



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 922**

51 Int. Cl.:
C08F 220/30 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06792186 .6**
96 Fecha de presentación : **20.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1940894**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Polímeros portadores de triflusal para el recubrimiento de stents.**

30 Prioridad: **21.09.2005 EP 05380204**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

73 Titular/es: **PALAU PHARMA, S.A.**
Avda. Cami Reial 51-57
Polígono Industrial Riera de Caldes
08184 Palau-Solita i Plegamans, Barcelona, ES

72 Inventor/es: **San Roman del Barrio, Julio;**
Rodríguez-Crespo, Gema;
Fernández-Gutierrez, Mar;
Gallardo-Ruiz, Alberto;
Duocastella-Codina, Luis y
Molina-Crisol, María

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 367 922 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 portadores de triflusal para el recubrimiento de stents

5 La presente invención se refiere a una nueva serie de polímeros portadores de triflusal, especialmente útiles como recubrimiento de stents. La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de estos polímeros, así como a su uso como recubrimiento de stents.

10 Estado de la técnica anterior

Las intervenciones coronarias percutáneas como la angioplastia son una forma eficaz y segura de desbloquear arterias coronarias obstruidas. Inicialmente las angioplastias se realizaban únicamente con un balón. Un avance importante de esta técnica fue el desarrollo de los stents, que son pequeñas estructuras tubulares expandibles, generalmente metálicas, que se introducen hasta el lugar de la obstrucción y sirven para mantener abierta la arteria.

15 A pesar del gran avance que ha supuesto esta técnica (se realizan más de un millón de intervenciones de este tipo al año a nivel mundial), los resultados a largo plazo no son aún satisfactorios debido a la aparición de restenosis. La restenosis es la reoclusión del vaso que se produce, generalmente a los 6 meses, después de una intervención coronaria percutánea inicialmente exitosa. En contraposición a las lesiones ateroscleróticas, la restenosis es un proceso de curación de una lesión en respuesta al daño sobre la pared arterial producido durante la colocación del stent.

20 Para tratar de superar el problema de la restenosis se ha empezado a desarrollar stents que incorporen fármacos, lo que se conoce como Drug Eluting Stents (DES). Si bien el fármaco puede estar incorporado al stent directamente en reservorios construidos en el stent, generalmente los DES consisten en stents recubiertos con polímeros a los que se ha incorporado el fármaco, ya sea uniendo químicamente dicho fármaco al polímero o más habitualmente embebiendo el fármaco dentro del polímero.

30 El polímero a emplear en DES debe cumplir una serie de requisitos muy exigentes. Entre otros, debe ser estable, biocompatible y no trombogénico ni pro-inflamatorio. También tiene que poder permitir ser cargado con cantidades suficientes del fármaco antiestenótico para obtener los niveles de dosis deseados del mismo y debe ser capaz de liberar el fármaco de forma controlada a lo largo de un período de varias semanas. Pero sobretodo, el polímero ha de presentar una elevada adhesión a la superficie metálica del stent así como una elevada flexibilidad y ausencia de *crack-bridging*, ya que es necesario que el recubrimiento polimérico del stent no se fracture, se despegue de la superficie del stent ni se deforme cuando el stent se expande durante su uso, donde la expansión del stent hasta el diámetro requerido en el lugar de la lesión puede significar deformarlo hasta un 300%.

40 Encontrar un polímero que cumpla con todos estos requisitos es uno de los retos más importantes actualmente en el campo de los DES y se puede decir que aún no se ha desarrollado el recubrimiento ideal para este tipo de aplicación.

45 En la solicitud de patente WO 01/17578 se describen una serie de derivados poliméricos portadores de triflusal o HTB basados en la homo- o copolimerización de un monómero de tipo acrílico portador de triflusal o HTB. Como ejemplos de polímeros se describe la preparación de un homopolímero resultante de la polimerización de 2-acetoxi-4-(trifluorometil)benzoato de 2-(metacrililoxi)etilo (THEMA) así como copolímeros de THEMA con N,N-dimetilacrilamida (DMA) o ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS). Los polímeros descritos en esta patente se indica que son útiles para el recubrimiento de materiales no biológicos que vayan a estar en contacto con la sangre durante su uso tal como prótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y stents debido a sus buenas propiedades desde el punto de vista de trombogenicidad.

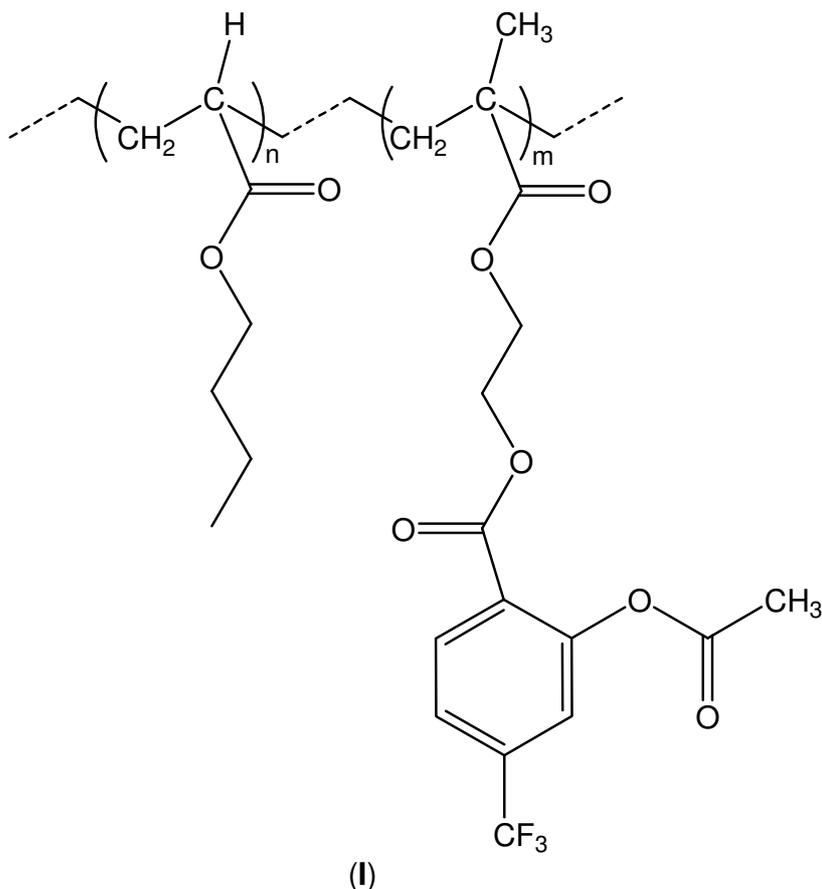
50 Si bien los ejemplos de polímeros descritos en WO 01/17578 son estables, biocompatibles y presentan buenas propiedades anti-trombogénicas, no son adecuados para el uso en DES pues no tienen una buena adhesión a la superficie del stent ni flexibilidad suficiente para soportar las deformaciones mecánicas que se producen durante la fabricación y uso de un stent.

55 Se plantea pues la necesidad de encontrar nuevos polímeros adecuados para ser usados como recubrimientos de stents, y especialmente que tengan propiedades físico-mecánicas adecuadas, incluyendo una buena adhesión al stent y la capacidad de ser expandidos sin agrietarse ni desprenderse.

60 Descripción de la invención

65 Después de una investigación laboriosa en la búsqueda de un polímero adecuado para su uso en DES, los presentes inventores han encontrado que, sorprendentemente, ciertos copolímeros basados en THEMA y acrilato de butilo en un rango de fracciones molares determinado, según se describe a continuación, presentan muy buenas propiedades físico-mecánicas, incluyendo buena adhesión al stent y ausencia de *crack-bridging*, lo que los hace especialmente adecuados para su uso en DES.

Así, un aspecto de la invención se refiere a un compuesto polimérico de fórmula I



donde:

- 5 m y n indican las fracciones molares de los monómeros en el polímero de forma que $m+n$ siempre es 1 y donde m representa un valor de entre aproximadamente 0.40 y aproximadamente 0.52 y n representa un valor de entre aproximadamente 0.60 y aproximadamente 0.48; y donde la distribución de las unidades de los monómeros en el polímero es al azar.
- 10 En la fórmula I dibujada arriba, la línea discontinua indica que se trata de cadenas poliméricas.
- Los polímeros de fórmula I son capaces de formar recubrimientos lisos y uniformes cuando se aplican sobre stents y presentan unas excelentes propiedades desde el punto de vista de adhesión, flexibilidad y *crack-bridging*, según se explica en más detalle en el ejemplo 2. Además presentan una elevada estabilidad en condiciones fisiológicas así como una buena biocompatibilidad y son un buen soporte para la liberación controlada de fármacos. Todas estas propiedades hacen que los polímeros de la invención sean candidatos óptimos para el recubrimiento de stents, especialmente para su uso en el campo de DES.
- 15 En una realización de la invención, en un polímero de fórmula I m representa un valor entre 0.40 y 0.52 y n representa un valor entre 0.60 y 0.48, siendo $m + n$ igual a 1.
- En otra realización de la invención, m representa un valor entre aproximadamente 0.42 y aproximadamente 0.46 y n representa un valor entre aproximadamente 0.58 y aproximadamente 0.54, siendo $m + n$ igual a 1.
- 20 En otra realización, m representa un valor entre 0.42 y 0.46 y n representa un valor entre 0.58 y 0.54, siendo $m + n$ igual a 1.
- Los compuestos poliméricos de fórmula I se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos de polimerización radical. Por ejemplo, se pueden preparar mediante polimerización en solución de THEMA y acrilato de butilo, partiendo de un 65-75% en peso de THEMA y un 35-25% en peso de acrilato de butilo en la alimentación, en un disolvente adecuado y en presencia de un iniciador de la polimerización. Dicha polimerización debe llevarse a cabo en ausencia de oxígeno.
- 30 Como iniciador puede utilizarse cualquiera de los compuestos descritos en la literatura para tal fin, por ejemplo, peróxido de benzoilo, peróxido de lauroilo, peróxido de cumilo, perbenzoato de butilo, 2,2'-azobisisobutironitrilo
- 35

(AIBN) ó ácido 2,2'-azobisisopentanoico, entre los que se prefiere el peróxido de benzoílo y el 2,2'-azobisisobutironitrilo. La proporción de iniciador a utilizar dependerá del peso molecular deseado, y podrá ser fácilmente determinada por un entendido en la materia.

- 5 Como ejemplos de disolventes adecuados para llevar a cabo la polimerización se pueden citar el dioxano, dimetilformamida, isopropanol, mezclas de dioxano/agua, cloroformo, dimetilsulfóxido, acetona, mezclas de acetona/dioxano y mezclas de acetona/agua, siendo preferido el uso de disolventes polares como dimetilformamida o de disolventes solvatantes como el dioxano o mezclas dioxano/agua ricas en dioxano.
- 10 La temperatura de la reacción dependerá del iniciador utilizado, y será además un factor determinante en el peso molecular del sistema polimérico resultante, como será bien conocido por los entendidos en la materia. Cuando se utiliza AIBN como iniciador, una temperatura en el rango de 50 a 70 °C, preferiblemente alrededor de 60 °C, es adecuada.
- 15 En cuanto al tiempo de polimerización requerido, en general hemos encontrado que tiempos de polimerización de 24 a 64 horas son adecuados.

Este procedimiento de preparación de un polímero de fórmula I constituye otro aspecto de la presente invención.

- 20 En una realización preferida, los compuestos poliméricos de fórmula I se preparan mediante la polimerización radical en solución de THEMA y acrilato de butilo en dioxano, en ausencia de oxígeno, partiendo de un 65-75% en peso de THEMA y un 35-25% en peso de acrilato de butilo en la alimentación, con una concentración total de monómeros en la disolución en un rango de 0.90-1 M, en presencia de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) con una concentración en la disolución de aproximadamente 1.5×10^{-2} M, a una temperatura de reacción de aproximadamente 60 °C y durante un tiempo de reacción entre 24 y 64 horas. En una realización más preferida, se parte de un 69-71% en peso de THEMA y un 31-29% en peso de acrilato de butilo en la alimentación.
- 25

Otro aspecto de la invención es un compuesto polimérico obtenible por el procedimiento arriba descrito.

- 30 Los polímeros de fórmula I se aíslan por métodos convencionales, por ejemplo mediante precipitación en un disolvente adecuado tal como por ejemplo etanol, metanol, isopropanol, hexano, heptano ó éter dietílico, preferiblemente etanol. En general, es recomendable utilizar una relación de precipitante/disolución elevada, es decir de al menos 10 veces el volumen de precipitante con respecto al volumen de la disolución, para asegurar una buena precipitación.
- 35

Si se desea, los polímeros se pueden purificar por métodos convencionales.

- El monómero de partida 2-acetiloxi-4-(trifluorometil)benzoato de 2-(metacrililoiloxi)etilo (THEMA) se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito en WO 01/17578. El acrilato de butilo es comercial. Ambos monómeros se pueden purificar por procedimientos convencionales.
- 40

- Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos poliméricos de la presente invención son útiles para recubrir la superficie de stents. Existe actualmente una variedad de stents comerciales de distintos tipos. Los stents pueden ser de metal o bien de materiales poliméricos. El material más utilizado en su fabricación es el acero inoxidable pero se emplean también otros materiales tales como nitinol, tantalio o platino, entre otros. Los stents pueden tener distintos diseños de construcción así como longitudes o diámetros variados, y pueden ser autoexpandibles o bien expandibles por medio de un balón. Los polímeros de la invención son útiles para recubrir cualquier tipo de stent.
- 45

- Aunque están especialmente diseñados para su uso en el campo de los stents, los polímeros de la invención se podrían utilizar para recubrir otros tipos de prótesis o dispositivos médicos construidos con materiales de origen no biológico (ya sean metales, polímeros o cualquier otro material sintético, y a los que nos referiremos a partir de ahora conjuntamente como materiales no biológicos) tales como prótesis vasculares o válvulas cardíacas artificiales.
- 50

- Es por ello que otro aspecto de la presente invención lo constituye el uso de un compuesto polimérico de fórmula I como recubrimiento de materiales no biológicos, y especialmente como recubrimiento de stents. En una realización preferida, el stent es un stent metálico.
- 55

- Otro aspecto de la presente invención es un dispositivo médico o artículo que comprende una superficie de un material no biológico recubierto con un polímero de fórmula I.
- 60

Otro aspecto de la presente invención es un dispositivo médico o artículo que comprende una superficie de un material no biológico que tiene un recubrimiento que comprende un polímero de fórmula I.

65

En una realización preferida, la invención proporciona un stent que tiene un recubrimiento que comprende un polímero de fórmula I.

En una realización más preferida, la invención proporciona un stent que tiene un recubrimiento que comprende un polímero de fórmula I y uno o más fármacos incorporados físicamente o embebidos en el polímero de fórmula I. Se puede incorporar cualquier tipo de fármaco o combinaciones de fármacos que se haya descrito en la literatura de utilidad en el campo de la restenosis (es decir para reducir, inhibir o prevenir la restenosis), tal como por ejemplo fármacos antiproliferativos, antineoplásticos, fármacos que interfieran con el ciclo celular o fármacos antiinflamatorios. En una realización más preferida, el fármaco se selecciona de entre inhibidores de mTOR tales como rapamicina, everolimus o zotarolimus; inhibidores de la calcineurina tales como tacrolimus, pimecrolimus o ciclosporina A; estatinas tales como simvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina; antimetabolitos tales como ácido micofenólico, azatioprina, 6-mercaptopurina, leflunomida o metotrexato; fármacos interferidores de microtúbulos tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina o vinblastina) o taxanos (por ejemplo paclitaxel o docetaxel); inhibidores de la síntesis de ARN tal como actinomicina D; inhibidores de metaloproteinasas tal como batimastat; corticoesteroides tales como dexametasona, betametasona o metilprednisolona; inhibidores del receptor de PDGF tales como imatinib, AG-1295, o CGP-53716; y agonistas del receptor de la somatostatina tal como angiopeptina; o bien combinaciones de los mismos. En una realización aún más preferida, el fármaco se selecciona de entre rapamicina, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, pimecrolimus, ciclosporina A, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, ácido micofenólico, azatioprina, 6-mercaptopurina, leflunomida, metotrexato, vincristina, vinblastina, paclitaxel, docetaxel, actinomicina D, batimastat, dexametasona, betametasona, metilprednisolona, imatinib, AG-1295, CGP-53716 y angiopeptina, o bien combinaciones de los mismos. Queda incluido dentro del ámbito de la presente invención la utilización de cualquiera de estos fármacos en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los recubrimientos con polímeros de la invención se pueden aplicar mediante distintas técnicas conocidas tales como por inmersión en una solución del polímero o por pulverización de una solución del polímero sobre el stent o prótesis a recubrir, así como por cualquier otra técnica conocida por los expertos en la materia. Cuando en el recubrimiento se vaya a incluir también un fármaco, el recubrimiento se prepara a partir de una solución del polímero y el fármaco en un disolvente orgánico adecuado, es decir un disolvente que sea mutuamente compatible con el polímero y el fármaco y que sea capaz de disolver el polímero y el fármaco a las concentraciones deseadas. Como ejemplos de disolventes adecuados se puede mencionar el dioxano, el tetrahidrofurano y el dimetilsulfóxido, así como mezclas de los mismos.

Breve descripción de las figuras:

La Figura 1 muestra el espectro de ^1H -RMN del polímero obtenido en el ejemplo 1;

la Figura 2 muestra el espectro de ^{13}C -RMN del polímero obtenido en el ejemplo 1;

la Figura 3 muestra el espectro de FT-IR del polímero obtenido en el ejemplo 1.

Los siguientes ejemplos se incluyen a título ilustrativo de la preparación y aplicaciones de los compuestos de la presente invención y de ningún modo deben interpretarse como limitando el ámbito de la invención.

Ejemplos

El espectro de RMN de ^1H (figura 1) fue registrado en un equipo Varian Gemini 200 a partir de una solución al 5% (p/v) en cloroformo deuterado (CDCl_3).

El espectro de RMN de ^{13}C (figura 2) fue registrado en un equipo Varian 300 a partir de una solución al 25% (p/v) en cloroformo deuterado (CDCl_3).

El espectro de infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR, figura 3) se registró en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum One, con una resolución de 4 cm^{-1} y registrando 4 barridos. Para ello se emplearon muestras de 5 mg de polímero en polvo, empleando un dispositivo de reflexión total atenuada (Attenuated total reflection, ATR).

Las fracciones molares m y n en el copolímero se determinan mediante análisis por RMN de ^1H . Debido al error experimental del método, pueden existir desviaciones de hasta un 5% en el valor de estas fracciones molares.

La determinación de la temperatura de transición vítrea (T_g) se llevó a cabo mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (Differential Scanning Calorimetry, DSC) en un equipo Perkin Elmer DSC 7. Para ello se introdujo una muestra de 15 mg de polímero en una cápsula de aluminio, y tras su sellado por presión, se analizó la T_g con un flujo de nitrógeno de 50 mL/min y a una velocidad de calentamiento constante de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. El calibrado de temperaturas del aparato se realizó empleando Indio y Zinc como patrones. La medida de la transición vítrea se realizó a partir de la curva obtenida en el segundo calentamiento, tomando como T_g la temperatura del punto medio del intervalo limitado por las tangentes antes y después de los cambios de la capacidad calorífica con la temperatura ($1/2 \Delta C_p$).

Ejemplo 1: Síntesis de un copolímero de THEMA y acrilato de butilo (AB) de acuerdo con la fórmula I correspondiente a una composición en peso en la alimentación de 70/30 THEMA/AB

Preparación

- 5 La síntesis de este copolímero se llevó a cabo por polimerización radical en dioxano purificado a partir del monómero THEMA (obtenido según se describe en WO 01/17578) y acrilato de butilo (AB) en su forma comercial (Aldrich), utilizando 2,2-azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador.
El dioxano (Panreac) fue purificado por destilación bajo corriente de nitrógeno sobre hidróxido potásico.
- 10 El 2,2-azobisisobutironitrilo (AIBN) (Fluka) se purificó por recristalización en metanol, punto de fusión = $104 \pm 1^\circ \text{C}$. El resto de reactivos y disolventes se utilizaron en su forma comercial.

Procedimiento experimental:

- 15 Se disuelven en un frasco de pyrex 0.7 g de THEMA y 0.3 g de AB en 4.53 mL de dioxano, siendo por tanto la concentración total de monómeros en la disolución de 0.95 M. A continuación se añaden 11.14 mg de AIBN empleado como iniciador (1.5×10^{-2} M). Una vez preparada esta disolución se le hace pasar corriente de nitrógeno durante treinta minutos.
- 20 El frasco cerrado se introduce en una estufa a 60°C durante 64 h. Al cabo de este tiempo se aísla el polímero por precipitación en exceso de etanol y en baño de hielo. Para precipitar aprox 1 g de polímero se utilizan 800 mL de etanol, sobre el que se añade la disolución de polímero gota a gota. Una vez precipitado, se mantiene el polímero en agitación 3 horas y se filtra, y a continuación se lava con 500 mL de etanol limpio. A continuación se filtra y se seca a vacío hasta peso constante. El rendimiento de la reacción es de alrededor de un 80%.

Caracterización

- Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C así como de FT-IR de este polímero se muestran en las Figuras 1 a 3, respectivamente.
- 30 A partir del espectro de RMN de ^1H se calcularon las fracciones molares de ambos monómeros en el polímero, obteniéndose valores de $m = 0.44 \pm 0.02$ (THEMA) y $n = 0.56 \pm 0.02$ (AB).
- El valor de T_g obtenido para el polímero de este ejemplo fue de $21 \pm 2^\circ \text{C}$ (valor promedio de tres muestras analizadas independientemente).

Ejemplo 2: Preparación de un recubrimiento con un polímero de fórmula I y determinación del crack-bridging y adhesión a un stent metálico

- 40 Se prepara una disolución del polímero obtenido en el ejemplo 1 utilizando dioxano como disolvente y una concentración del 4% en peso. Se aplica la disolución de polímero preparada sobre un stent metálico de 14 mm de longitud, mediante pulverización, hasta conseguir un recubrimiento global de aproximadamente 300 microgramos.

- El stent recubierto obtenido se monta sobre un balón de liberación de 15 mm de longitud y 3.5 mm de diámetro, se envasa y se esteriliza con óxido de etileno.

- 45 Una vez esterilizado, se infla el balón a una presión de 8 atmósferas para conseguir el diámetro nominal de 3.5 mm. Posteriormente se desinfla el balón y se retira el stent expandido.

- 50 Se observa a continuación el stent recubierto expandido con la ayuda de microscopio óptico. Se comprobó que el comportamiento del polímero del ejemplo 1 frente a la adhesión y *crack-bridging* es excelente, ya que el recubrimiento permaneció adherido al stent y no mostró ningún punto de deslaminación ni fractura.

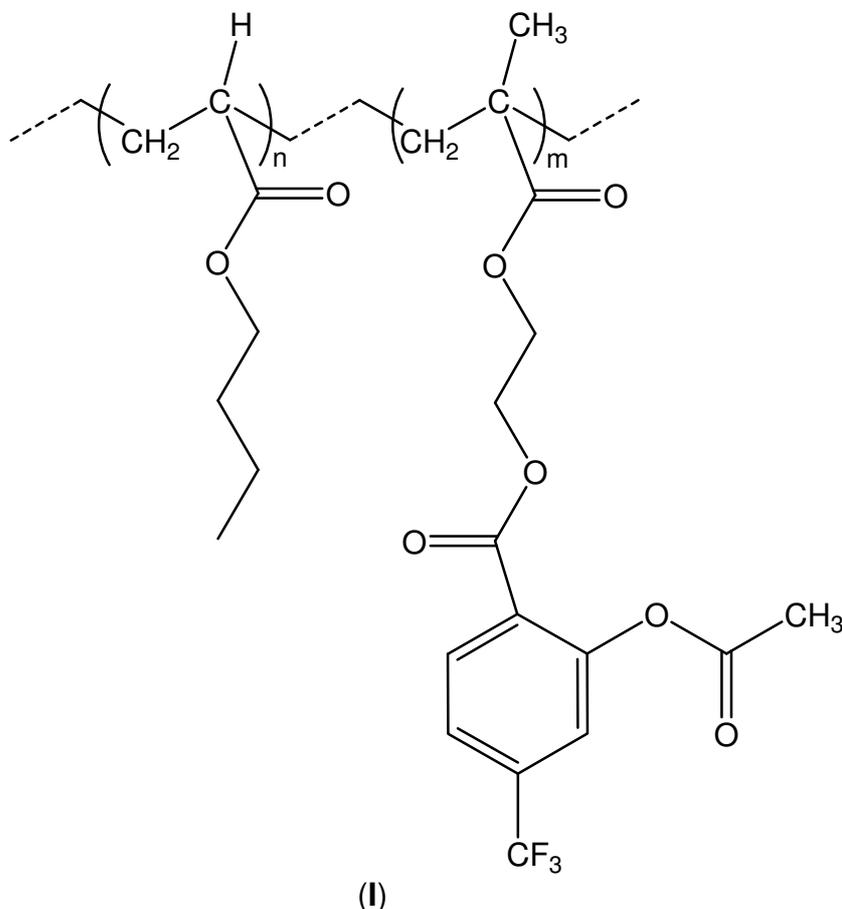
- Se obtuvieron los mismos buenos resultados con stents recubiertos siguiendo el procedimiento descrito arriba utilizando una solución del polímero del ejemplo 1 y simvastatina en dioxano.

- 55 El mismo experimento llevado a cabo con stents recubiertos con los copolímeros poli(THEMA-co-DMA) descritos en WO 01/17578 muestra una baja adhesión del polímero al stent y un mal comportamiento frente a *crack-bridging*, obteniéndose muchas zonas de deslaminación y fractura del recubrimiento polimérico, lo que hace que dichos polímeros no sean adecuados como recubrimiento de stents.

60

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto polimérico de fórmula I



5

donde:

m y n indican las fracciones molares de los monómeros en el polímero de forma que $m+n$ siempre es 1 y donde m representa un valor de entre aproximadamente 0.40 y aproximadamente 0.52 y n representa un valor de entre aproximadamente 0.60 y aproximadamente 0.48;

10 y donde la distribución de las unidades de los monómeros en el polímero es al azar.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde m representa un valor entre 0.40 y 0.52 y n representa un valor entre 0.60 y 0.48, siendo $m + n$ igual a 1.

15 3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde m representa un valor entre aproximadamente 0.42 y aproximadamente 0.46 y n representa un valor entre aproximadamente 0.58 y aproximadamente 0.54, siendo $m + n$ igual a 1.

20 4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde m representa un valor entre 0.42 y 0.46 y n representa un valor entre 0.58 y 0.54, siendo $m + n$ igual a 1.

25 5.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto polimérico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende la polimerización en solución de THEMA y acrilato de butilo, usando un 65-75% en peso de THEMA y un 35-25% en peso de acrilato de butilo en la alimentación, en un disolvente adecuado y en presencia de un iniciador de la polimerización, en ausencia de oxígeno.

30 6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el disolvente es dioxano, el iniciador es 2,2-azobisisobutironitrilo (AIBN), y la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 50 y 70 °C y durante un tiempo de reacción de 24 a 64 h.

7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en donde la concentración total de los monómeros en la disolución está en el rango de 0.90-1 M, la concentración de AIBN en la disolución es de aproximadamente 1.5×10^{-2} M y la temperatura de reacción es de alrededor de 60 °C .

35 8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en donde se parte de un 69-71% en peso de THEMA y un 31-

29% en peso de acrilato de butilo en la alimentación.

9.- Uso de un compuesto polimérico de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como recubrimiento de materiales no biológicos.

5

10.- Uso según la reivindicación 9 en donde el material no biológico es un stent.

11.- Un dispositivo médico o artículo que comprende una superficie de un material no biológico que tiene un recubrimiento que comprende un polímero de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10

12.- Un artículo o dispositivo médico según la reivindicación 11 en donde el dispositivo es un stent.

13.- Un stent de acuerdo con la reivindicación 12, donde el recubrimiento comprende adicionalmente uno o más fármacos físicamente incorporados o embebidos en el polímero de fórmula I.

15

14.- Un stent de acuerdo con la reivindicación 13 donde el fármaco se selecciona de entre rapamicina, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, pimecrolimus, ciclosporina A, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, ácido micofenólico, azatioprina, 6-mercaptopurina, leflunomida, metotrexato, vincristina, vinblastina, paclitaxel, docetaxel, actinomicina D, batimastat, dexametasona, betametasona, metilprednisolona, imatinib, AG-1295 (6,7-dimetil-2-fenilquinoxalina), CGP-53716 (N-[4-metil-3-{4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino}fenil]benzamida) y angioeptina, o bien cualquier combinación de los mismos.

20

Figura 1

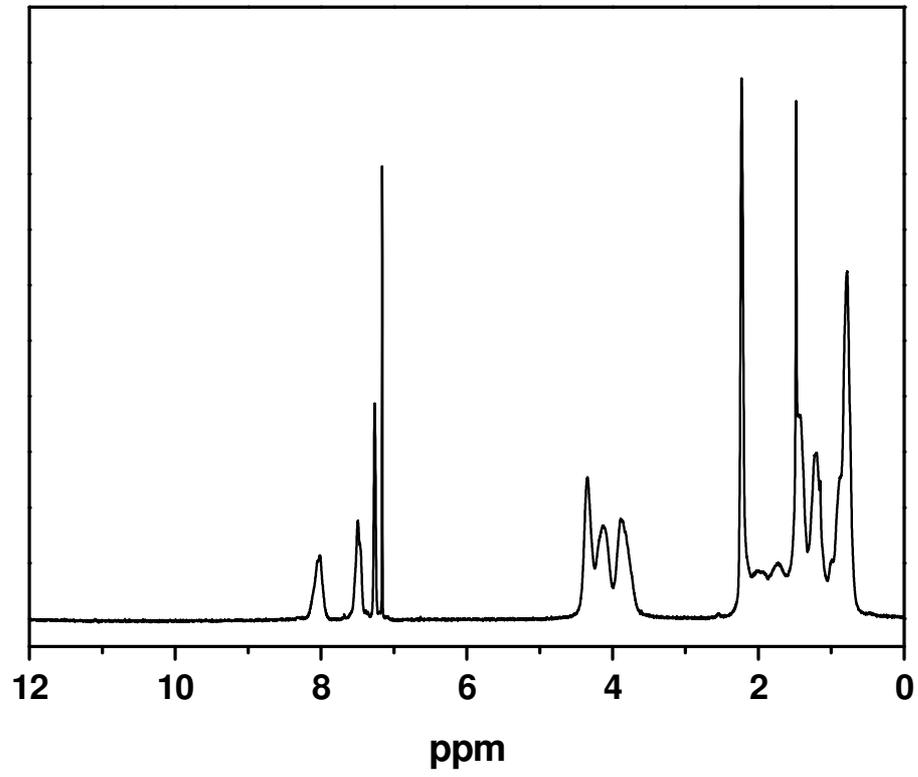


Figura 2

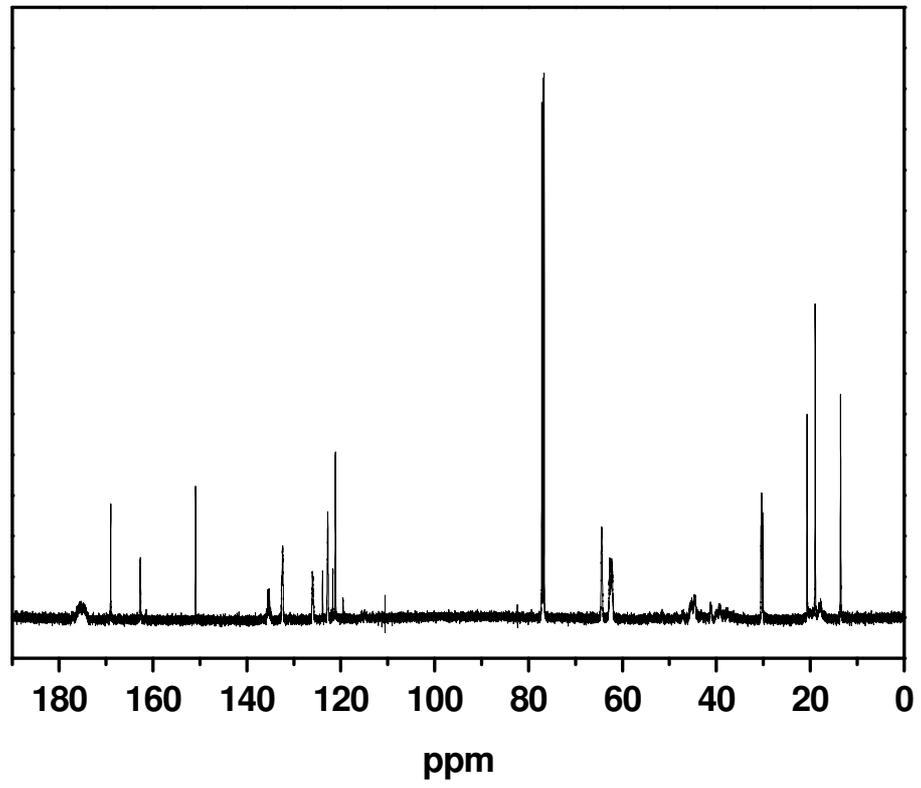


Figura 3

