemplar, una primera capa de barrera inferior que consiste en poli(ácido D-láctico) 11116 y poli(ácido L-láctico) 11118 se coloca mediante un procedimiento de depósito estándar tal como inyección de tinta. El poli(ácido D-láctico) y el poli(ácido L-láctico) pueden premezclarse en un disolvente común y depositarse en el depósito, depositarse secuencialmente para formar la capa de barrera estereocompleja. La cantidad de poli(ácido D-láctico) y poli(ácido L-láctico) es preferentemente sustancialmente la misma. Posteriormente, el poli(ácido D-láctico) 11116 mezclado con un agente terapéutico 11120 o combinaciones de agentes terapéuticos 11120 se depositan en el depósito, seguido del depósito de poli(ácido D-láctico) 11118 para formar un estereocomplejo *in situ* y una matriz de polímero de fármaco. Una segunda capa de estereocomplejo de poli(ácido D-láctico) y poli(ácido L-láctico), opcionalmente mezclada con el mismo o diferente agente terapéutico 11122, se puede depositar sobre la primera capa, formando una vez más la construcción capa por capa. Dichas capas alternas pueden repetirse varias veces. Se pueden depositar capas de barrera superiores opcionales que comprenden poli(ácido D-láctico) y poli(ácido L-láctico) 1118 para regular la liberación del fármaco desde el lado superior del depósito. El agente o agentes terapéuticos pueden mezclarse con los polímeros o simplemente depositarse o aplicarse como recubrimiento entre los polímeros.

La figura 111C ilustra un depósito capa por capa de poli(ácido D-láctico) 11130 y poli(ácido L-láctico) 11132 utilizado como barrera frente a la difusión de fármacos para un agente o combinación de agentes terapéuticos 11128 en la superficie de una sección 11126 de un dispositivo médico.

Las figuras 112A y 112B ilustran un esquema de recubrimiento o depósito que utiliza soluciones de polímeros 11202 que comprenden tanto poli(ácido D-láctico) como poli(ácido L-láctico) en una relación molar sustancialmente de uno a uno, opcionalmente con un agente o agentes terapéuticos 11204 dispersos dentro la solución, y fijadas a una superficie 11206 de un dispositivo o depositadas en un depósito 11208 de un dispositivo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable que comprende:

una estructura configurada para la implantación en un órgano del cuerpo;
 un primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro fijado al menos a una porción de la
 5 estructura, y un segundo polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro que tiene una rotación
 óptica opuesta a la del primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro, estando el segundo
 polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro fijado al primer polímero biodegradable
 estereoespecífico y ópticamente puro, estando los primer y segundo polímeros biodegradables estereoespecíficos
 10 y ópticamente puros depositados en una disposición alterna de capa sobre capa con el segundo polímero
 biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro depositándose cuando la capa del primer polímero
 biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro todavía está húmeda, para formar una primera capa
 estereocompleja *in situ*,
 en el que el primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro se mezcla con un primer agente
 15 terapéutico de modo que el primer agente terapéutico se intercala debajo de la capa estereocompleja formada por
 el primer polímero estereoespecífico y el segundo polímero estereoespecífico y la elución del primer agente
 terapéutico a partir del dispositivo está controlada por la capa estereocompleja,
 y en el que uno de los primer y segundo polímeros biodegradables estereoespecíficos y ópticamente puros
 comprende poli(ácido D-láctico) y el otro de los primer y segundo polímeros biodegradables estereoespecíficos y
 20 ópticamente puros comprende poli(ácido L-láctico).

2. El dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, en el que la estructura comprende un stent.

3. El dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, que comprende además una capa adicional formada, *in situ*,
 por el primer polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro mezclado con un segundo agente
 terapéutico y el segundo polímero biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro, en el que el segundo polímero
 biodegradable estereoespecífico y ópticamente puro se deposita cuando la capa del primer polímero biodegradable
 25 estereoespecífico y ópticamente puro todavía está húmeda y en el que los primer y segundo agentes terapéuticos son
 iguales o diferentes.

FIG. 1

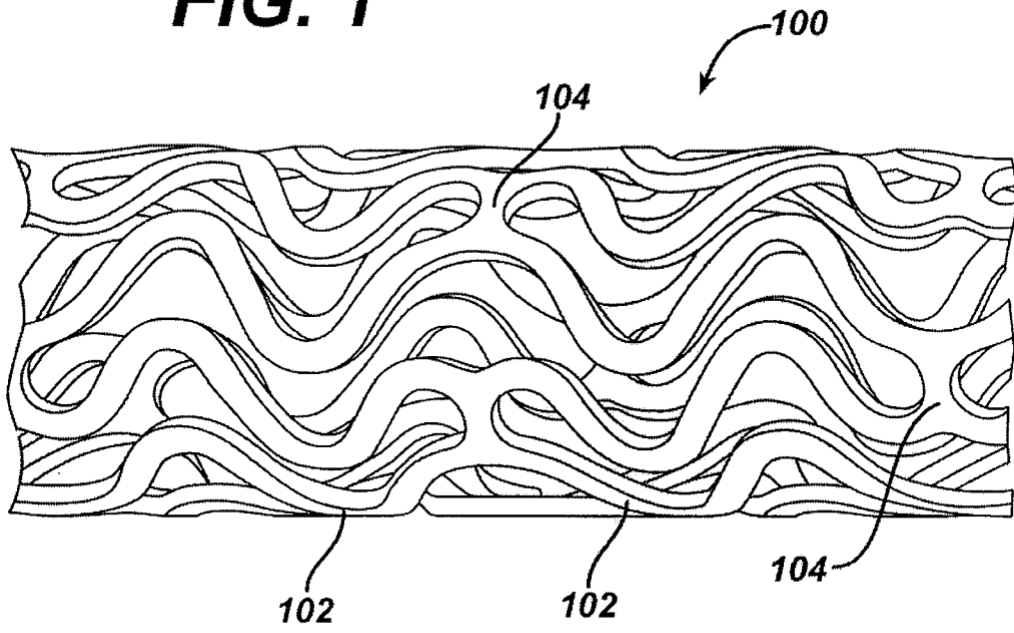


FIG. 2

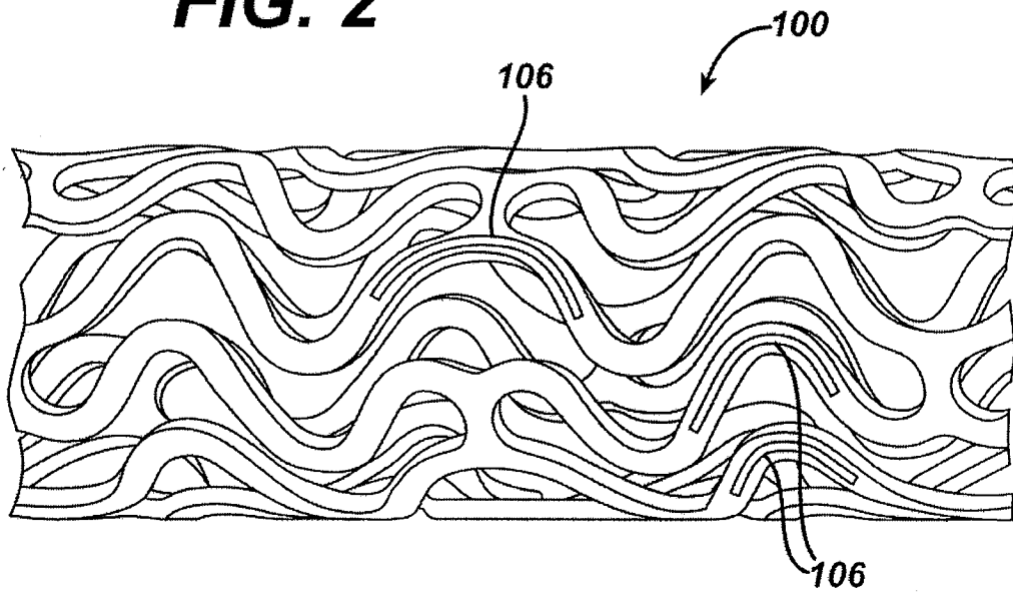


FIG. 3

Liberación de rapamicina a partir de VDF/HFP (84,5/14,5)
en EtOH al 25 %

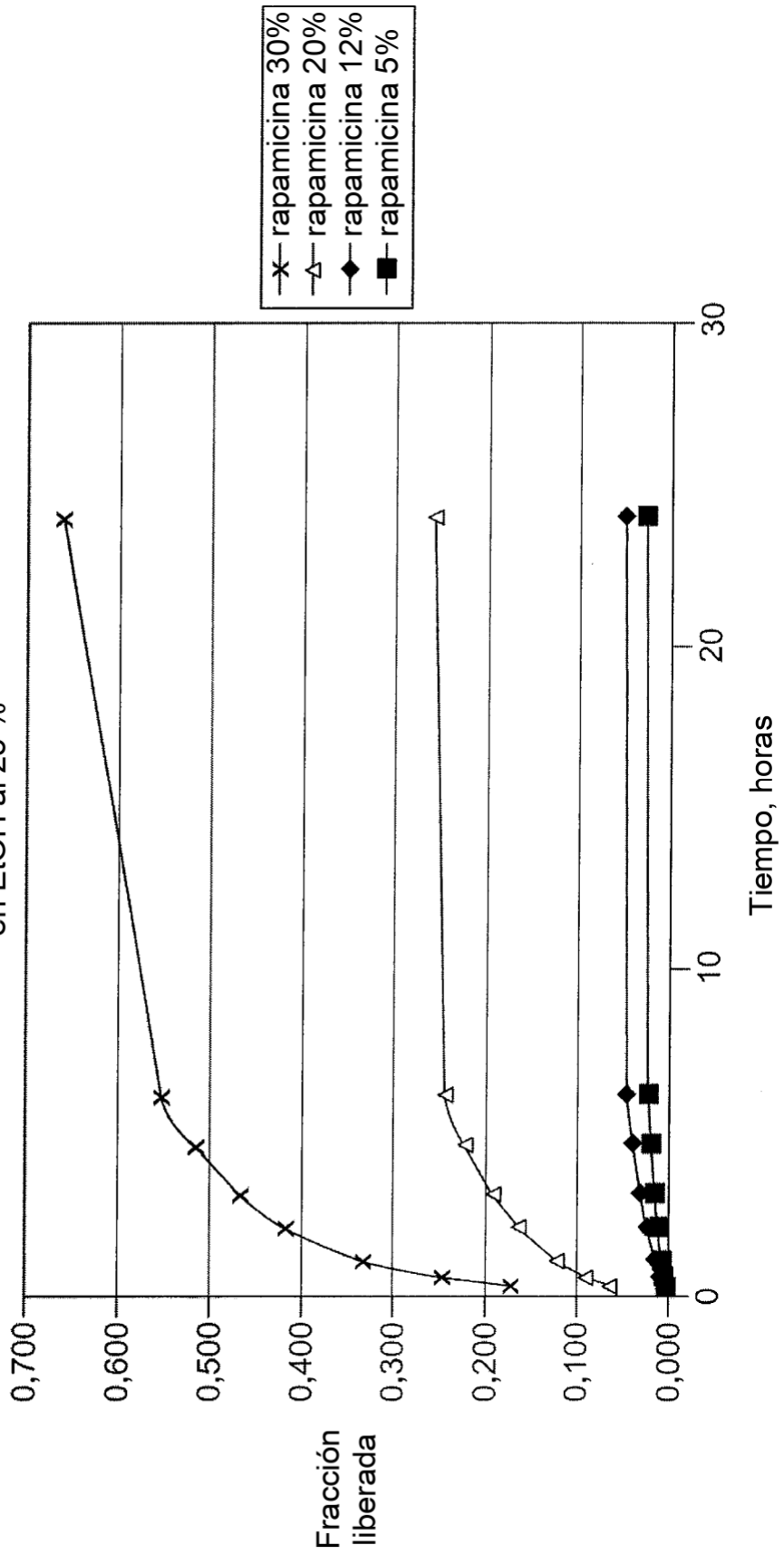


FIG. 4

Liberación en etanol ac. al 25 %
para 21508 + rapamicina con capa final

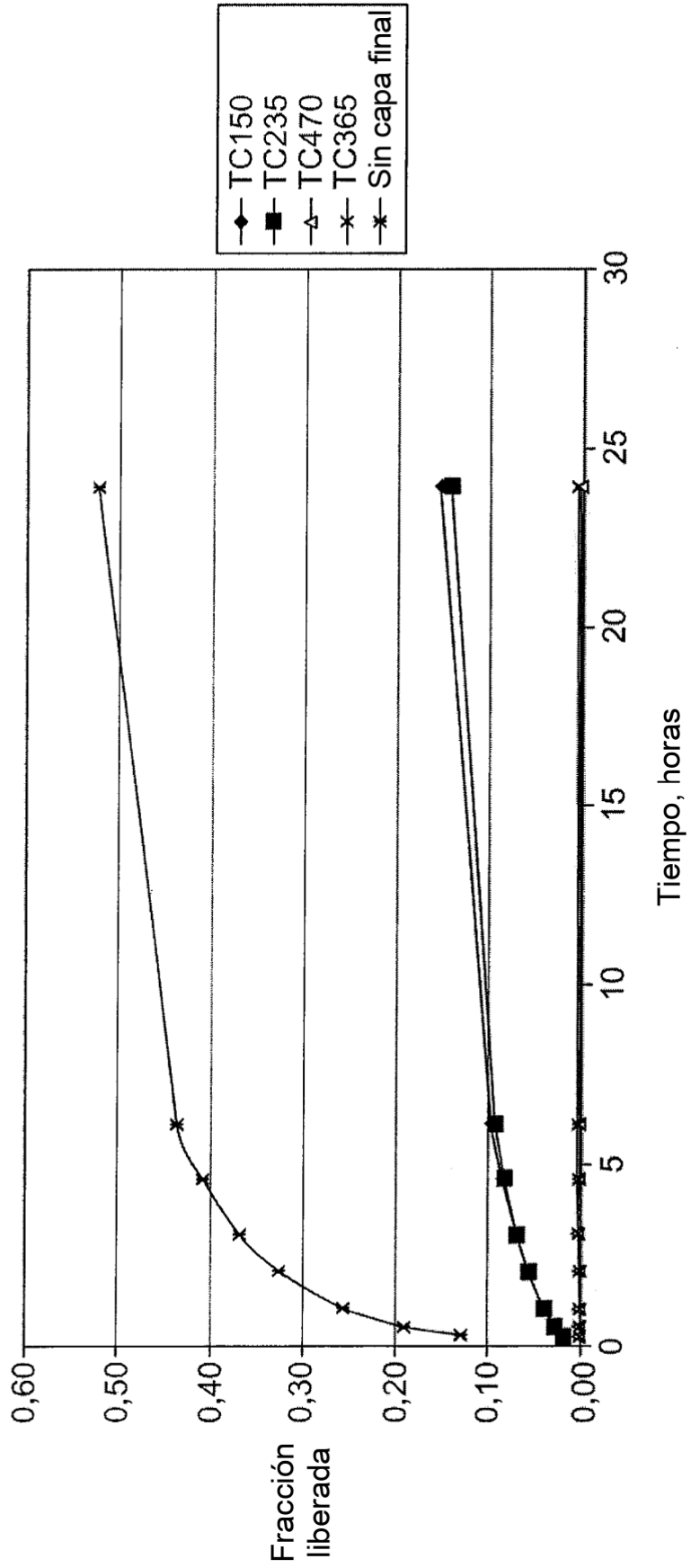


FIG. 5

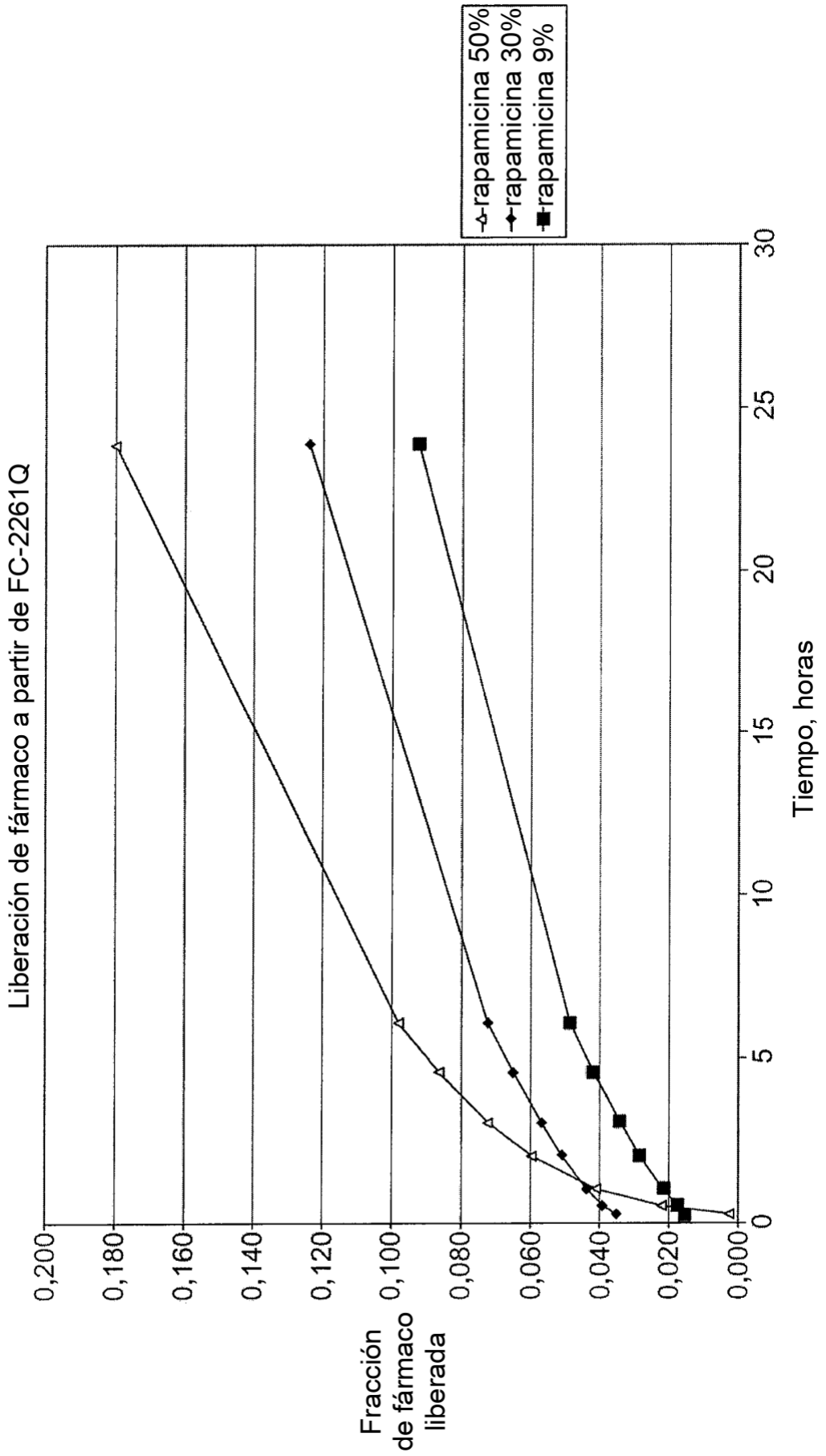


FIG. 6

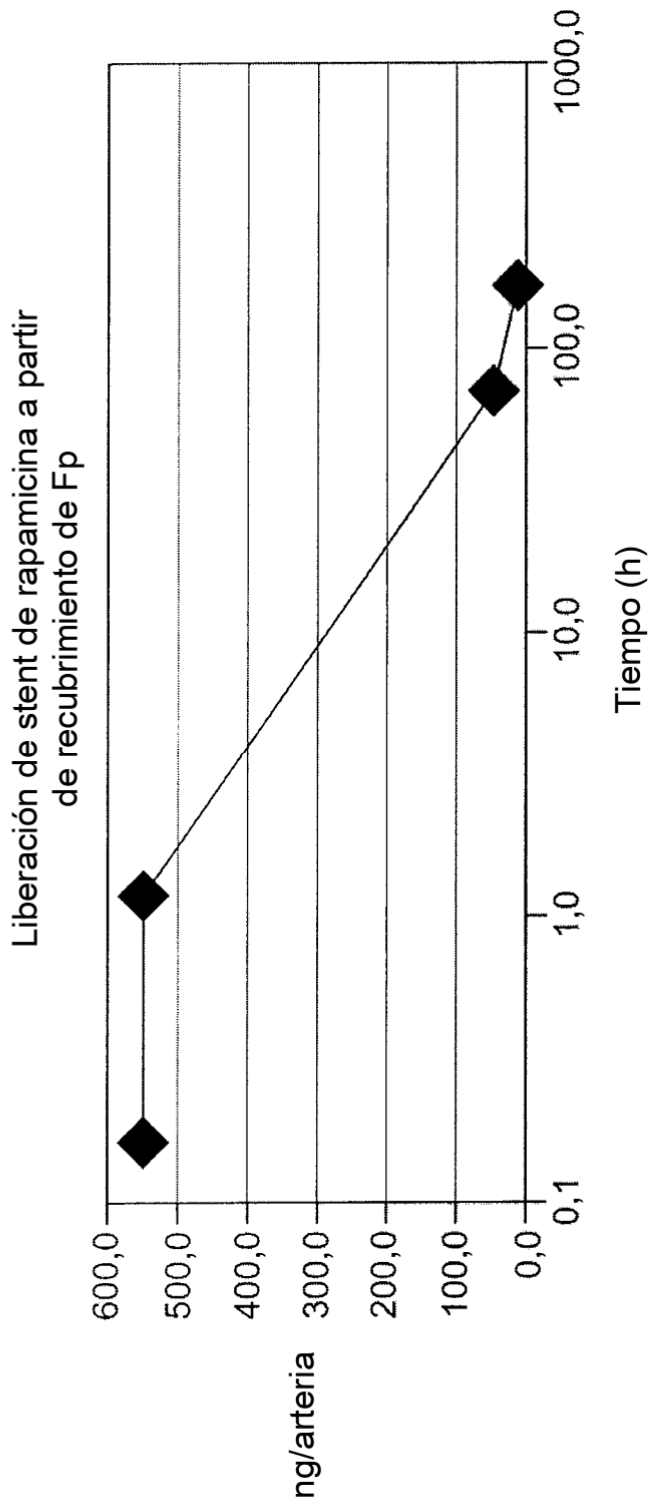


FIG. 7

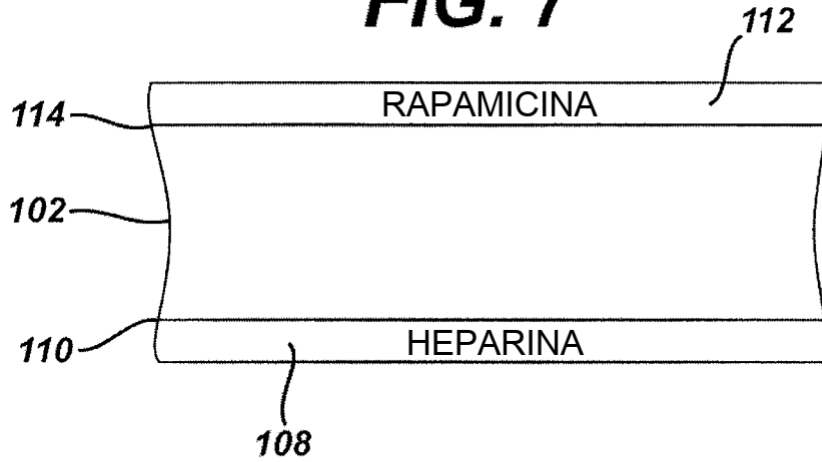


FIG. 8

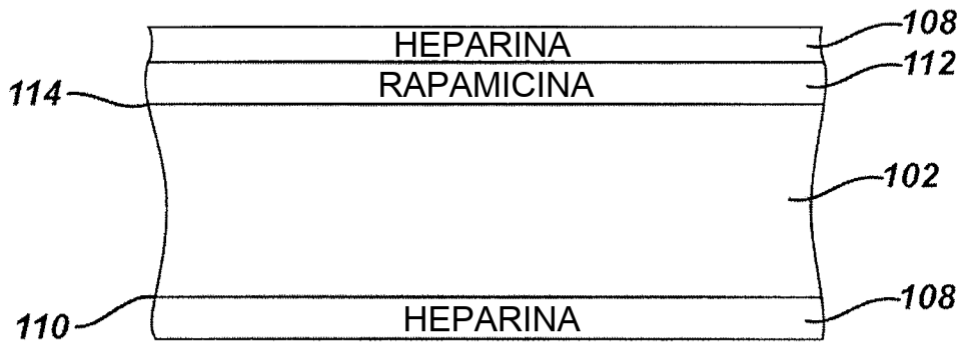


FIG. 9

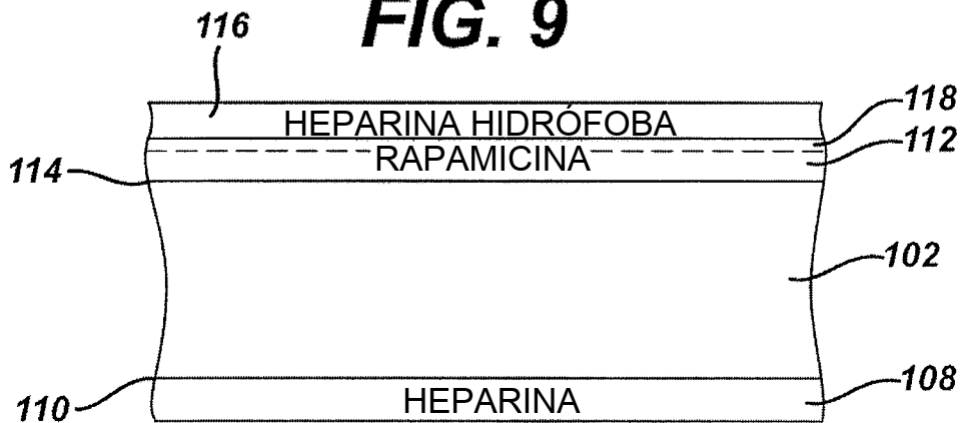


FIG. 10

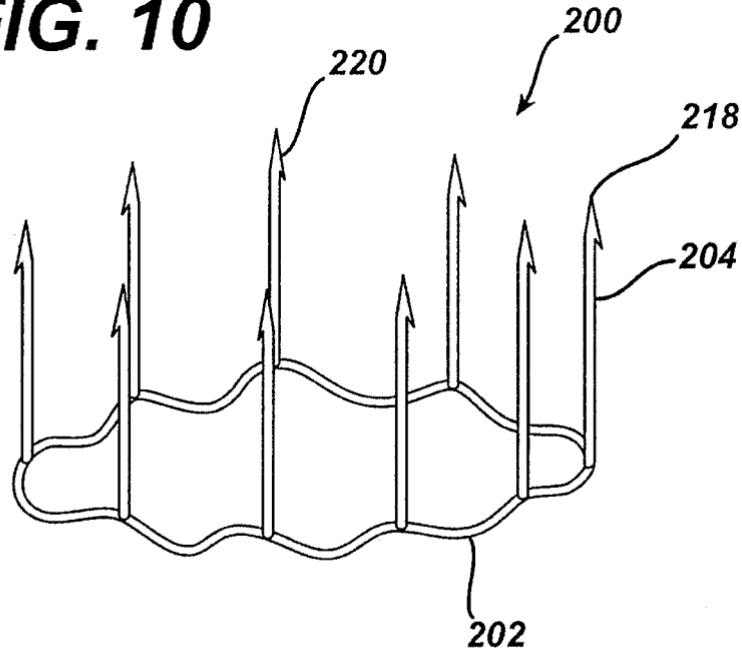


FIG. 11

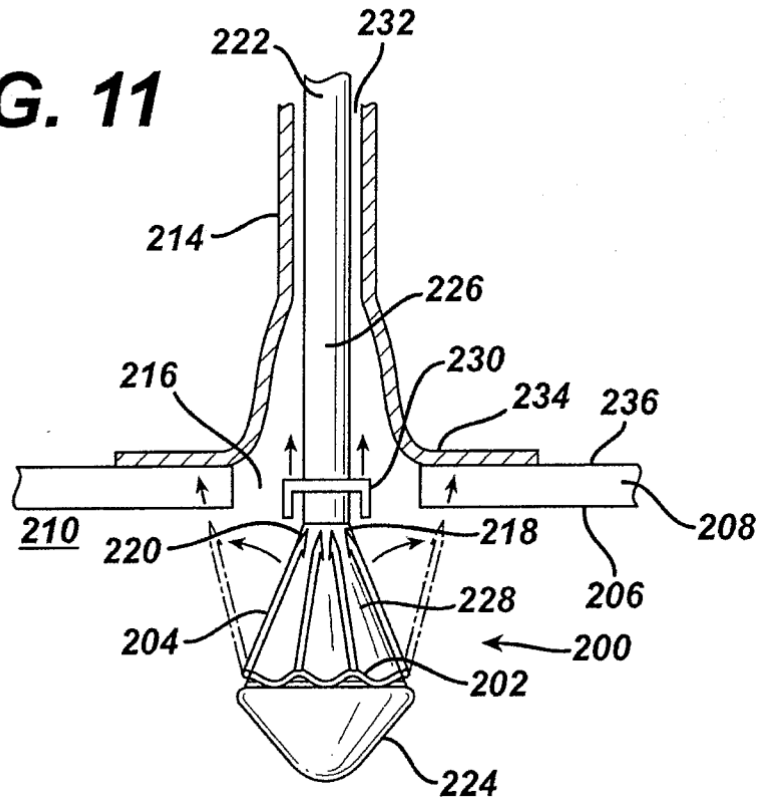


FIG. 12

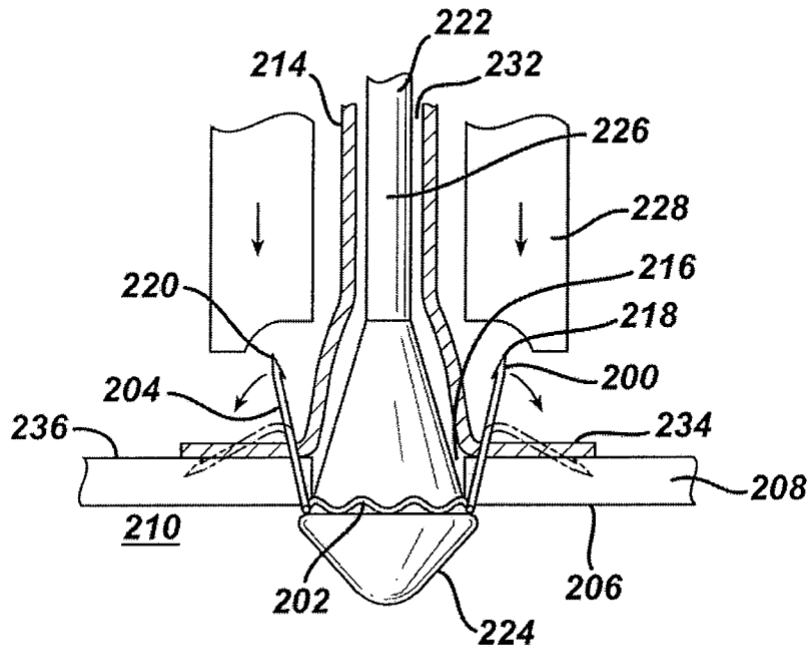


FIG. 13

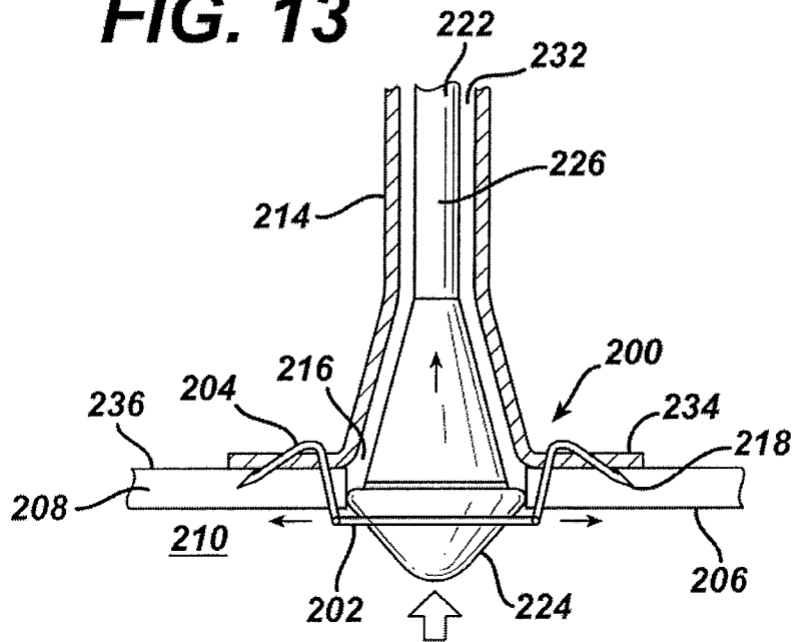


FIG. 14

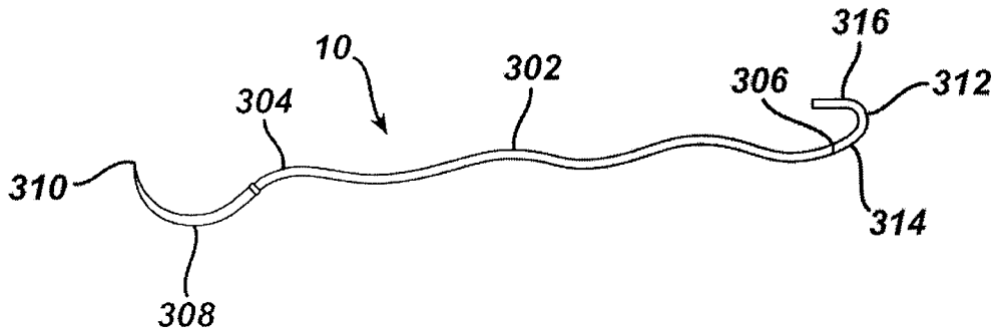


FIG. 15

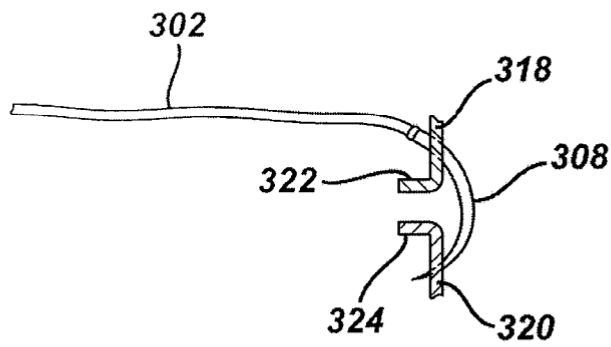


FIG. 16

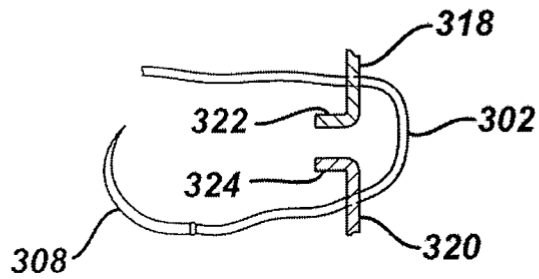


FIG. 17

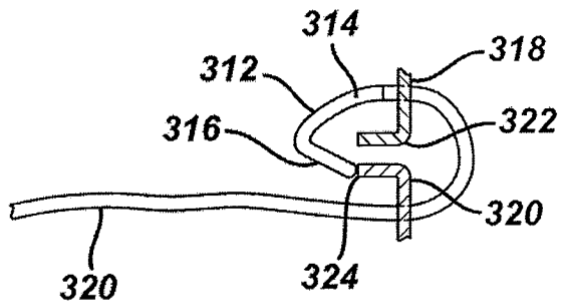


FIG. 18

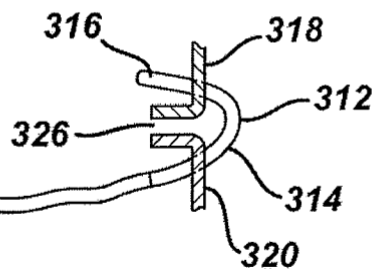


FIG. 19

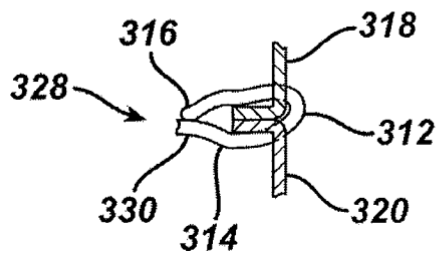


FIG. 20

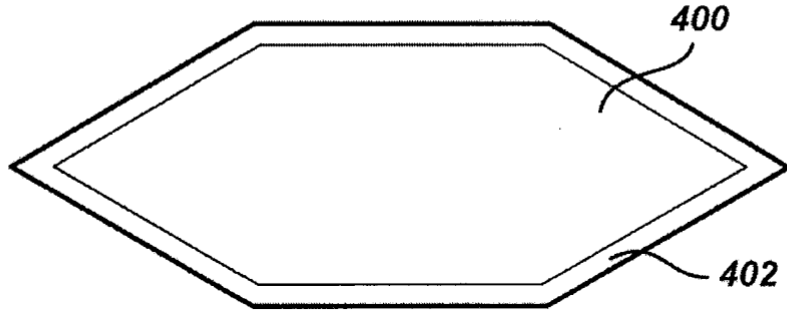


FIG. 21

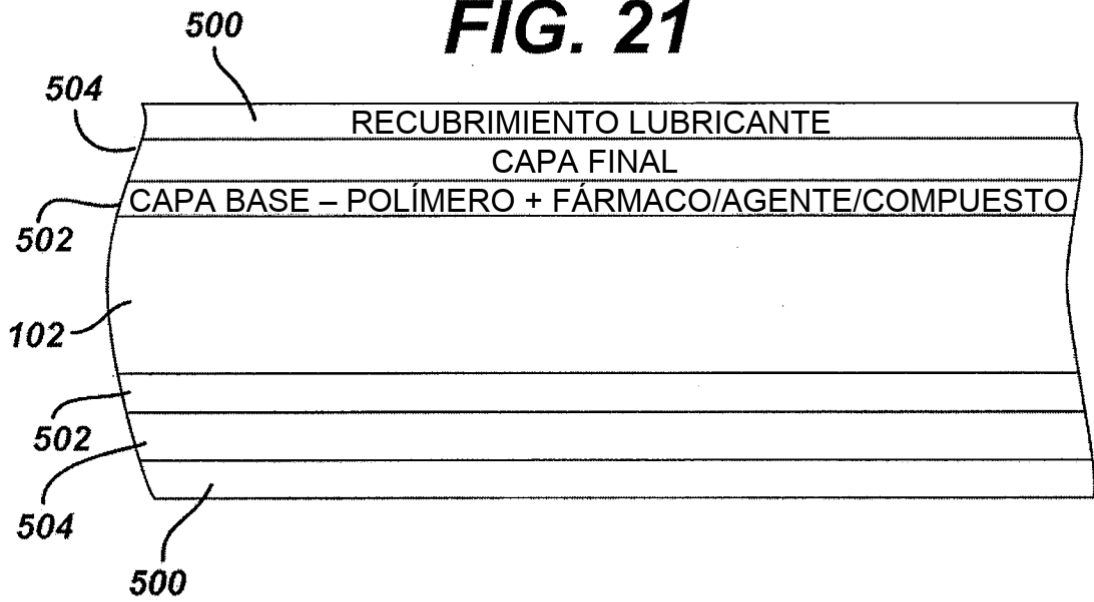


FIG. 22

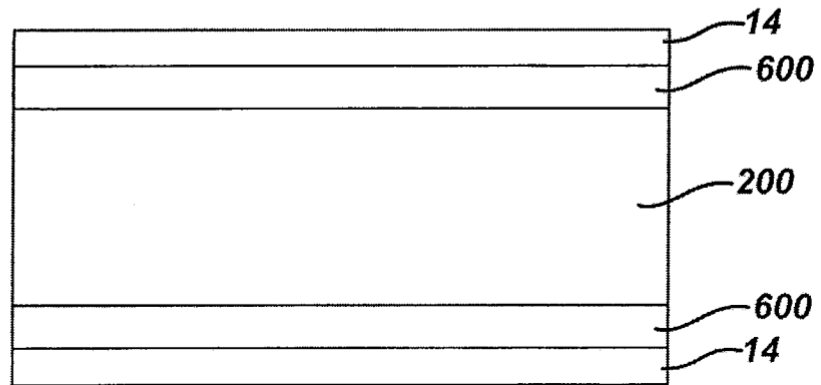


FIG. 23

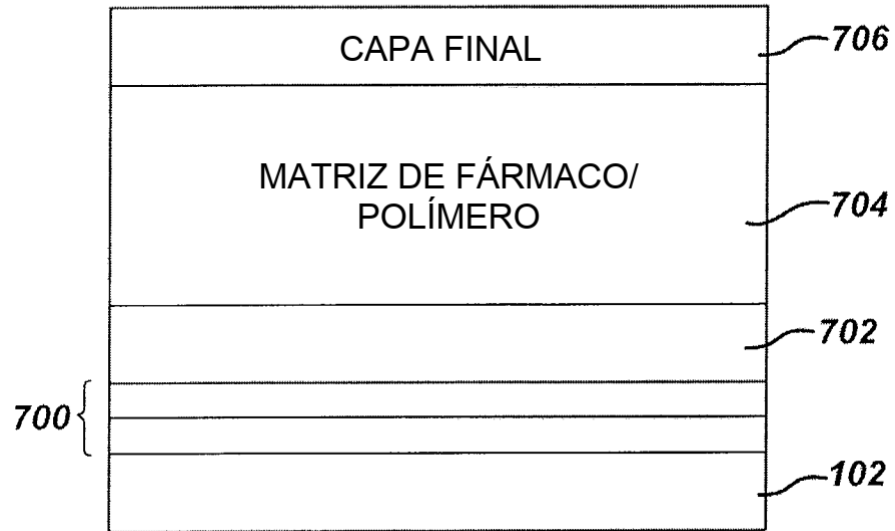


FIG. 24

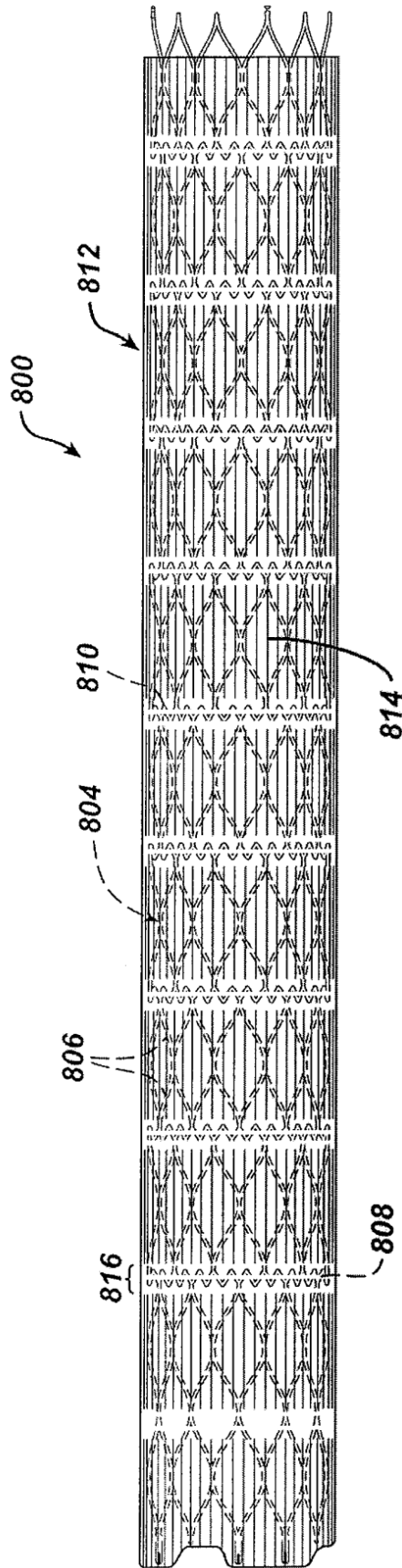


FIG. 25

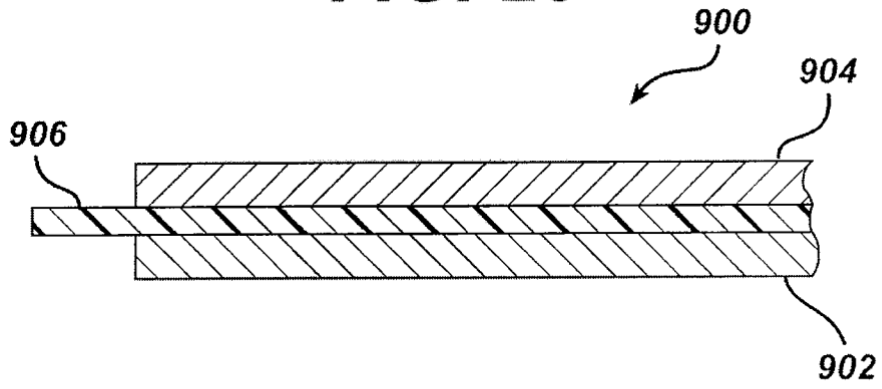
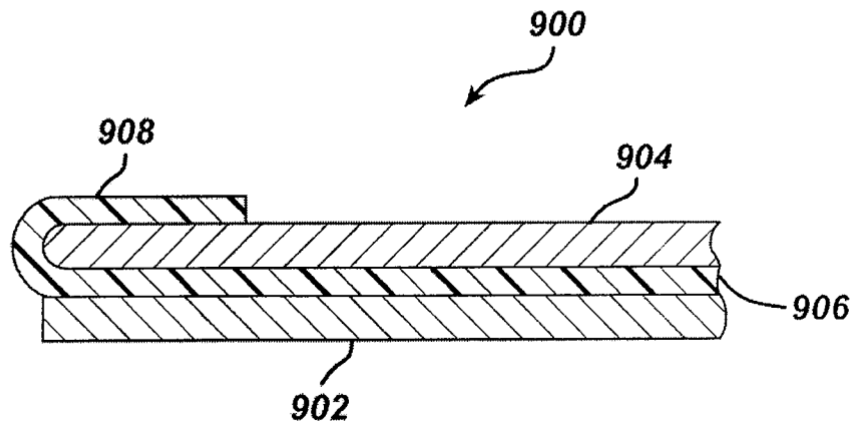


FIG. 26



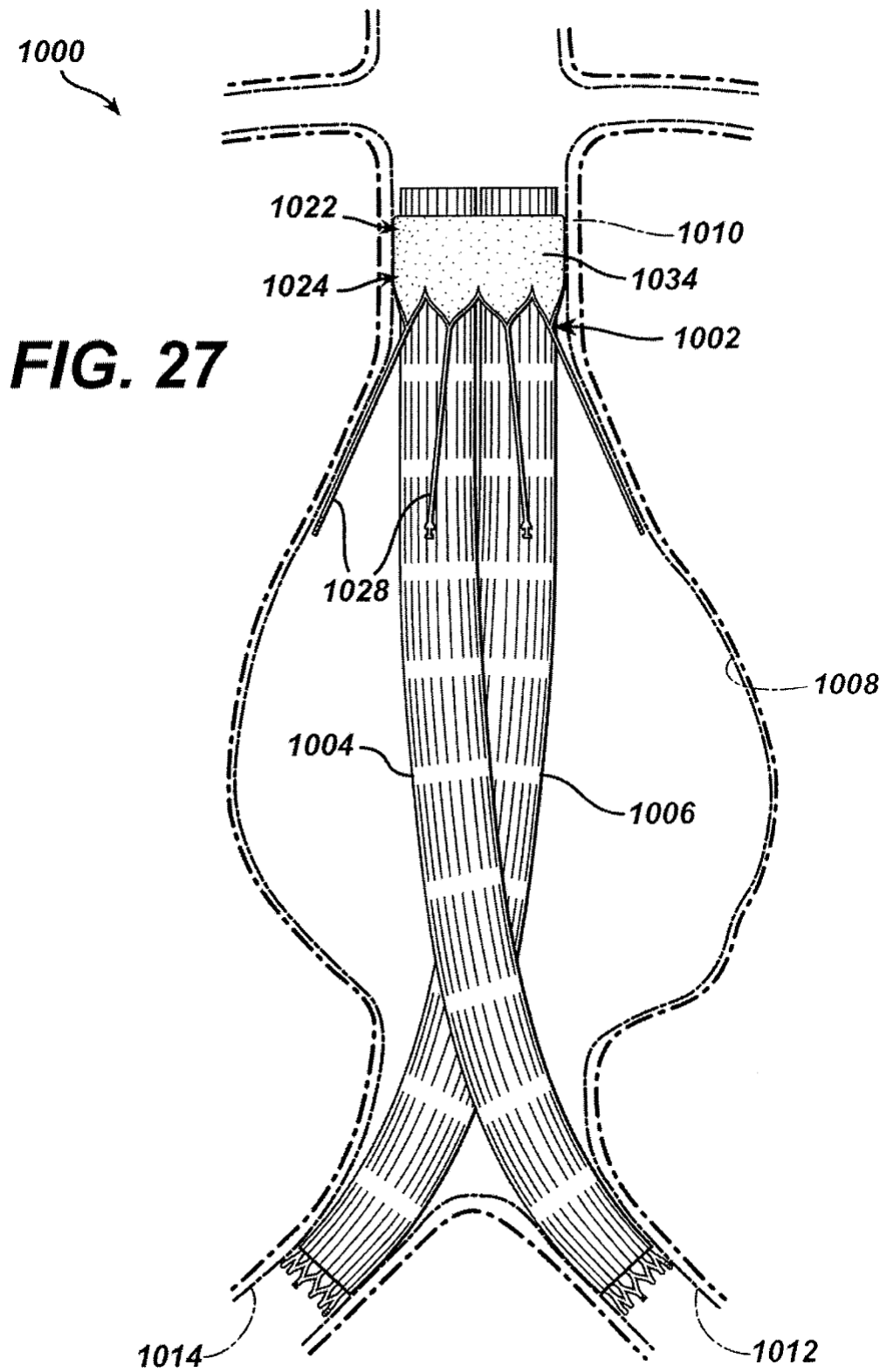
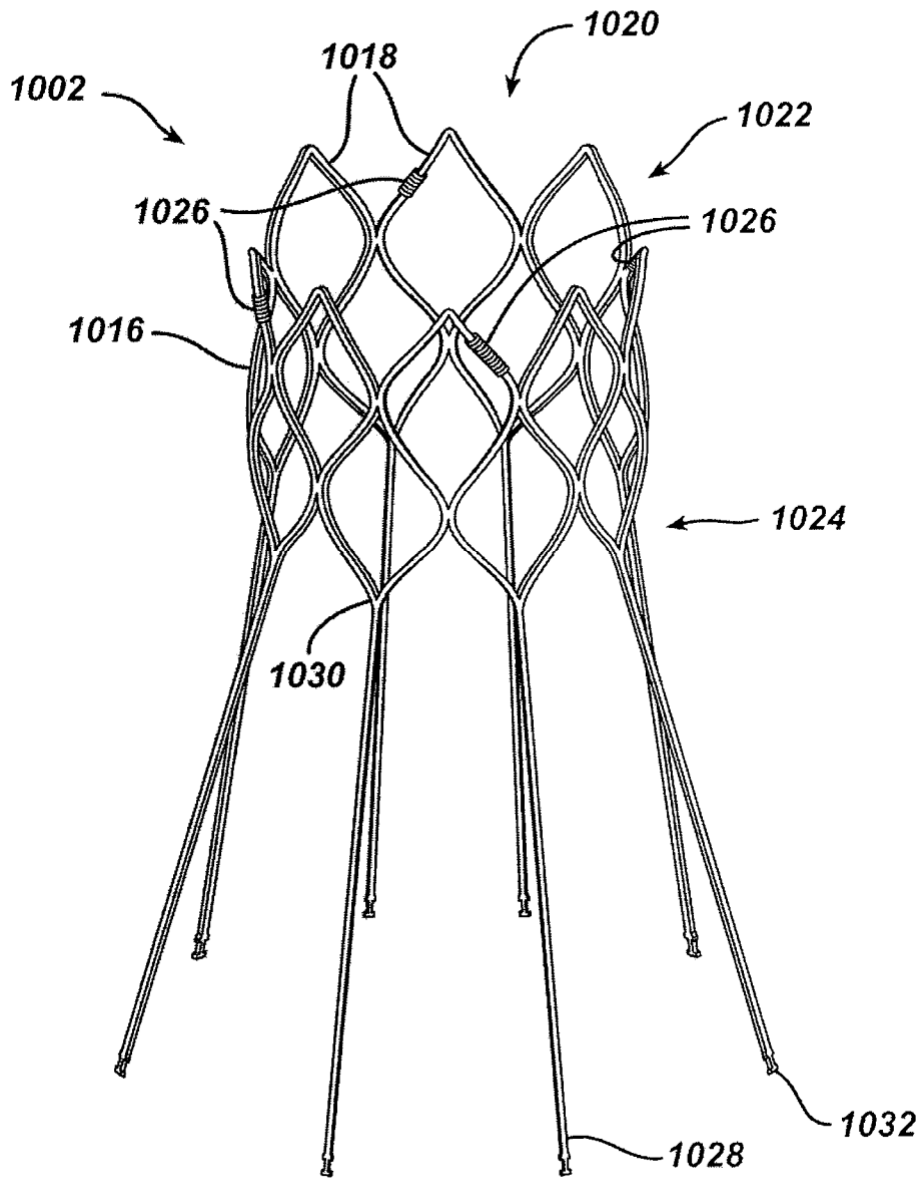


FIG. 28



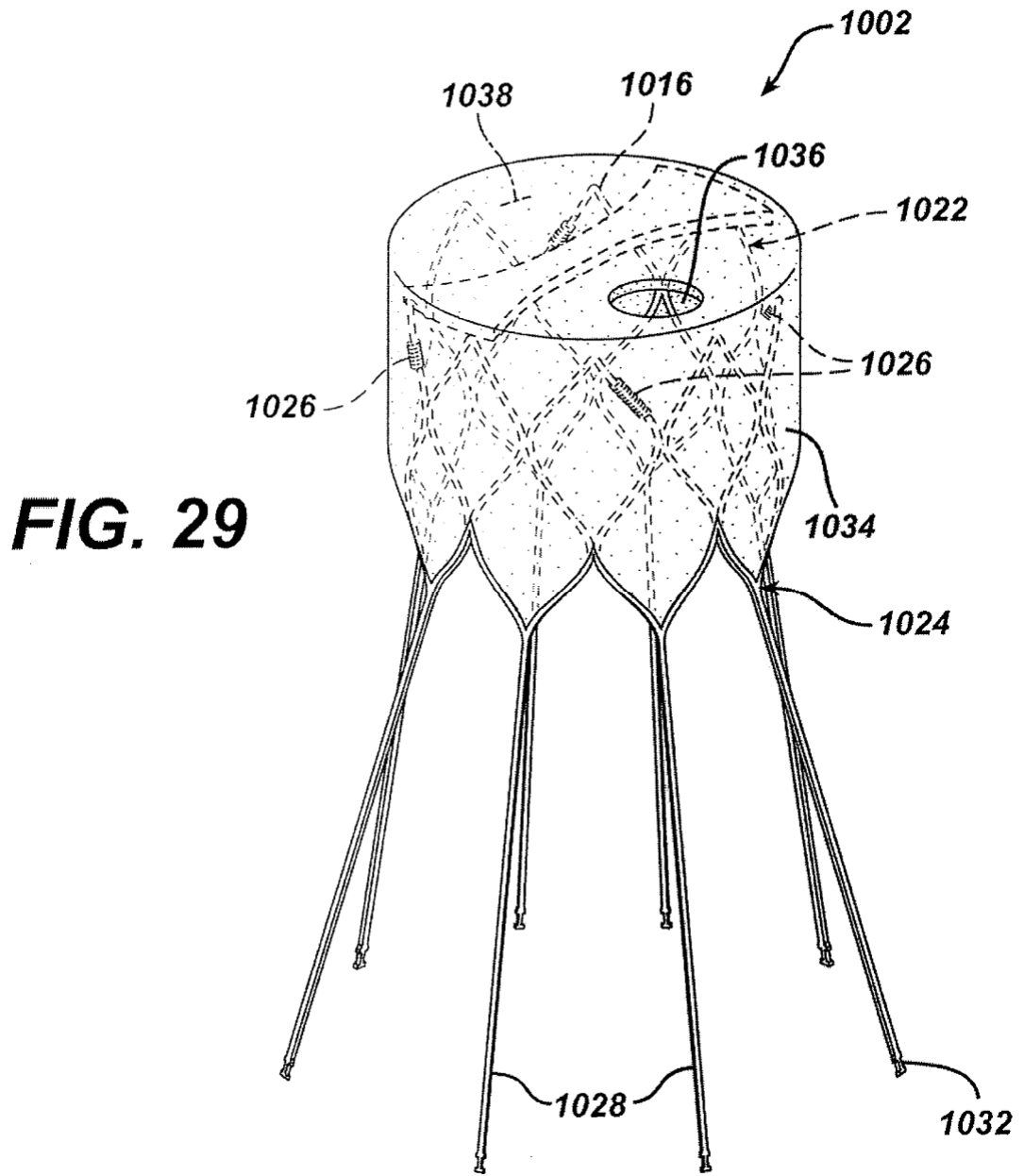


FIG. 30

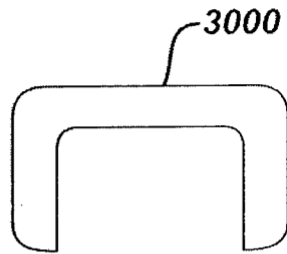


FIG. 31

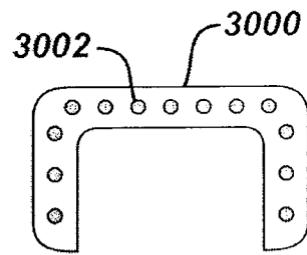


FIG. 32

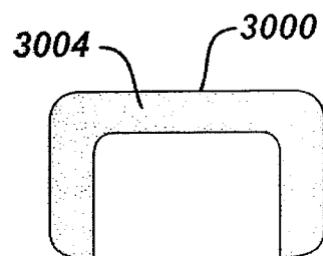


FIG. 33

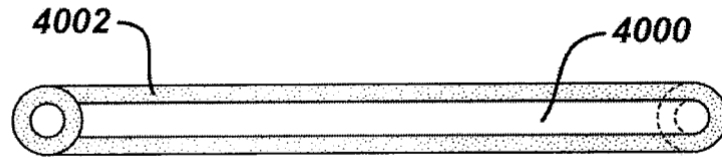
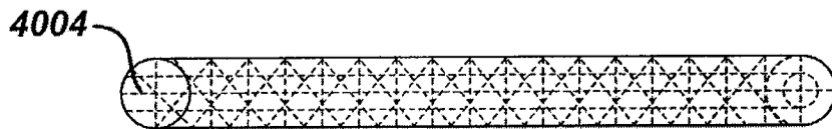


FIG. 34



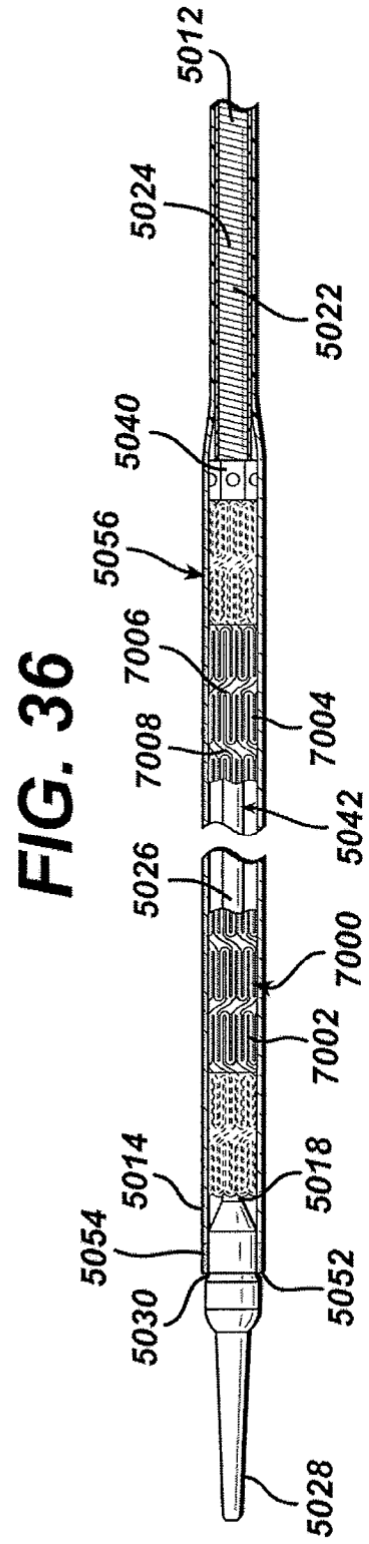
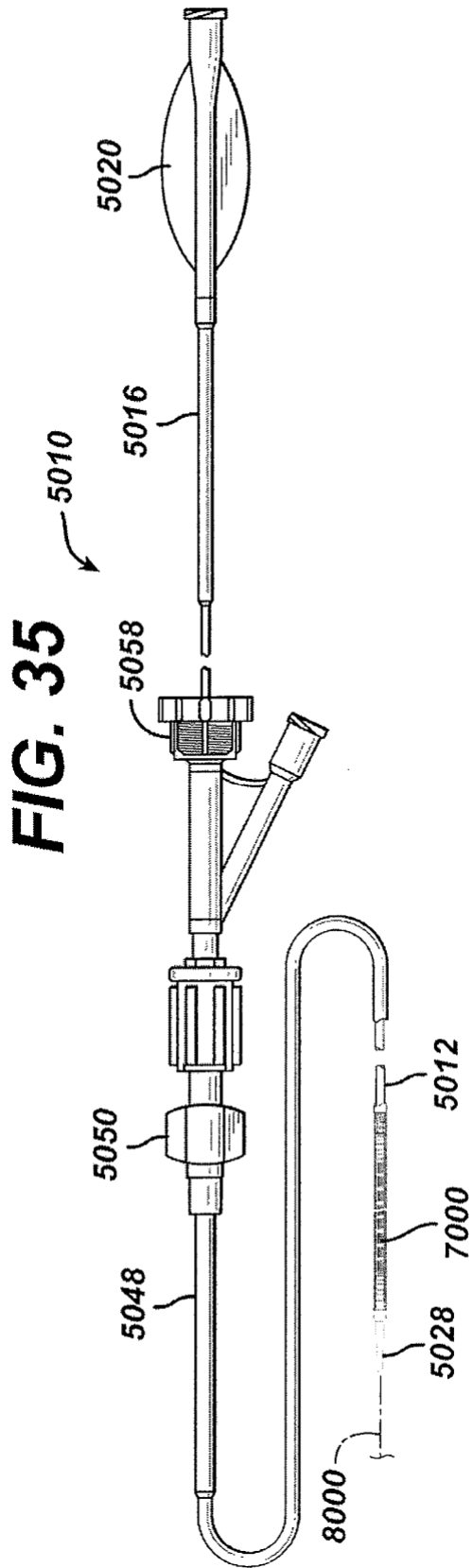


FIG. 37

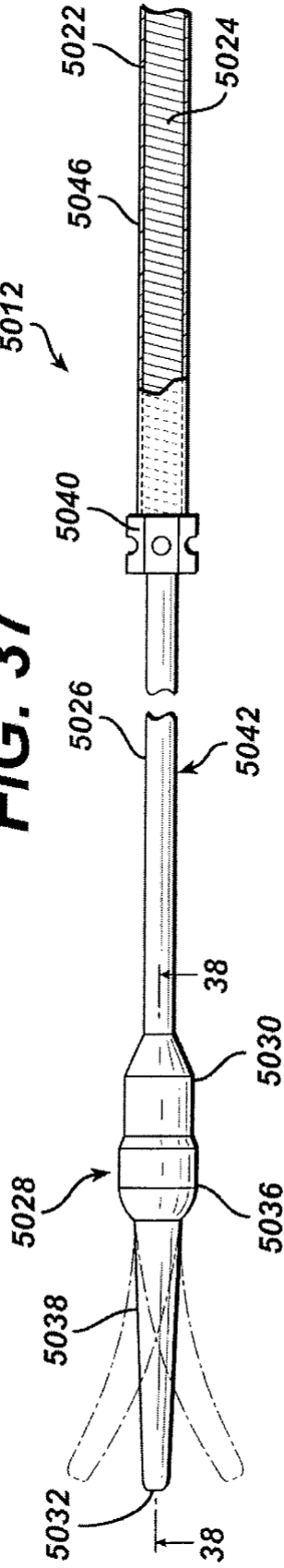


FIG. 38

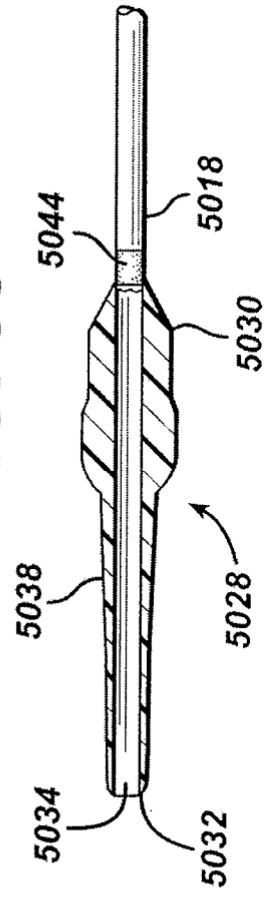


FIG. 39

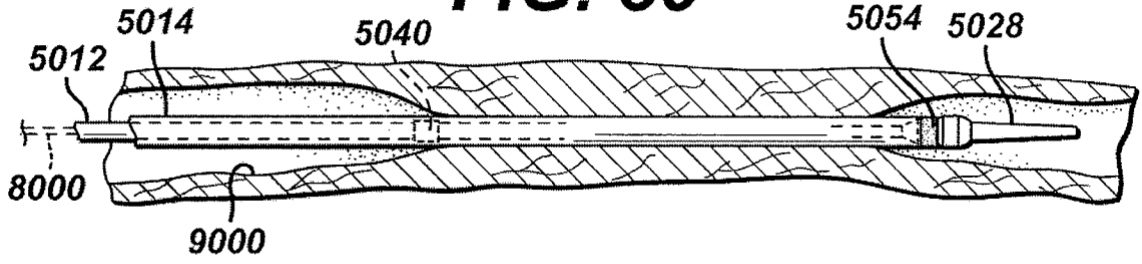


FIG. 40

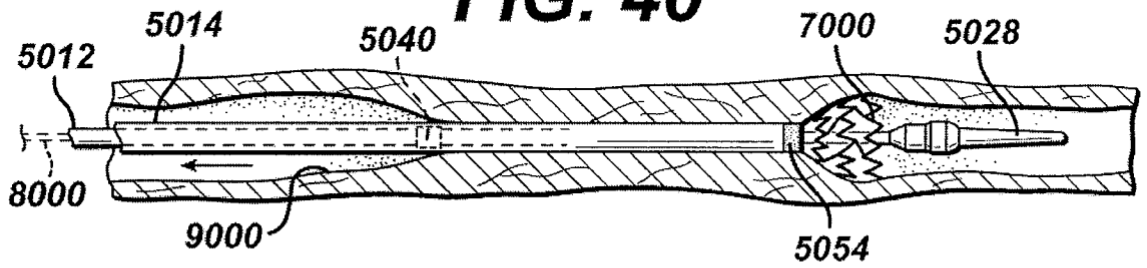


FIG. 41

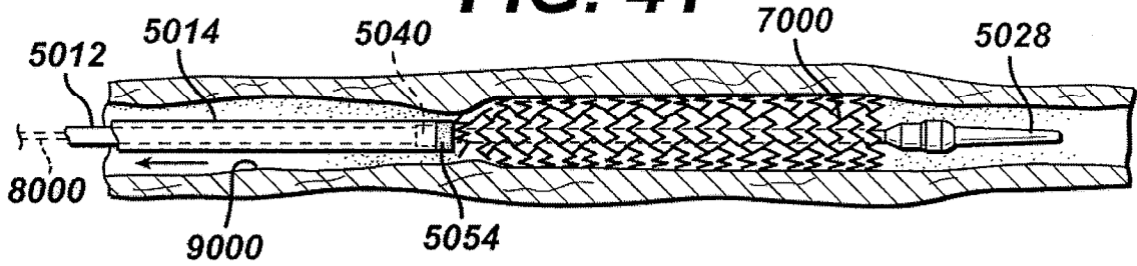


FIG. 42

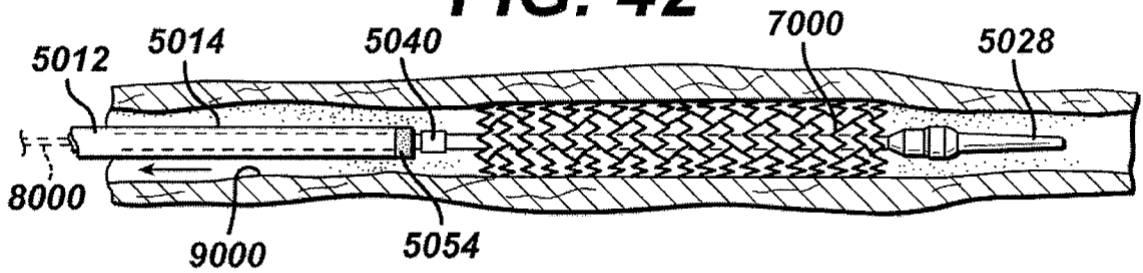
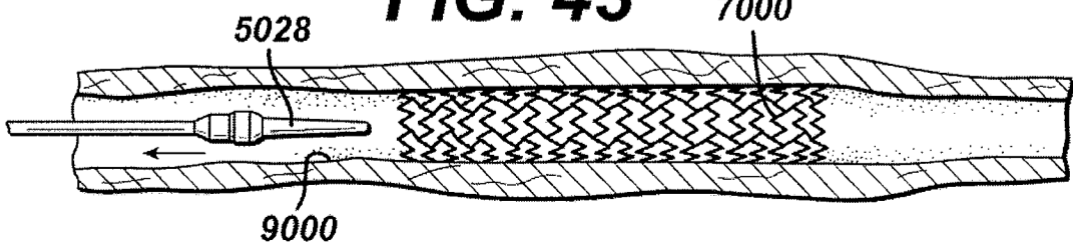


FIG. 43



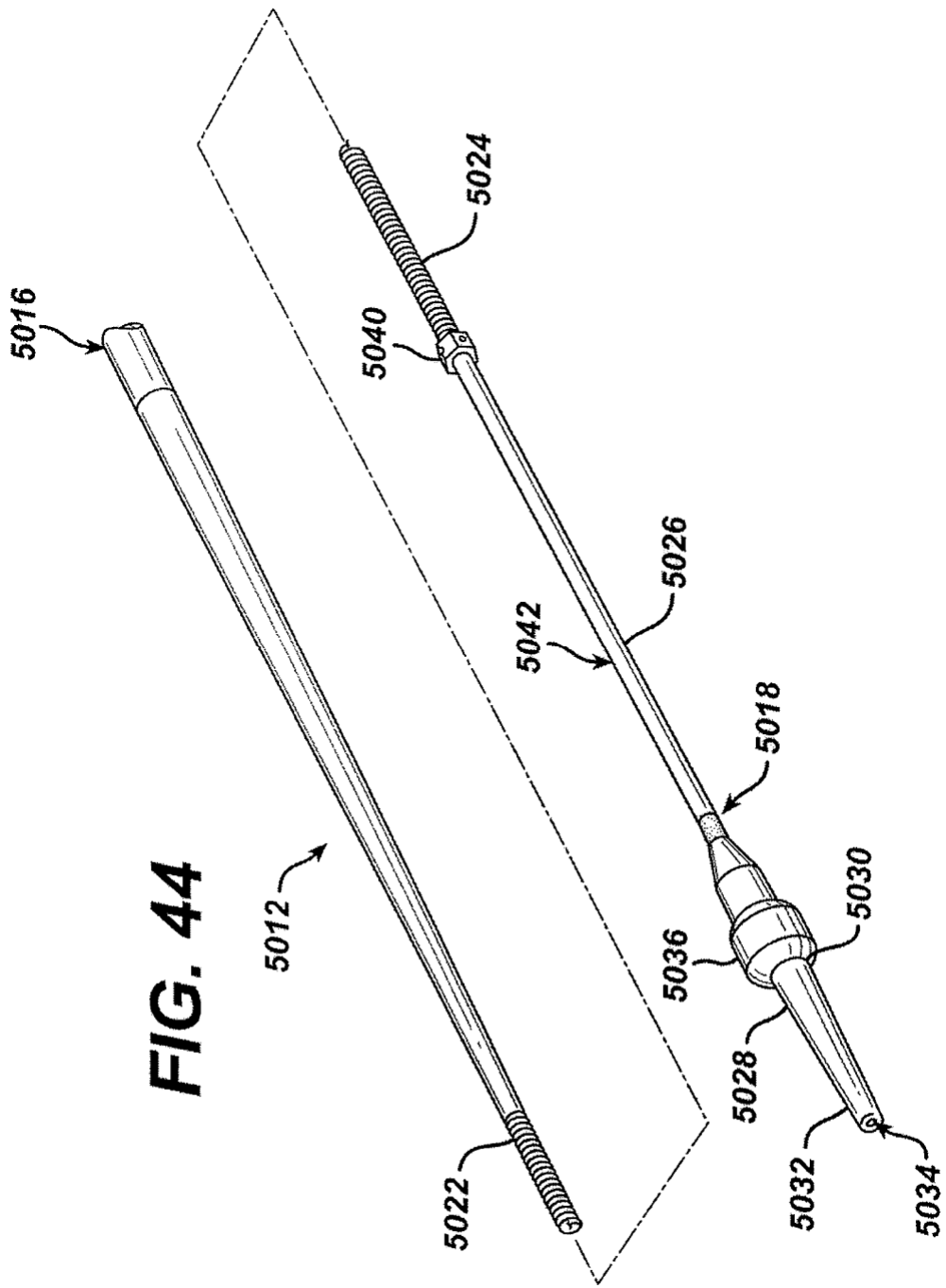


FIG. 44

FIG. 45

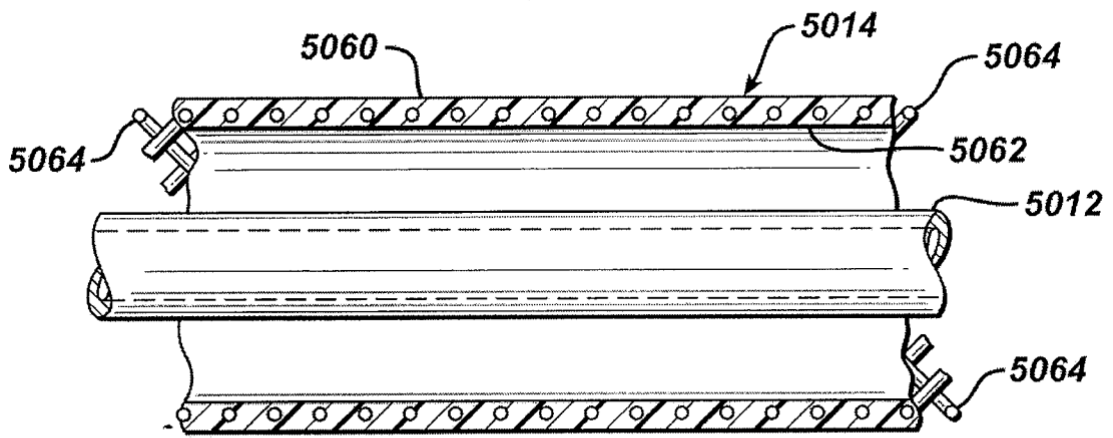


FIG. 46

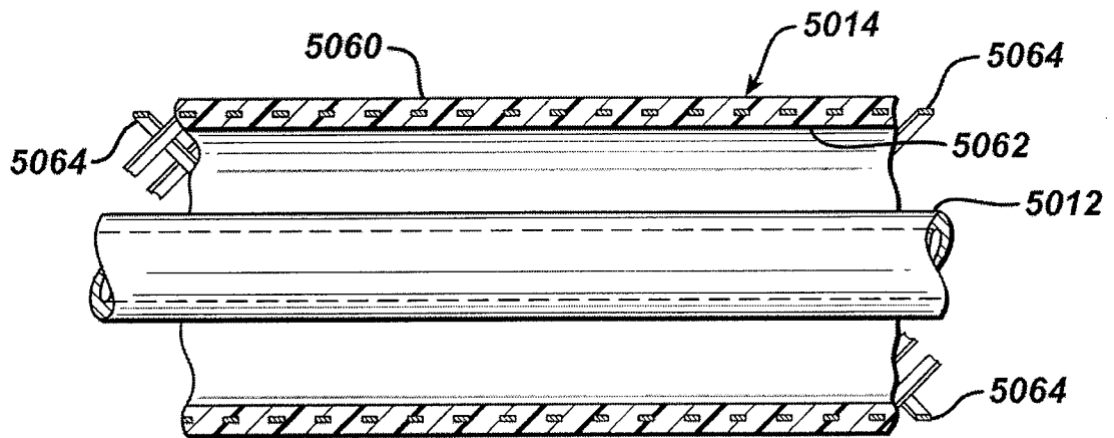


FIG. 49

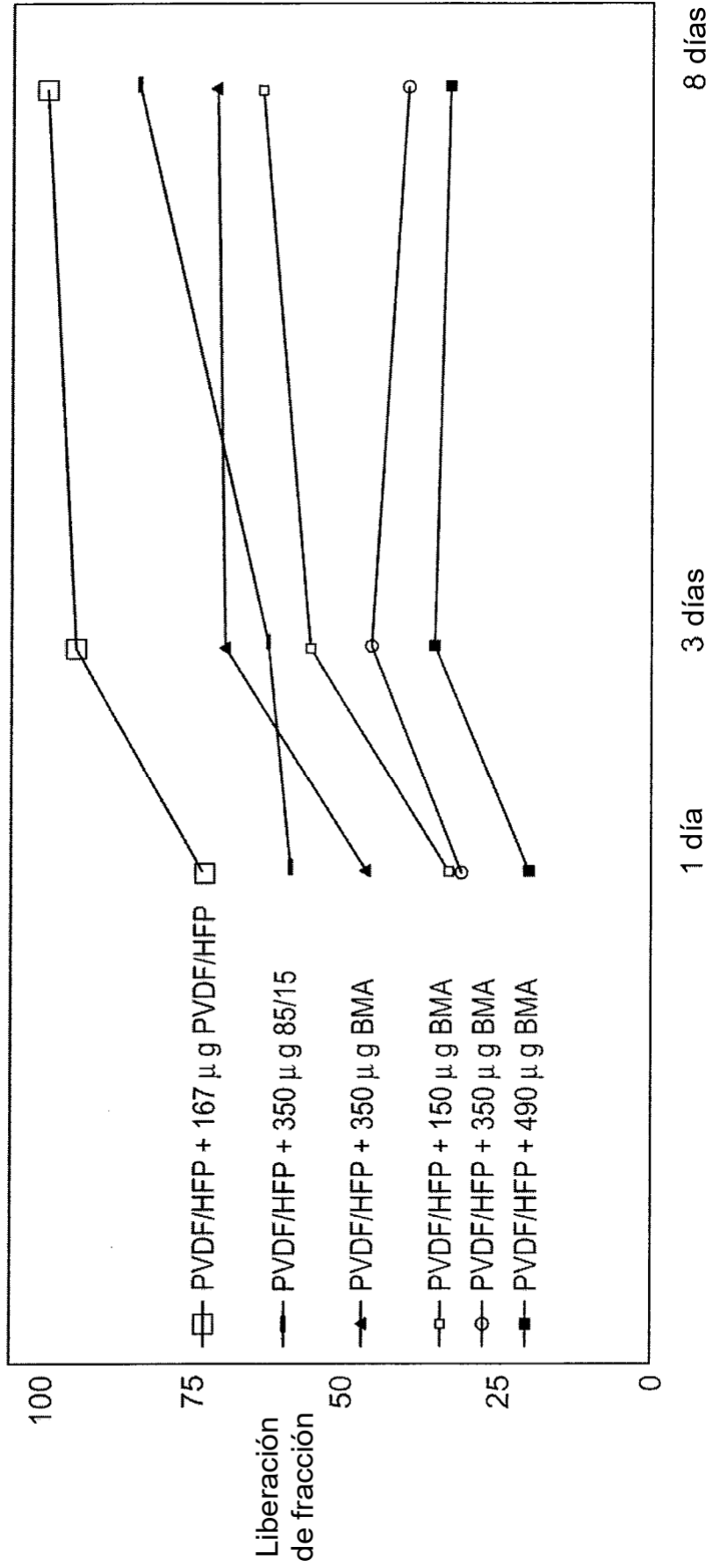


FIG. 50

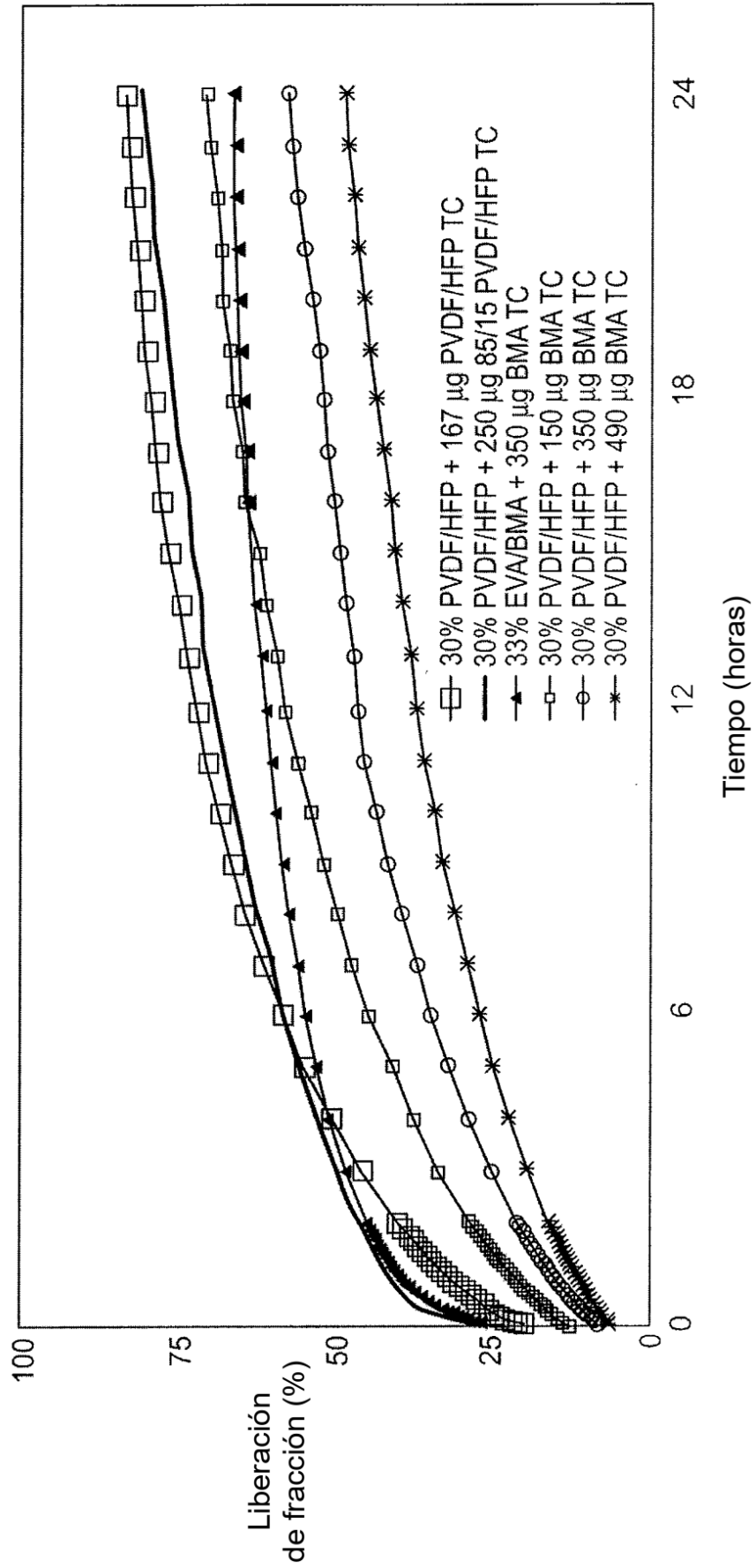


FIG. 51

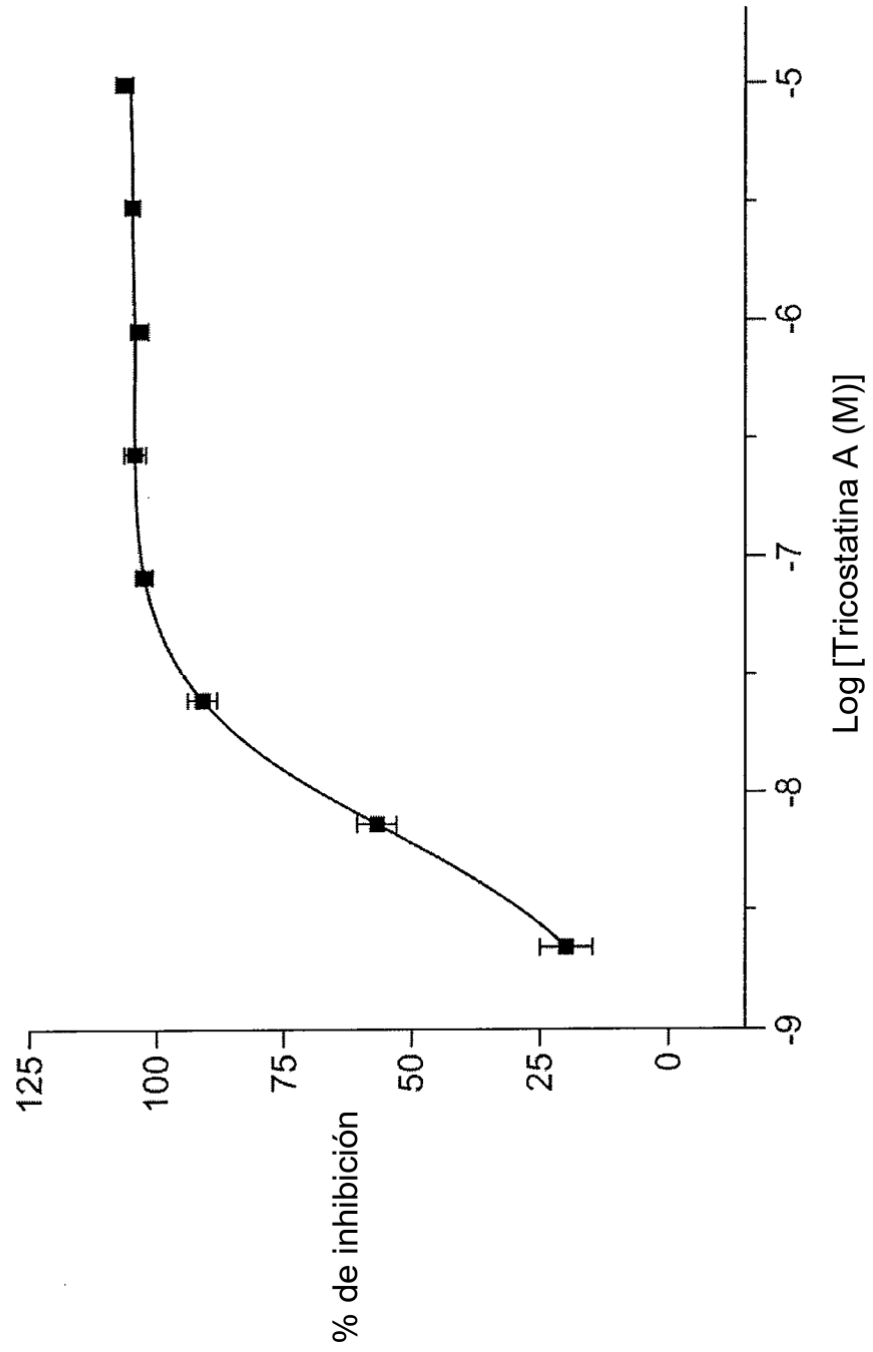


FIG. 52

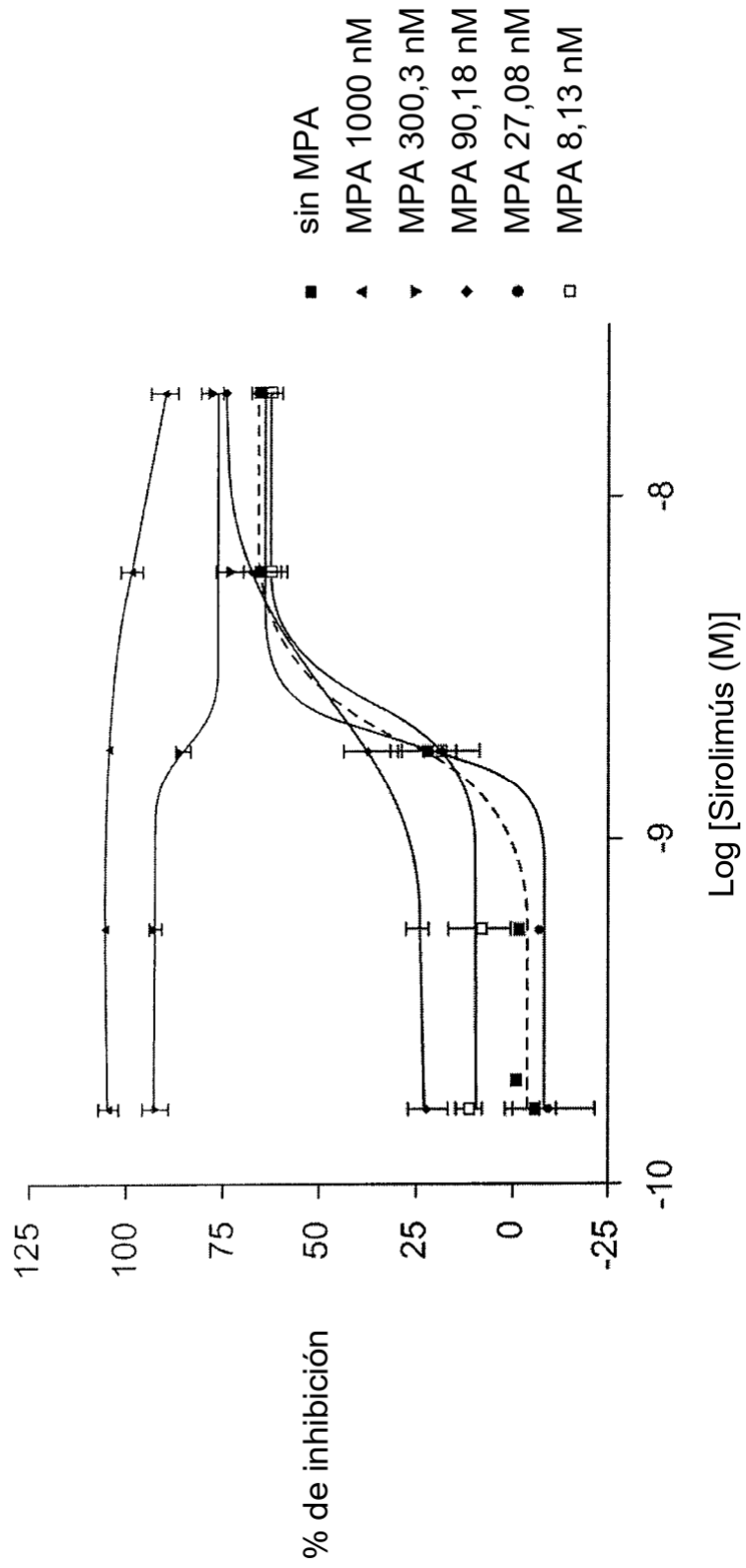


FIG. 53

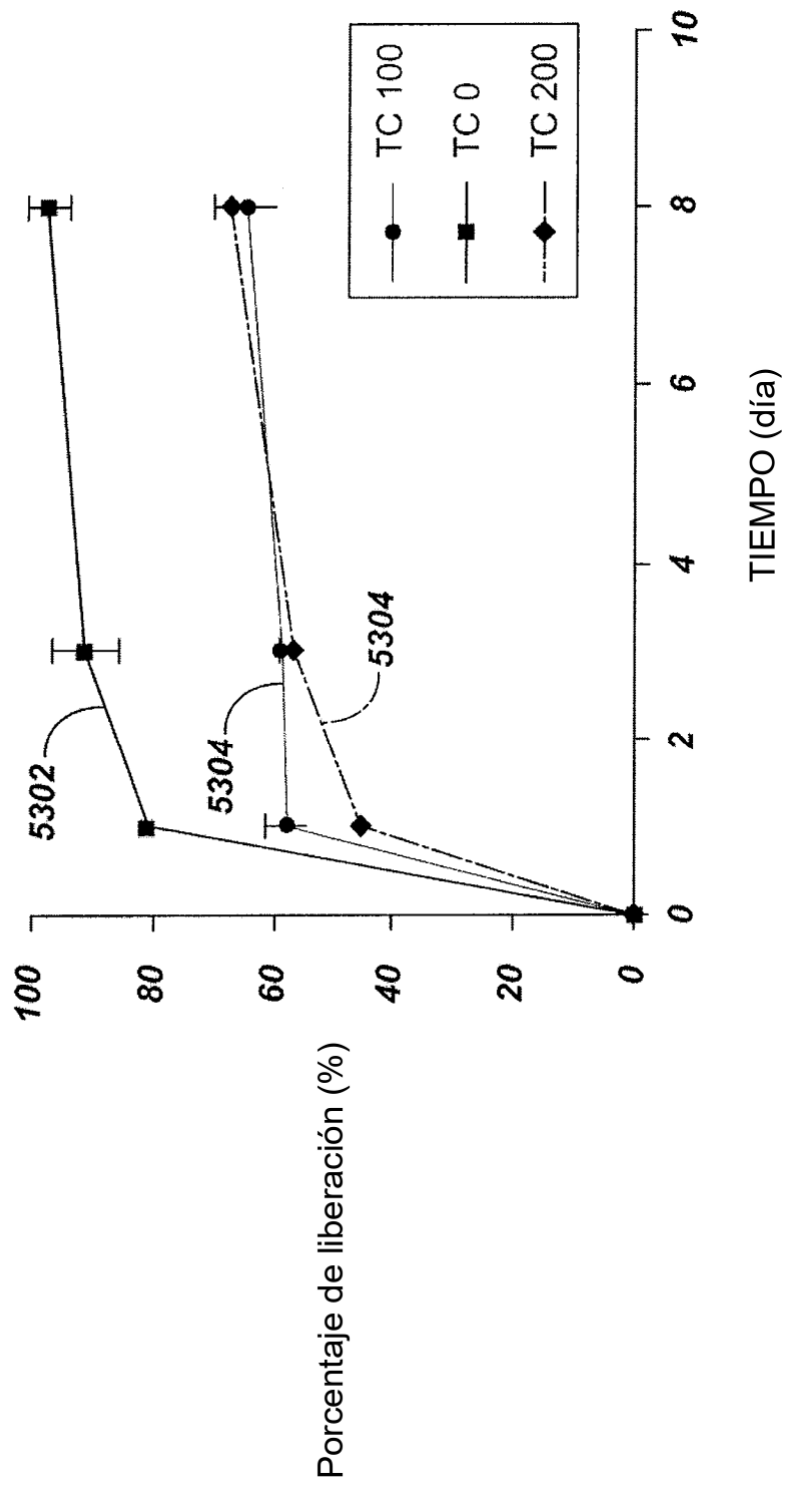


FIG. 54

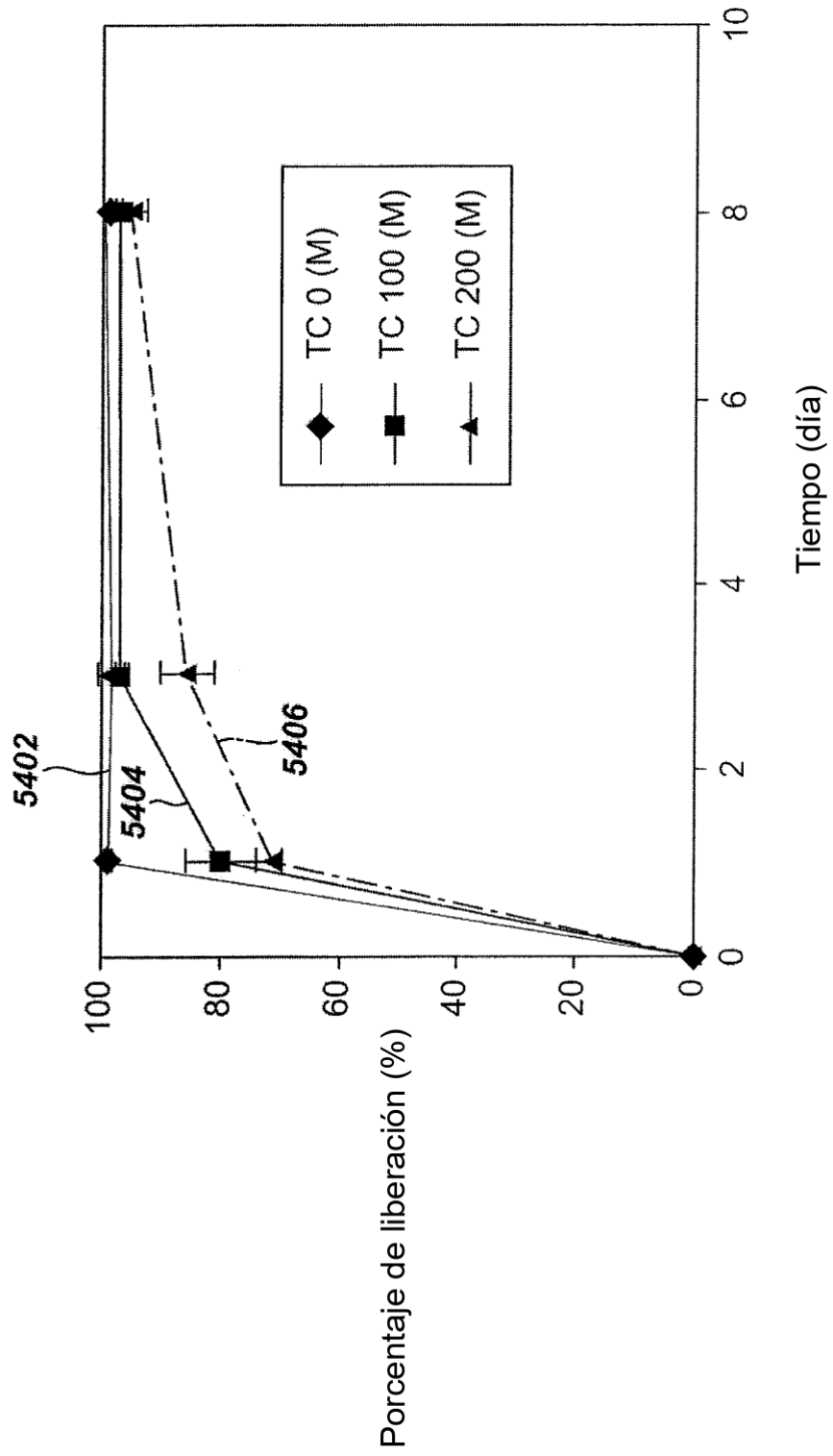


FIG. 55

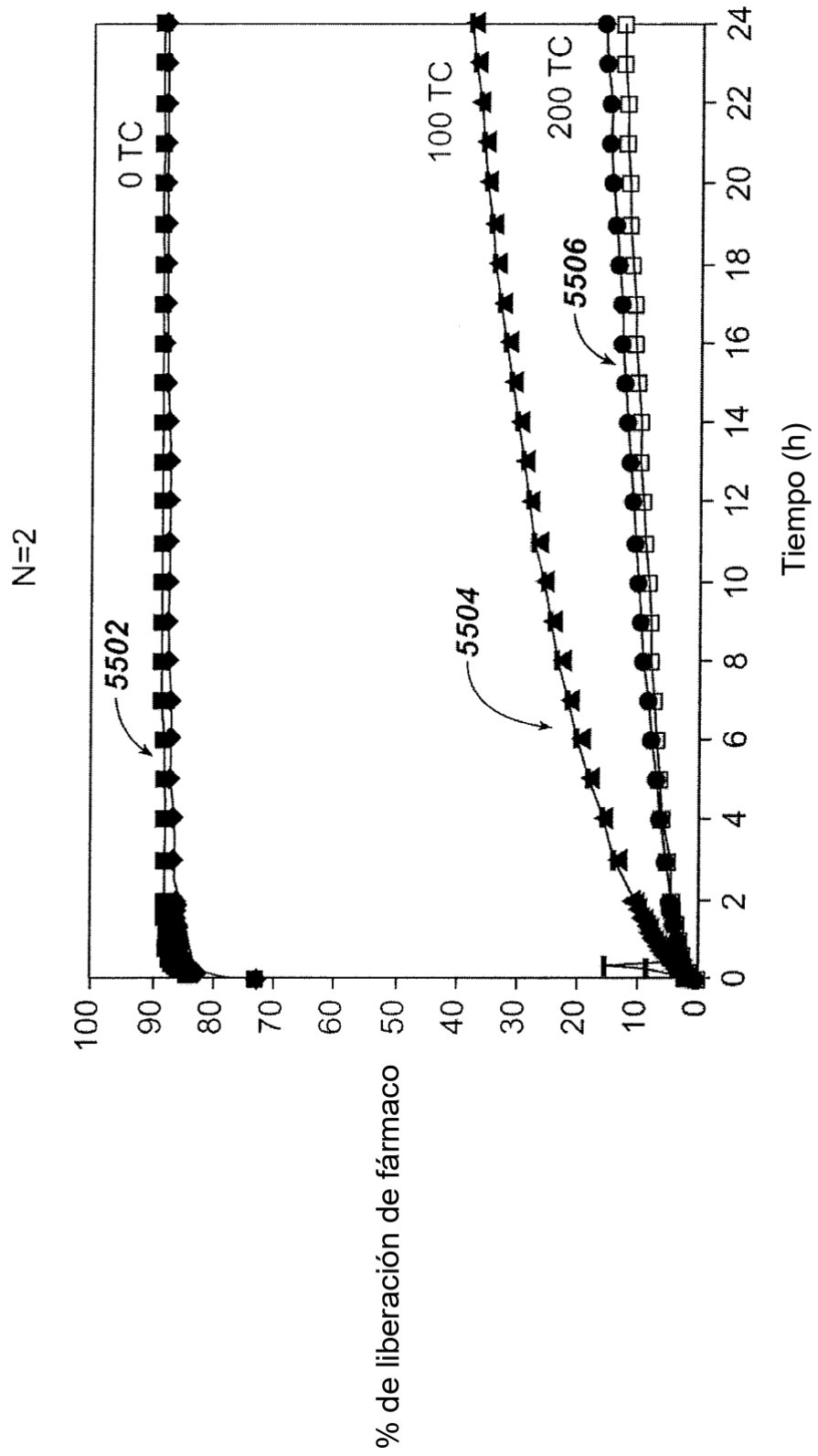


FIG. 56

Cinética de liberación de SRL y MPA
(PVDF, TC 200)

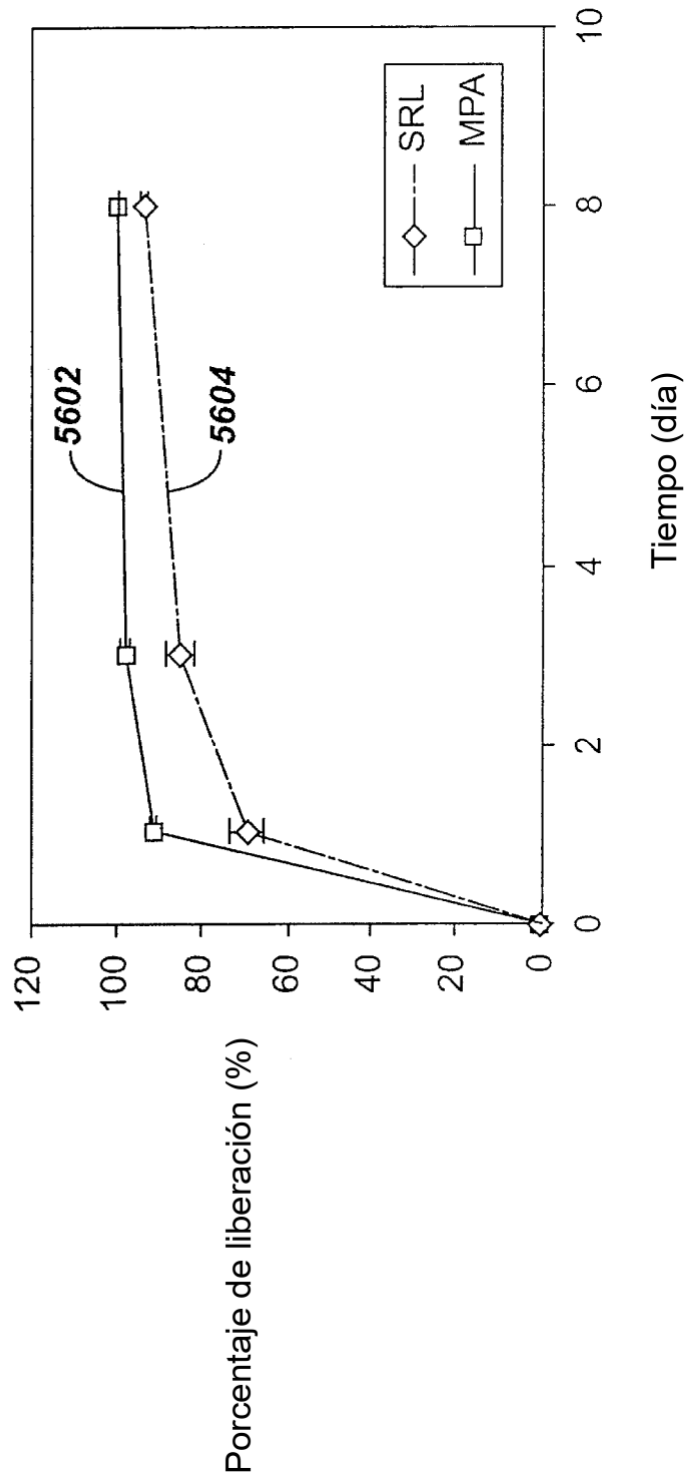


FIG. 57

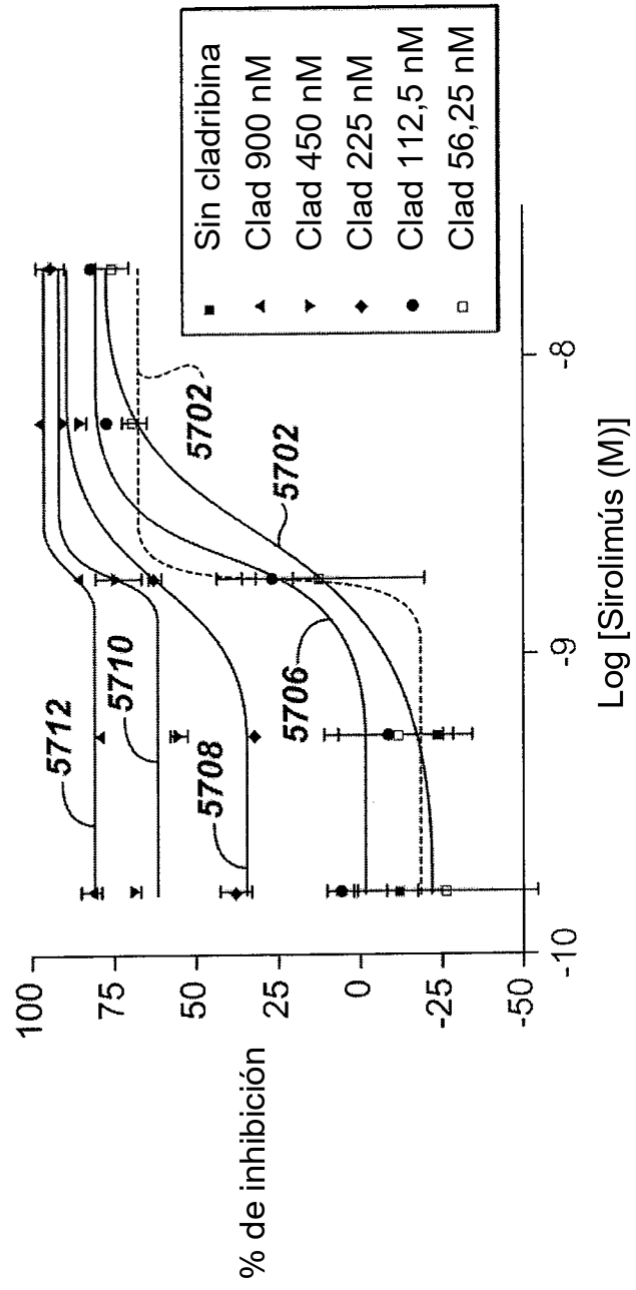


FIG. 58

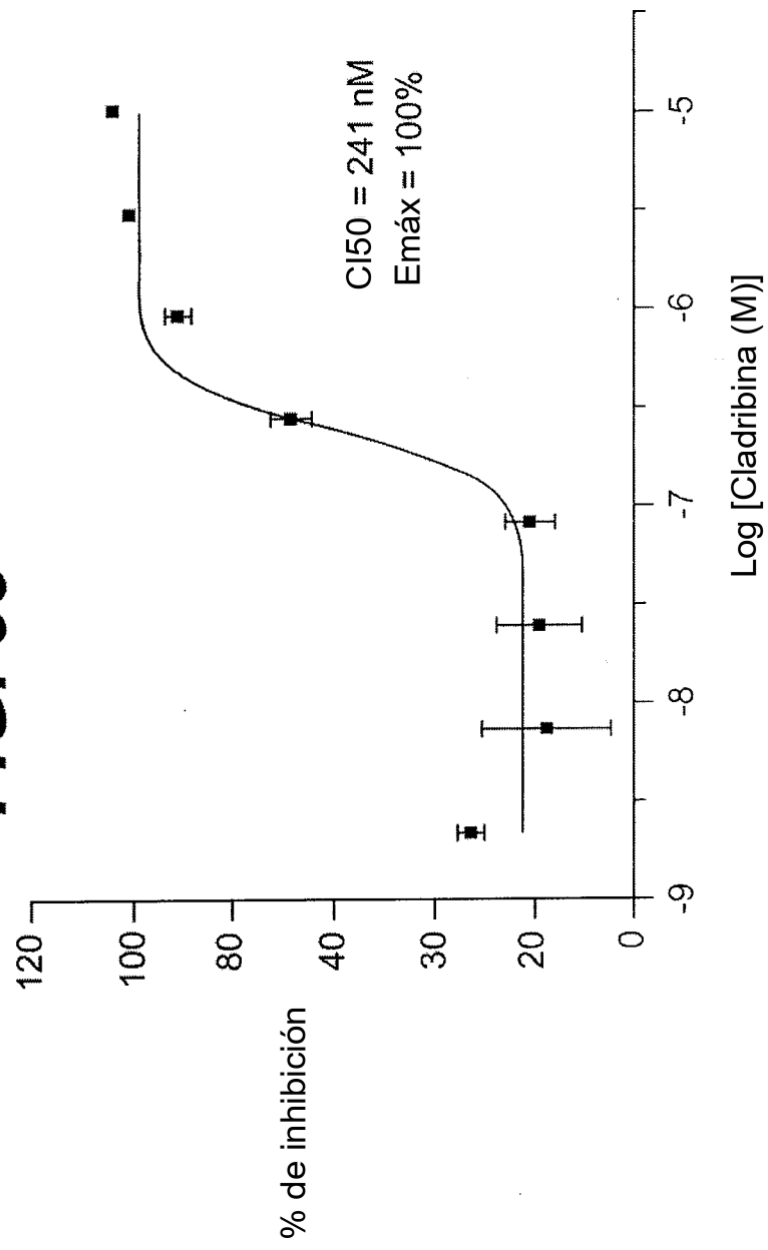


FIG. 59

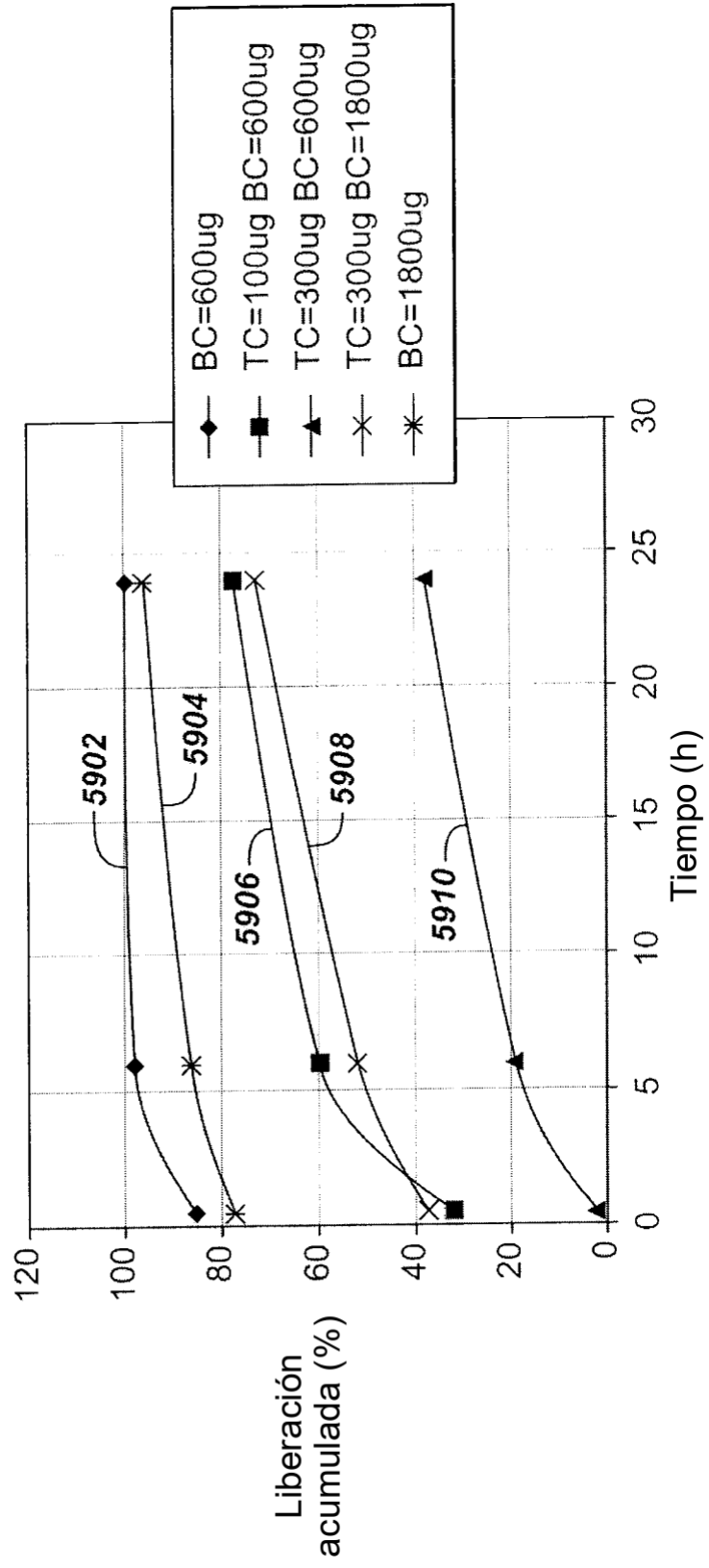


FIG. 60

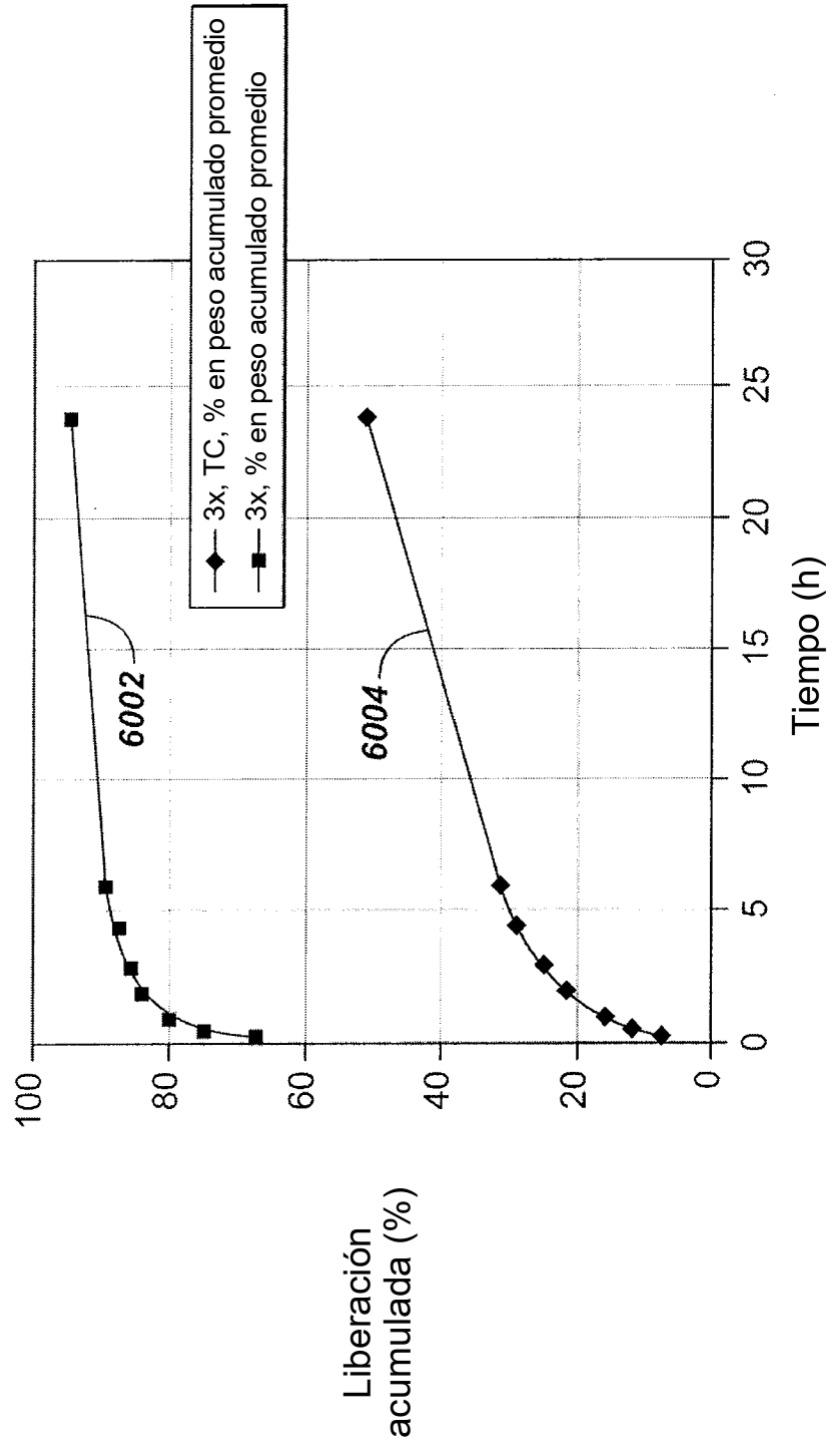


FIG. 61

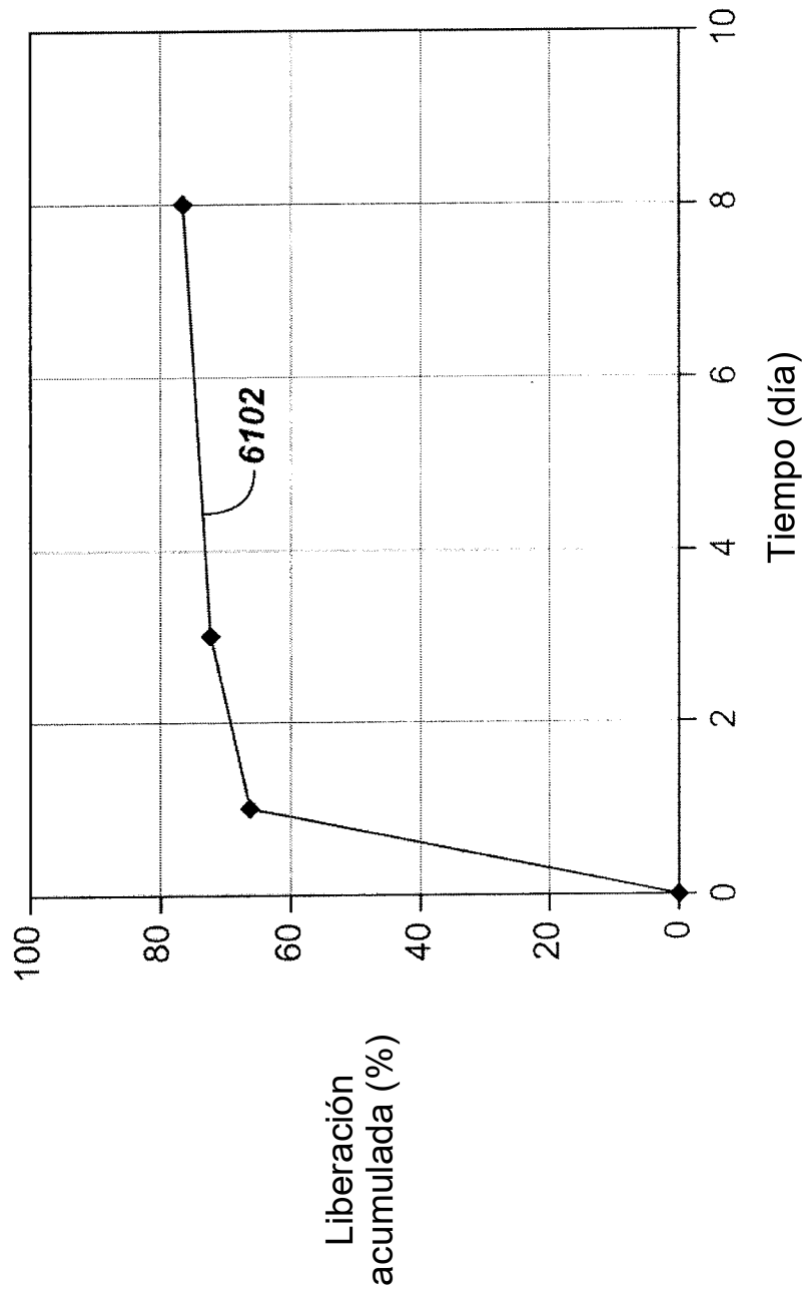


FIG. 62

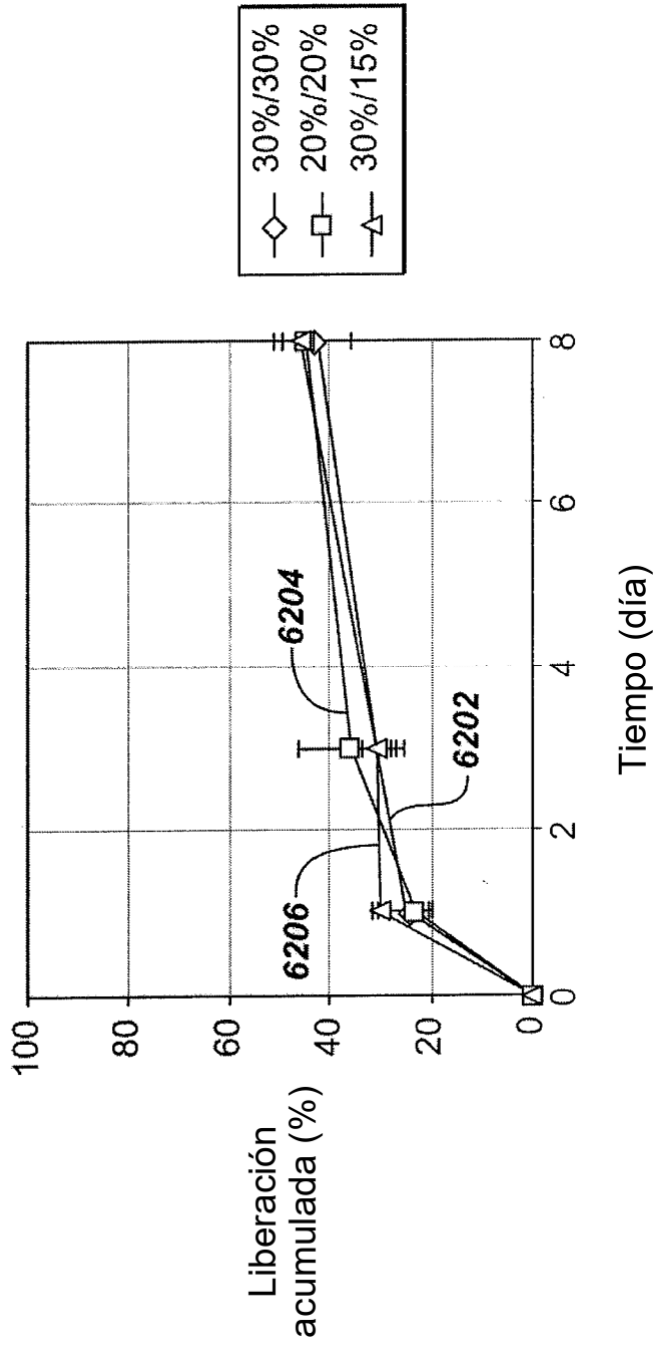


FIG. 63

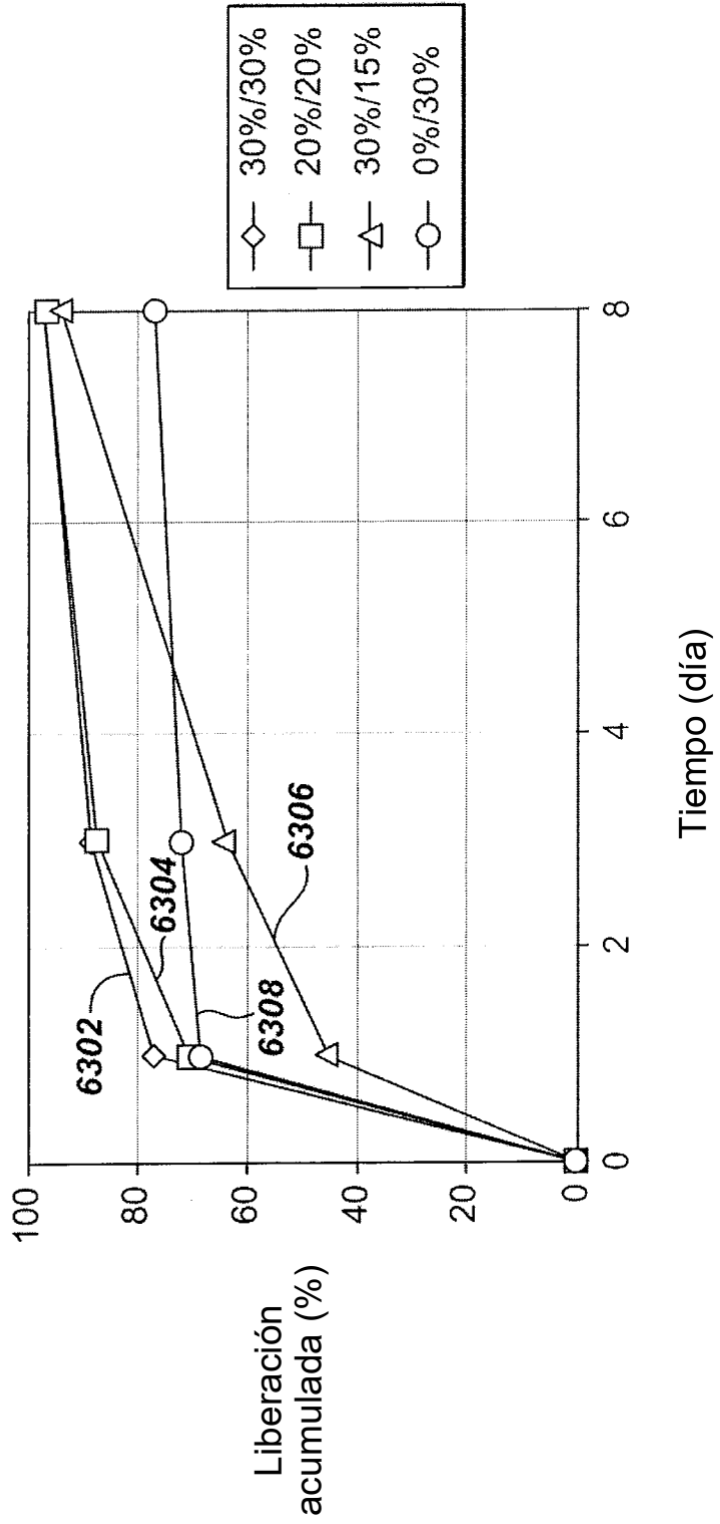


FIG. 64

Inhibición de la proliferación de CML de la AC por sirolimús y topotecán (14 de abril de 2003)

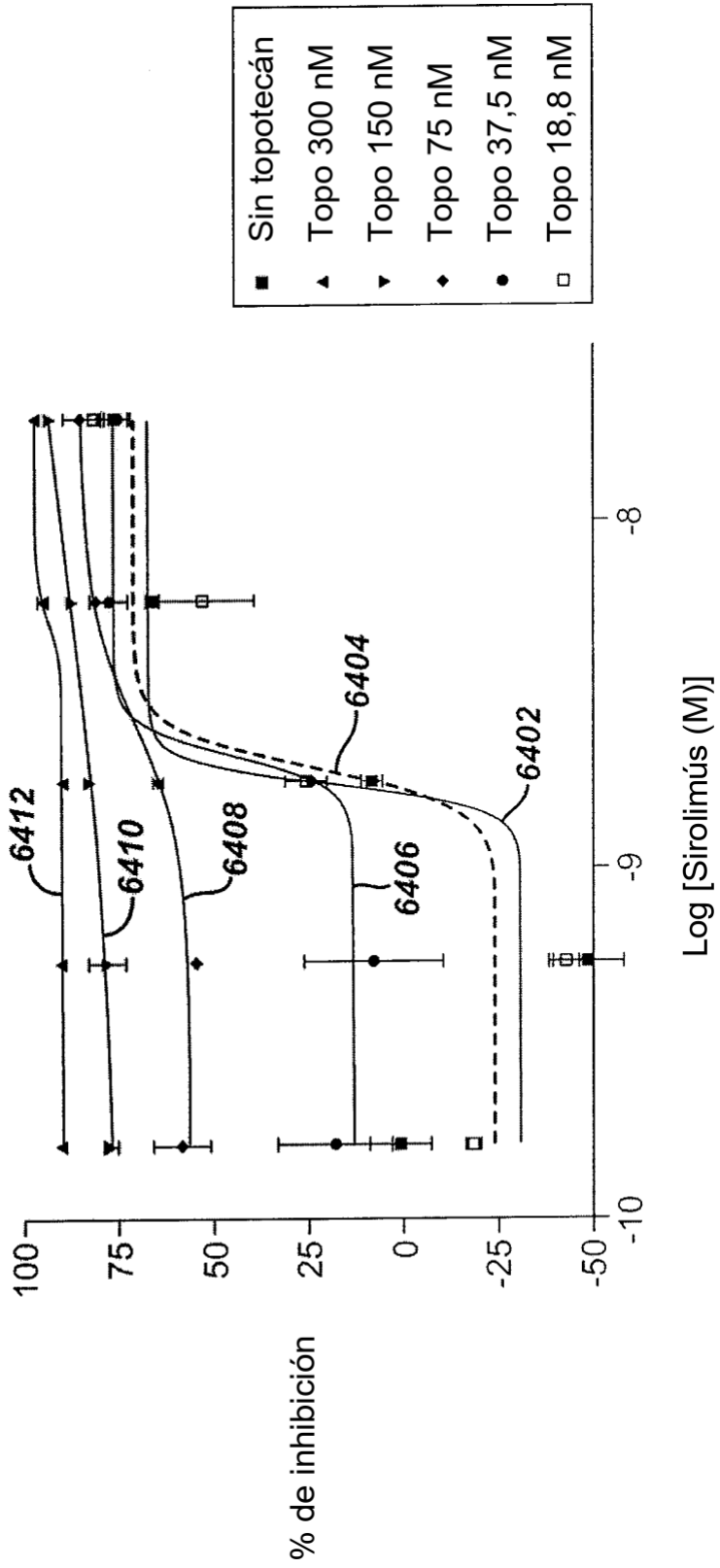


FIG. 65

Inhibición de la proliferación de CML de la AC por sirolimús y etopósido (14 de abril de 2003)

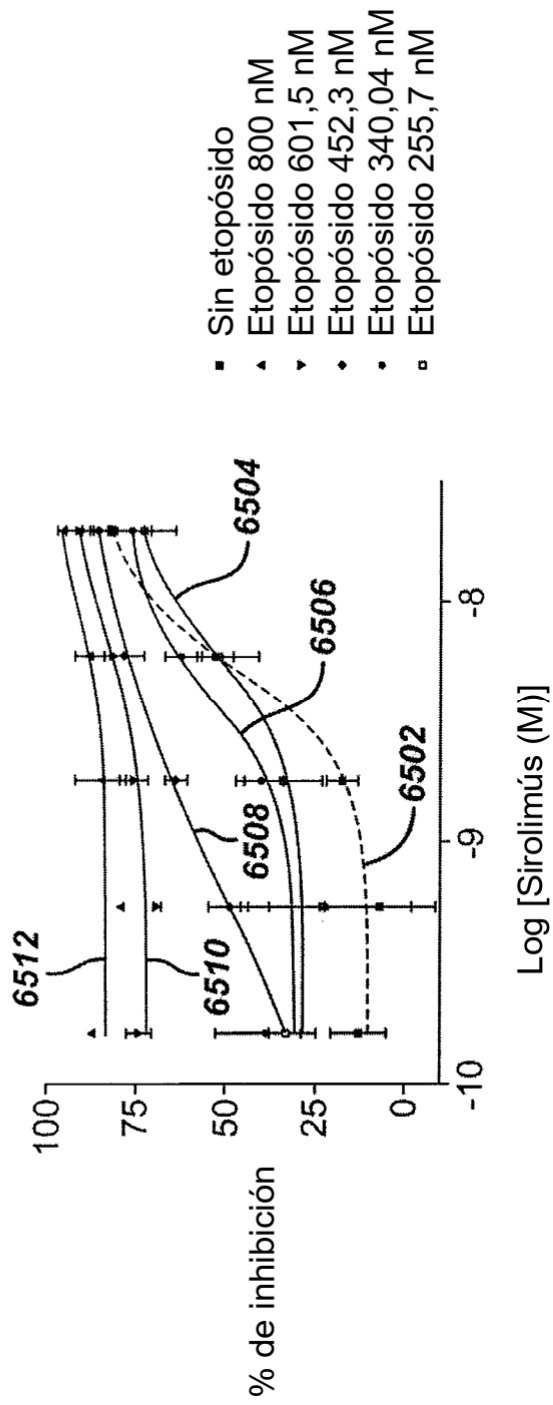


FIG. 66

Inhibición de la proliferación de CML de la AC por Panzem

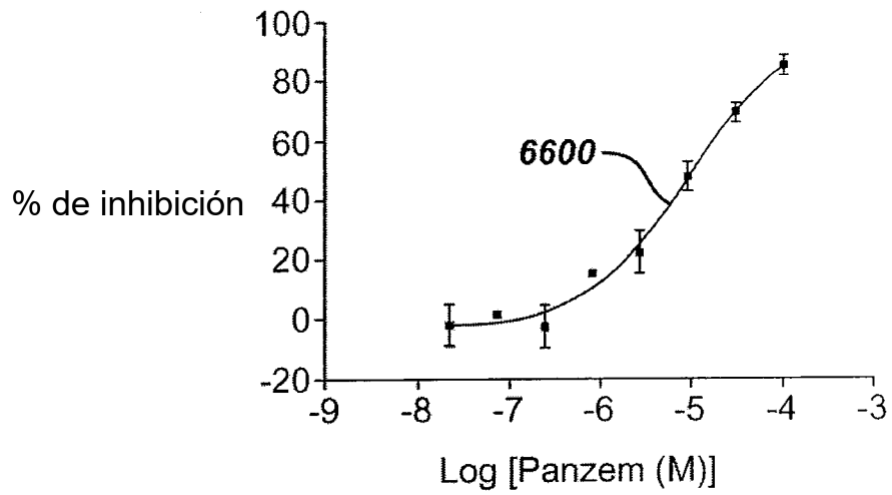


FIG. 67

Inhibición de la proliferación de CML de la AC por sirolimús

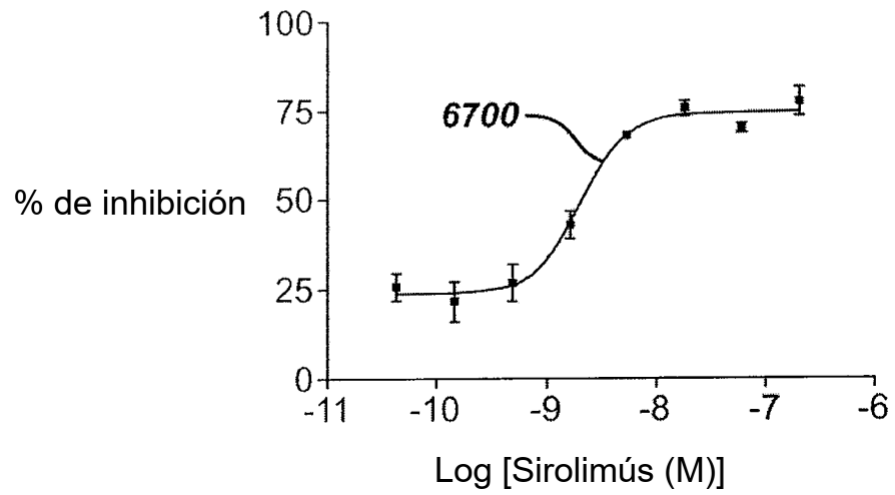


FIG. 68

Inhibición de la proliferación de CML de la AC por sirolimús y Panzem

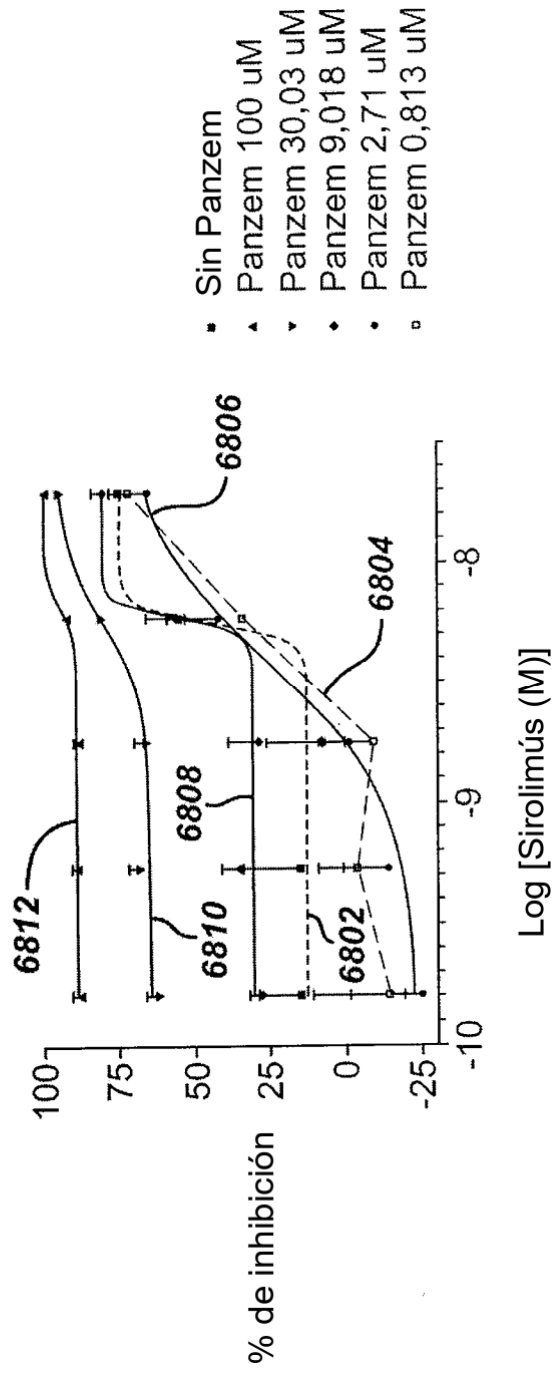


FIG. 69

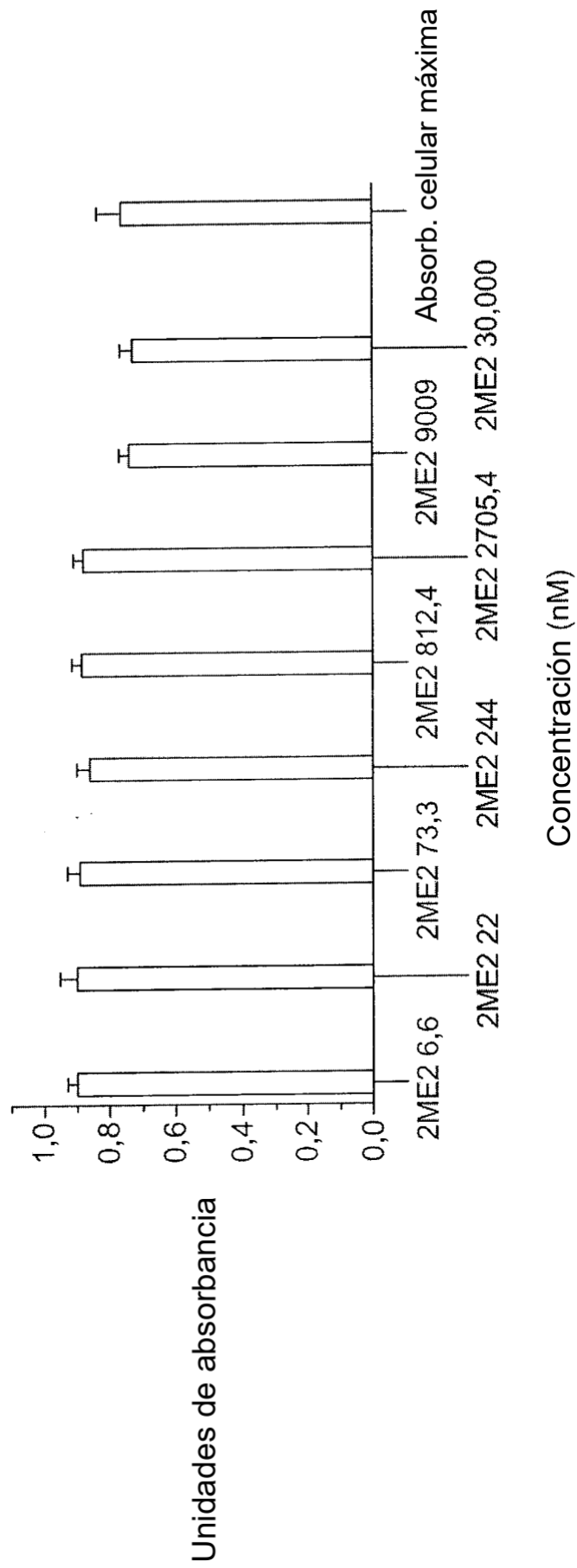


FIG. 70

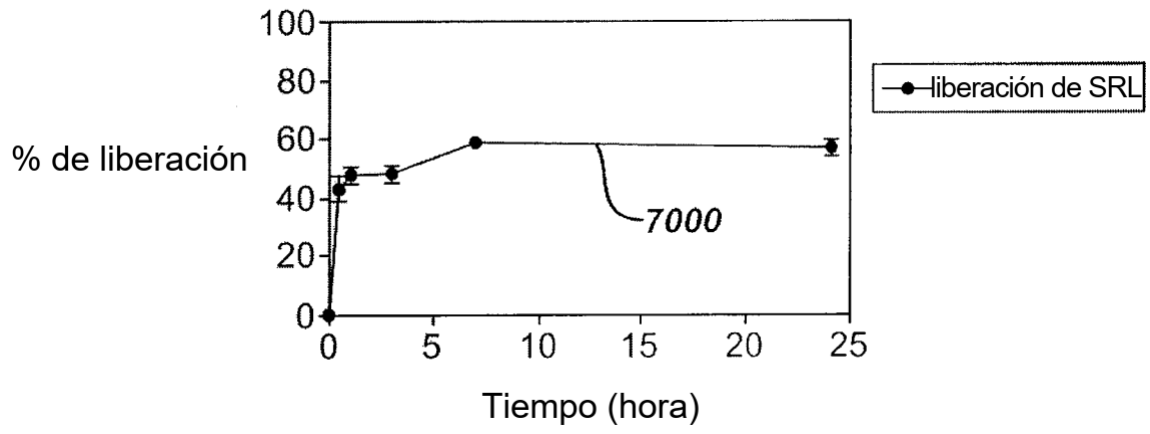


FIG. 71

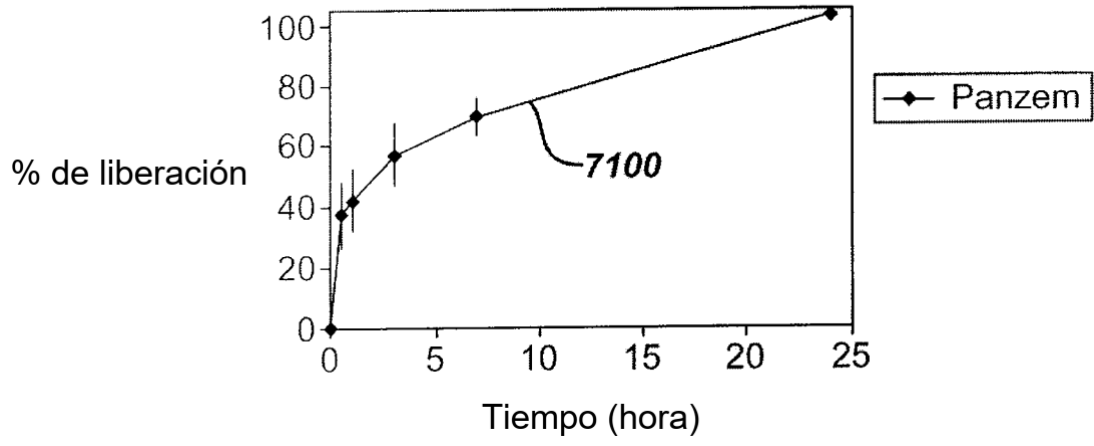


FIG. 72A

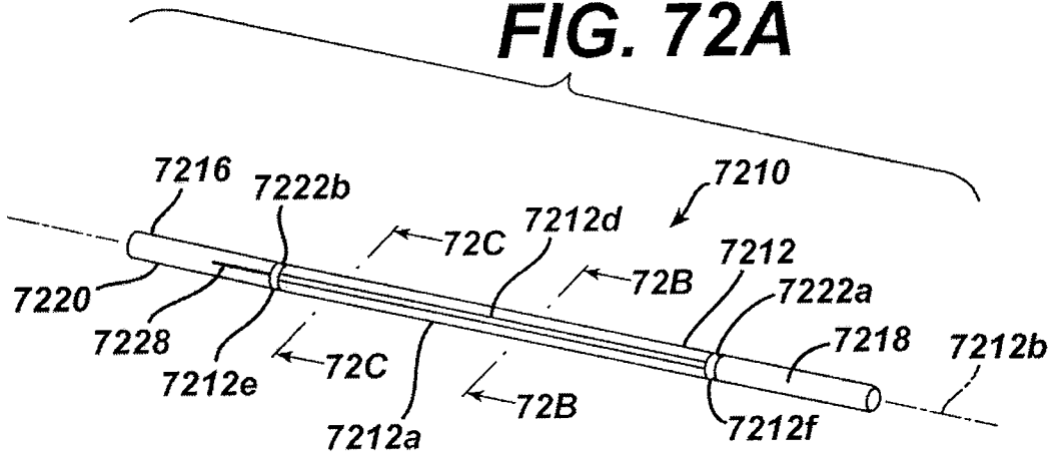


FIG. 72B

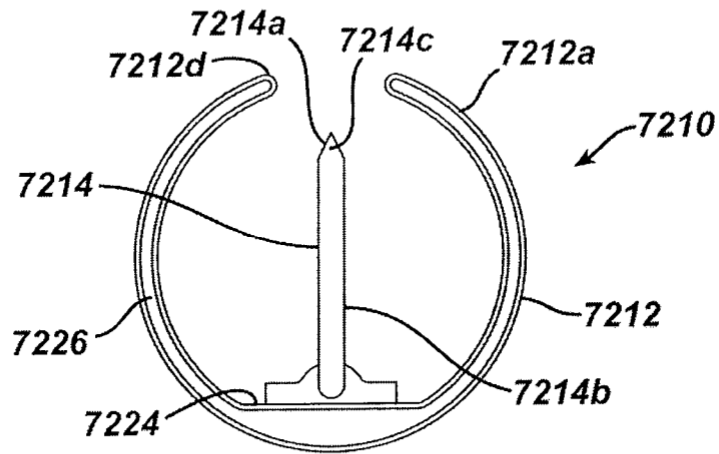


FIG. 72C

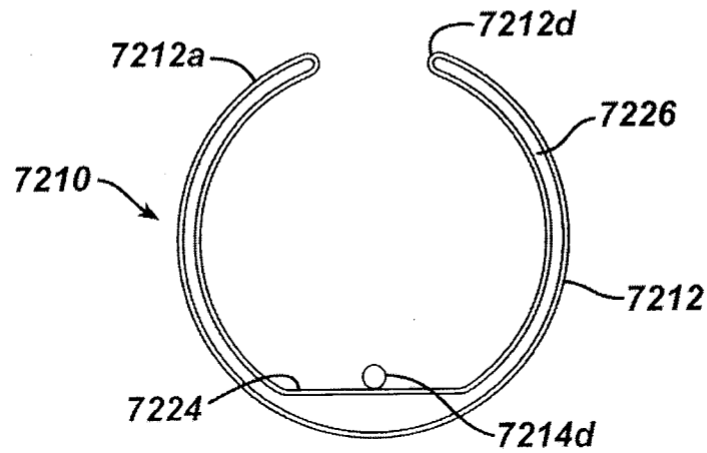


FIG. 73A

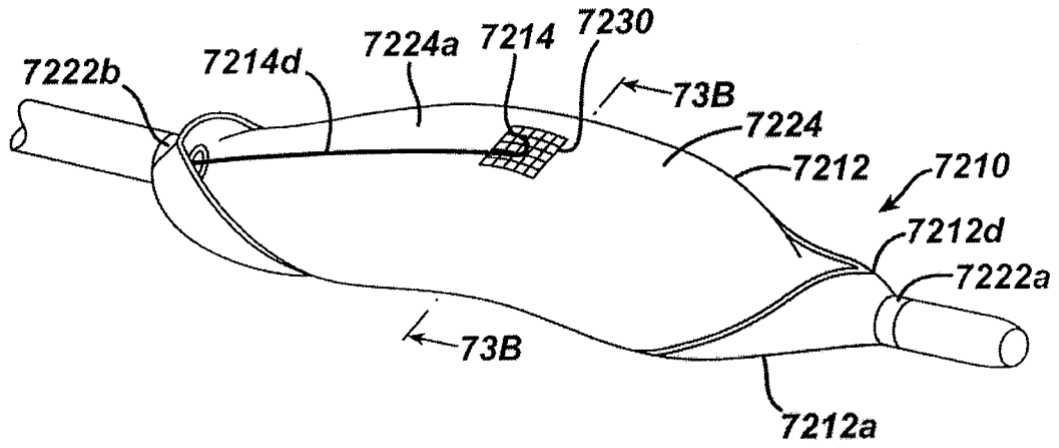


FIG. 73B

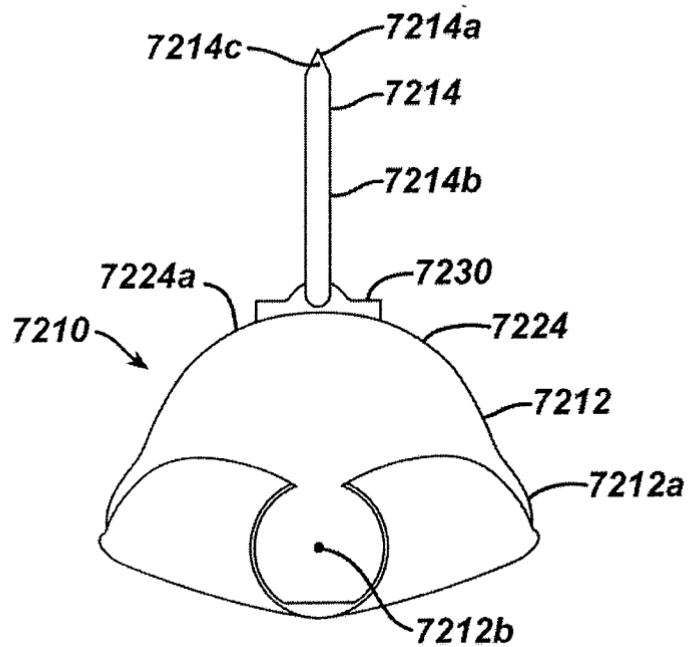


FIG. 74

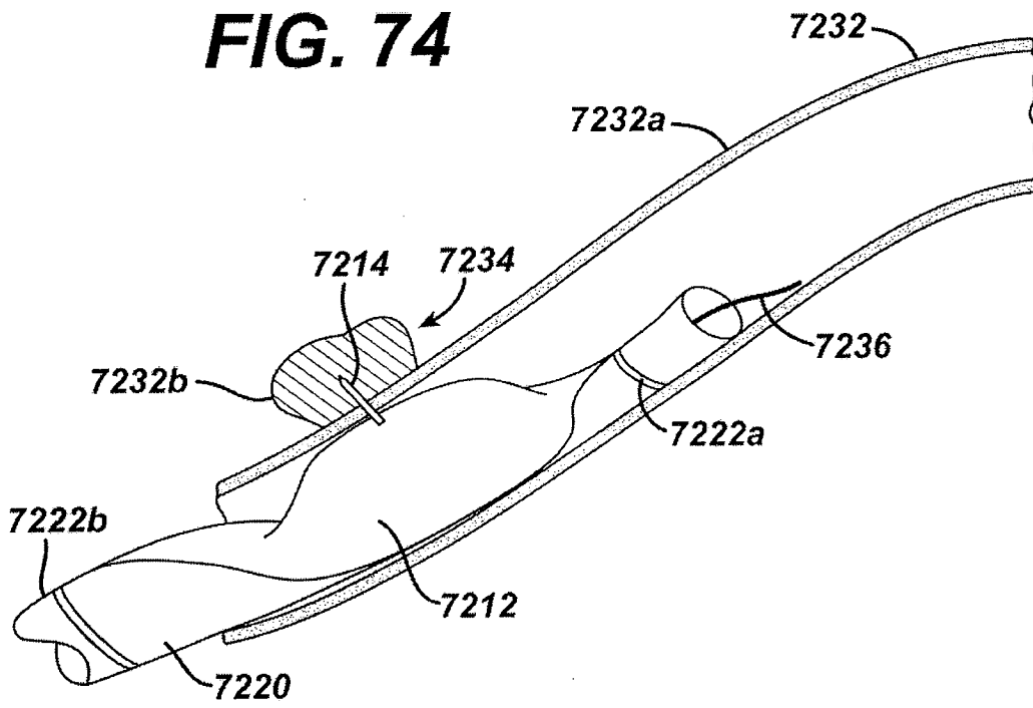


FIG. 75

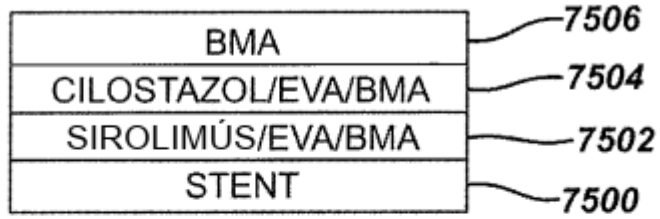


FIG. 76

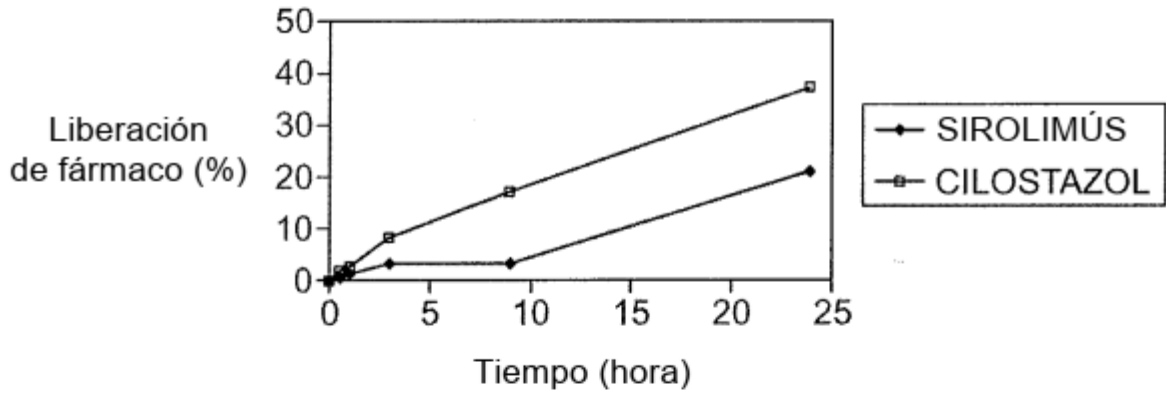


FIG. 77

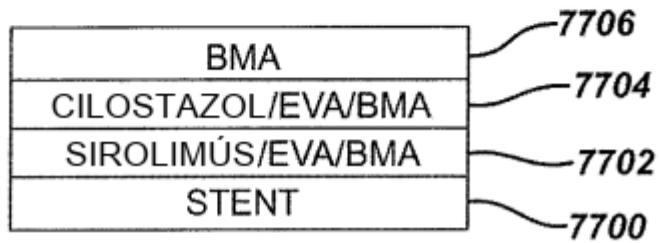


FIG. 78

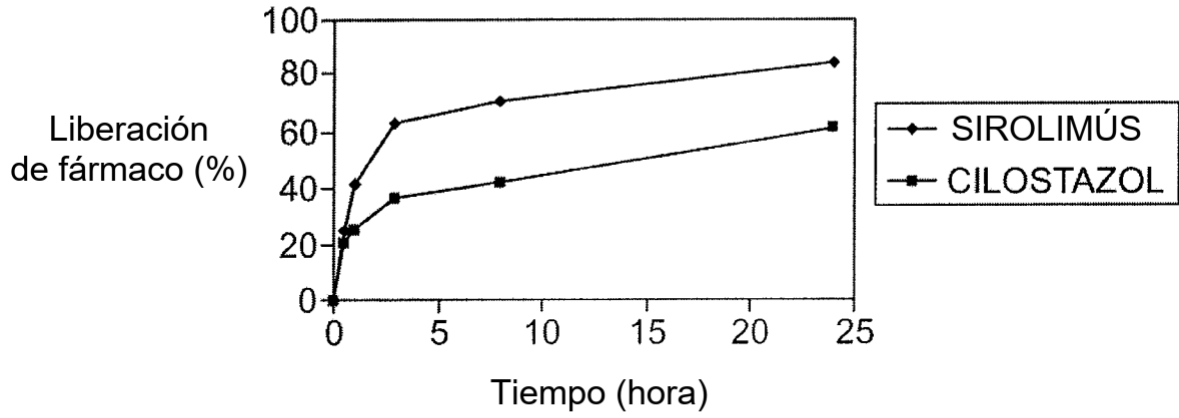


FIG. 79

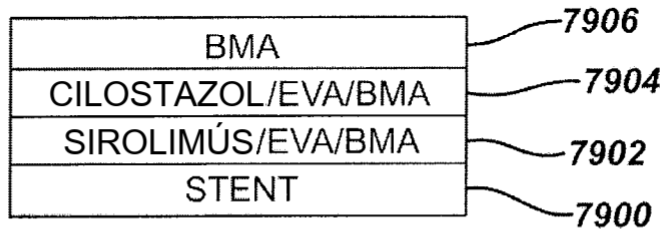


FIG. 80

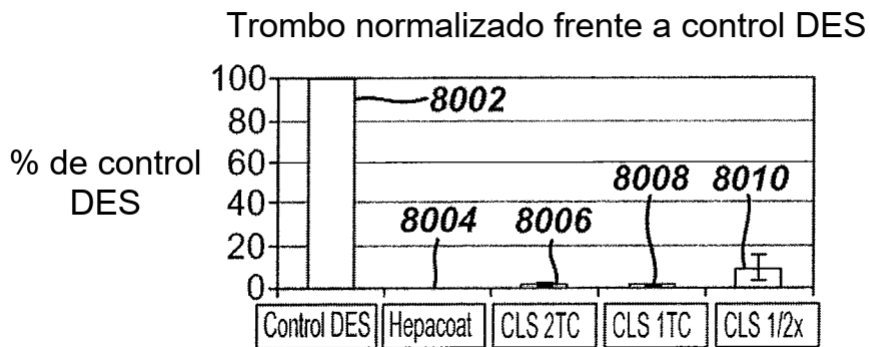


FIG. 81

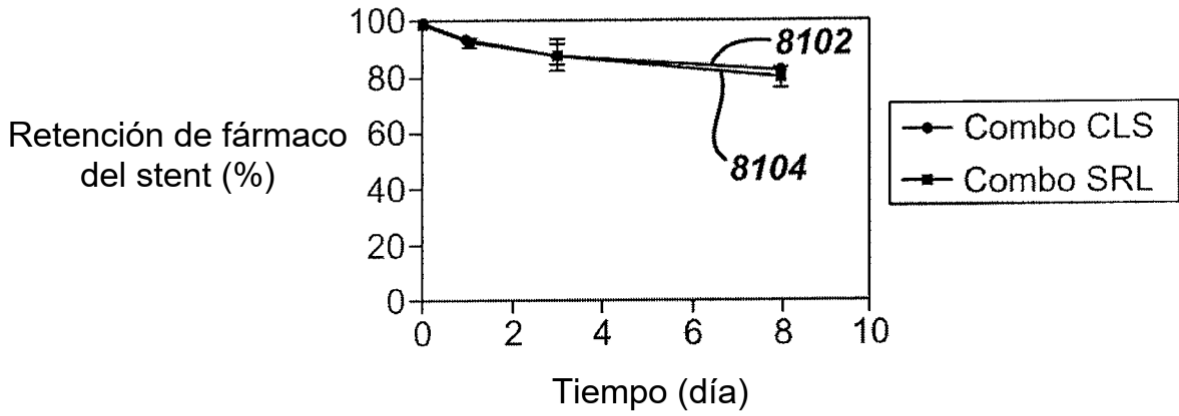


FIG. 82

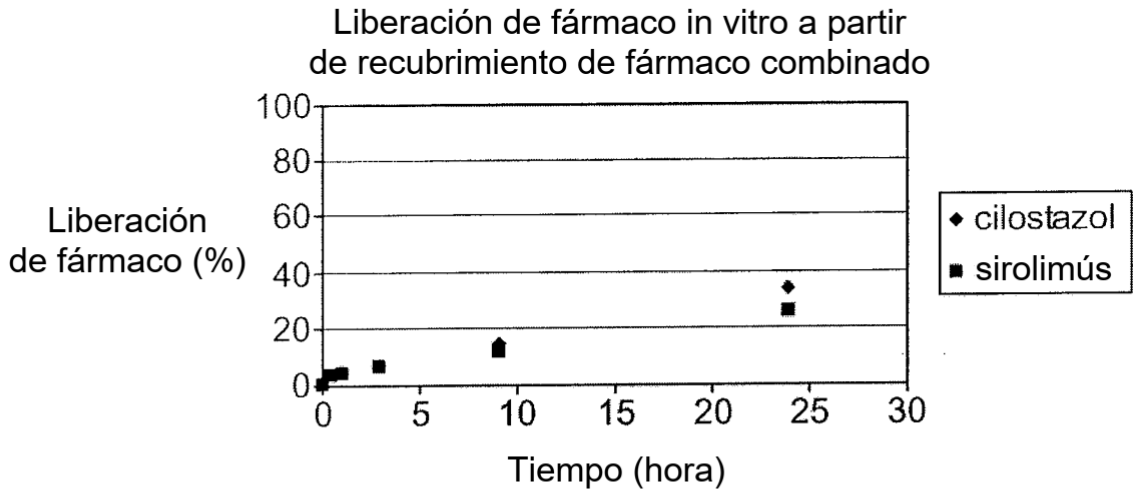


FIG. 83

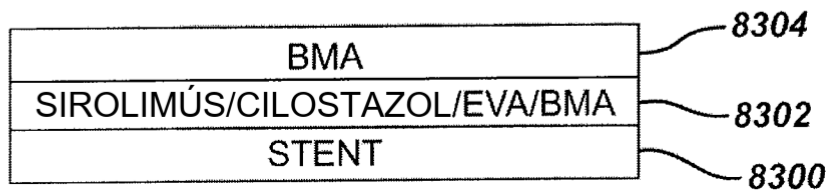


FIG. 84

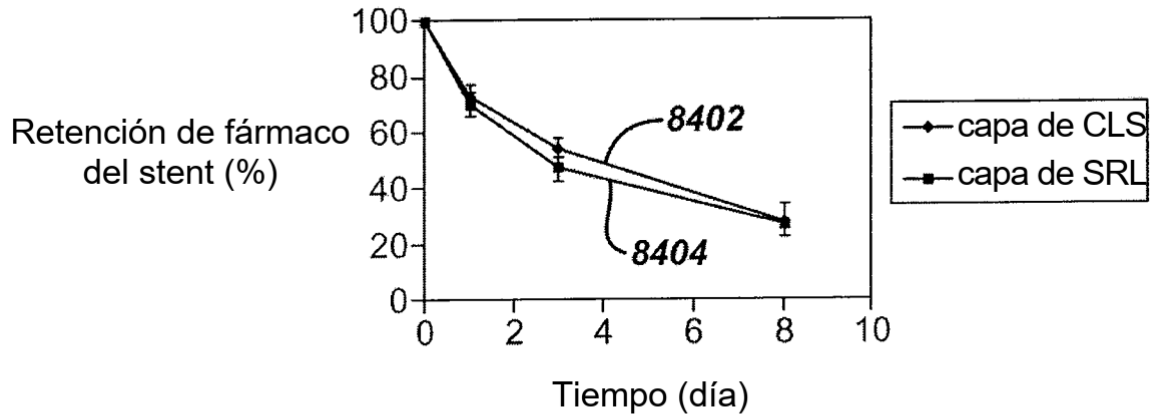


FIG. 85

Liberación de fármaco in vitro a partir de recubrimiento de fármaco estratificado

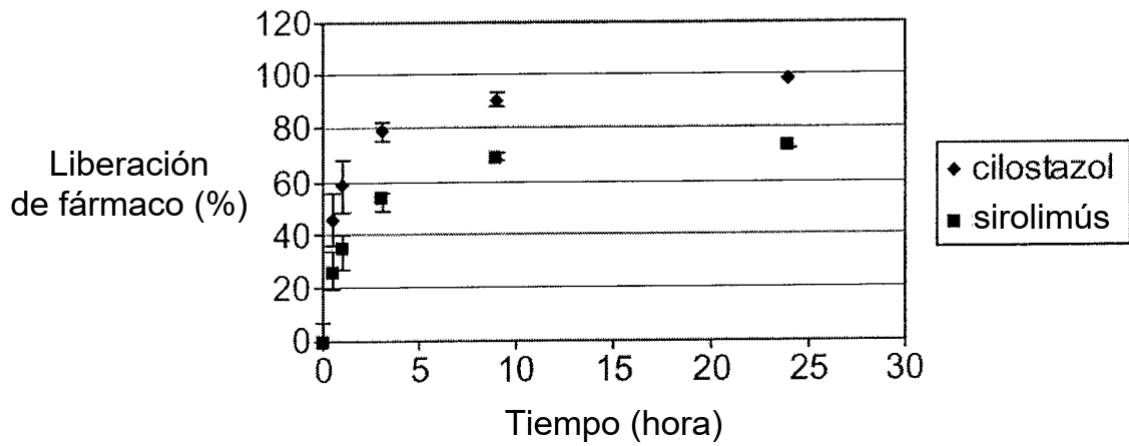


FIG. 86

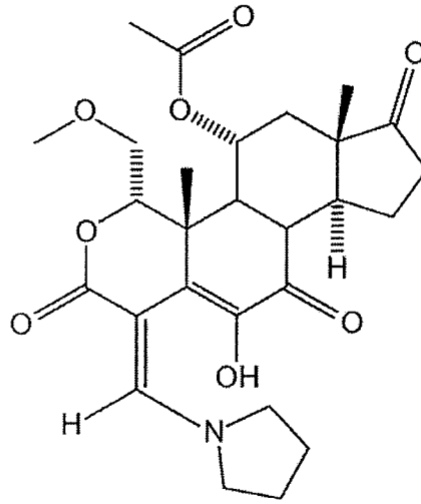


FIG. 87

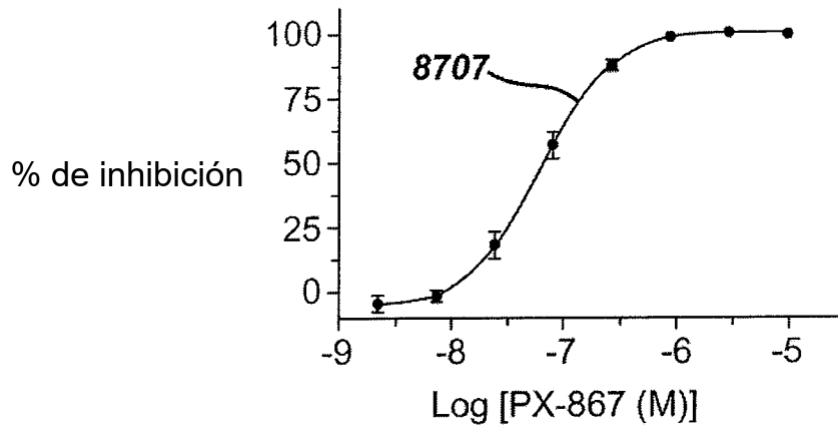


FIG. 88

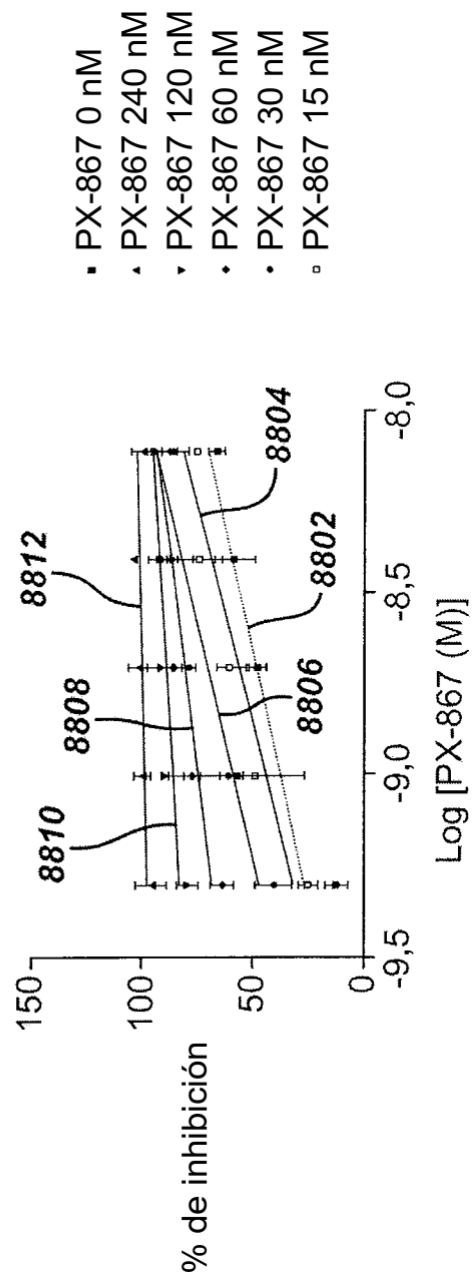


FIG. 89A

Probucol

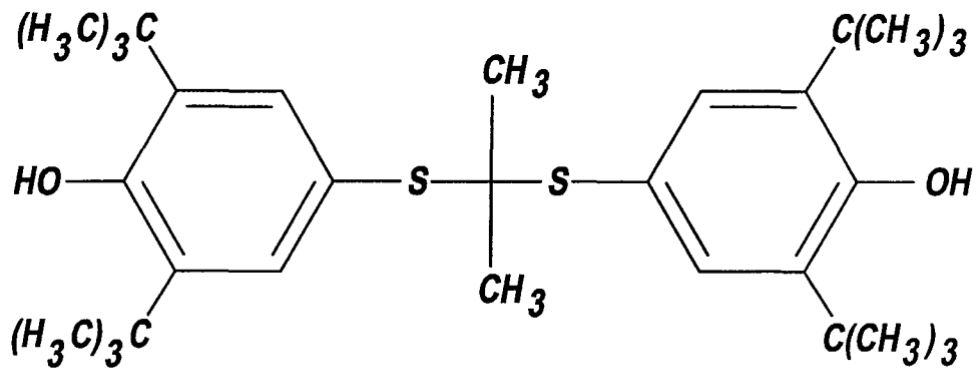


FIG. 89B

Hidroxitolueno butilado

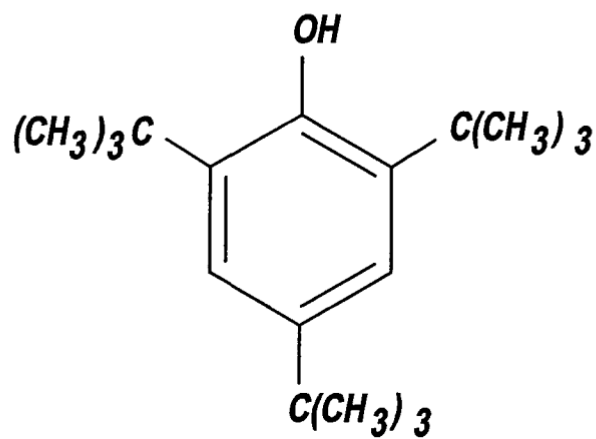


FIG. 90

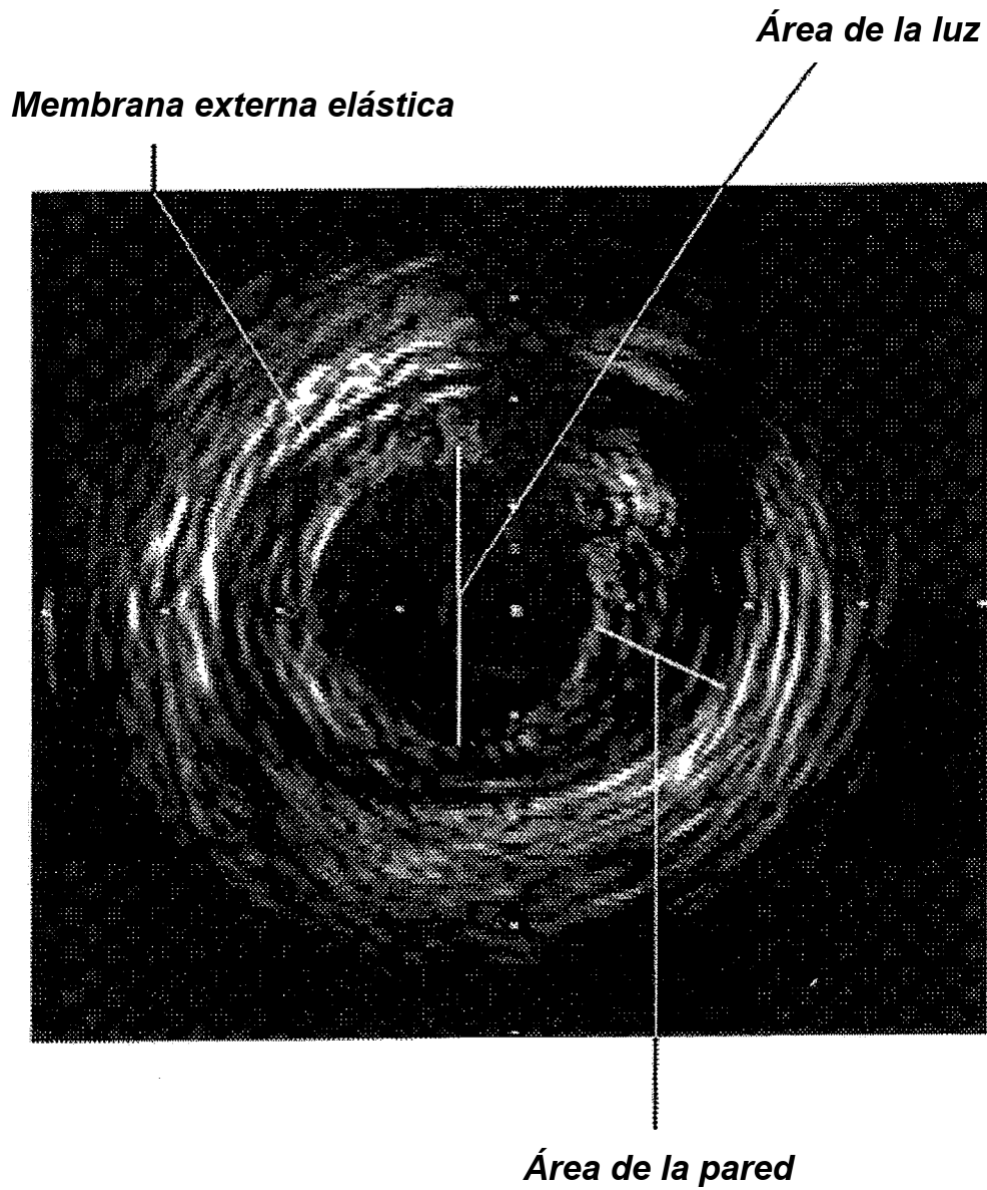


FIG. 91

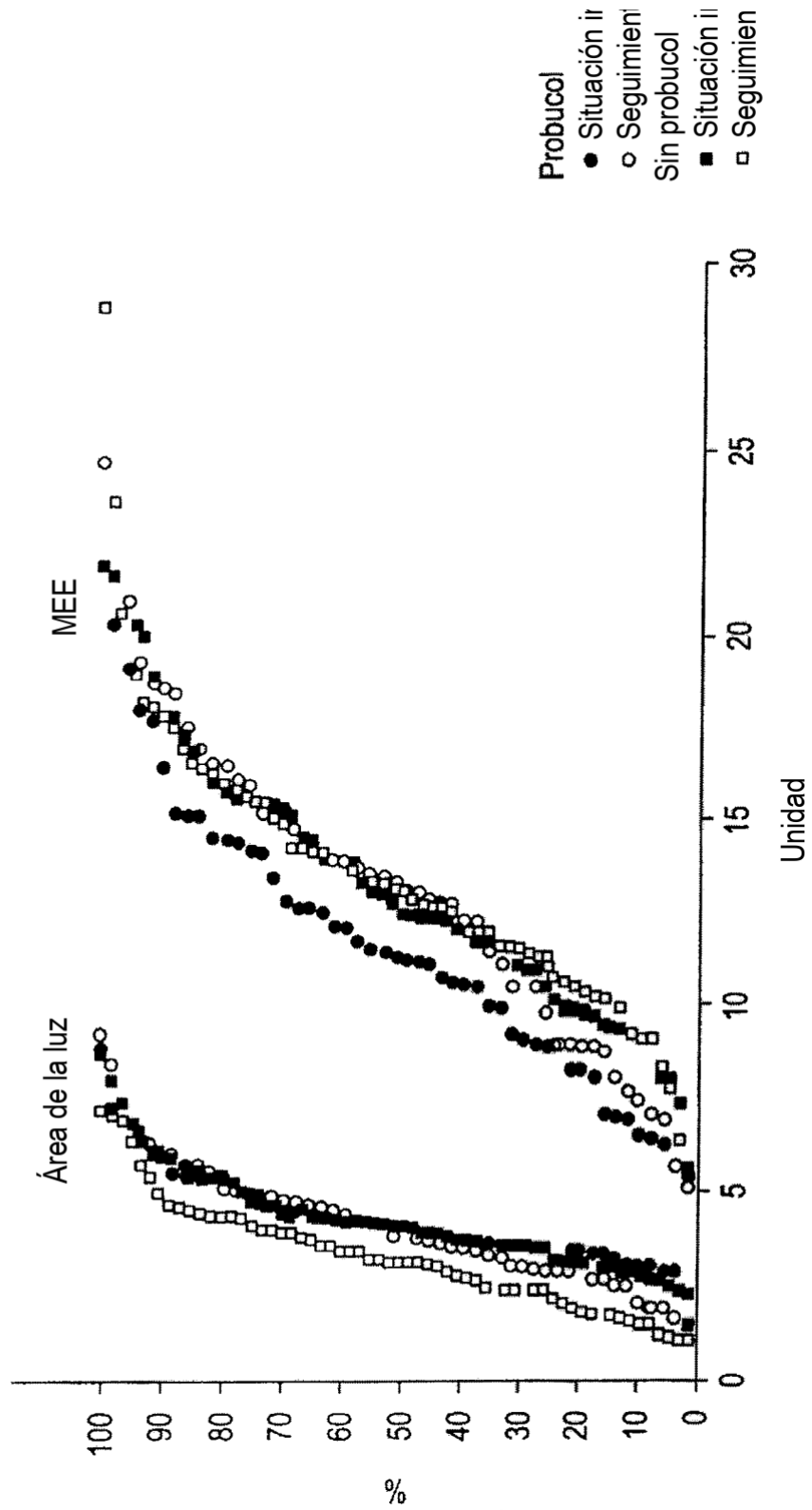


FIG. 92

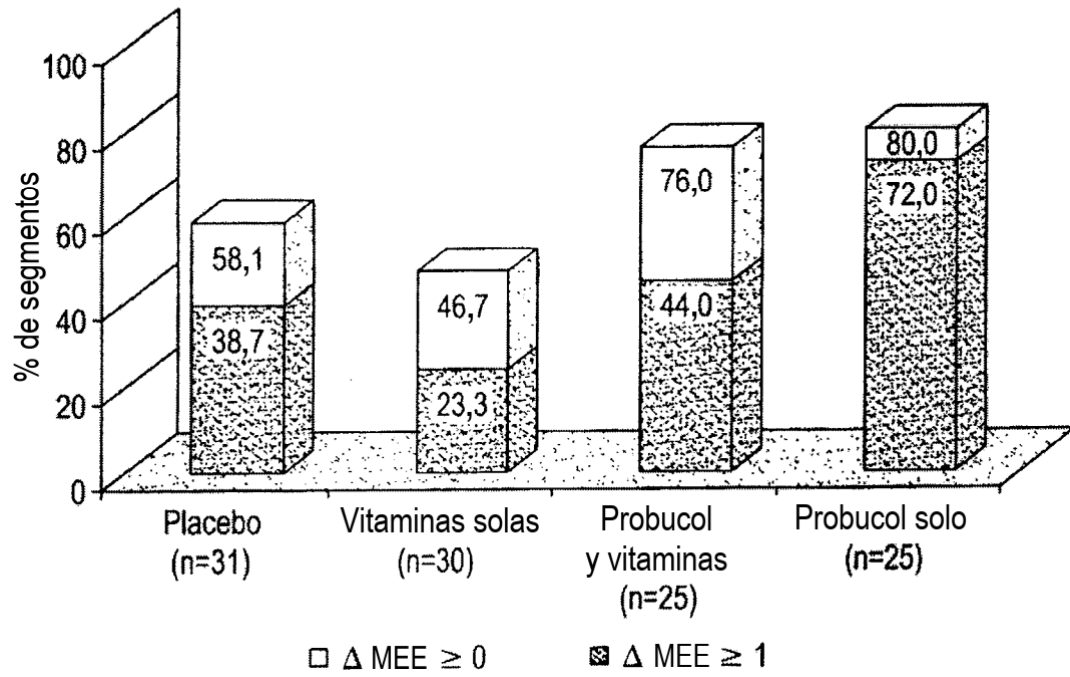


FIG. 93

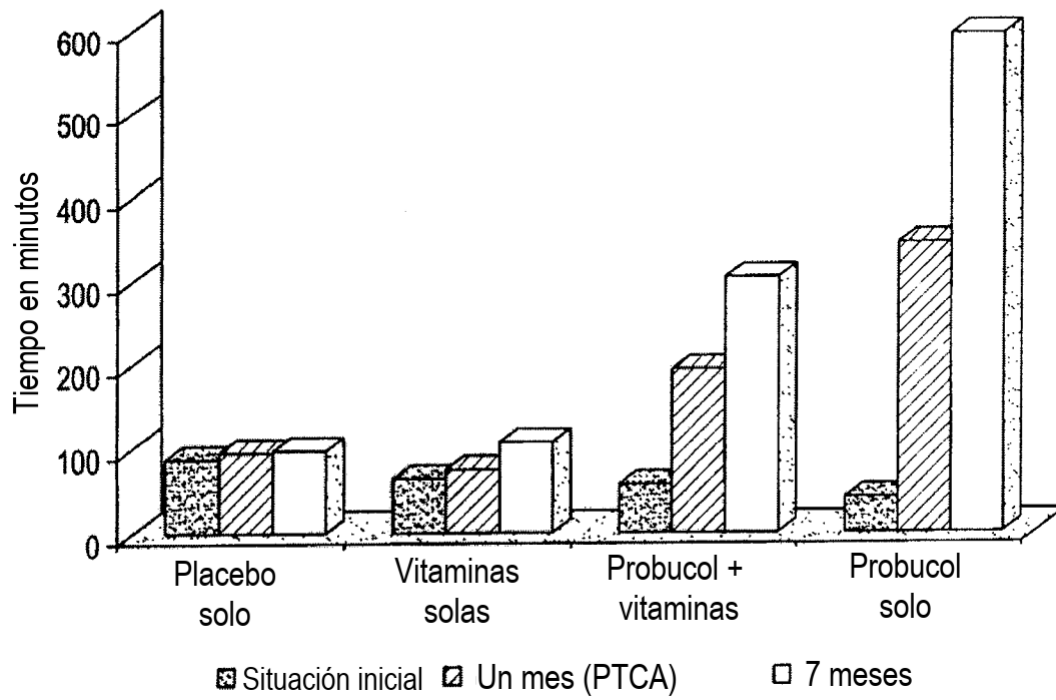


FIG. 94

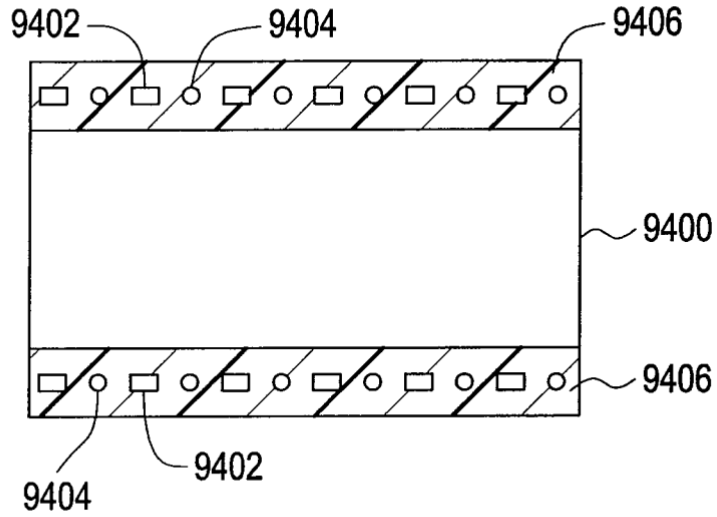


FIG. 95

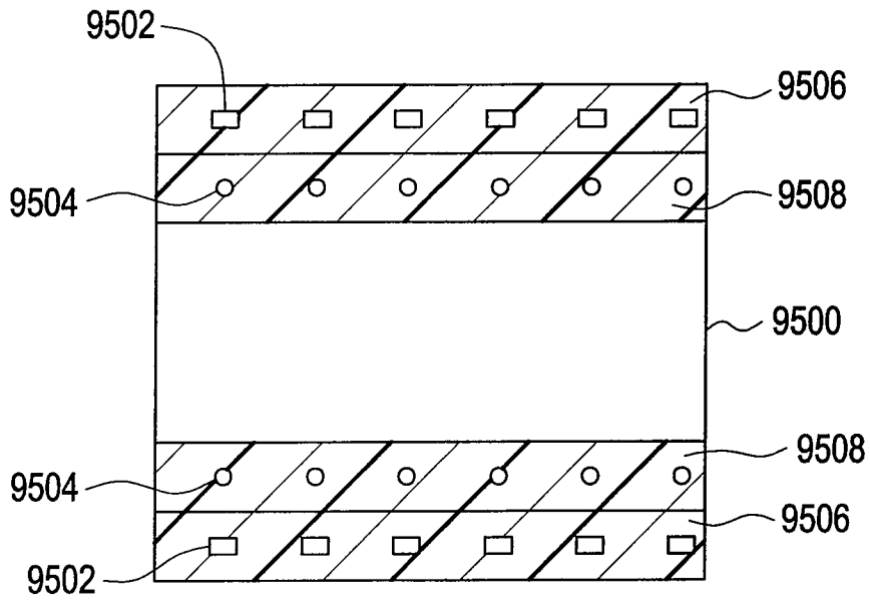


FIG. 96

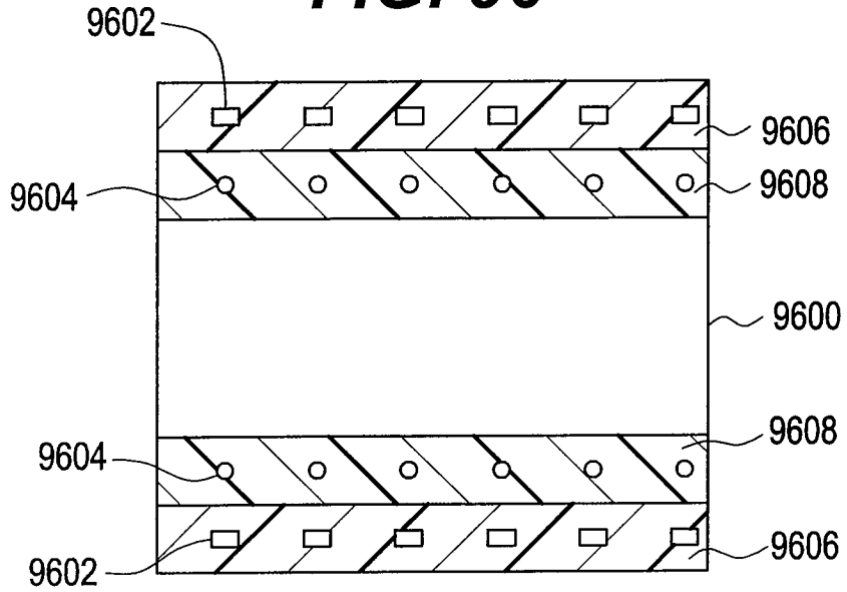


FIG. 97

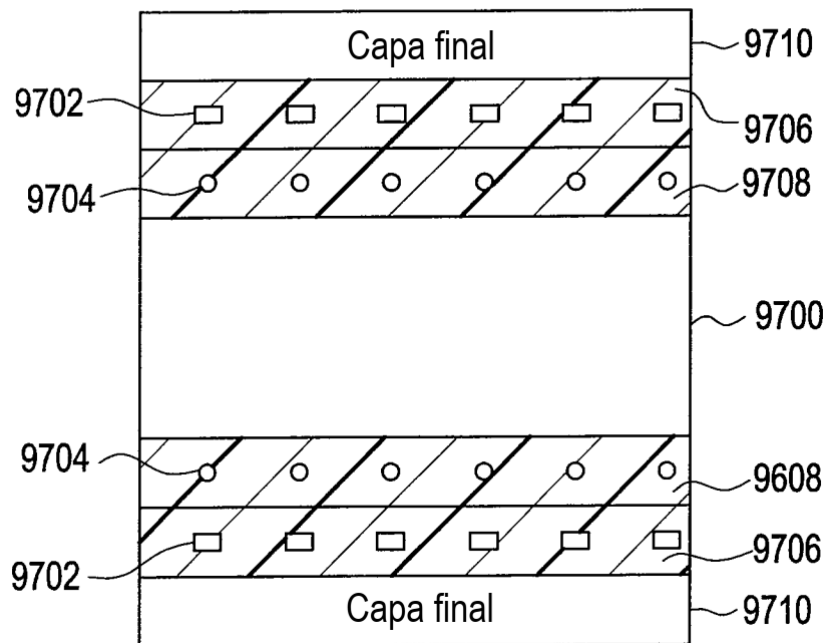


FIG. 98

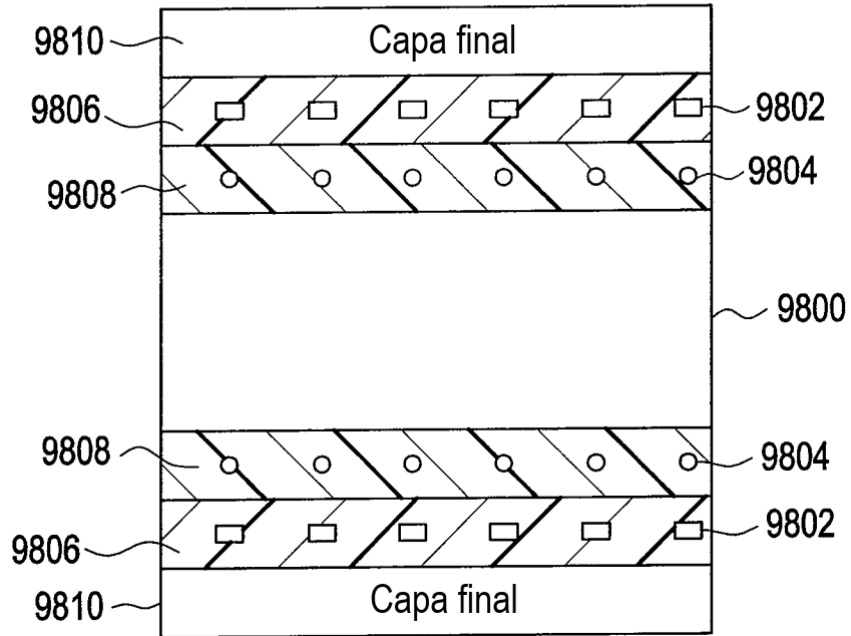


FIG. 99

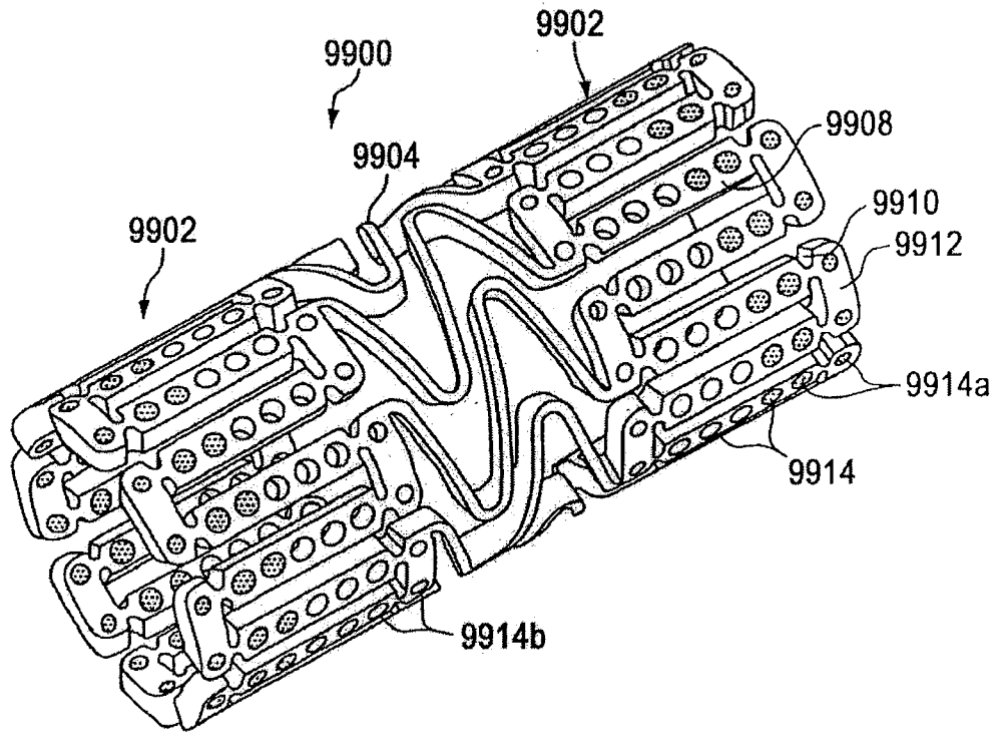


FIG. 100

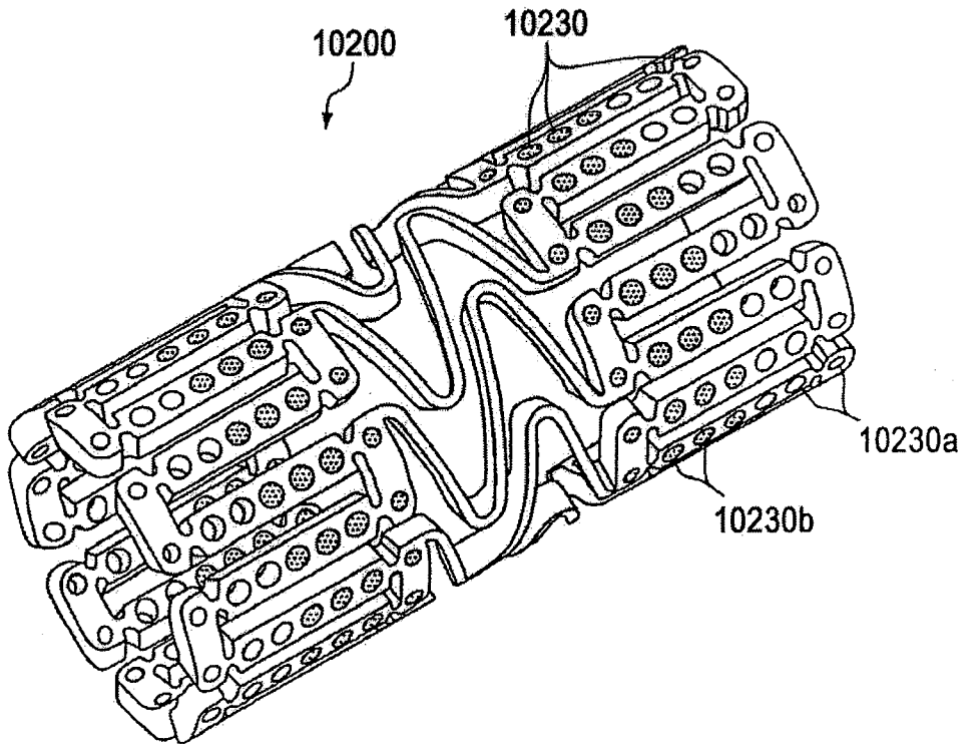


FIG. 101

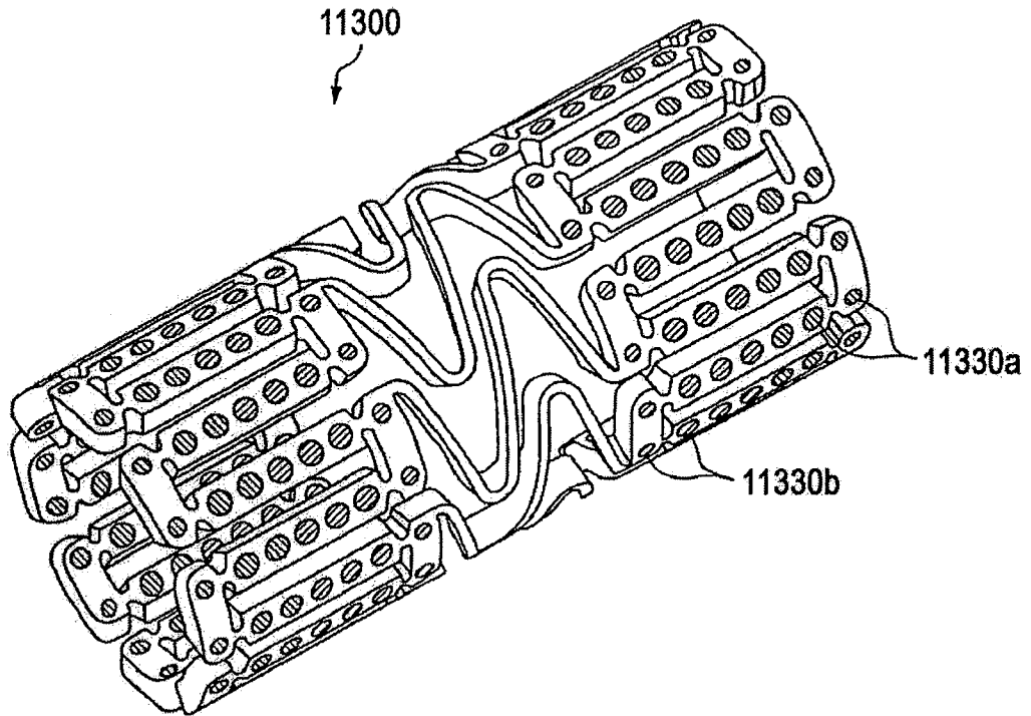


FIG. 102

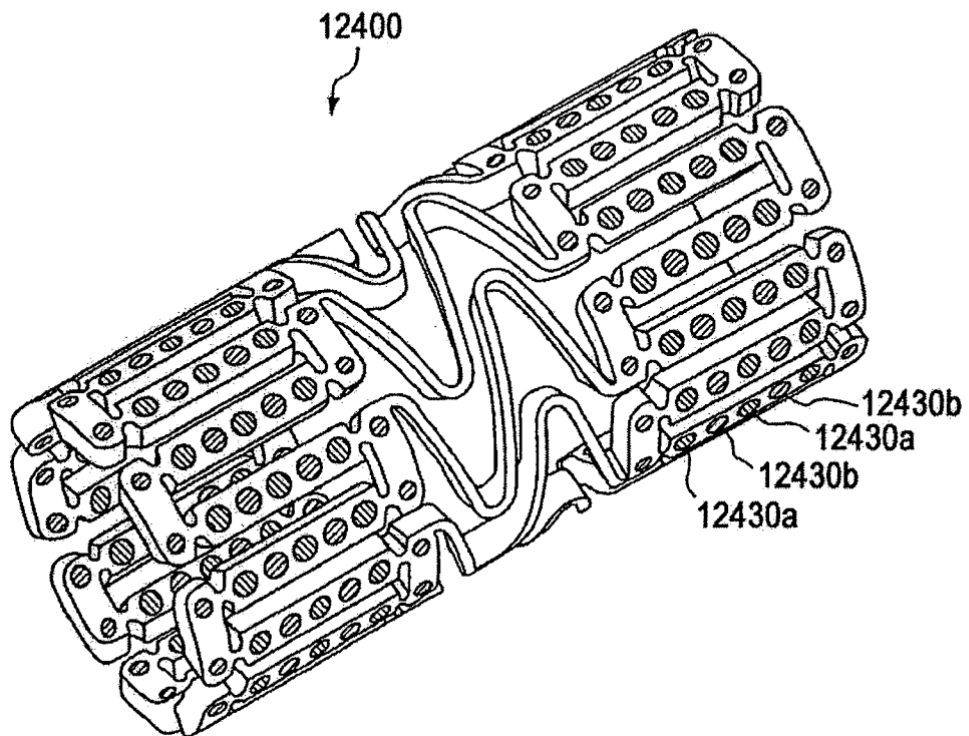


FIG. 103

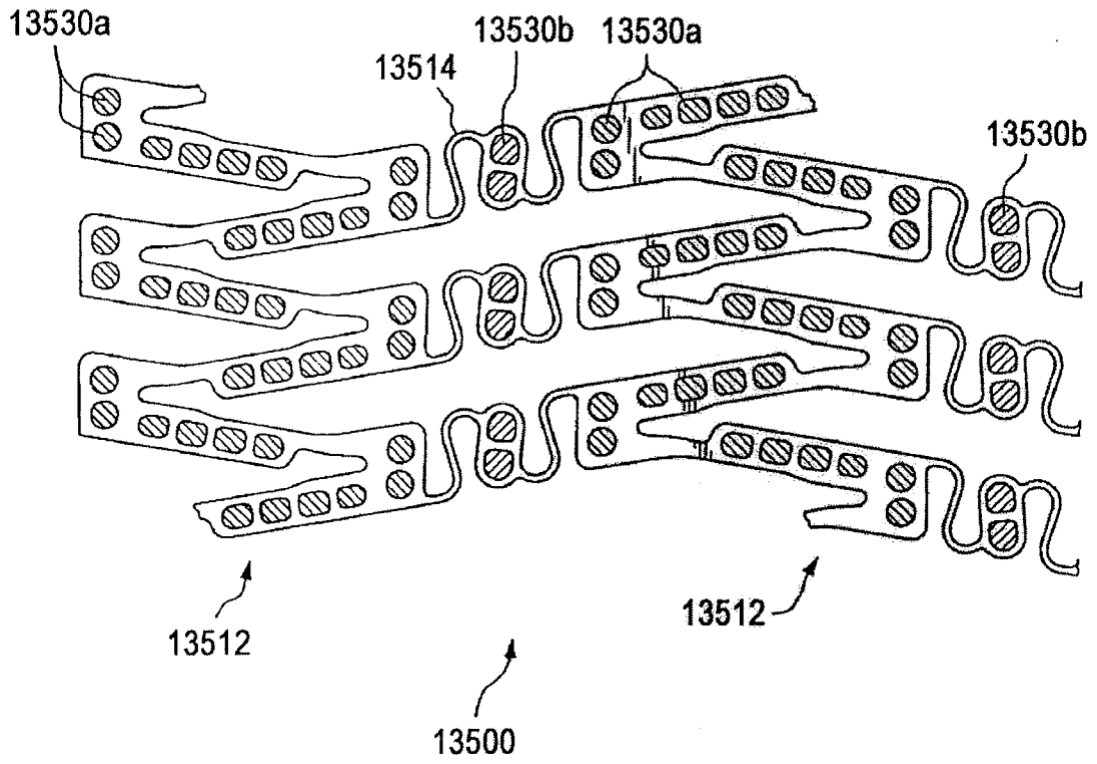


FIG. 104

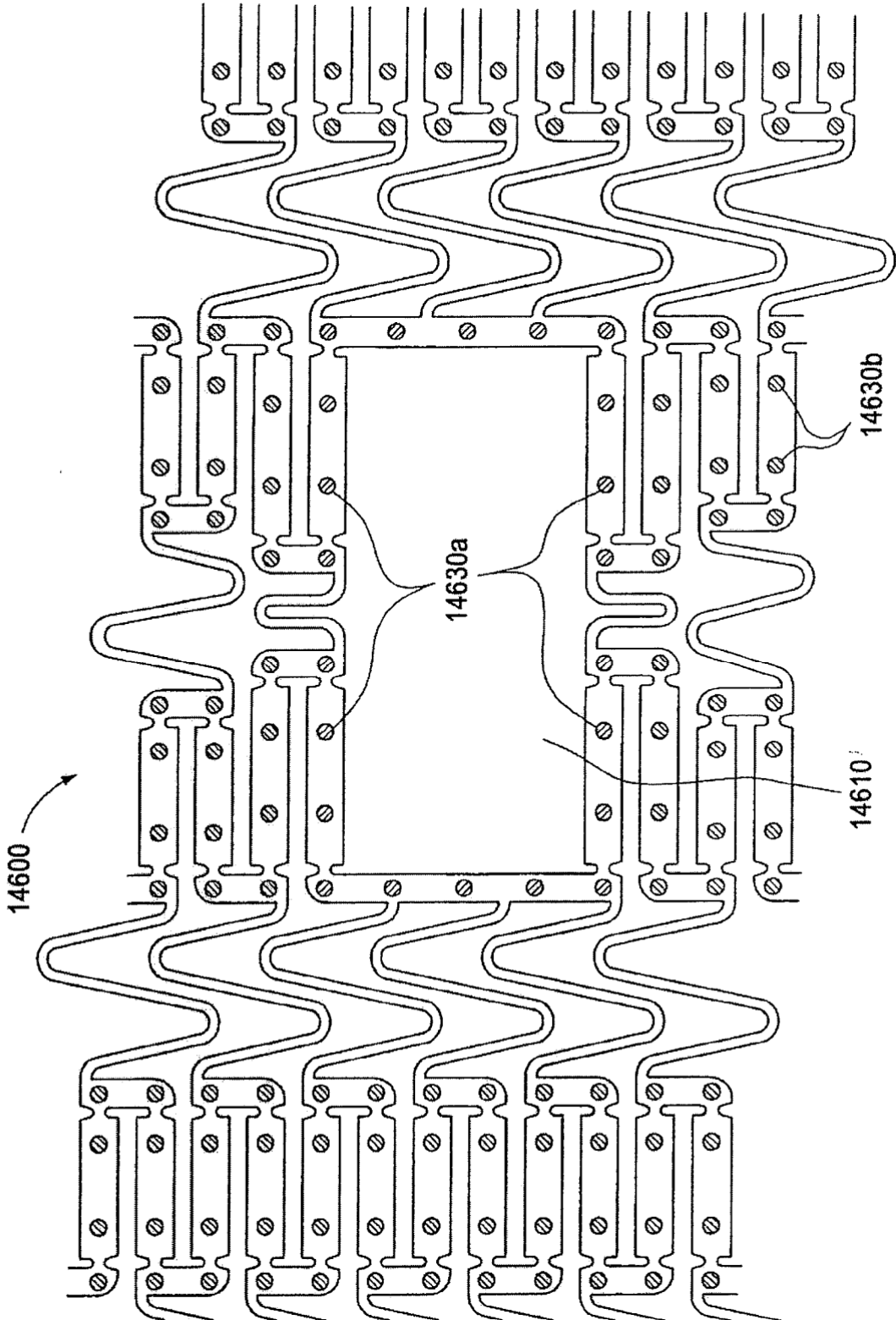


FIG. 105

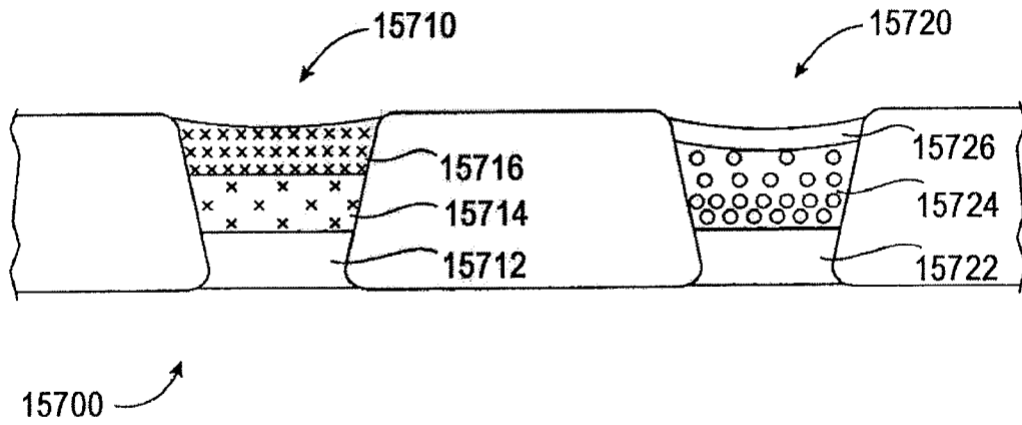
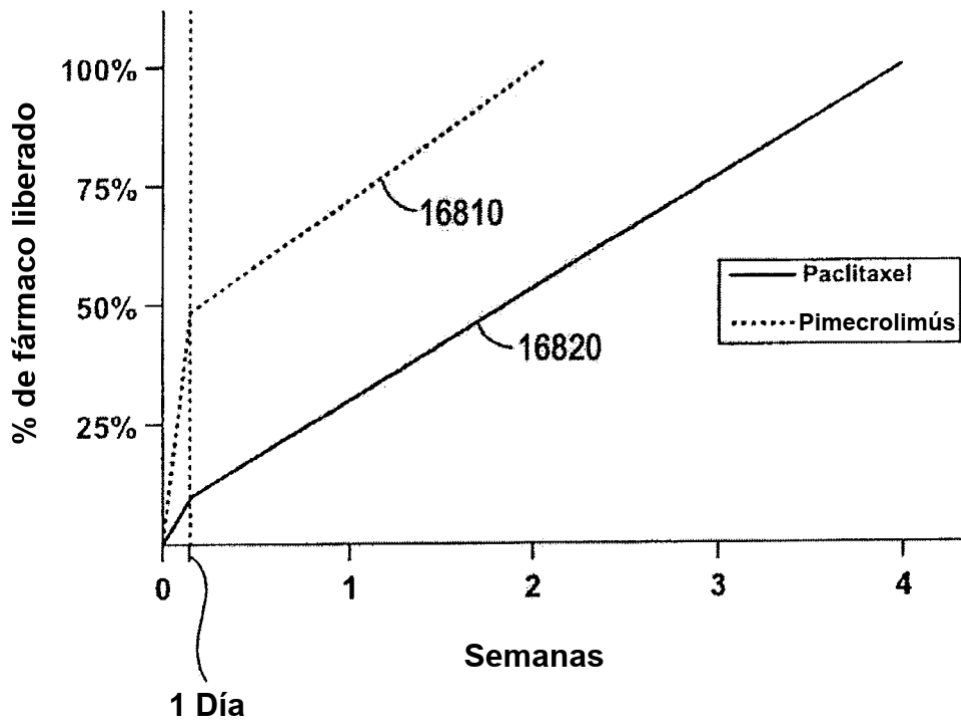


FIG. 106



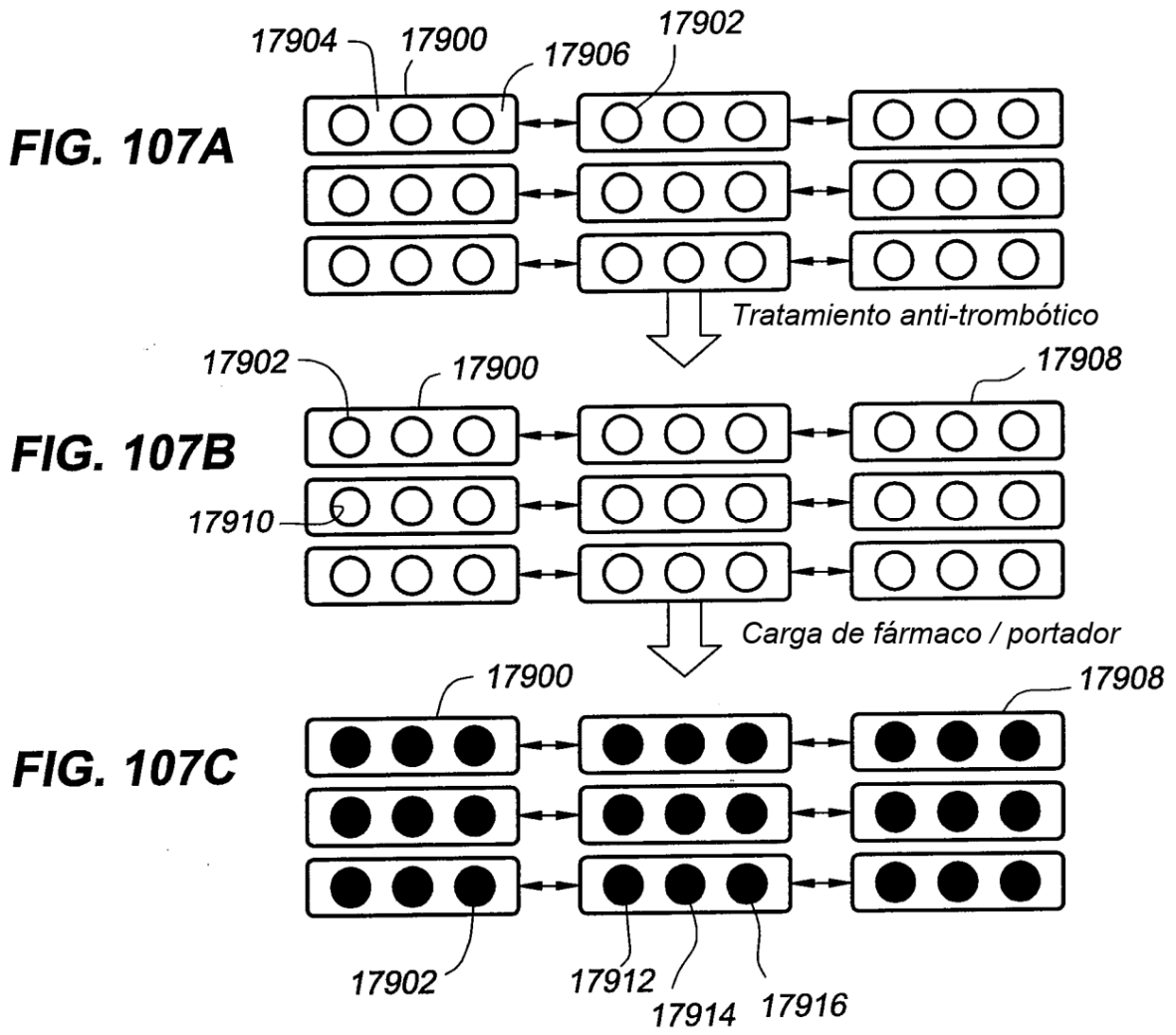
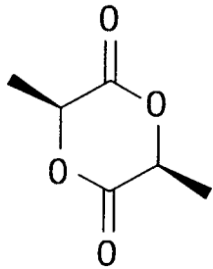
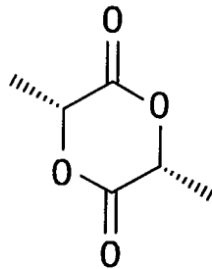


FIG. 108A



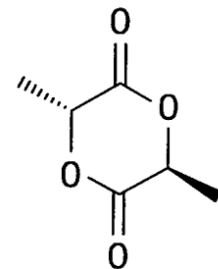
SS o L-lactida

FIG. 108B



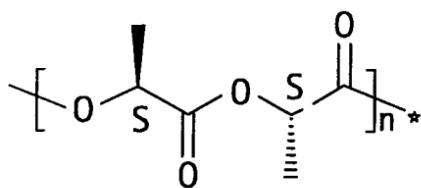
RR o D-lactida

FIG. 108C



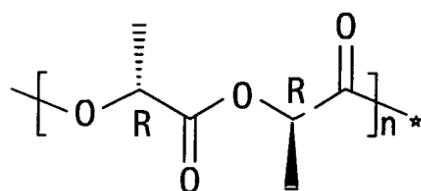
RS o meso-lactida

FIG. 109



Poli(L-lactida)

FIG. 110



Poli(L-lactida)

FIG. 111A

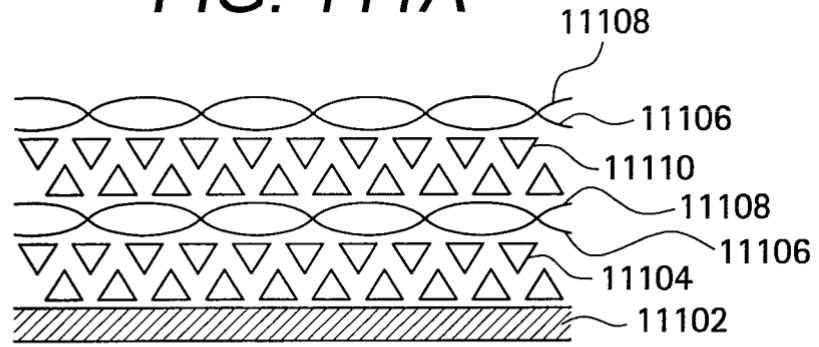


FIG. 111B

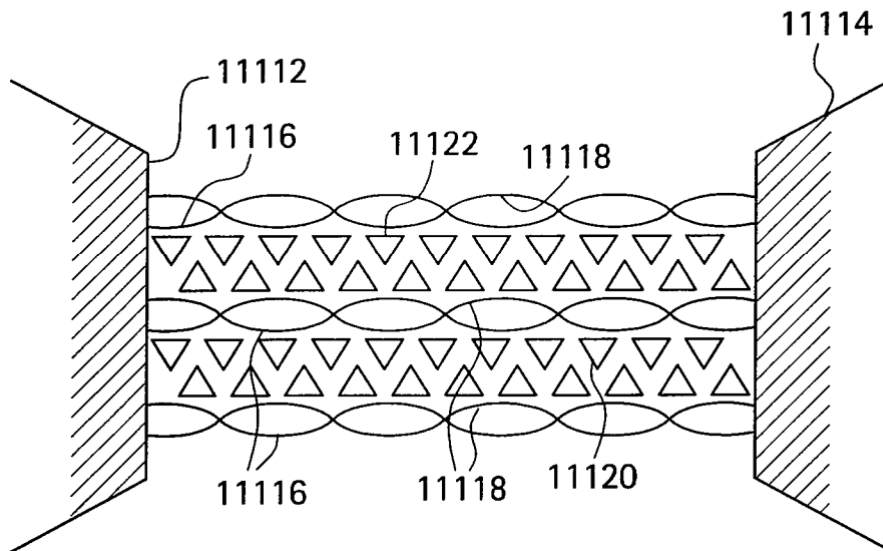


FIG. 111C

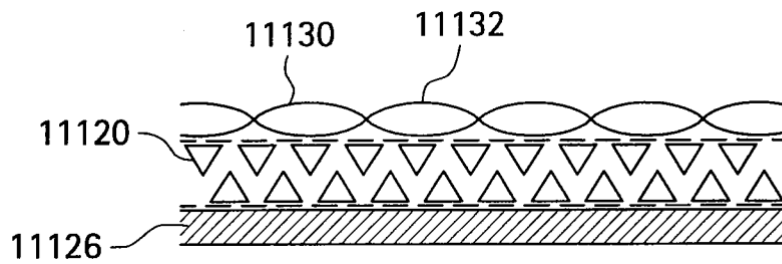


FIG. 112A

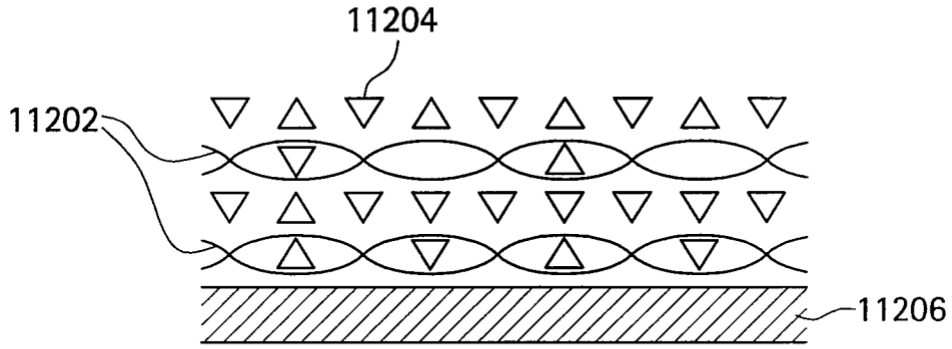


FIG. 112B

