

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 556**

51 Int. Cl.:

C08G 63/08 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2009 E 09759436 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 2291431**

54 Título: **Copolímeros de bloques biodegradables para liberación controlada**

30 Prioridad:

05.06.2008 US 133728

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

20.12.2013

73 Titular/es:

**BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. (100.0%)
One Scimed Place
Maple Grove, MN 55311-1566, US**

72 Inventor/es:

**SIKES, COURTNEY y
BODEN, MARK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 556 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

Copolímeros de bloques biodegradables para liberación controlada

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la liberación controlada, local de agentes farmacológicamente activos, a composiciones poliméricas útiles en las mismas, y a procedimientos de preparación y uso de tales composiciones poliméricas.

Antecedentes de la invención

10 La administración sistémica de fármacos para el tratamiento de enfermedades puede ser efectiva, pero puede no ser el procedimiento más eficaz para enfermedades que están localizadas en zonas específicas del cuerpo. La liberación localizada controlada de un fármaco en tejido enfermo ha llegado a ser cada vez más deseable debido a que la administración local de fármacos puede producir efectos secundarios febriles, y las cantidades efectivas del fármaco serán normalmente menores de modo que se pueda reducir el gasto en fármacos.

15 La liberación localizada controlada en lúmenes corporales puede ser difícil debido a que el movimiento de fluidos corporales a través de lúmenes corporales, tales como vasos y conductos sanguíneos puede portar el fármaco lejos de la zona afectada.

20 Algunos procedimientos de liberación local controlada de fármacos implican la inserción o implante de dispositivos médicos que incluyen una composición polimérica para la liberación de un material biológicamente activo. Estas composiciones de polímero pueden aplicarse a la superficie como un recubrimiento. Por ejemplo, se han usado diversos tipos de prótesis endovasculares recubiertas de fármaco para la liberación localizada de fármacos en un lumen corporal. Un ejemplo se proporciona en el documento US 6.099.562 de Ding y col., y documento US 6.238.121 de Yang y col. Tales prótesis endovasculares se han usado para evitar, entre otros, la ocurrencia de restenosis tras angioplastia con balón.

25 En al menos algunos sistemas se proporciona en gran medida la liberación de fármaco cuando se degrada un recubrimiento polimérico. Esto presenta la ventaja de que el perfil de liberación durante el tiempo debería ser una función de la velocidad de degradación del polímero. Sin embargo, en la práctica ha sido difícil hacer coincidir una velocidad de degradación de polímero con un perfil de liberación de fármaco deseado.

30 El documento US 6277927 B1 describe copolímeros de bloques en los que el primer bloque contiene de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 por ciento en moles de unidades de repetición derivadas de lactida combinadas aleatoriamente con de aproximadamente 20 a 80 por ciento en moles de unidades de repetición derivadas de glicolida y el segundo bloque contiene unidades de repetición derivadas de lactida y unidades de repetición derivadas de otras unidades monoméricas bioabsorbibles, tales como glicolida, conteniendo el segundo bloque una mayor proporción de unidades de repetición derivadas de lactida que el primer bloque, siendo útiles unidades derivadas de lactida que constituyen de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 por ciento en moles de todo el copolímero de bloques en la formación de artículos quirúrgicos, incluyendo suturas.

35 Sumario de la invención

En algunos aspectos la presente invención concierne a nuevos copolímeros de bloques o de injerto de acuerdo con la reivindicación 1 que incluyen al menos un primer bloque y un segundo bloque diferente del primer bloque y al menos un tercer bloque, en los que el primer bloque es un copolímero de poli(lactida-glicolida) ("PLGA").

40 En otros aspectos la presente invención concierne a nuevas composiciones de acuerdo con la reivindicación 5 que comprenden un polímero y un componente de fármaco en el que el polímero es un copolímero de bloques o de injerto que contiene al menos un bloque de poli(lactida-glicolida) (PLGA) y al menos un segundo bloque de polímero de un polímero degradable a una velocidad más lenta que el bloque (PLGA).

45 Los polímeros pueden estar formulados en composiciones que también incluyen un componente de fármaco. Las composiciones se pueden usar para formar recubrimientos de elución de fármaco para dispositivos médicos tales como prótesis endovasculares. Diferentes bloques del copolímero de bloques o de injerto se degradan en el cuerpo a diferentes velocidades. El perfil de liberación de un recubrimiento de este tipo es una combinación de las velocidades de liberación individuales de los diferentes bloques y de este modo se puede controlar controlando la selección y las cantidades relativas de los respectivos bloques.

Aún otros aspectos conciernen a dispositivos médicos tales como prótesis endovasculares que usan un recubrimiento de un recubrimiento de elución de fármaco formado por una composición de la invención.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes para el especialista en la técnica a partir de la descripción aquí contenida.

5 Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en esta invención “copolímero de bloques” se refiere a un copolímero que contiene una disposición lineal de bloques. “Copolímero de injerto” se refiere a un polímero que consiste en macromoléculas con diversos bloques conectados a una cadena principal de polímero como cadenas laterales. En algunos casos grupos no poliméricos, esto es grupos que no son por si mismos parte de una estructura de repetición secuencial, se pueden usar para unir los bloques de los copolímeros de bloques o de injerto de la invención. Para los fines de la presente invención el término colectivo “copolímero de bloques o de injerto” debería tomarse también para incluir polímeros de estrella que presentan múltiples bloques de polímeros que radian desde un resto central que no es necesariamente polimérico y también incluye polímeros que presentan dos o más bloques linealmente dispuestos y una o más cadenas laterales. Un bloque se define como una parte de una molécula de polímero en la que las unidades monoméricas presentan al menos una ausencia de motivo constitucional o configuracional de las partes de cadena adyacentes o principal.

Un copolímero de bloques de la invención puede ser un tribloque, por ejemplo ABA, o segmentado, por ejemplo $[AB]_n$ o $[AB]_nA$, donde A y B representan los diferentes bloques y n es un número mayor de 1, por ejemplo, 2-100 ó 3-10. Un copolímero de bloques de la invención comprende más de dos bloques diferentes, por ejemplo ABC, $[AB]_nC$, ABCA, ABCB, ABCB y ABCD, donde C y D son bloques adicionales que difieren en al menos una vía característica de los bloques A y B. De forma similar, en un copolímero de injerto, se pueden usar dos o más bloques y los bloques de cadena lateral pueden darse como una única rama de una cadena principal o como múltiples ramas. De forma típica el número de unidades de repetición en un bloque será mayor de 4, por ejemplo, de aproximadamente 10 hasta tantas como 100.000 o incluso más, y el número de bloques en un copolímero segmentado o de injerto será de aproximadamente 3 a aproximadamente 100.

El término “fármaco”, se usa en esta invención, a menos que se indique de otro modo para ser usado en sentido amplio, significa sustancias farmacéuticamente aceptables (es decir, sustancias que son seguras para uso en el cuerpo) y que presentan algunos efectos biológicos en células del cuerpo, por ejemplo, un efecto terapéutico. El término también incluye sustancias que se van a ensayar para seguridad de uso en el cuerpo y/o para determinar cual (o qué) efecto biológico tienen sobre células del cuerpo. El cuerpo sujeto puede ser un humano u otro mamífero. Ejemplos generales y específicos proporcionados en esta invención se pretende que sean ilustrativos de compuestos y materiales incluidos en el término “fármacos” de acuerdo con la presente invención y no limitativos del alcance del término.

Ejemplos de fármacos que se pueden usar en la presente invención incluyen sustancias anti-inflamatorias esteroideas y no esteroideas, antiproliferativos, antineoplásicos, antimetabólicos, antiplaquetas, antifibrina, antitrombina, antibióticas, anticoagulantes, antioxidantes y antialérgicas, inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de células del músculo liso, factores del crecimiento, inhibidores del factor del crecimiento, inhibidores de adhesión celular, promotores de adhesión celular, agentes que mejoran la formación de tejido neoíntimo saludable, incluyendo regeneración celular del endotelio, y combinaciones de los mismos. Se conocen ejemplos adicionales en la técnica e incluyen los compuestos enumerados en el documento US 2005/0112170 AI en la referencia [0079]. Ejemplos de tipos de moléculas que pueden ser fármacos incluyen proteínas y péptidos, moléculas pequeñas, anticuerpos, moléculas multi-cíclicas, macrólidos, ácidos nucleicos y similares.

En algunas realizaciones el fármaco es un fármaco que inhibe la restenosis. Ejemplos de fármacos que inhiben la restenosis que se pueden usar en la presente invención incluyen agentes anticoagulantes, agentes antiproliferativos, agentes anti-inmigratorios, agentes antimetabólicos, agentes anti-inflamatorios y sustancias inmunosupresoras, y combinaciones de los mismos. Fármacos de inhibición de la restenosis particularmente útiles incluyen paclitaxel, rapamicina (también conocido como sirolimus), everolimus, tacrolimus, dexametasona estradiol, ABT-578 (Abbott Laboratories), trapidilo liprostina, actinomicina D, Resten-NG, Ap-17, clopidogrel y Ridogrel.

En algunas realizaciones la invención se refiere a recubrimientos de prótesis endovascular de elución del fármaco en los que la prótesis endovascular está recubierta con un fármaco que inhibe la restenosis que es un agente estabilizante de microtúbulos tal como taxol, paclitaxel, análogos, derivados, y mezclas de los mismos. Derivados que se cree adecuados para uso en la presente invención incluyen 2'-succinil-taxol, 2'-succinil-taxol trietanolamina, 2'-glutaril-taxol, sal de 2'-glutaril-taxol trietanolamina, 2'-0-éster con N-(dimetilaminoetil)glutamina, y 2'-0-éster con sal clorhidrato de N-(dimetilaminoetil)glutamida.

Se pueden usar combinaciones de diferentes fármacos. En algunos casos puede ser deseable incluir dos o más fármacos que presentan efectos aditivos, o incluso efectos sinérgicos. En tales casos será normalmente deseable usar fármacos que no interferirán con, degradarán, desestabilizarán, o interferirán de otra forma entre sí. Sin embargo en algunos casos puede ser deseable incluir un primer fármaco junto con un segundo fármaco que reduce o altera la actividad del primer fármaco de una forma particular. Las muchas posibles permutaciones permiten gran flexibilidad en el tratamiento.

El "componente fármaco", es decir, el fármaco o combinación de fármacos usados en la invención, se usa en una composición de recubrimiento junto con un polímero que sirve para eluir el fármaco en el tiempo cuando el polímero se degrada. La invención presenta ventaja particular para fármacos que se liberan de polímeros de lactida tales como copolímeros de lactida/glicolida.

La liberación de fármacos de formulaciones con copolímero de lactida-glicolida (PLGA) puede ser controlada en una gran extensión por la degradación del polímero. Esto es especialmente válido para composiciones que usan porcentajes de fármaco bajos y polímeros dentro de la familia copolímero de lactida-glicolida con mayores fracciones en moles de lactida. Cuando los polímeros en esta familia aumentan en fracción en moles de lactida, este periodo de degradación dinámica maximizada se retrasa. La liberación del fármaco es seguida de un tiempo de demora antes de la degradación que aumenta con contenido en lactida creciente.

Por ejemplo cuando se implanta una prótesis endovascular que presenta un recubrimiento fino (por ejemplo, de 200 µg de peso de recubrimiento total) de 95% en peso de copolímero polímero aleatorio de lactida-glicolida (relación 85:15 de unidades de lactida a glicolida) y de 5% en peso de fármaco (paclitaxel), el fármaco se libera cuando el polímero se degrada. Sin embargo, el perfil de liberación no es lineal. Cuando el polímero se degrada la barrera para la liberación del fármaco se reduce de forma significativa. El fármaco eluye del recubrimiento a velocidades crecientes en correlación con la degradación de polímero creciente lo que tiene lugar cuando el periodo de tiempo desde el implante aumenta. En consecuencia con este polímero la mayor parte del fármaco se libera en las últimas fases de la degradación del polímero. Se puede conseguir la liberación controlada de paclitaxel con menor contenido de lactida en el copolímero (ejemplo: PLGA 50:50), pero debido al corto tiempo que a este polímero le lleva degradarse en el cuerpo la duración de la liberación de fármaco es corta para recubrimientos aplicados a prótesis endovasculares de elución de fármaco.

De acuerdo con la presente invención, el perfil de liberación se controla usando copolímeros de bloques o de injerto degradables para liberar el fármaco. El polímero usado en la presente invención es un copolímero de bloques o de injerto que comprende dos o más bloques que eluyen el componente de fármaco a velocidades diferentes. En algunas realizaciones el polímero presenta al menos un primer bloque de un copolímero de poli(lactida-glicolida) que eluye el componente de fármaco a una primera velocidad y un segundo bloque y un tercer bloque que eluye el fármaco a una segunda y tercera velocidad más lentas. Se debería observar que la caracterización del "primer" y "segundo" y "tercer" bloques aquí no indica una localización u orientación dentro del polímero. Por ejemplo, bien el primer bloque o bien el que puede ser un bloque final, un bloque medio, un bloque de cadena lateral o bien puede presentar alguna otra orientación dentro de la estructura del copolímero de bloques o de injerto.

Debido a que los bloques de polímero se degradan a diferentes velocidades, la liberación de fármaco de los bloques respectivos liberará el componente de fármaco a diferentes velocidades. Por tanto el perfil de liberación de un recubrimiento de este tipo será una combinación de las velocidades de liberación individuales de los diferentes bloques. Esto permite que un recubrimiento sea diseñado con un perfil de liberación temporal extenso mientras que se reduce o elimina el perfil de liberación dinámico obtenido cuando se usa un único polímero de liberación lenta. A este respecto en algunas realizaciones puede ser deseable para los bloques de polímero respectivos ser suficientemente diferentes de lo que lo son la separación de fase de microdominio.

En algunas realizaciones el segundo bloque es un copolímero de lactida-glicolida aleatorio que presenta un mayor porcentaje de lactida que el primer copolímero de bloques. En otras realizaciones el segundo bloque es un homopolímero de polilactida (PLA). El PLA incluye poli(ácido D,L-láctico) (DLPLA), poli(ácido D-láctico), poli(ácido L-láctico) o cualquier combinación de los mismos. Aún en otras realizaciones el segundo bloque es poli(carbonato de trimetileno), poli(caprolactona), poli(β-butirolactona), poli(δ-valerolactona), o poli(carbonato de tirosina). En algunas realizaciones se puede usar tres o más bloques diferentes que presentan diferentes perfiles de elución.

En algunas realizaciones el componente de fármaco y la composición de polímero forman un recubrimiento en el que el fármaco se distribuye esencialmente en todo el recubrimiento pero se libera de los diferentes microdominios a diferentes velocidades debido a que estos dominios se degradan a diferentes velocidades. En algunas realizaciones cada bloque diferente del copolímero de bloques es hidrófobo y/o sólido a temperatura corporal ($t_m > 37^\circ \text{C}$). En al menos algunas realizaciones el copolímero de bloques es un material termoplástico no reticulado.

5 Ejemplos de polímeros que se pueden usar en la invención incluyen un copolímero de bloques ABA, BAB, $[AB]_n$, $[AB]_nA$ o $[BA]_nB$ en los que A es un bloque de PLGA que presenta contenido relativamente bajo de unidades de lactida (por ejemplo, relación de lactida:glicolida de 25:75 a 60:40) y B es bloque de PLGA que presenta un contenido mayor de lactida (por ejemplo, relaciones de lactida:glicolida de 70:30 a 99:1), un bloque de PLA, o un bloque de poli(caprolactona), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxiclaurato), poli(carbonato de trimetileno) o poli(carbonato de tirosina). El peso molecular de los bloques A y B puede estar entre aproximadamente 300 y aproximadamente 100.000 Daltons o incluso más, por ejemplo, de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000 Daltons.

10 Un ejemplo de un copolímero tribloque que se puede usar es un bloque ABC, en el que A es un copolímero de PLGA 50:50, B es un bloque de copolímero de PLGA aleatorio que presenta un contenido en lactida mayor, por ejemplo, unidades glicolida:lactida 85:15, y C es un homopolímero de lactida o un poli(carbonato de trimetileno), poli(caprolactona), poli(β -butirolactona), poli(δ -valerolactona), o poli(carbonato de tirosina).

15 El perfil de elución del fármaco de la composición también será función de las cantidades relativas de los bloques dentro del copolímero de bloques. Como una consecuencia se puede proporcionar modificación incluso más estrecha de un perfil de elución hacia un objetivo deseado mediante alteración del número relativo o tamaño relativo de los bloques respectivos. Por ejemplo, en una base del 100% en peso, el primer bloque puede estar constituido de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del polímero, el segundo bloque puede estar constituido de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del polímero, y el tercer bloque puede estar constituido de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% del polímero. En algunos casos el primer bloque puede estar que consiste en 20-80%, o 25-75%, del polímero; el segundo bloque puede estar que consiste en 20%-80%, o 25-75%, del polímero; y el tercer bloque puede estar que consiste en 3%-60%, o 5%-40% del polímero.

20 El fármaco puede estar disuelto en, suspendido en, conjugado con (es decir, unido covalentemente a), o unido iónicamente al copolímero de bloques. La composición puede prepararse, por ejemplo, absorbiendo el fármaco en el copolímero de bloques; mezclando el fármaco y el copolímero de bloques; haciendo reaccionar el fármaco y el copolímero de bloques, usando opcionalmente una estructura de unión intermedia; formación del copolímero de bloques en presencia de un fármaco o derivado de fármaco; fundido de la composición en un disolvente o dispersión común, o cualquier otro medio adecuado o combinación de los mismos que permita al fármaco ser liberado en el tiempo.

25 El recubrimiento puede formarse de cualquier forma convencional, por ejemplo, disolviendo el polímero y el fármaco en un disolvente o mezcla de los disolventes y aplicando la composición a la prótesis endovascular mediante cualquier técnica adecuada, tal como pulverización, inmersión, cepillado, etc., y dejando que el disolvente se seque. De forma alternativa una suspensión de ambos componentes puede distribuirse en un vehículo líquido tal como agua y aplicarse de forma similar. En algunos casos un vehículo puede actuar como un disolvente para un componente, mientras que otro puede dispersarse en el vehículo, aplicándose la mezcla resultante a la prótesis endovascular de forma similar. La extrusión del recubrimiento o de una masa que comprende el recubrimiento y un vehículo líquido puede ser una técnica de aplicación adecuada en algunos casos. En algunos casos el recubrimiento puede ser templado a una temperatura por encima de la temperatura corporal durante un periodo de tiempo para mejorar o estabilizar la calidad de película o la distribución de fármaco.

30 En la composición de recubrimiento, en una base en peso seco, el componente de fármaco será de forma típica de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40% del peso de la composición, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10%. El copolímero de bloques o de injerto de la invención es de forma típica el componente principal de la composición y puede cumplir el equilibrio del mismo. En algunos casos pueden estar incluidos otros aditivos en la composición. Los aditivos se pueden usar por ejemplo para influir en las propiedades de formación de película de la composición, para compatibilizar el fármaco con el polímero o para otros fines.

35 El recubrimiento polimérico de la presente invención se puede usar con diversas prótesis endovasculares. Un uso particular para el recubrimiento es para prótesis endovasculares coronarias. Las prótesis endovasculares se pueden usar tras angioplastia para inhibir la restenosis. El cuerpo de prótesis endovascular puede servir para mantener el vaso abierto frente a cualquier restenosis y para liberar el agente que inhibe la restenosis. En otra realización el recubrimiento es sustancialmente continuo en el cuerpo de la prótesis endovascular. En otra realización el recubrimiento se aplica para seleccionar zonas de la prótesis endovascular. El recubrimiento se puede aplicar directamente al material base de la prótesis endovascular, que puede ser metal, polímero o material cerámico. En algunos casos puede ser deseable usar una capa de recubrimiento de interposición entre el material de la prótesis endovascular y el recubrimiento de fármaco-polímero. Se puede usar una capa de interposición, por ejemplo, para mejorar la adhesión de la capa de polímero/fármaco o si se desea que la prótesis endovascular presente un recubrimiento no degradable permanente que permanezca sobre la prótesis endovascular tras degradación de la capa de fármaco/polímero.

5 Durante el uso, una prótesis endovascular de acuerdo con la presente invención se puede seleccionar de acuerdo a un perfil de dosificación de liberación deseado y proporcionarse por el facultativo encargado del tratamiento. Después de un procedimiento de angioplastia la prótesis endovascular recubierta que presenta un fármaco de inhibición de la restenosis en el recubrimiento se puede liberar a la zona de la arteria coronaria recién dilatada, con prótesis endovascular. La liberación se puede conseguir usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica, tales como montando la prótesis endovascular en un balón inflable dispuesto en el extremo distal de un catéter. Con la prótesis endovascular avanzada en la posición próxima a la región dilatada, la prótesis endovascular puede ser forzada hacia fuera y a la posición contra las paredes internas del vaso. Si la prótesis endovascular es autoexpansiva, la prótesis endovascular se puede liberar mediante despliegue de la prótesis endovascular desde dentro de un dispositivo de liberación, dejando la prótesis endovascular expandirse contra las paredes internas del vaso. Con el tiempo el recubrimiento polimérico se desgasta con fluidos corporales. El fármaco cuando se libera desde el recubrimiento polimérico desgastado, puede ser absorbido por las paredes internas del vaso.

15 Aunque los recubrimientos de la presente invención se han descrito con particular referencia a prótesis endovasculares coronarias, estos se pueden usar también con una variedad de otras prótesis implantables y otros dispositivos médicos implantables. Ejemplos de los dispositivos médicos implantables que se pueden usar junto con las realizaciones de esta invención incluyen suturas, bombas, prótesis endovasculares-injertos, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), válvulas cardíacas, derivaciones, puertos de acceso vascular, marcapasos, desfibriladores, electrodos y conductores. La presente invención se puede usar con otros tipos de prótesis implantables no específicamente citadas en esta invención. El dispositivo recubierto puede ser uno que siendo distinto del recubrimiento de la invención, se diseña para mantenerse estable en el cuerpo de forma indefinida o puede ser uno que se degrade de por sí o llegue a integrarse con el tejido del cuerpo en el tiempo.

25 Los ejemplos y descripción anteriores se pretende que sean ilustrativos y no exhaustivos. Estos ejemplos y descripción sugerirán muchas variaciones y alternativas para un especialista en la técnica. Todas estas alternativas y variaciones se pretende que estén incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones, donde el término "que comprende" significa "que incluye, pero no se limita a". Los especialistas en la técnica pueden reconocer otros equivalentes de las realizaciones específicas descritas en la presente invención tales equivalentes se pretende que estén comprendidas por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un copolímero de bloques o de injerto que comprende al menos un primer bloque, un segundo bloque diferente del primer bloque, y al menos un tercer bloque, en el que el primer bloque es un copolímero de poli(lactida-glicolida) y el segundo bloque es un miembro del grupo que consiste en un copolímero de lactida-glicolida que presenta un mayor porcentaje de lactida que el copolímero de primer bloque, homopolímero de polilactida, poli(carbonato de trimetileno), poli(caprolactona), poli(β -butirolactona), poli(δ valerolactona), y poli(carbonato de tirosina), y en el que el primer y segundo bloques **se caracterizan por** las velocidades de degradación respectivas cuando el copolímero de bloques se dispone en el cuerpo de un sujeto, siendo la velocidad de degradación del primer bloque mayor que la velocidad de degradación del segundo bloque, y el tercer bloque **caracterizado por** una velocidad de degradación cuando el copolímero de bloques se dispone en el cuerpo de un sujeto animal que es diferente de las velocidades de degradación respectivas del primer y segundo bloques.
2. Un copolímero de bloques o de injerto como en la reivindicación 1, en el que el primer bloque es un copolímero de poli(lactida-glicolida) que presenta una relación de lactida:glicolida en el intervalo de 25:74 a 60:40 y de forma opcional, el segundo bloque es un copolímero de poli(lactida-glicolida) que presenta una relación de lactida:glicolida en el intervalo de 70:30 a 99:1.
3. Un copolímero de bloques o de injerto como en la reivindicación 1, en el que el segundo bloque es un copolímero de lactida-glicolida que presenta un porcentaje mayor de lactida que el copolímero de primer bloque, y el tercer bloque se selecciona del grupo que consiste en homopolímero de polilactida, poli(caprolactona), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxicvalerato), poli(carbonato de trimetileno) y poli(carbonato de tirosina).
4. Un copolímero de bloques o de injerto como en la reivindicación 1, en el que el segundo bloque es un homopolímero de poliactida, y el tercer bloque se selecciona del grupo que consiste en poli(caprolactona), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxicvalerato), poli(carbonato de trimetileno) y poli(carbonato de tirosina).
5. Una composición que comprende un polímero y un componente de fármaco distribuido en el material de polímero, en el que el material de polímero es un copolímero de bloques o de injerto como en la reivindicación 1, que comprende al menos un primer bloque de un copolímero de poli(lactida-glicolida) que eluye el componente de fármaco a una primera velocidad cuando la composición se dispone en el cuerpo de un sujeto, y el copolímero de bloques que comprende al menos un segundo bloque que eluye el fármaco a una segunda velocidad más lenta cuando la composición se dispone en el cuerpo de un sujeto.
6. Una composición como en la reivindicación 5, en la que el componente de fármaco se disuelve en, se suspende en, se conjuga con, o se une iónicamente a, el copolímero de bloques o de injerto.
7. Una composición como en la reivindicación 5, en la que el componente de fármaco se distribuye esencialmente de forma uniforme en dicho copolímero de bloques o de injerto.
8. Una composición como en la reivindicación 5, en la que dicho componente de fármaco comprende un fármaco que inhibe la restenosis.
9. Una composición como en la reivindicación 5, en la que el componente de fármaco está presente en su interior en una cantidad de 0,1 a 40% del peso de la composición.
10. Un dispositivo médico implantable que presenta un recubrimiento sobre el mismo en el que el recubrimiento comprende un copolímero de bloques o de injerto como en la reivindicación 1.
11. Un dispositivo médico implantable como en la reivindicación 10, en la que dicho recubrimiento es una composición que comprende dicho copolímero de bloques o de injerto y un componente de fármaco distribuido en dicho copolímero de bloques o de injerto.
12. Un dispositivo médico implantable como en la reivindicación 11, en el que el dispositivo es un miembro del grupo que consiste en suturas, bombas, prótesis endovasculares, prótesis endovasculares-injertos, injertos, válvulas cardíacas, derivaciones, puertos de acceso vascular, marcapasos, desfibriladores, electrodos y conductores.
13. Un dispositivo médico implantable como en la reivindicación 11, en la que el dispositivo es una prótesis endovascular.

14. Una prótesis endovascular como en la reivindicación 13, en la que el componente fármaco comprende un fármaco que inhibe la restenosis.

5 15. Una prótesis endovascular como en la reivindicación 13, en la que el componente de fármaco comprende al menos un miembro del grupo que consiste en paclitaxel, derivados de paclitaxel, rapamicina, everolimus, tacrolimus, dexametasona, estradiol, ABT-578 (Abbott Laboratories), trapidilo, liprostina, actinomicina D, Resten-NG, Ap-17, clopidogrel y Ridogrel.