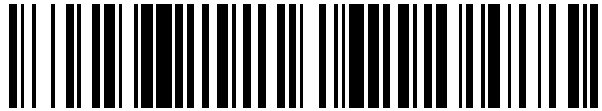


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 746**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2003 E 03765494 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1523343**

54 Título: **Polímeros purificados para revestimientos de dispositivos médicos implantables**

30 Prioridad:

**19.07.2002 US 198912**

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

**05.12.2013**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.  
(100.0%)  
3200 LAKESIDE DRIVE  
SANTA CLARA, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

**DING, NI y  
ROORDA, WOUTER E.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 432 746 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 purificados para revestimientos de dispositivos médicos implantables

**Antecedentes de la invención**

Campo de la invención

- 5 Esta invención se dirige a revestimientos para dispositivos médicos implantables, tales como los stents (endoprótesis) vasculares para la elución de fármacos.

Descripción del estado de la técnica

10 La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es un procedimiento para el tratamiento de enfermedades del corazón. Un conjunto de catéter que tiene una parte de balón se introduce por vía percutánea en el sistema cardiovascular del paciente por medio de la arteria braquial o femoral. El conjunto de catéter se hace avanzar a través de la vasculatura coronaria hasta que la parte de balón se posiciona de un lado al otro de la lesión oclusiva. Una vez en posición de un lado al otro de la lesión, se infla el balón hasta un tamaño predeterminado para comprimirse radialmente contra la placa aterosclerótica de la lesión y así remodelar la pared del lumen. El balón se desinfla luego hasta un contorno más pequeño para permitir la extracción del catéter de la vasculatura del paciente.

15 Un problema asociado con el procedimiento anterior incluye la formación de colgajos intimaes o desgarros de los revestimientos arteriales que pueden colapsar y ocluir el conducto, después de que se desinfe el balón. Por otra parte, durante varios meses después del procedimiento, en la arteria se puede desarrollar trombosis y reestenosis, lo cual puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una operación quirúrgica de by-pass. Para reducir la oclusión parcial o total de la arteria por el colapso del revestimiento arterial y para reducir la posibilidad de desarrollo de trombosis y reestenosis, se implanta un stent en el lumen para mantener la permeabilidad vascular.

20 Los stents no se utilizan solamente como intervención mecánica sino también como vehículo para proporcionar terapia biológica. Como intervención mecánica, los stents actúan como andamiajes que funcionan para mantener abierta físicamente, y expandir si se desea, la pared de la vía de paso. Típicamente, los stents son capaces de comprimirse, de modo que se pueden insertar a través de vasos pequeños por medio de catéteres, y luego expandirse hasta un diámetro mayor una vez que están en la posición deseada.

25 La terapia biológica se puede conseguir mediante la medicación de los stents. Los stents medicados hacen posible la administración local de una sustancia terapéutica en el sitio enfermo. Con el fin de proporcionar una concentración eficaz en el sitio tratado, la administración sistémica de una medicación tal produce a menudo en el paciente efectos secundarios adversos o tóxicos. El suministro local es un método preferido de tratamiento dado que se administran unos niveles totales menores de medicación, en comparación con las dosis sistémicas, pero se concentran en un sitio específico. De este modo, el suministro local produce unos efectos secundarios menores y consigue unos resultados más favorables. Un método propuesto para medicar los stents implica la utilización de un soporte de polímero sobre la superficie del stent a modo de revestimiento. Al stent se aplica una solución que incluye un solvente, un polímero disuelto en el solvente y una sustancia terapéutica dispersada en la mezcla. Se deja que se evapore el solvente, depositando sobre la superficie del stent un revestimiento del polímero y la sustancia terapéutica impregnada en el polímero.

30 Una deficiencia potencial del método anterior de stents medicados es que los polímeros pueden contener impurezas que desencadenen respuestas biológicas adversas, cuando el stent se implanta en un lumen biológico. Los polímeros pueden contener impurezas tales como catalizadores, iniciadores, adyuvantes de elaboración, adyuvantes de suspensión, monómeros y oligómeros que no han reaccionado u otras especies de bajo peso molecular, incluso aunque el polímero se comercialice por el fabricante como un polímero de "calidad médica". De este modo, existe la necesidad de un revestimiento para stents con polímeros purificados. La presente invención proporciona un revestimiento para satisfacer esta necesidad.

**Compendio**

35 De acuerdo con un aspecto de la invención, se describe un stent que se utiliza para su implantación en un vaso de un paciente. El stent incluye un revestimiento que contiene un material polímero que se ha purificado para estar completa o parcialmente exento de una impureza o unas impurezas que provoca(n) que el material tenga una respuesta biológica adversa mayor que la respuesta provocada por el material cuando se ha eliminado o reducido la cantidad de la impureza, o las impurezas, en el material; en donde el revestimiento comprende al menos dos capas, en donde al menos una de las capas comprende un agente activo para el tratamiento de la reestenosis; en donde al menos una de las capas está fabricada con el material polímero purificado; y en donde el material polímero purificado comprende un material de poliacrilato. En una realización de la invención, el material polímero es un material de poliacrilato. En otra realización, el material polímero es una mezcla de al menos dos polímeros.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se describe un procedimiento para producir un stent que comprende un revestimiento, procedimiento que comprende:

(a) proporcionar un material polímero que se ha purificado para eliminar o reducir la cantidad de una impureza o unas impurezas que provoca(n) que el material tenga una respuesta biológica adversa mayor que la respuesta provocada por el material cuando se ha eliminado o reducido la cantidad de la impureza, o las impurezas, en el material, y posteriormente

- 5 (b) formar un revestimiento sobre un stent, revestimiento que comprende el material polímero purificado y un agente activo.

En una realización, el material polímero se purifica mediante un procedimiento que incluye un lavado con un solvente, una limpieza por centrifugación, una extracción con Soxhlet, una filtración, una precipitación escalonada, una filtración centrífuga o una combinación de los mismos.

- 10 En un aspecto adicional, se describe un procedimiento para producir un stent que comprende un revestimiento, procedimiento que comprende purificar un material polímero de calidad médica para eliminar parcial o completamente una impureza o unas impurezas que puede(n) provocar una respuesta biológica adversa; añadir a un solvente el material polímero purificado y un agente activo para formar una composición; aplicar la composición al stent; y eliminar el solvente para formar un revestimiento que comprende el material polímero purificado.

### 15 **Breve descripción de los dibujos**

Las figuras 1-4 son unas espectrográficas comparativas de un espectrofotómetro de infrarrojo por transformada de Fourier como se refiere en el Ejemplo 2;

La figura 5 es una gráfica del porcentaje de estenosis de un estudio de 28 días en animales como se refiere en el Ejemplo 5; y

- 20 Las figuras 6 y 7 son unos histogramas como se refiere en el Ejemplo 5.

### **Descripción detallada**

- Para facilitar la exposición, los revestimientos y los métodos detallados en esta memoria se describen con referencia a un revestimiento para un stent. Sin embargo, el dispositivo implantable revestido de acuerdo con las realizaciones de la presente invención puede ser cualquier sustrato médico adecuado que se pueda implantar en un paciente humano o veterinario. Los ejemplos de tales dispositivos implantables incluyen los stents autoexpandibles, los stents expandibles mediante balón, los injertos de stents, los injertos (por ejemplo, los injertos aórticos), las válvulas cardíacas artificiales, las derivaciones de fluido cerebroespinal, los electrodos de marcapasos, y los cables endocárdicos (por ejemplo, FINELINE y ENDOTAK, disponibles en Guidant Corporation). La estructura subyacente del dispositivo puede ser virtualmente de cualquier diseño. El dispositivo se puede fabricar con un material metálico o una aleación, tal como, pero sin limitarse a ellos, una aleación de cobalto y cromo (ELGILOY), acero inoxidable (316L), "MP35N", "MP20N", elastinita (Nitinol), tantalio, aleación de níquel-titanio, aleación de platino-iridio, oro, magnesio, o las combinaciones de los mismos. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales de aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co., Jenkintown, PA. "MP35N" consiste en 35% de cobalto, 35% de níquel, 20% de cromo y 10% de molibdeno. "MP20N" consiste en 50% de cobalto, 20% de níquel, 20% de cromo y 10% de molibdeno. En las realizaciones de la presente invención también se pueden utilizar los dispositivos fabricados con polímeros bioabsorbibles o bioestables.

#### Revestimiento

- En una realización de la presente invención, el stent tiene un revestimiento que incluye un polímero purificado. El polímero se puede purificar mediante los métodos detallados en esta memoria. El stent se puede utilizar para su implantación en una región seleccionada de un vaso de un paciente para inhibir la reestenosis, y puede incluir un agente activo. Después de que el polímero se ha purificado, el polímero sustancialmente es biológicamente inerte. "Purificado" se refiere a un polímero en el que se han eliminado o reducido significativamente la cantidad de impurezas que tenía. "Impurezas" se refiere a cantidades muy pequeñas de catalizadores, iniciadores, adyuvantes de elaboración, adyuvantes de suspensión, monómeros y oligómeros que no han reaccionado u otras especies de bajo peso molecular o cualquier otro producto químico que quede en el polímero, que pueden provocar o efectuar una respuesta biológica adversa mayor que la que se provocaría si la impureza se eliminara o se redujera su cantidad significativamente. Por ejemplo, un poli(metacrilato de n-butilo) (PBMA) de "calidad médica" puede contener impurezas tales como adyuvantes de suspensión (por ejemplo, almidón) y monómeros que no han reaccionado. "Biológicamente inerte" se refiere a un material que no provoca una respuesta biológica adversa significativamente mayor que un material biocompatible, tal como el acero inoxidable, cuando se implanta en un vaso de un cuerpo. Los ejemplos de materiales biocompatibles incluyen metales, tales como el acero inoxidable, el titanio y el Nitinol, y materiales orgánicos, tales como el colágeno, la fibronectina, el polietilenglicol, los polisacáridos, el TEFLON, la silicona y el poliuretano. Como se muestra más adelante en el Ejemplo 5, se ha encontrado que el revestimiento polímero de la presente invención esencialmente es biológicamente inerte.
- 55 El revestimiento de un stent que incluye el polímero purificado puede tener una capa de fármaco-polímero, una capa de revestimiento final opcional y una capa de imprimación opcional. La capa de fármaco-polímero se puede aplicar

directamente sobre la superficie del stent para servir como un reservorio para el agente o el fármaco terapéuticamente activo que se incorpora en la capa de fármaco-polímero. La capa de revestimiento final, que puede estar esencialmente exenta de sustancias terapéuticas o fármacos, sirve como membrana limitadora de la velocidad para controlar la velocidad de liberación del fármaco. La capa de imprimación opcional se puede aplicar entre el stent y la capa de fármaco-polímero para mejorar la adherencia de la capa de fármaco-polímero con el stent.

Según una realización de la presente invención, los polímeros de ésteres que tienen la fórmula general (I):



o las mezclas de los mismos, se puede purificar y utilizar luego para la fabricación de revestimientos de stents.

En la fórmula (I), X, X' y X'' son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno (acrilatos) o un grupo alquilo, tal como un grupo metilo CH<sub>3</sub> (metacrilatos); R, R' y R'' son cada uno, independientemente, un grupo alifático C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificada, o un grupo alifático hidroxilado; "m" es un número entero mayor que 1, y "n" y "p" son cada uno 0 o un número entero. Si n = 0 y p = 0, el polímero de fórmula (I) es un homopolímero (es decir, un PBMA). Si n ≠ 0 y p = 0, o n = 0 y p ≠ 0, el polímero de fórmula (I) es un copolímero, y si n ≠ 0 y p ≠ 0, el polímero de fórmula (I) es un terpolímero.

Después de la purificación, los polímeros de fórmula (I) se pueden utilizar para fabricar la capa de fármaco-polímero, la membrana de revestimiento final, la capa de imprimación opcional o cualquier combinación de las mismas. Para los fines de la presente invención, tales polímeros, o las mezclas de los mismos, se definen como "poliacrilatos" o como "materiales de poliacrilato".

Un ejemplo de un poliacrilato adecuado para la fabricación de la capa de fármaco-polímero o de la membrana de revestimiento final es un PBMA, descrito mediante la fórmula (I), donde X = CH<sub>3</sub>, n = 0, p = 0 y "R" es un radical *n*-butilo C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). El PBMA tiene una buena biocompatibilidad, es soluble en muchos solventes comunes, tiene buenas propiedades mecánicas y físicas, y se adhiere bien a la superficie del stent subyacente o a la capa de imprimación. El PBMA está disponible comercialmente en Aldrich Chemical Co. de Milwaukee, Wisconsin, y en Esschem, Inc. de Lynwood, Pennsylvania.

En la Tabla 1 se resumen algunos ejemplos de poliacrilatos que son adecuados para la purificación y la fabricación del revestimiento, por ejemplo, la capa de fármaco-polímero y/o la membrana de revestimiento final.

Tabla 1

Nº	Poliacrilato	Abreviatura	R	X	m	R'	X'	n/m	T <sub>g</sub> , °C
1	Poli(metacrilato de <i>n</i> -butilo)	PBMA	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	N/A	N/A	0	20
2	Poli(metacrilato de <i>iso</i> -butilo)	P <i>i</i> -BMA	<i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	N/A	N/A	0	66
3	Poli(metacrilato de <i>terc</i> -butilo)	P <i>terc</i> -BMA	<i>terc</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	N/A	N/A	0	107
4	Poli(metacrilato de metilo)	PMMA	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	N/A	N/A	0	105
5	Poli(metacrilato de etilo)	PEMA	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	N/A	N/A	0	63
6	Poli(metacrilato de <i>n</i> -propilo)	PPMA	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	N/A	N/A	0	35
7	Poli(acrilato de metilo)	PMA	CH <sub>3</sub>	H	>1	N/A	N/A	0	9
8	Poli(metacrilato de <i>n</i> -hexilo)	PHMA	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	N/A	N/A	0	-5
9	Poli(metacrilato de metilo-co-metacrilato de <i>n</i> -butilo)	P(MMA-BMA)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	7/3	46
10	Poli(metacrilato de <i>n</i> -butilo-co-metacrilato de <i>iso</i> -butilo)	P(BMA- <i>i</i> -BMA)	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	<i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	1/1	35
11	Poli(metacrilato de <i>n</i> -butilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo)	P(BMA-HEMA)	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	7/3	≥25
12	Poli(metacrilato de metilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo)	P(MMA-HEMA)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	7/3	≥65
13	Poli(metacrilato de etilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo)	P(EMA-HEMA)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	>1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	7/3	>50

En la Tabla 1 se enumeran solamente los homopolímeros y los copolímeros (es decir, los polímeros de fórmula (I) donde  $p = 0$ ), pero debe entenderse que también se pueden utilizar los terpolímeros que corresponden a la fórmula (I) (cuando  $n \neq 0$  y  $p \neq 0$ ). También, debe entenderse que las relaciones de  $n/m$  (en la fórmula (I)) enumeradas en la Tabla 1 se proporcionan a modo de ejemplo, y se contempla que otras relaciones de  $n/m$  se encuentran dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la relación de  $n/m$  para el P(BMA-HEMA) también puede ser 95/5.

#### Métodos de purificación

Antes de que el polímero se aplique al stent para formar el revestimiento, se debe purificar el polímero para eliminar las impurezas. Mediante la utilización de los métodos de la presente invención, el polímero se puede purificar para eliminar una cantidad significativa de catalizadores, iniciadores, adyuvantes de elaboración, adyuvantes de suspensión, monómeros y oligómeros que no han reaccionado u otras especies de bajo peso molecular residuales. Por ejemplo, un material polímero se puede purificar mediante lavar el material polímero con un solvente que disuelva la impureza pero no el polímero. Adicionalmente, el material polímero se puede purificar mediante disolver el material polímero en un solvente y someter el material polímero a una centrifugación. De acuerdo con otras realizaciones, los polímeros se pueden purificar mediante una extracción con Soxhlet, una filtración, una precipitación escalonada y una filtración centrífuga.

#### Lavado con un solvente

Para lavar las impurezas del polímero se puede utilizar un solvente. Las impurezas, tales como las especies de bajo peso molecular, incluidos los monómeros y oligómeros que no han reaccionado, deben ser miscibles en el solvente, mientras que el polímero debe ser inmisible en el solvente. Los ejemplos representativos de las parejas de polímero-solvente incluyen la utilización de metanol para el PBMA, etanol para el PMMA, acetonitrilo o hexano para el PEMA y metanol para el P(BMA-HEMA).

El polímero se debe mezclar con el solvente y agitar. Para mezclar los componentes también se puede utilizar una sonicación. El polímero y el solvente se pueden mezclar durante unos pocos minutos a varias horas, por ejemplo, de 1 a 16 horas. Provechosamente, la mezcla se agita durante un período relativamente más largo para eliminar ciertas impurezas. El solvente mezclado se puede reemplazar por solvente fresco de modo que el polímero se pueda lavar múltiples veces. Después de que se completa el procedimiento de lavado, el polímero se seca (por ejemplo, mediante secado al vacío) luego para eliminar el solvente del polímero.

#### Limpieza por centrifugación

También se puede purificar el polímero mediante la utilización de una centrífuga, si la impureza tiene una densidad más alta que la solución de polímero. Primeramente, el polímero se disuelve sustancialmente en un solvente. A modo de ejemplo, el PBMA se puede disolver en acetona. Provechosamente, para muchos polímeros el solvente es un solvente de baja densidad (por ejemplo, el tetrahidrofurano (THF) o el acetato de etilo). Muchos solventes de alta densidad tales como el cloroformo, no pueden ser útiles para este procedimiento en particular. Los ejemplos representativos de parejas de polímero-solvente incluyen la utilización de acetato de etilo para el PEMA, metil-etil-cetona para el PMMA y THF para el P(BMA-HEMA).

Después de que el polímero se disuelve en el solvente, la solución se centrifuga durante aproximadamente 10 minutos a 1 hora. Se recoge cuidadosamente el líquido sobrenadante y luego se elimina de la solución el precipitado de la parte inferior de los tubos de la centrífuga, que contiene impurezas. Se prefiere que el solvente utilizado en este procedimiento sea el mismo solvente que se utiliza en el procedimiento de revestimiento del stent que se describe en detalle mas adelante. También, se prefiere utilizar este procedimiento de limpieza por centrifugación posteriormente al procedimiento de lavado con un solvente.

#### Filtración

En lugar de utilizar una centrífuga, las impurezas se pueden eliminar del polímero mediante la utilización de una filtración. Primeramente, el polímero se debe disolver sustancialmente en un solvente. Los solventes útiles para el procedimiento de limpieza por centrifugación también son útiles para este procedimiento. La solución se hace pasar luego a través de un filtro conectado a una bomba de vacío, para eliminar las impurezas que no se disuelven con el polímero. El filtro utilizado debe tener un tamaño de poros suficientemente grande para permitir el paso del polímero, pero suficientemente pequeño para eliminar las impurezas de la solución. Los ejemplos representativos de tamaños de poros para los filtros incluyen 1-10  $\mu\text{m}$ .

#### Extracción con Soxhlet

Para eliminar las impurezas del polímero también se puede utilizar una extracción con Soxhlet, especialmente si la  $T_g$  del polímero es relativamente alta (por ejemplo,  $Pi$ -BMA, PMMA y PEMA). Primeramente, el polímero se coloca en un tubo de extracción de vidrio y el tubo se coloca dentro del aparato de extracción. Se mezcla el solvente con el polímero. El solvente debe ser incompatible con el polímero (es decir, no ha de disolver al polímero), pero debe ser compatible con una o más impurezas. El solvente puede provocar que el polímero se hinche parcialmente. Además, típicamente, el solvente tiene una temperatura de ebullición que está por debajo o es igual a la  $T_g$  del polímero. En

este procedimiento, el solvente sirve como medio de extracción. Los ejemplos representativos de parejas de polímero-solvente incluyen la utilización de metanol para el *Pi*-BMA, etanol o acetonitrilo:metanol (50:50 en peso/peso) para el PMMA, hexano para el PEMA y FLUX REMOVER AMS para el P(BMA-HEMA). Después de que se ha introducido el polímero en la solución, se utiliza una fuente de calor para calentar el solvente y generar vapor. El vapor de solvente elimina las especies de bajo peso molecular del polímero.

Se ha encontrado que si la temperatura a la que se expone el aparato de extracción es demasiado próxima a la  $T_g$  del polímero, se puede hinchar el polímero y taponar los filtros utilizados en el aparato de extracción. Por consiguiente, para evitar el hinchamiento del polímero puede ser útil enfriar durante el procedimiento algunas partes del aparato de extracción (por ejemplo, el tubo de extracción).

#### 10 Precipitación escalonada

También se puede purificar el polímero mediante la utilización de un procedimiento de precipitación escalonada. Primeramente, el material polímero se debe disolver sustancialmente en un solvente compatible. Mientras se agita la solución, se añade gradualmente un solvente incompatible con la solución de modo que precipite el polímero. Luego, se recupera el polímero y se seca. Las impurezas que estaban en el polímero antes del procedimiento permanecen en la solución. En una realización, la etapa de precipitación se utiliza después de la limpieza por centrifugación, en donde el polímero permanece disuelto en el solvente utilizado en el procedimiento de limpieza por centrifugación antes de la adición de los solventes incompatibles. Los siguientes ejemplos son representativos de emparejamientos de polímero-solvente:

Tabla 2

Polímero	Solvente(s) compatible(s)	Solvente(s) incompatible(s)
PBMA	Acetona	Agua o heptano
PEMA	THF	Metanol
P(BMA-HEMA)	THF	Agua

#### 20 Filtración centrífuga

Las impurezas también se pueden eliminar mediante filtración centrífuga. Este método se desarrolló originalmente para la eliminación de células y partículas de los ácidos nucleicos, las proteínas y las enzimas, y se ha adaptado a la presente invención para eliminar las fracciones de menor peso molecular del polímero. Primeramente, el polímero se disuelve en un solvente. Luego, se coloca la solución en una unidad de filtración centrífuga (tal como una Centriplus-100, disponible en Millipore, Medford, MA) que se hace funcionar en una centrífuga (por ejemplo, disponible en Sorvall, Newtown, CT). La unidad de filtración debe ser compatible con el solvente utilizado para disolver el polímero. En una realización, el polímero se somete primeramente al procedimiento de limpieza por centrifugación, y luego se purifica adicionalmente siendo colocado en el aparato de filtración centrífuga.

#### Método de formación del revestimiento

30 Para fabricar el revestimiento, el polímero purificado, o una mezcla de polímeros purificados, se puede aplicar sobre el stent utilizando técnicas comúnmente utilizadas y conocidas por los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, el polímero se puede aplicar al stent mediante disolver el polímero en un solvente de revestimiento, o en una mezcla de solventes, y aplicar la solución resultante sobre el stent mediante pulverización o inmersión del stent en la solución.

35 Los ejemplos representativos de algunos solventes de revestimiento adecuados incluyen la *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), la *N,N*-dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF), la ciclohexanona, el xileno, el tolueno, la acetona, la metil-etil-cetona, el propilenglicol monometil éter, la metil-butyl-cetona, el acetato de etilo, el acetato de *n*-butilo y el dioxano. Los ejemplos de mezclas de solventes adecuadas incluyen las mezclas de DMAC y metanol (por ejemplo, una mezcla 50:50 en masa), ciclohexanona y acetona (por ejemplo, las mezclas 80:20, 50:50, 20:80 en masa), acetona y xileno (por ejemplo, una mezcla 50:50 en masa), y acetona, FLUX REMOVER AMS y xileno (por ejemplo, una mezcla 10:50:40 en masa). FLUX REMOVER AMS es el nombre comercial de un solvente fabricado por Tech Spray, Inc. de Amarillo, Texas, que comprende aproximadamente 93,7% de una mezcla de 3,3-dicloro-1,1,1,2,2-pentafluoropropano y 1,3-dicloro-1,1,2,2,3-pentafluoropropano, siendo el resto metanol, con cantidades muy pequeñas de nitrometano.

45 Además, para fabricar el revestimiento se pueden utilizar mezclas de polímeros. En una realización, para fabricar el revestimiento se pueden utilizar mezclas de poliácridatos tales como los enumerados en la Tabla 1. En otra realización, se utiliza una mezcla de poliácridatos con materiales no acrilatos. El poli(etileno-co-alcohol vinílico) (EVAL) es un ejemplo de un polímero no acrilato adecuado. El EVAL tiene la fórmula general  $[-CH_2-CH_2]_q[-CH_2-CH(OH)]_r$ , donde "q" y "r" son cada uno un número entero. El EVAL también puede incluir hasta 5% molar de unidades derivadas de estireno, propileno y otros monómeros insaturados adecuados. Se puede utilizar una marca

de copolímeros de etileno y alcohol vinílico distribuidos comercialmente bajo el nombre comercial EVAL por Aldrich Chemical Co., o fabricados por EVAL Company of America de Lisle, Illinois.

Los ejemplos de otros polímeros con los que se pueden mezclar los poliacrilatos incluyen los polímeros fluorados, tales como el poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF) y el poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoro propeno) (PVDF-HFP). La mezcla de un poliacrilato y un polímero fluorado puede contener entre aproximadamente 10 y aproximadamente 95% (en masa) del polímero fluorado.

Adicionalmente, para el revestimiento se pueden utilizar polímeros distintos de los poliacrilatos. Los ejemplos representativos de polímeros alternativos adecuados incluyen EVAL, poli(hidroxivalerato), poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poli(lactido-co-glicólido), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, polioctoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), polifosfoéster, polifosfoéster uretano; poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), co-poli(éter-ésteres) (por ejemplo el PEO/PLA), oxalatos de polialquileno, polifosfazenos, biomoléculas (tales como la fibrina, el fibrinógeno, la celulosa, el almidón, el colágeno y el ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfa-olefina, polímeros y copolímeros acrílicos distintos de los poliacrilatos, polímeros y copolímeros de haluros de vinilo (tal como el poli(cloruro de vinilo)), éteres de polivinilo (tal como el poli(vinil metil éter)), haluros de polivinilideno (tales como el fluoruro de polivinilideno y el cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, poli(vinilcetonas), polivinil aromáticos (tal como el poliestireno), éteres de polivinilo (tal como el poli(acetato de vinilo)), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, y copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamidas (tales como el Nylon 66 y la policaprolactama), resinas alquídicas, policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, resinas epoxi, poliuretanos, rayón, rayón triacetato, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, y carboximetil celulosa.

El agente activo o fármaco pueden incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico en el paciente. El fármaco puede incluir fármacos de moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y similares. El agente activo se puede seleccionar, por ejemplo, para inhibir la actividad de las células musculares lisas vasculares. Se puede dirigir a la inhibición de la migración y/o proliferación anormal o inapropiada de células de músculo liso para inhibir la reestenosis. Los ejemplos de fármacos incluyen sustancias inmunosupresoras, tales como la rapamicina, y los derivados estructurales o análogos funcionales de las mismas, tales como la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocida por el nombre comercial de Everolimus disponible en Novartis), 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina y 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina; y sustancias antiproliferativas, tales como la actinomicina D, o los derivados y análogos de las mismas. Los sinónimos de la actinomicina D incluyen la dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I<sub>1</sub>, actinomicina X<sub>1</sub> y actinomicina C<sub>1</sub>. El agente activo también puede emplazarse bajo el género de las sustancias antineoplásicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Los ejemplos de tales antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen el paclitaxel, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, hidroclicloruro de doxorubicina y mitomicina. Los ejemplos de tales antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrinas y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina y análogos de la prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante y trombina. Los ejemplos de tales agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como el captopril, el cilazapril o el lisinopril, bloqueadores de los canales de calcio (tal como la nifedipina), colchicina, antagonistas de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso ω-3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fármaco reductor del colesterol), anticuerpos monoclonales (tales como los receptores específicos para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la prostaglandina, suramina, bloqueadores de la serotonina, esteroides, inhibidores de la tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista del PDGF) y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es el potasio de permirolast. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen alfa-interferón; células epiteliales modificadas genéticamente; tacrolimus; y dexametasona.

## 50 Ejemplos

Mediante los siguientes ejemplos se ilustran algunas realizaciones de la presente invención.

### Ejemplo 1

Aproximadamente 15 gramos de PBMA (calidad médica, Lote PB 2375 de Esstech, Inc.) se combinaron con aproximadamente 185 gramos de metanol calidad HPLC (disponible en Aldrich Chemical Co.). La mezcla se agitó intensamente durante 3 horas y luego se eliminó el metanol. Este procedimiento se repitió durante 5 ciclos. Después del último ciclo, el polímero se secó al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas para eliminar el metanol residual.

Ejemplo 2

Para determinar si se habían eliminado las impurezas del polímero, se estudió una muestra del metanol del Ejemplo 1 que se había eliminado después de lavar el polímero. En particular, para comparar los espectros del metanol eliminado con los espectros del metanol calidad HPLC (disponible en Aldrich Chemical Co.) se utilizó un espectrofotómetro de infrarrojo por transformada de Fourier (disponible en Perkin-Elmer, Wellesley, MA). Con referencia a la Figura 1, los espectros para el líquido de lavado del PBMA tenían unos picos a 1.033 y 1.053  $\text{cm}^{-1}$ . Sin embargo, como se muestra en la Figura 2, los espectros para el metanol puro tenían un pico a 1.029  $\text{cm}^{-1}$ . La Figura 3 es una superposición de los dos espectros, mientras que la Figura 4 es una sustracción de los dos espectros que muestra que existe una diferencia significativa en el pico de 1.029  $\text{cm}^{-1}$ . En resumen, la Figura 4 indica que en el Ejemplo 1 se eliminó por lavado una impureza del polímero.

Ejemplo 3

El polímero purificado del Ejemplo 1 se disolvió en acetona (pureza >99,5%, Clase 10, Lote C01101, disponible en General Chemical Corporation, Detroit, MI) a 15% en peso/peso. La solución se colocó en un tubo de centrifuga de 50 ml y se hizo funcionar en una centrifuga Fisher Scientific Modelo 225 (disponible en Fisher Scientific, Houston, TX). La centrifuga se ajustó a 6 RPM y se hizo funcionar durante aproximadamente 30 minutos. Se recogió el precipitado que contenía las impurezas y la solución era visualmente limpia. Luego se recogió el líquido sobrenadante.

Ejemplo 4

El polímero purificado (es decir, el líquido sobrenadante) del Ejemplo 3 se diluyó al 2% de PBMA en acetona/ciclohexanona 80:20 en peso/peso para producir una composición de revestimiento. Se proporcionaron unos stents TETRA de 3x13 mm (disponibles en Guidant Corporation) que estaban fabricados en acero inoxidable. Los stents se limpiaron mediante sonicación durante varios minutos en agua desionizada, metanol y luego IPA. Los stents se sometieron a un tratamiento con plasma de argón justo antes de ser revestidos.

Treinta y cinco stents TETRA de 3x13 mm se revistieron con la composición de polímero purificado bajo las condiciones siguientes utilizando un revestidor de pulverización con una boquilla de la serie EFD 780S: presión de atomización = aproximadamente 8 psi; presión de alimentación = aproximadamente 3,95 psi; velocidad de rotación = aproximadamente 60 rpm; sin movimiento de traslación; distancia de la boquilla al stent = aproximadamente 4,5 cm; tiempo de pulverización = aproximadamente 2 segundos; y tiempo de espera hasta el siguiente ciclo de pulverización = aproximadamente 8 segundos. Después de varios ciclos de pulverización, los stents se secaron a 70°C durante una hora para eliminar esencialmente el solvente y formar un revestimiento.

Luego, 12 stents revestidos y 8 stents TETRA de metal desnudo se acoplaron sobre un aparato de catéter con balón. Luego, los stents junto con los catéteres con balón se esterilizaron mediante ETO durante aproximadamente 12 horas y luego se airearon durante aproximadamente 48 horas.

Ejemplo 5

Se utilizaron 9 stents revestidos y 5 stents de metal desnudo del Ejemplo 4 para llevar a cabo un estudio en animales. En particular, se utilizó un modelo para arteria coronaria porcina en 28 días para determinar si había una respuesta biológica significativa desde la implantación del PBMA purificado de acuerdo con los métodos de la presente invención, en comparación con los stents de metal desnudo (es decir, de acero inoxidable). Para elaborar los datos histológicos se utilizó un procedimiento estándar de implante.

Después de que se retiraran las arterias con stents, se trataron utilizando técnicas estándar para producir unos cortes histológicos. En el análisis de la histología se utilizaron tres secciones de los vasos con stents (es decir, proximales, medios y distales). Se midió el porcentaje de estenosis. La siguiente Tabla 3 resume los datos de la histología. Los datos se muestran gráficamente en la Figura 5, y las Figura 6 (stents de metal desnudo) y 7 (stents revestidos con PBMA) son fotografías de la histología de las muestras producidas en el estudio.

Tabla 3

Stents de metal desnudo	Estenosis %	Stents revestidos con PBMA purificado	Estenosis %
1	46,20	1	32,18
2	28,16	2	23,36
3	22,52	3	32,07
4	16,91	4	17,95
5	23,05	5	18,09
		6	26,61



Stents de metal desnudo	Estenosis %	Stents revestidos con PBMA purificado	Estenosis %
		7	42,75
		8	24,64
		9	26,05
% promedio de estenosis	27,37		27,08
Desviación típica	11,26		7,76

Como se muestra en los datos de la Tabla 3 y la Figura 5, el área de estenosis después de 28 días a consecuencia de la implantación de un stent con un polímero purificado es sustancialmente equivalente al área de estenosis después de 28 días para un stent fabricado con un metal biocompatible. Por lo tanto, se mostró que el polímero purificado era biológicamente inerte.

#### 5 Ejemplo 6

Un PBMA ( $M_w = 370K$ ) se disuelve en acetona a razón de 1 gramo de PBMA por 5 gramos de acetona (peso/peso). El polímero se puede agitar o dejar a temperatura ambiente durante varias horas hasta que el polímero llega a estar esencialmente disuelto en el solvente. Pueden llegar a ser visibles en la solución algunas partículas/aglomerados de baja densidad (por ejemplo, agentes de suspensión). Luego, la solución se puede exponer a filtración a vacío. El tamaño de poros de los filtros puede ser de aproximadamente 3  $\mu m$  a aproximadamente 10  $\mu m$ .

#### Ejemplo 7

Un PBMA ( $M_w = 370K$ ) se disuelve en acetona a razón de 1:7 (peso/peso). Se añaden lentamente a la solución unas gotas de agua/metanol (1:1 en peso/peso), mientras se agita hasta que disminuye la velocidad de precipitación del polímero. Luego, se recupera el polímero precipitado y se seca al vacío a 65°C durante 36 horas. Luego, el polímero recuperado se vuelve a disolver en xileno al 20% (peso/peso) para la aplicación de una pulverización.

#### Ejemplo 8

Un PBMA ( $M_w = 370K$ ) se disuelve en acetato de etilo al 15% en peso/peso. La solución se coloca en una centrífuga Fisher Scientific, y la centrífuga se hace funcionar durante 30 minutos ajustada a 6 RPM. Se recoge el líquido sobrenadante. Una parte del líquido sobrenadante se diluye adicionalmente a 3% en peso/peso y se transfiere a una unidad de filtración centrífuga (disponible en Millipore). La velocidad de centrifugación de la centrífuga se fija en 9,5 y la solución se centrifuga durante aproximadamente 4 horas. El procedimiento se puede repetir. Después de aproximadamente 24 horas de filtración centrífuga, se puede recoger una cantidad significativa del polímero purificado.

#### Ejemplo 9

Se preparó una solución de polímero que contenía aproximadamente 2,0% en masa de EVAL en el solvente DMAC. La solución se aplicó sobre un stent para formar una capa de imprimación. Para aplicar la capa de imprimación, se utilizó como aparato de pulverización una boquilla de pulverización EFD 780S con un sistema de control VALVEMATE 7040, fabricado por EFD, Inc. de East Providence, Rhode Island. La boquilla de pulverización EFD 780S era un atomizador de mezcla externa asistida por aire. La composición se atomizó con aire y se aplicó a la superficie del stent. Durante el procedimiento de aplicación de la composición, se hizo girar el stent alrededor de su eje longitudinal a una velocidad de aproximadamente 100 rpm. Durante la aplicación también se hizo mover linealmente el stent a lo largo del mismo eje.

La solución de EVAL se aplicó a un stent TETRA de 13 mm (disponible en Guidant Corporation) en una serie de pasadas de 10 segundos, para depositar aproximadamente 10  $\mu g$  de revestimiento por pasada de pulverización. Entre las pasadas de pulverización, el stent se secó durante aproximadamente 10 segundos utilizando un flujo de aire a una temperatura de aproximadamente 60°C. Se aplicaron cinco pasadas de pulverización, seguidas por la cocción de la capa de imprimación a aproximadamente 140°C durante una hora. Por consiguiente, se formó una capa de imprimación que tenía un contenido de sólidos de aproximadamente 50  $\mu g$ . "Sólidos" significa la cantidad de residuo seco depositado sobre el stent después de que se han eliminado esencialmente todos los compuestos orgánicos volátiles (por ejemplo, el solvente).

Se preparó una formulación que contenía un fármaco, que comprendía:

- (a) aproximadamente 2,0% en masa de EVAL;
- (b) aproximadamente 1,0% en masa de Everolimus; y
- (c) siendo el resto una mezcla de solventes de DMAC y pentano, conteniendo la mezcla de solventes aproximadamente 80% (en masa) de DMAC y aproximadamente 20% (en masa) de pentano.

De manera idéntica a la aplicación de la capa de imprimación, se llevaron a cabo cinco pasadas de pulverización, seguidas por la cocción de la capa de fármaco-polímero a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas, para formar una capa de fármaco-polímero que tenía un contenido de sólidos de aproximadamente 90 µg y un contenido de fármaco de aproximadamente 30 µg.

- 5 Por último, para controlar la velocidad de liberación del fármaco, se preparó una composición de revestimiento final que contenía PBMA purificado. El polímero PBMA utilizado para este ejemplo se purificó primeramente mediante lavado con un solvente, utilizando metanol, y luego mediante limpieza por centrifugación, utilizando acetona. Luego, el PBMA purificado se añadió a un sistema de solvente y se diluyó para proporcionar una solución de 2,0% en masa, donde el sistema de solvente incluía una mezcla 10:50:40 (en masa) de acetona, FLUX REMOVER AMS de Techspray y xileno. De manera similar a la aplicación de la capa de imprimación y la capa de fármaco-polímero, se llevaron a cabo varias pasadas de pulverización seguidas por una cocción final a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas. Por consiguiente, se formó una membrana de revestimiento final purificado, teniendo la membrana un contenido de sólidos de aproximadamente 50 µg.

#### Ejemplo 10

- 15 Se aplicó una capa de imprimación sobre un stent TETRA de 18 mm utilizando PBMA purificado mediante un lavado con un solvente utilizando metanol, y luego mediante una limpieza por centrifugación utilizando acetona. Se preparó una formulación de fármaco que comprendía:

- (a) aproximadamente 2,0% en masa de PBMA también purificado mediante un lavado con un solvente utilizando metanol, y luego mediante una limpieza por centrifugación utilizando acetona;
- 20 (b) aproximadamente 1,6% en masa de Everolimus; y
- (c) siendo el resto un sistema de solvente que contenía una mezcla 60:40 (en masa) de acetona y xileno.

Se aplicó la formulación de fármaco sobre el stent y se formó una capa de fármaco-polímero de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9. El contenido de sólidos de la capa de fármaco-polímero era de aproximadamente 1.000 µg. En este ejemplo, el revestimiento del stent no tenía una membrana de revestimiento final separada.

#### 25 Ejemplo 11

Se aplicó una capa de imprimación sobre un stent TETRA de 18 mm como se describe en el Ejemplo 10. Luego, se preparó una formulación de fármaco que incluía:

- (a) aproximadamente 2,0% en masa de un P(MMA-BMA) que tenía un peso molecular promedio en peso ( $M_w$ ) de aproximadamente 150.000, disponible en Aldrich Chemical Company. Antes de que el polímero P(MMA-BMA) se añadiera a la formulación, primeramente se purificó el polímero mediante lavado con metanol y luego mediante extracción con Soxhlet utilizando FLUX REMOVER AMS de Techspray durante aproximadamente 12 horas;
- 30 (b) aproximadamente 1,0% en masa de Everolimus; y
- (c) siendo el resto un sistema de solvente que incluía una mezcla 10:50:40 (en masa) de acetona, FLUX REMOVER AMS y xileno.

- 35 El P(MMA-BMA) contenía aproximadamente 79,2% en masa de unidades derivadas de BMA. Se aplicó la formulación de fármaco sobre la capa de imprimación seca y se formó una capa de fármaco-polímero, de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9. La capa de fármaco-polímero tenía una cantidad total de sólidos de aproximadamente 520 µg. En este ejemplo, el revestimiento del stent no tenía una membrana de revestimiento final separada.

#### 40 Ejemplo 12

Se aplicaron una capa de imprimación y una capa de fármaco-polímero sobre un stent TETRA de 18 mm, como se describe en el Ejemplo 9. Luego, se purificó una mezcla de P(MMA-BMA) y PBMA mediante lavado con metanol y después mediante limpieza por centrifugación con acetona como solvente. Para controlar la velocidad de liberación del fármaco, se preparó una composición de revestimiento final que tenía aproximadamente 2,0% en masa de una mezcla 1:1 (en masa) de P(MMA-BMA) y PBMA purificados, siendo el resto un sistema de solvente, incluyendo el sistema de solvente una mezcla 10:50:40 (en masa) de acetona, FLUX REMOVER AMS y xileno. La mezcla de P(MMA-BMA)/PBMA puede tener aproximadamente 83,3% en masa de unidades derivadas de BMA. Se formó una membrana de revestimiento final con una cantidad total de sólidos de aproximadamente 30 µg.

#### Ejemplo 13

- 50 Se aplicó una capa de imprimación sobre un stent TETRA de 18 mm, como se describe en el Ejemplo 10. Luego se preparó una formulación de fármaco que incluía:

(a) aproximadamente 2,0% en masa de PBMA-HEMA ( $n/m = 7/3$ ). Antes de que el polímero PBMA-HEMA se añadiera a la formulación, se purificó el polímero primeramente mediante lavado con metanol y luego mediante limpieza por centrifugación utilizando acetona;

(b) aproximadamente 1,6% en masa de Everolimus; y

5 (c) siendo el resto un sistema de solvente que incluía una mezcla 70:30 (en masa) de acetona y xileno.

Se aplicó la formulación de fármaco sobre la capa de imprimación seca para formar la capa de fármaco-polímero. La capa de fármaco-polímero tenía una cantidad total de sólidos de aproximadamente 600  $\mu\text{g}$ . En este ejemplo, el revestimiento del stent no tenía una membrana de revestimiento final separada.

#### Ejemplo 14

10 Se aplicaron una capa de imprimación y una capa de fármaco-polímero sobre un stent TETRA de 18 mm, como se describe en el Ejemplo 9. Luego se purificó una cantidad seleccionada de PEMA, primeramente mediante lavado con metanol y luego mediante extracción con Soxhlet utilizando FLUX REMOVER AMS durante aproximadamente 12 horas. Para controlar la velocidad de liberación del fármaco, se preparó una composición de revestimiento final que tenía aproximadamente 2,0% en masa de PEMA purificado, y siendo el resto un sistema de solvente que incluía  
15 una mezcla 80:20 (en masa) de acetona y ciclohexanona. Un ejemplo de la marca de PEMA que se puede utilizar es un PEMA que tiene un peso molecular promedio en peso  $M_w$  de aproximadamente 101.400 y está disponible en Aldrich Chemical Company.

Se aplicó la composición de revestimiento final sobre la capa de fármaco-polímero seca. Se llevaron a cabo varias pasadas de pulverización seguidas por una cocción final, a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1  
20 hora. Se formó una membrana de revestimiento final con un contenido de sólidos de aproximadamente 40  $\mu\text{g}$ .

## REIVINDICACIONES

- 1.- Un stent para su implantación en el vaso de un paciente, que comprende un revestimiento, comprendiendo el revestimiento un material polímero que se ha purificado para que esté completa o parcialmente exento de una impureza o unas impurezas que provoca(n) que el material tenga una respuesta biológica adversa mayor que la respuesta provocada por el material cuando se ha eliminado o reducido la cantidad de la impureza, o las impurezas, en el material; en donde el revestimiento comprende al menos dos capas; en donde al menos una de las capas comprende un agente activo para el tratamiento de la reestenosis; en donde al menos una de las capas está fabricada con el material polímero purificado; y en donde el material polímero purificado comprende un material de poliacrilato.
- 2.- Un stent según la reivindicación 1, en donde el material polímero es un material de poliacrilato.
- 3.- Un stent según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el material polímero es un poli(metacrilato de *n*-butilo), un poli(metacrilato de *iso*-butilo), un poli(metacrilato de *terc*-butilo), un poli(metacrilato de metilo), un poli(metacrilato de etilo), un poli(metacrilato de *n*-propilo), un poli(acrilato de metilo), un poli(metacrilato de *n*-hexilo), un poli(metacrilato de metilo-co-metacrilato de *n*-butilo), un poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de *iso*-butilo), un poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo), un poli(metacrilato de metilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo) o un poli(metacrilato de etilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo).
- 4.- Un stent según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa más externa del revestimiento está fabricada con el material polímero purificado.
- 5.- Un stent según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente activo es everolimus, rapamicina, o derivados o análogos de los mismos.
- 6.- Un stent según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material polímero comprende un poli(metacrilato de butilo) y el revestimiento comprende rapamicina o un análogo funcional o un derivado estructural de la misma.
- 7.- Un stent según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material polímero es una mezcla de al menos dos polímeros.
- 8.- Un procedimiento para producir un stent que comprende un revestimiento, procedimiento que comprende:
- (a) proporcionar un material polímero que se ha purificado para eliminar o reducir la cantidad de una impureza o unas impurezas que provoca(n) que el material tenga una respuesta biológica adversa mayor que la respuesta provocada por el material cuando se ha eliminado o reducido la cantidad de la impureza, o las impurezas, en el material, y posteriormente
- (b) formar un revestimiento sobre un stent, revestimiento que comprende el material polímero purificado y un agente activo.
- 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde el material polímero es un poli(metacrilato de *n*-butilo), un poli(metacrilato de *iso*-butilo), un poli(metacrilato de *terc*-butilo), un poli(metacrilato de metilo), un poli(metacrilato de etilo), un poli(metacrilato de *n*-propilo), un poli(acrilato de metilo), un poli(metacrilato de *n*-hexilo), un poli(metacrilato de metilo-co-metacrilato de *n*-butilo), un poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de *iso*-butilo), un poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo), un poli(metacrilato de metilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo) o un poli(metacrilato de etilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo).
- 10.- Un procedimiento según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el material polímero es un poli(metacrilato de butilo) y el revestimiento comprende everolimus, rapamicina, o un análogo funcional o un derivado estructural de los mismos.
- 11.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el material polímero se purifica mediante lavado con un solvente, limpieza por centrifugación, extracción con Soxhlet, filtración, precipitación escalonada, filtración centrífuga o una combinación de los mismos.
- 12.- Un procedimiento para producir un stent que comprende un revestimiento, procedimiento que comprende purificar un material polímero de calidad médica para eliminar parcial o completamente una impureza o unas impurezas que puede(n) provocar una respuesta biológica adversa; añadir a un solvente el material polímero purificado y un agente activo, para formar una composición; aplicar la composición al stent; y eliminar el solvente para formar un revestimiento que comprende el material polímero purificado.
- 13.- Un procedimiento según la reivindicación 12, en donde el material polímero se purifica mediante un procedimiento que comprende disolver el material en un solvente y someter el material al movimiento de rotación de un dispositivo de centrifugación.

- 5 14.- Un procedimiento según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde el material polímero se purifica mediante un procedimiento que comprende combinar el material que contiene una primera impureza con un primer solvente, en donde el material es sustancialmente insoluble en el primer solvente y la primera impureza es sustancialmente soluble en el primer solvente, para eliminar del material sustancial o completamente la primera impureza.
- 15.- Un procedimiento según la reivindicación 14, que comprende además, después de eliminar del material la primera impureza, disolver el material en un segundo solvente y someter el material al movimiento de rotación de un dispositivo de centrifugación.
- 10 16.- Un procedimiento según la reivindicación 14, en donde el material tiene una segunda impureza, el método comprende además combinar un segundo solvente con el material, en donde el material es sustancialmente insoluble en el segundo solvente y la segunda impureza es sustancialmente soluble en el segundo solvente, para eliminar del material sustancial o completamente la segunda impureza.

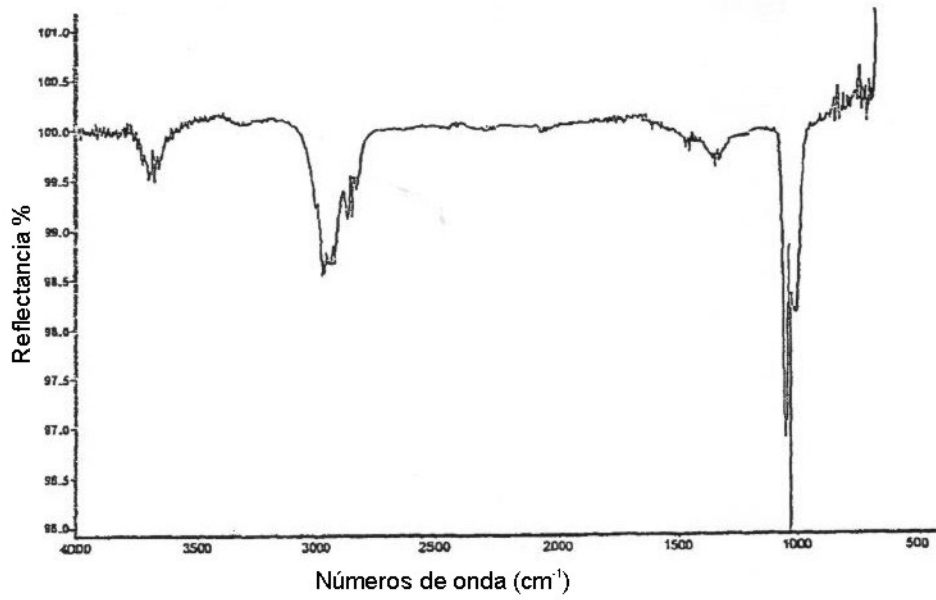


FIGURA 1

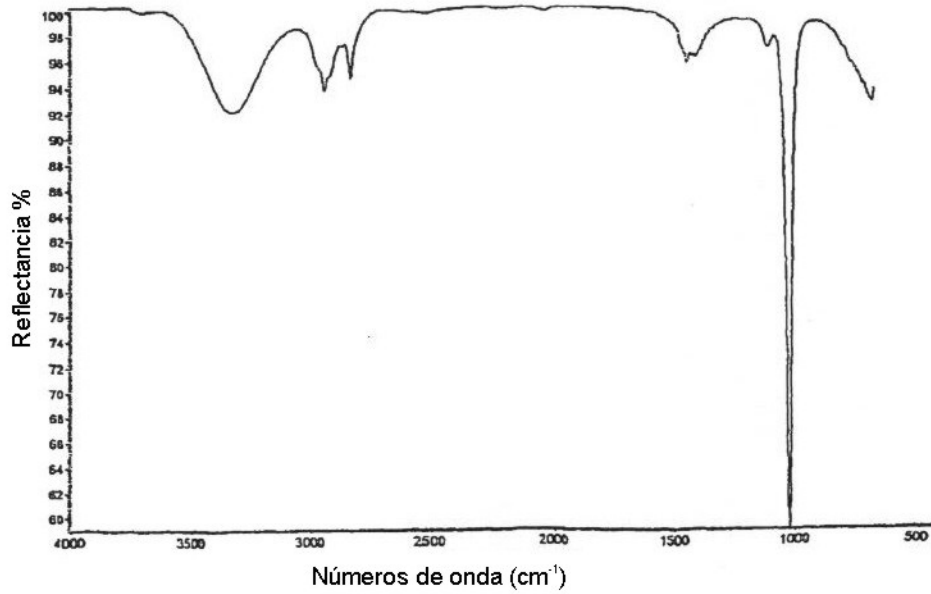


FIGURA 2

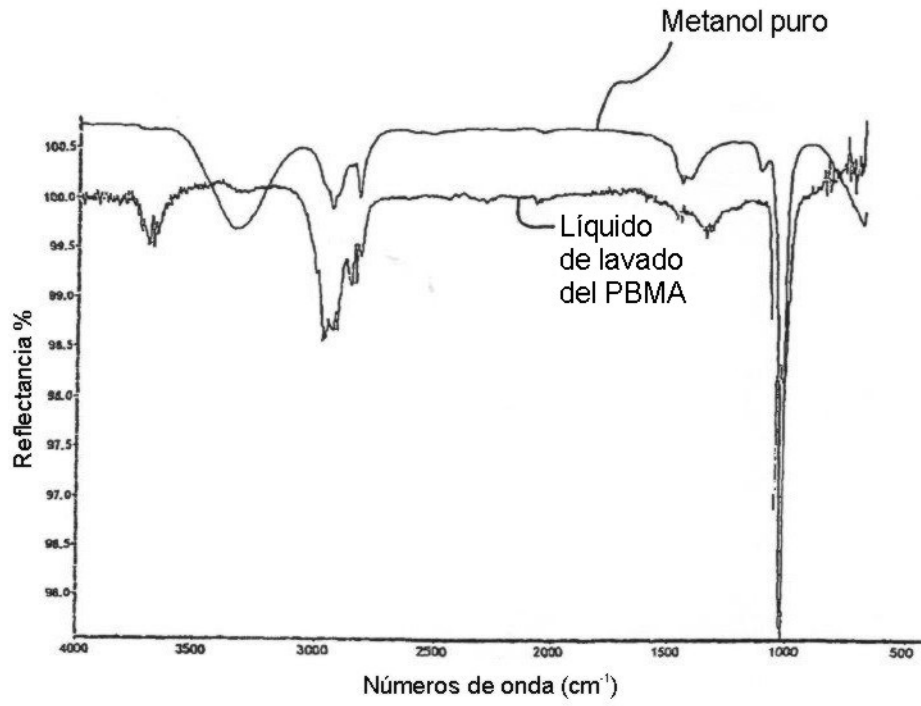


FIGURA 3

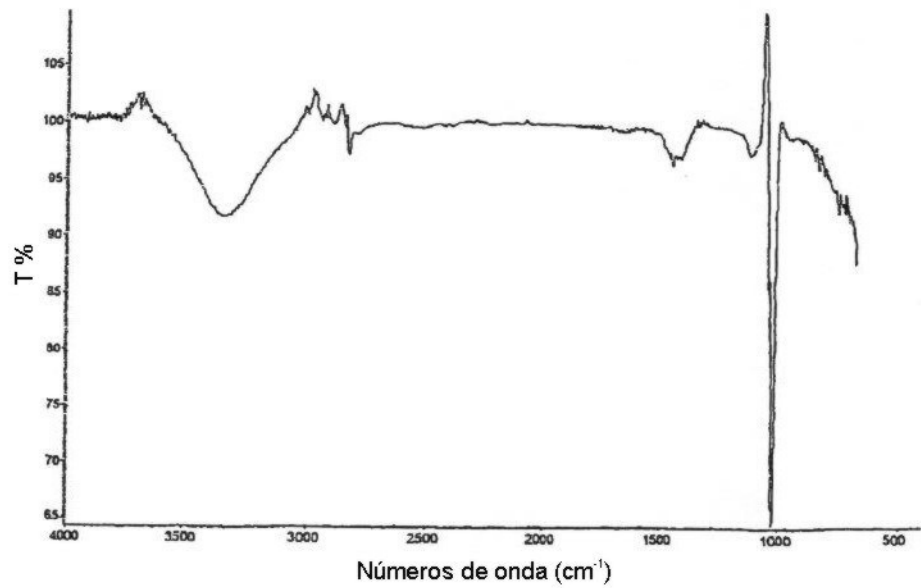


FIGURA 4

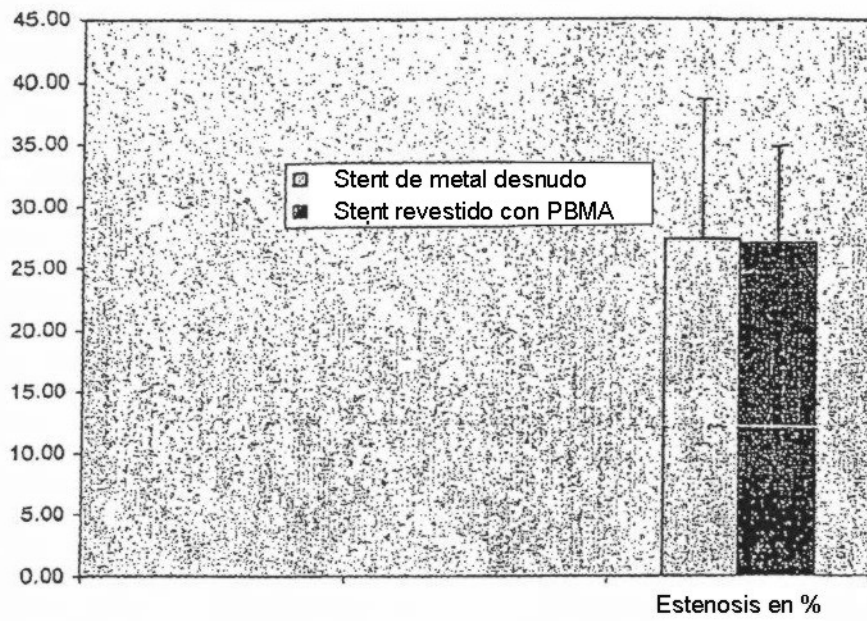
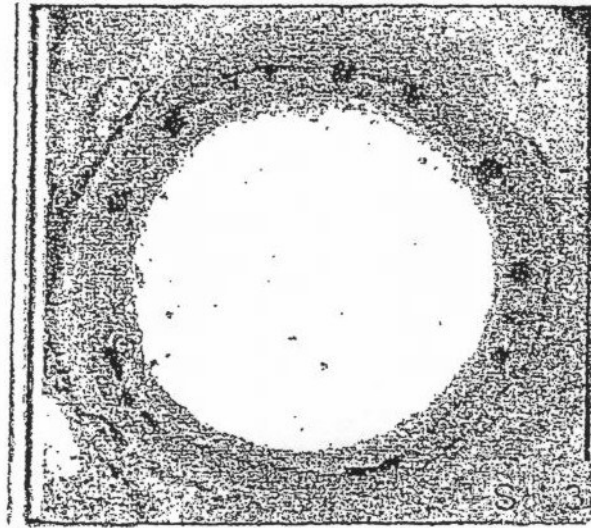


FIGURA 5





**FIGURA 6**

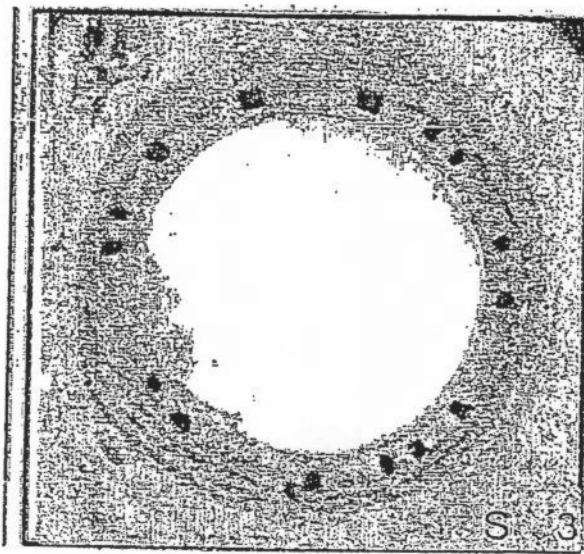


FIGURA 7