



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 374 386**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)	A61L 31/16 (2006.01)
C08F 14/18 (2006.01)	C08F 14/20 (2006.01)
C08F 14/22 (2006.01)	C08F 14/24 (2006.01)
C08F 14/26 (2006.01)	C08F 14/28 (2006.01)
C08L 27/12 (2006.01)	C08L 27/14 (2006.01)
C08L 27/16 (2006.01)	C08L 27/18 (2006.01)
C08L 27/20 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05854655 .7**

96 Fecha de presentación : **16.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1833526**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54

Título: **Polímeros de monómeros fluorados y monómeros de hidrocarburo.**

30

Prioridad: **22.12.2004 US 21775**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2012

73

Titular/es:
ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS Inc.
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, California 95054, US

72

Inventor/es: **Pacetti, Stephen D.**

74

Agente: **Rizzo, Sergio**

ES 2 374 386 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 de monómeros fluorados y monómeros de hidrocarburo.

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

La presente invención hace referencia en general a un material polimérico que resulta útil para recubrir un dispositivo implantable, como una endoprótesis vascular.

Descripción de los antecedentes

A pesar de que las endoprótesis vasculares funcionan bien de forma mecánica, los problemas crónicos de reestenosis y, en menor grado, de trombosis de la endoprótesis vascular permanecen. La terapia farmacológica en forma de endoprótesis vascular liberadora de fármacos parece un medio viable para tratar de resolver estos problemas de origen biológico. Los recubrimientos poliméricos colocados en la endoprótesis vascular sirven tanto para actuar como reservorio del fármaco, como para controlar la liberación de éste. Uno de los productos revestidos con polímeros que se encuentra comercialmente disponible se trata de una endoprótesis vascular fabricada por Boston Scientific. Por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.869.127, 6.099.563, 6.179.817 y 6.197.051, asignadas a Boston Scientific Corporation, describen varias composiciones para recubrir dispositivos médicos. Estas composiciones proporcionan a las endoprótesis vasculares descritas en dichas patentes una biocompatibilidad mejorada y pueden incluir de forma opcional un agente bioactivo. La patente de Estados Unidos N° 6.231.590, concedida a Scimed Life Systems, Inc., describe una composición para el recubrimiento, la cual incluye un agente bioactivo, un material colagenoso o un recubrimiento de colágeno que contiene o está recubierto de forma opcional con otros agentes bioactivos.

La naturaleza de los polímeros para el recubrimiento desempeña un papel importante a la hora de definir las propiedades de la superficie de un recubrimiento. Por ejemplo, un material de recubrimiento amorfo con una T_g muy baja provoca un comportamiento reológico inaceptable tras la perturbación mecánica, como el plegamiento, la expansión del balón, etc. Por otro lado, un material de recubrimiento altamente cristalino o con una T_g muy alta presenta una rotura frágil en las áreas de alta presión del patrón de la endoprótesis vascular. Además, un material de recubrimiento amorfo con una T_g muy baja puede tener una permeabilidad alta a los fármacos que conduce a una velocidad de liberación de fármacos inaceptablemente alta; mientras que un material de recubrimiento altamente cristalino o con una T_g muy alta puede presentar una permeabilidad de los polímeros muy baja, que implica una velocidad de liberación de fármacos inaceptablemente baja. Éstos se tratan de principios generales que también deben combinarse con las propiedades del fármaco, como la solubilidad del fármaco en el polímero y el tejido.

Algunos de los materiales poliméricos empleados en la actualidad tienen algunas propiedades no deseadas, como la falta de un alargamiento suficiente para su uso en una endoprótesis vascular o la baja permeabilidad a los fármacos. Uno de estos polímeros es el poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF). Por tanto, resulta necesario disponer de nuevos materiales poliméricos adecuados para ser utilizados como materiales de recubrimiento en dispositivos implantables.

La presente invención aborda dichos problemas proporcionando un material polimérico para el recubrimiento de dispositivos implantables. La patente de Estados Unidos N° 6.753.071 revela una membrana que reduce la velocidad a la cual se libera una sustancia terapéutica de un dispositivo médico implantable, como una endoprótesis vascular.

La patente WO 03/022323 revela una endoprótesis vascular para la administración de un agente terapéutico. La endoprótesis vascular incluye un recubrimiento de polímero para reducir la velocidad de liberación del agente terapéutico. El polímero tiene una estructura cristalina donde éste es capaz de mantener considerablemente la estructura reticular cristalina mientras el agente terapéutico se libera de la endoprótesis vascular, de tal manera que el medio acuoso al cual se ve expuesta la endoprótesis vascular tras su implantación no convierte significativamente la estructura reticular cristalina del polímero en una estructura amorfa.

La patente de Estados Unidos 2003/0033004 revela una endoprótesis vascular donde una sustancia biológicamente activa se introduce en el cuerpo principal de la endoprótesis vascular. La sustancia activa se libera gradualmente durante un período prolongado, sin liberarse rápidamente en un espacio de tiempo más breve. La endoprótesis vascular comprende el cuerpo principal de la endoprótesis vascular, así como un recubrimiento de liberación sostenida formado en el cuerpo principal de la endoprótesis vascular; donde el recubrimiento está constituido por una capa de sustancias biológica y fisiológicamente activas formada en el cuerpo principal de la endoprótesis vascular, y una capa de polímeros formada en la capa de sustancias biológica y fisiológicamente activas; y la capa de sustancias biológica y fisiológicamente activas está constituida por, al menos, una sustancia biológica y fisiológicamente activa; la capa de polímeros está constituida por un polímero permeable al vapor o al agua, y una sustancia hinchable en agua dispersada en el polímero y que se expande por la absorción del vapor o el agua; y se forman fracturas en la capa de polímeros cuando la sustancia hinchable en agua se expande por la absorción del vapor o el agua.

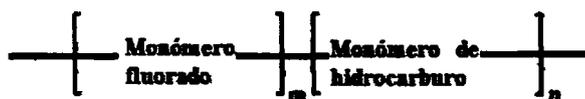
La patente de Estados Unidos N° 6.808.533 revela una cobertura para la endoprótesis vascular que incluye una cobertura interna y una cobertura externa. La cobertura para la endoprótesis vascular se elabora a partir de politetra-

fluoroetileno expandido (ePTFE). Un adhesivo en forma de una dispersión acuosa de PTFE puede aplicarse tanto a la cobertura interna, como a la externa, para facilitar la unión de la cobertura interna a la externa.

Resumen de la invención

En la presente invención se presenta un polímero que contiene monómeros fluorados y monómeros de hidrocarburo, y que resulta útil para recubrir un dispositivo implantable, como una endoprótesis vascular. Los monómeros fluorados pueden proporcionar fuerza al polímero, mientras que los monómeros de hidrocarburo aquí descritos le confieren flexibilidad.

El polímero es un polímero biocompatible que tiene una fórmula general, como se muestra a continuación (Fórmula I):



Fórmula I

- Donde m y n son enteros positivos comprendidos entre 1 y 100.000.

Los monómeros fluorados son monómeros de alquileo fluorados y se seleccionan a partir de -CCLF-CF₂-, -CF₂-C(CF₃)F-, -CHF-C(CF₃)F-, -CF₂-C(CF₃)H-, -CF₂-CRF-, -CHF-CRF-, -CH₂-CRF-, -CF₂-CRH-, y -CFH-CRH-. R representa Cl, Br, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, grupos alquílicos de cadena corta, fenilo, fenilo sustituido, alquilo cíclico, heterocíclico, heteroarilo, grupos alquílicos fluorados de cadena corta, fenilo fluorado, alquilo cíclico fluorado, heterocíclico fluorado, o mezclas de los mismos. Algunos monómeros de alquileo fluorados preferentes incluyen clorotrifluoroetileno, pentafluoropropileno y hexafluoropropileno.

Los monómeros de hidrocarburo se seleccionan a partir de CHR=CH₂ y CR₂=CH₂, donde R puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, grupos alquílicos de cadena corta, fenilo, fenilo sustituido, alquilo cíclico, heterocíclico, heteroarilo, o mezclas de los mismos. Los monómeros vinílicos de hidrocarburo representativos incluyen isobutileno, estireno, metil estireno y estireno sustituido con alquilo. Otros monómeros de hidrocarburo que producirán polímeros biocompatibles incluyen, aunque no de forma excluyente, propileno y butileno.

En el polímero de la Fórmula I, los monómeros fluorados representan del 25,01% de moles al 99,99% de moles, o dentro de un margen más estrecho, del 50,01% de moles a aproximadamente el 94,99% de moles del total de monómeros que forman el polímero; y los monómeros de hidrocarburo representan del 0,01% de moles al 74,99% de moles, o dentro de un margen más estrecho, del 5,01% de moles a aproximadamente el 49,99% de moles del total de monómeros que forman el polímero. Al variar los porcentajes molares de los dos componentes del polímero, se pueden ajustar las propiedades físicas del polímero. El polímero aquí descrito puede tratarse de un copolímero aleatorio o en bloque.

La invención proporciona, además, una mezcla de polímeros biocompatibles que está constituida por el polímero biocompatible de la invención, tal y como se ha descrito anteriormente y, al menos, otro polímero biocompatible.

El polímero o las mezclas de polímeros aquí descritos, opcionalmente con un agente bioactivo, pueden emplearse para formar un dispositivo implantable, como una endoprótesis vascular, o para el recubrimiento o recubrimientos de un dispositivo implantable, como una endoprótesis vascular. Algunos agentes bioactivos preferentes son paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, análogos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (4-amino-TEMPO), tacrolímús, dexametasona, rapamicina, derivados de la rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina, ABT-578, clobetasol, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, y mezclas de los mismos. El dispositivo implantable puede implantarse en un paciente a fin de tratar, prevenir o mejorar una afección como la aterosclerosis, la trombosis, la reestenosis, hemorragias, disecciones o perforaciones vasculares, aneurismas vasculares, placas vulnerables, oclusiones totales crónicas, la claudicación, la proliferación anastomótica para injertos venosos y artificiales, la obstrucción de los conductos biliares, la obstrucción del uréter, la obstrucción del tumor, o combinaciones de las mismas.

Descripción detallada

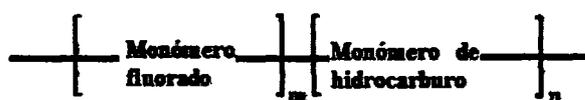
En la presente invención se presenta un polímero que contiene monómeros fluorados y monómeros de hidrocarburo. Los monómeros fluorados pueden proporcionar fuerza al polímero, mientras que los monómeros de hidrocarburo le confieren flexibilidad. El polímero o las mezclas de polímeros aquí descritos, opcionalmente con un agente bioactivo, pueden emplearse para formar un dispositivo implantable, como una endoprótesis vascular, o para el recubrimiento

ES 2 374 386 T3

o recubrimientos de un dispositivo implantable, como una endoprótesis vascular. Algunos agentes bioactivos preferentes son paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, análogos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (4-amino-TEMPO), tacrolímús, dexametasona, rapamicina, derivados de la rapamicina, 40-*O*-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-*O*-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-*O*-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-*O*-tetrazol-rapamicina, ABT-578, clobetasol, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, y mezclas de los mismos. El dispositivo implantable puede implantarse en un paciente a fin de tratar, prevenir o mejorar una afección como la aterosclerosis, la trombosis, la reestenosis, hemorragias, disecciones o perforaciones vasculares, aneurismas vasculares, placas vulnerables, oclusiones totales crónicas, la claudicación, la proliferación anastomótica para injertos venosos y artificiales, la obstrucción de los conductos biliares, la obstrucción del uréter, la obstrucción del tumor, o combinaciones de las mismas.

Polímeros de monómeros fluorados y monómeros hidrofílicos

El polímero es un polímero aleatorio o en bloque que tiene una fórmula general, como se muestra a continuación (Fórmula I):



Fórmula I

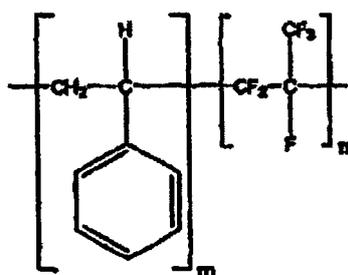
- Donde m y n son enteros positivos comprendidos entre 1 y 100.000.

Los monómeros fluorados son monómeros de alquileo fluorados y se seleccionan a partir de -CClF-CF₂-, -CF₂-C(CF₃)F-, -CHF-C(CF₃)F-, -CF₂-C(CF₃)H-, -CF₂-CRF-, -CHF-CRF-, -CH₂-CRF-, -CF₂-CRH-, y -CFH-CRH-. R representa Cl, Br, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, grupos alquílicos de cadena corta, fenilo, fenilo sustituido, alquilo cíclico, heterocíclico, heteroarilo, grupos alquílicos fluorados de cadena corta, fenilo fluorado, alquilo cíclico fluorado, heterocíclico fluorado, o mezclas de los mismos. Algunos monómeros de alquileo fluorados preferentes incluyen clorotrifluoroetileno, pentafluoropropileno y hexafluoropropileno.

Los monómeros de hidrocarburo se seleccionan a partir de CHR=CH₂ y CR₂=CH₂, donde R puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, grupos alquílicos de cadena corta, fenilo, fenilo sustituido, alquilo cíclico, heterocíclico, heteroarilo, o mezclas de los mismos. Los monómeros vinílicos de hidrocarburo representativos incluyen isobutileno, estireno, metil estireno y estireno sustituido con alquilo. Otros monómeros de hidrocarburo que producirán polímeros biocompatibles incluyen, aunque no de forma excluyente, propileno y butileno.

En el polímero de la Fórmula I, los monómeros fluorados representan del 25,01% de moles al 99,99% de moles, o dentro de un margen más estrecho, del 50,01% de moles a aproximadamente el 94,99% de moles del total de unidades de repetición que forman el polímero; y los monómeros de hidrocarburo representan del 0,01% de moles al 74,99% de moles, o dentro de un margen más estrecho, del 5,01% de moles a aproximadamente el 49,99% de moles del total de unidades de repetición que forman el polímero. Al variar los porcentajes molares de los dos componentes del polímero, se pueden ajustar las propiedades físicas del polímero. El polímero aquí descrito puede tratarse de un copolímero aleatorio o en bloque.

En una realización, el polímero de la fórmula I tiene la estructura de la fórmula III:



Fórmula III

El polímero aquí descrito puede sintetizarse según los métodos conocidos en el campo (véase, por ejemplo, D. Braun *et al.*, *Polymer Synthesis: Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments*. 3ª Ed., Springer, 2001; Hans R. Kricheldorf, *Handbook of Polymer Synthesis*, Marcel Dekker Inc., 1992). Por ejemplo, un método que puede utilizarse para formar el polímero es el método de radicales libres (véase, por ejemplo, D. Braun *et al.*, *Polymer Synthesis: Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments*. 3ª Ed., Springer, 2001; Hans R. Kricheldorf, *Handbook of Polymer Synthesis*, Marcel Dekker Inc., 1992). La polimerización en solvente también puede emplearse para sintetizar el polímero aquí descrito.

La copolimerización previene la separación de fases a gran escala. Para los sistemas en los que las relaciones de reactividad difieren considerablemente, una polimerización aleatoria resultará cada vez más en una estructura en bloque. De otro modo, las polimerizaciones que proceden de manera gradual a través de la formación de prepolímeros pueden usarse para conseguir estructuras en bloque (véase, por ejemplo, J. Kopecek *et al.*, *Prog. Polym. Sci.*, 9:34, 1983).

Mezclas de polímeros

En otra realización, el polímero de la fórmula I o III puede mezclarse con otro polímero biocompatible a fin de formar un material de recubrimiento para un dispositivo implantable. El polímero biocompatible puede ser biodegradable o no. Entre los ejemplos representativos de estos polímeros biocompatibles se incluyen, aunque no de forma excluyente, poli(éster amida), poliésteres, polihidroxialcanoatos (PHA), poli(3-hidroxialcanoatos), tales como poli(3-hidroxipropanoato), poli(3-hidroxibutirato), poli(3-hidroxivalerato), poli(3-hidroxihexanoato), poli(3-hidroxihexanoato) y poli(3-hidroxiheptanoato), poli(3-hidroxiheptanoato), poli(4-hidroxialcanoatos), tales como poli(4-hidroxibutirato), poli(4-hidroxivalerato), poli(4-hidroxihexanoato), poli(4-hidroxihexanoato), poli(4-hidroxioctanoato) y copolímeros entre los que se incluyen cualquiera de los monómeros 3-hidroxialcanoatos o 4-hidroxialcanoatos aquí descritos, o mezclas de los mismos, poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), ácido poliglicólico, poli(D,L-lactida-*co*-glicolida), poli(L-lactida-*co*-glicolida), policaprolactona, poli(lactida-*co*-caprolactona), poli(glicolida-*co*-caprolactona), poli(dioxanona), poli(ortoésteres), poli(anhídridos), poli(carbonatos de tirosina) y derivados de los mismos, poli(éster de tirosina) y derivados, poli(iminocarbonatos), poli(ácido glicólico-*co*-carbonato de trimetileno), polifosfoéster, uretano de polifosfoéster, poli(aminoácidos), policianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), poliuretanos, polifosfacenos, siliconas, poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(metacrilato de *n*-propilo), poli(metacrilato de *n*-butilo), polímeros y copolímeros metacrílicos, polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo, poli(fluoruro de vinilideno), poli(fluoruro de vinilideno-*co*-hexafluoropropileno), éteres polivinílicos, tales como éter de metilo polivinílico, haluros de polivinilideno, tales como, cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, cetonas polivinílicas, aromáticas de polivinilo, tales como, poliestireno, ésteres polivinílicos, tales como, acetato polivinílico, copolímeros de monómeros vinílicos entre sí y olefinas, como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, y copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamidas, tales como Nilón 66 y policaprolactama, resinas alquídicas, policarbonatos, polioximetilenos, poliimididas, poliéteres, poli(sebacato de glicerilo), poli(fumarato de propileno), resinas epoxi, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, carboximetilcelulosa, poliéteres, tales como poli(etilenglicol) (PEG), copoli(éter-ésteres), como copoli(óxido de etileno-*co*-ácido láctico) (PEO/PLA), óxidos de polialquileno, tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), oxalatos de polialquileno, fosforilcolina, colina, poli(aspirina), polímeros y copolímeros de monómeros portadores de hidroxilo, tales como metacrilato de hidroxietilo (HEMA), metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de PEG (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacriloiloxietilfosforilcolina (MPC) y *n*-vinilpirrolidona (VP), monómeros portadores de ácido carboxílico, tales como ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcóximetacrilato, alcóxiacrilato y 3-trimetilsililpropil metacrilato (TMSPPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-*co*-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensoactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-*co*-polietilenglicol), poli(tetraetilenglicol), poli(vinilpirrolidona) hidroxil-funcional, biomoléculas, tales como colágeno, chitosán, alginato, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrano, dextrina, fragmentos y derivados de ácido hialurónico, heparina, fragmentos y derivados de heparina, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, polisacárido, elastina, chitosán, alginato, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones el polímero puede no incluir cualquiera de los polímeros mencionados anteriormente.

Tal y como se emplean en la presente patente, los términos poli(D,L-lactida) (PDLL), poli(L-lactida) (PLL), poli(D,L-lactida-*co*-glicolida) (PDLLG) y poli(L-lactida-*co*-glicolida) (PLLG) se utilizan de forma intercambiable con los términos poli(D,L-ácido láctico) (PDLLA), poli(L-ácido láctico) (PLLA), poli(D,L-ácido láctico-*co*-ácido glicólico) (PDLLAGA) y poli(L-ácido láctico-*co*-ácido glicólico) (PLLAGA), respectivamente.

Agentes bioactivos

En consonancia con otra realización de la invención, el polímero o mezcla de polímeros aquí descritos pueden formar un recubrimiento que incluya de manera opcional uno o más agentes activos. El agente bioactivo puede ser cualquier agente que sea biológicamente activo como, por ejemplo, un agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico.

Algunos ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos apropiados son compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos, y secuencias de ácido nucleico ADN y ARN

con actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que se unen al ADN complementario para inhibir la transcripción, y ribozimas. Los compuestos con un amplio rango de peso molecular pueden ser encapsulados, por ejemplo, entre 100 y 500.000 gramos o más por mol. Algunos ejemplos de materiales adecuados son proteínas, tales como anticuerpos, ligandos receptores, y enzimas, péptidos, tales como péptidos de adhesión, sacáridos y polisacáridos, fármacos orgánicos e inorgánicos sintéticos, y ácidos nucleicos. Algunos ejemplos de materiales que pueden ser encapsulados son enzimas, factores de coagulación de la sangre, inhibidores o agentes disolventes de coágulos, tales como estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno, antígenos para inmunización, hormonas y factores de crecimiento, polisacáridos, tales como heparina, oligonucleótidos, tales como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para su uso en terapia génica. El polímero puede emplearse asimismo para encapsular células y tejidos. Los agentes de diagnóstico representativos son agentes detectables por rayos X, fluorescencia, tomografía por resonancia magnética, radioactividad, ultrasonido, tomografía computarizada (CT) y tomografía por emisión de positrones (PET). Los agentes de diagnóstico por ultrasonido constituyen normalmente un gas como aire, oxígeno o perfluorocarbonos.

En el caso de liberación controlada, se puede incorporar un amplio rango de diferentes agentes bioactivos en un dispositivo de liberación controlada. Éstos incluyen macromoléculas hidrofóbicas, hidrofílicas y de alto peso molecular, tales como proteínas. El compuesto bioactivo puede incorporarse en recubrimientos poliméricos en un porcentaje de carga de entre 0,01% y 70% en peso, más preferentemente entre 5% y 50% en peso.

En una realización, el agente bioactivo puede emplearse para inhibir la actividad de las células musculares lisas vasculares. Más específicamente, el agente bioactivo puede estar dirigido a inhibir la migración y/o proliferación anormal o inapropiada de las células musculares lisas para la inhibición de la reestenosis. El agente bioactivo puede incluir asimismo cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, el agente bioactivo puede servir para mejorar la curación de las heridas en una zona vascular o para optimizar las propiedades estructurales y elásticas de la zona vascular. Algunos ejemplos de agente activos son las sustancias antiproliferativas, tales como actinomicina D, o derivados y análogos de la misma (elaborada por Sigma-Aldrich 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, Wisconsin 53233, o COSMEGEN facilitado por Merck). Algunos sinónimos de actinomicina D son dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁, y actinomicina C₁. El agente bioactivo se puede encontrar igualmente bajo el género de sustancias antineoplásicas, antiinflamatorias, antiagregantes, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Algunos ejemplos de dichos antineoplásicos y/o antimitóticos son paclitaxel (p. ej., TAXOL[®] por Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Connecticut), docetaxel (p. ej., Taxotere[®], de Aventis S.A., Fráncfort, Alemania), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina (p. ej., Adriamycin[®] de Pharmacia & Upjohn, Peapack, Nueva Jersey), y mitomicina (p. ej., Mutamycin[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Connecticut). Algunos ejemplos de dichos antiagregantes, anticoagulantes, anifibrinas y antitrombinas son heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatrobán, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista receptor de la glucoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante, e inhibidores de trombina, tales como Angiomax[®] (Biogen, Inc., Cambridge, Massachusetts). Algunos ejemplos de dichos agentes citostáticos o antiproliferativos son angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tales como captopril (p. ej., Capoten[®] y Capozide[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Connecticut), cilazapril o lisinopril (p. ej., Prinivil[®] y Prinzide[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey), bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., nifedipina), colchicina, proteínas, péptidos, antagonistas del factor de crecimiento fibroblástico (FCF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de la histamina, lovastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fármaco que reduce el nivel de colesterol, cuya marca es Mevacor[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey), anticuerpos monoclonales (como aquellos específicos para los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés)), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF), y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es el pemirolast potásico. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden resultar agentes adecuados incluyen interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, agentes antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antivirales, fármacos anticancerígenos, agentes anticoagulantes, depuradores de radicales libres, estradiol, antibióticos, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, análogos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-óxido (4-amino-TEMPO), tacrolímús, dexametasona, rapamicina, derivados de la rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina, ABT-578, clobetasol, agentes citostáticos, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Las sustancias anteriores se han enumerado a título de ejemplo y no deben entenderse de manera restrictiva. Otros agentes activos que se hallen disponibles actualmente o que se desarrollen en el futuro son de igual aplicación.

La dosis o concentración del agente bioactivo que se requiere para producir un efecto terapéutico favorable debería ser inferior al nivel en el que el agente bioactivo produce efectos tóxicos, y superior al nivel en el que no se obtienen resultados terapéuticos. La dosis o concentración del agente bioactivo que se requiere para inhibir la actividad celular deseada de la zona vascular puede depender de factores tales como las circunstancias particulares del paciente, la naturaleza del traumatismo, la naturaleza de la terapia deseada, el tiempo durante el cual el ingrediente administrado reside en la zona vascular; y si se emplean otros agente activos, puede depender de la naturaleza y tipo de la sustancia o

combinación de sustancias. Las dosis terapéuticas efectivas pueden determinarse empíricamente, por ejemplo, inyectándose en los vasos a partir de modelos animales adecuados y usando métodos inmunohistoquímicos, fluorescentes o de microscopía electrónica para detectar el agente y sus efectos, o llevando a cabo estudios *in vitro* adecuados. Los procedimientos de análisis farmacológicos estándar empleados para determinar las dosis se consideran una técnica habitual en el campo.

Ejemplos de dispositivo implantable

Tal y como aquí se ha empleado, un dispositivo implantable es cualquier soporte médico adecuado que pueda implantarse en un paciente humano o animal. Algunos ejemplos de tales dispositivos implantables son endoprótesis vasculares autoexpandibles, endoprótesis vasculares expandibles por balón, endoprótesis vasculares recubiertas, injertos (p. ej., injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, dispositivo de cierre del foramen oval permeable, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, electrodos del marcapasos, y cables endocárdicos (p. ej., FINELINE y EN-DOTAK, facilitados por Guidant Corporation, Santa Clara, California). La estructura subyacente del dispositivo puede ser casi de cualquier diseño. El dispositivo puede estar hecho de un material metálico o una aleación como son, entre otras, la aleación cromo-cobalto (ELGILOY), el acero inoxidable (316L), el acero inoxidable con alto contenido de nitrógeno, p. ej. BIODUR 108, la aleación de cromo-cobalto L-605, "MP35N," "MP20N", ELASTINITE (Nitinol), tantalio, la aleación de níquel-titanio, la aleación de platino-iridio, oro, magnesio, o combinaciones de los mismos. "MP35N" y "MP20N" son las marcas para las aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno facilitadas por Standard Press Steel Co., Jenkintown, Pensilvania. La aleación "MP35N" está constituida por un 35% de cobalto, 35% de níquel, 20% de cromo y 10% de molibdeno. La aleación "MP20N" está constituida por un 50% de cobalto, 20% de níquel, 20% de cromo y 10% de molibdeno. Los dispositivos elaborados a partir de polímeros bioabsorbibles o bioestables podrían también emplearse con las realizaciones de la presente invención.

Método de uso

En consonancia con las realizaciones de la invención, un recubrimiento de las distintas realizaciones descritas puede formarse en un dispositivo implantable o prótesis como, por ejemplo, una endoprótesis vascular. Para los recubrimientos que incluyen uno o más agentes activos, el agente se conserva en el dispositivo médico, como una endoprótesis vascular, durante la administración y expansión del dispositivo, y se libera a un ritmo deseado, y durante un período de tiempo predeterminado en la zona de implantación. Preferentemente, el dispositivo médico es una endoprótesis vascular. Una endoprótesis vascular con el recubrimiento descrito anteriormente resulta útil para una gran variedad de procedimientos médicos entre los que se incluye, a título de ejemplo, el tratamiento de las obstrucciones causadas por tumores en los conductos biliares, el esófago, la tráquea/bronquios y otros conductos biológicos. Una endoprótesis vascular con el recubrimiento descrito anteriormente resulta útil, en especial, para el tratamiento de las zonas obstruidas de los vasos sanguíneos causados por la migración y proliferación anormal o inapropiada de las células musculares lisas, la aterosclerosis, la trombosis y la reestenosis. Las endoprótesis vasculares pueden colocarse en una amplia variedad de vasos sanguíneos, tanto arterias como venas. Algunos ejemplos representativos de dichas zonas son las arterias ilíacas, renales, carótidas y coronarias.

Para la implantación de una endoprótesis vascular se realiza, en primer lugar, un angiograma a fin de determinar la ubicación apropiada de la endoprótesis vascular que forma parte de la terapia. Normalmente un angiograma se lleva a cabo inyectando un agente de contraste radiopaco a través del catéter insertado en una arteria o vena, mientras se toma una radiografía. Seguidamente, se conduce un alambre guía a través de la lesión o la zona propuesta para el tratamiento. Sobre el alambre guía se pasa un catéter portador, permitiendo que una endoprótesis vascular que esté plegada se inserte en el conducto. El catéter portador se inserta bien por vía percutánea, o bien mediante cirugía, en la arteria femoral, la arteria braquial, la vena femoral o la vena braquial, y se conduce hacia el vaso sanguíneo adecuado dirigiendo el catéter a través del sistema vascular bajo control fluoroscópico. A continuación, resulta posible que una endoprótesis vascular con el recubrimiento descrito anteriormente se expanda en la zona de tratamiento deseada. Puede utilizarse asimismo un angiograma posterior a la inserción para confirmarla ubicación apropiada.

Ejemplos

La presente invención queda ilustrada mediante los ejemplos de referencia que se presentan a continuación. Ninguno de los parámetros ni de los datos se deben interpretar de manera que limiten en exceso el ámbito de las realizaciones de la invención.

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de copolímero en bloque de fluoruro de vinilideno-isobutileno

Los fluoropolímeros se sintetizan normalmente mediante la polimerización por radicales libres, usando técnicas de suspensión o emulsión, mientras que el poliisobutileno se produce normalmente a través de métodos de polimerización catiónica (véase G. Odian, *Principles of Polymerization*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991). No obstante, los fluoropolímeros pueden sintetizarse asimismo mediante la polimerización radical por transferencia de átomos (ATRP, por sus siglas en inglés) usando iniciadores funcionales de yodo o bromo. Estas polimerizaciones resultan en PVDF con grupos de yodo o bromo terminales. Dichos grupos terminales pueden emplearse directamente, o funcionalizarse, para servir como iniciadores carbocatiónicos para isobutileno. Un polímero en bloque puede elabo-

ES 2 374 386 T3

rarse sintetizando, en primer lugar, un poli(fluoruro de vinilideno) terminado en bromo a través de las técnicas ATRP (véase Z. Zhang *et al.*, "Synthesis of fluorine-containing block copolymers via ATRP 1. Synthesis and characterization of PSt-PVDF-PSt triblock copolymers", *Polymer* (40) (1999) 1341-1345). El PVDF terminado en bromo que resulta puede emplearse seguidamente como un iniciador en una polimerización catiónica catalizada por un ácido de Lewis, como tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio o tricloruro de aluminio (véase J. P. Kennedy *et al.*, *Design Polymers by carbocationic Macromolecular Engineering*, Hanser, Nueva York y Munich, 1992). Una relación de peso útil entre fluoruro de vinilideno e isobutileno es 75/25.

Ejemplo de referencia 2

Síntesis de poli(fluoruro de vinilideno-co-estireno)

Ambos monómeros son responsables de la polimerización por radicales libres. Esta polimerización puede realizarse mediante técnicas de polimerización en suspensión o emulsión. Algunos iniciadores útiles son los peróxidos, peróxidos orgánicos solubles, los compuestos de persulfato y los compuestos azoicos. Los sistemas redox, tales como los compuestos que contienen iones ferrosos, sulfitos o bisulfitos, pueden emplearse para producir las velocidades de iniciación deseadas a bajas temperaturas. Una vía útil es la polimerización en suspensión en un autoclave. Una dispersión del copolímero de fluoruro de vinilideno y estireno puede prepararse con una composición de 90% de fluoruro de vinilideno y 10% de estireno en peso. Se añaden 5 galones de agua desionizada a un autoclave revestido de vidrio de 10 galones, y se carga con 2,2 kg de fluoruro de vinilideno (VDF) y 0,24 kg de estireno. Tras la inyección de nitrógeno para eliminar todo el oxígeno, y con un movimiento rápido, se añade una solución de 20 gm de una solución al 70% de hidroperóxido de butilo terciario (TBHP) que se diluye en 100 ml con agua desionizada. Seguidamente, se añade una solución de 15 gm de metabisulfito de sodio (MBS), y 2,2 gm de sulfato ferroso heptahidratado, disuelto en 100 ml de agua desionizada. El autoclave se mantiene a 15-20°C. Tras la adición de los catalizadores iniciales, se carga en el autoclave un catalizador octoato de amonio perfluorado (20% de sólidos activos). La polimerización continúa con la adición lenta de dos soluciones separadas que están constituidas por 100 gm de TBHP diluido en 700 ml con agua desionizada y 80 gm de MBS diluido en 750 ml con agua desionizada. Estos iniciadores se añaden a una velocidad de 1,8 ml/min. Tras el consumo de la carga inicial de VDF y estireno, se añaden 18 kg de VDF y 2 kg de estireno durante un período de 5 horas. El autoclave se ventila, produciendo una dispersión del polímero en agua que queda aislada mediante cribado y aclarada.

Ejemplo de referencia 3

Recubrimiento de una endoprótesis vascular con una composición del ejemplo 2

Una composición puede prepararse mezclando los siguientes componentes:

- (a) Alrededor del 2,0% (en peso) de poli(metacrilato de butilo) (PBMA), y
- (b) Una mezcla equilibrada al 50/50 (en peso) de acetona y ciclohexanona. La composición puede aplicarse a la superficie de la pequeña endoprótesis vascular VISION™ de apenas 12 mm (Guidant Corp.). El recubrimiento puede pulverizarse y secarse para formar una capa base. El pulverizador puede tener una boquilla redonda de 0,014 mantenido a temperatura ambiente con una presión de alimentación de 2,5 psi (0,17 atm) y una presión de atomización de aproximadamente 15 psi (1,02 atm). Pueden asignarse alrededor de 20 µg del recubrimiento por cada aplicación de spray. Es posible aplicar aproximadamente 80 µg de recubrimiento húmedo, y la endoprótesis vascular puede secarse en unos 10 segundos en una corriente de aire de cerca de 50°C entre las aplicaciones de spray. Las endoprótesis vasculares pueden someterse a un proceso de cocción de aproximadamente 80°C durante cerca de una hora, produciendo una capa del reservorio de fármacos compuesta de alrededor de 60 µg de PBMA.

Una segunda composición puede prepararse mezclando los siguientes componentes:

- (a) Alrededor del 2,0% (en peso) del polímero del ejemplo 2;
- (b) Alrededor del 1,0% (en peso) de everolimus;
- (c) Una mezcla equilibrada al 50/50 (en peso) de acetona y dimetilformamida.

La segunda composición puede aplicarse en la capa base seca para formar una capa del reservorio de fármacos usando la misma técnica de pulverización y el mismo equipo empleado para aplicar el reservorio. Es posible aplicar aproximadamente 200 µg de recubrimiento húmedo seguido de un proceso de secado y de cocción a alrededor de 50°C durante cerca de 2 horas, produciendo una capa del reservorio de fármacos seca con un contenido de sólidos de alrededor de 180 µg y con alrededor de 60 µg de everolimus.

Referencias citadas en la descripción

La lista de referencias citadas por el solicitante se incluye únicamente para la comodidad del lector, no formando parte del documento de la patente europea. A pesar del sumo cuidado durante la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones, declinando la OEP toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

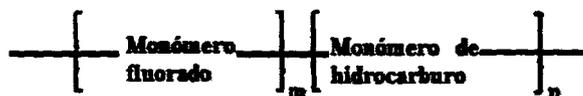
- US 5869127 A [0002]
- US 6753071 B [0005]
- US 6099563 A [0002]
- WO 03022323 A [0006]
- US 6179817 A [0002]
- US 20030033004 A [0007]
- US 6197051 A [0002]
- US 6808533 B [0008]
- US 6231590 B [0002]

Referencias bibliográficas citadas en la descripción que no se corresponden con patentes

- D. Braun *et al.* *Polymer Synthesis: Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments.* Springer, 2001 [0022]
- Hans R. Kricheldorf. *Handbook of Polymer Synthesis.* Marcel Dekker Inc, 1992 [0022]
- J. Kopecek *et al.* *Prog. Polym. Sci.*, 1983, vol. 9, 34 [0023]
- G. Odian. *Principles of Polymerization.* John Wiley & Sons, 1991 [0036]
- Z. Zhang *et al.* "Synthesis of fluorine-containing block copolymers via ATRP 1. Synthesis and characterization of PSt-PVDF-PSt triblock copolymers". *Polymer*, 1999, 1341-1345 [0036]
- *Design Polymers by carbocationic Macromolecular Engineering* by J.P. Kennedy *et al.* *Design Polymers by carbocationic Macromolecular Engineering.* Hanser, 1992 [0036]

REIVINDICACIONES

5 1. Un polímero biocompatible que está constituido por monómeros fluorados y monómeros de hidrocarburo, teniendo el polímero la estructura de la Fórmula I:



Fórmula I

- 15
- Donde m y n son enteros positivos comprendidos entre 1 y 100.000;
 - Donde los monómeros fluorados son monómeros de alquileno fluorados; y
 - Donde los monómeros de hidrocarburo se seleccionan a partir de $\text{CHR}=\text{CH}_2$ y $\text{CR}_2=\text{CH}_2$. donde R puede ser metilo, etilo, n-propilo, Isopropilo, grupos alquílicos de cadena corta, fenilo, fenilo sustituido, alquilo cíclico, heterocíclico, heteroarilo, o mezclas de los mismos;
 - Donde los monómeros fluorados representan del 25,01% de moles al 99,99% de moles del total de unidades de repetición que forman el polímero;
 - Donde los monómeros de hidrocarburo representan del 0,01% de moles al 74,99% de moles del total de unidades de repetición que forman el polímero; y
 - Donde los monómeros fluorados se seleccionan a partir de $-\text{CClF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{CF}_3)\text{F}-$, $-\text{CHF}-\text{C}(\text{CF}_3)\text{F}-$, $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{CF}_3)\text{H}-$, $-\text{CF}_2-\text{CRF}-$, $-\text{CHF}-\text{CRF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CRF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CRH}-$, y $-\text{CFH}-\text{CRH}-$, donde R representa Cl, Br, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, grupos alquílicos de cadena corta, fenilo, fenilo sustituido, alquilo cíclico, heterocíclico, heteroarilo, grupos alquílicos fluorados de cadena corta, fenilo fluorado, alquilo cíclico fluorado, heterocíclico fluorado, o mezclas de los mismos.

2. Un polímero biocompatible según la reivindicación 1,

- Donde los monómeros fluorados representan del 50,01% de moles al 94,99% de moles del total de unidades de repetición que forman el polímero, y
- Donde los monómeros de hidrocarburo representan del 5,01% de moles al 49,99% de moles del total de unidades de repetición que forman el polímero.

3. Un polímero biocompatible según la reivindicación 1, donde los monómeros fluorados se seleccionan a partir de $-\text{CClF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{CF}_3)\text{F}-$, $-\text{CHF}-\text{C}(\text{CF}_3)\text{F}-$, $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{CF}_3)\text{H}-$, $-\text{CF}_2-\text{CRF}-$, $-\text{CHF}-\text{CRF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CRF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CRH}-$, y $-\text{CFH}-\text{CRH}-$, donde R representa Cl, Br, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, grupos alquílicos de cadena corta, fenilo, fenilo sustituido, alquilo cíclico, heterocíclico, heteroarilo, grupos alquílicos fluorados de cadena corta, fenilo fluorado, alquilo cíclico fluorado, heterocíclico fluorado, o mezclas de los mismos.

4. Un polímero biocompatible según la reivindicación 3,

- Donde R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, grupos alquílicos de cadena corta, fenilo, fenilo sustituido, alquilo cíclico, heterocíclico o heteroarilo.

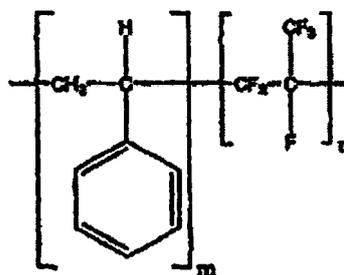
5. Un polímero biocompatible según la reivindicación 3, donde el monómero de hidrocarburo incluye uno o más isobutileno, estireno, metil estireno, estireno sustituido con alquilo, propileno y butileno.

6. Un polímero biocompatible según la reivindicación 3, teniendo el polímero la estructura de la Fórmula III:

5

10

15



Fórmula III

20

- Donde m y n son enteros positivos comprendidos entre 1 y 100.000.

25

7. Una mezcla de polímeros biocompatibles que está constituida por el polímero biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4 y, al menos, otro polímero biocompatible.

30

35

40

45

50

55

60

65

8. La mezcla de polímeros según la reivindicación 7, donde el otro polímero biocompatible se selecciona a partir del grupo constituido por poli(éster amida), poliésteres, polihidroxicanoatos (PHA), poli(3-hidroxicanoatos), tales como poli(3-hidroxiopropanoato), poli(3-hidroxiбутirato), poli(3-hidroxi valerato), poli(3-hidroxi hexanoato), poli(3-hidroxi heptanoato) y poli(3-hidroxi octanoato), poli(4-hidroxicanoatos), tales como poli(4-hidroxi butirato), poli(4-hidroxi valerato), poli(4-hidroxi hexanoato), poli(4-hidroxi heptanoato), poli(4-hidroxi octanoato) y copolímeros entre los que se incluyen cualquiera de los monómeros 3-hidroxicanoatos o 4-hidroxicanoatos aquí descritos, o mezclas de los mismos, poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), ácido poliglicólico, poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(L-lactida-co-glicolida), policaprolactona, poli(lactida-co-caprolactona), poli(glicolida-co-caprolactona), poli(dioxanona), poli(ortoésteres), poli(anhídridos), poli(carbonatos de tirosina) y derivados de los mismos, poli(éster de tirosina) y derivados, poli(iminocarbonatos), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), polifosfoéster, uretano de polifosfoéster poli(aminoácidos), policianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), poliuretanos, polifosfaceos, siliconas, poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina, polímeros y copolímeros metacrílicos, polímeros y copolímeros acrílicos, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(metacrilato de n-propilo), poli(metacrilato de n-butilo), polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo, poli(fluoruro de vinilideno), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno), éteres polivinílicos, tales como éter de metilo polivinílico, haluros de polivinilideno, tales como, cloruro de polivinilideno, poli(acrilonitrilo), cetonas polivinílicas, aromáticos de polivinilo, tales como, poliestireno, ésteres polivinílicos, tales como, acetato polivinílico, copolímeros de monómeros vinílicos, como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, y copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamidas, tales como Nilón 66 y policaprolactama, resinas alquídicas, policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, poli(sebacato de glicerilo), poli(fumarato de propileno), resinas epoxi, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, carboximetilcelulosa, poliéteres, tales como poli(etilenglicol) (PEG), copoli(éter-ésteres), como copoli(óxido de etileno-co-ácido láctico) (PEO/PLA), óxidos de polialquileno, tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), oxalatos de polialquileno, fosforilcolina, colina, poli(aspirina), polímeros y copolímeros de monómeros portadores de hidroxilo, tales como polímeros y copolímeros de metacrilato de hidroxietilo (HEMA), polímeros y copolímeros de metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), polímeros y copolímeros de hidroxipropilmetacrilamida, polímeros y copolímeros de acrilato de PEG (PEGA), polímeros y copolímeros de metacrilato de PEG, polímeros y copolímeros de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC), polímeros y copolímeros de n-vinilpirrolidona (VP), polímeros y copolímeros de monómeros portadores de ácido carboxílico, tales como polímeros y copolímeros de ácido metacrílico (MA), polímeros y copolímeros de ácido acrílico (AA), polímeros y copolímeros de alcóximetacrilato, polímeros y copolímeros de alcóxiacrilato, polímeros y copolímeros de 3-trimetilsililpropil metacrilato (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensoactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-poli(etilenglicol)), poli(tetrametilenglicol), poli(vinilpirrolidona) hidroxifuncional, biomoléculas, tales como colágeno, chitosán, alginato, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrano, dextrina, fragmentos y derivados de ácido hialurónico, heparina, fragmentos y derivados de heparina, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, polisacárido, elastina, chitosán, alginato, y mezclas de los mismos.

9. Un dispositivo implantable que dispone de un recubrimiento biocompatible, donde dicho recubrimiento biocompatible está constituido por el polímero biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

ES 2 374 386 T3

10. El dispositivo implantable según la reivindicación 9, que es una endoprótesis vascular liberadora de fármacos, donde el recubrimiento está constituido asimismo por un agente bioactivo.

5 11. La endoprótesis vascular liberadora de fármacos según la reivindicación 10, donde el agente bioactivo se selecciona a partir del grupo constituido por paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, análogos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (4-amino-TEMPO), tacrolimús, dexametasona, rapamicina, derivados de la rapamicina, 40-*O*-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-*O*-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-*O*-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-*O*-tetrazol-rapamicina, ABT-578, clobetasol, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, y mezclas de los mismos.

10 12. Una endoprótesis vascular compuesta de un material constituido por la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 8.

15 13. La endoprótesis vascular según la reivindicación 12, que está constituida asimismo por un agente bioactivo.

20 14. Un dispositivo implantable según se define en las reivindicaciones 9 o 10, o una endoprótesis vascular según se define en las reivindicaciones 11 a 13, para su uso en el tratamiento de una afección como la aterosclerosis, la trombosis, la reestenosis, hemorragias, disecciones o perforaciones vasculares, aneurismas vasculares, placas vulnerables, oclusiones totales crónicas, la claudicación, la proliferación anastomótica para injertos venosos y artificiales, la obstrucción de los conductos biliares, la obstrucción del uréter, la obstrucción del tumor, o combinaciones de las mismas.

25

30

35

40

45

50

55

60

65