

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 792**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/18** (2006.01)

**A61L 27/34** (2006.01)

**A61L 27/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2009 E 09792774 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2344207**

54 Título: **Dispositivos médicos implantables o insertables**

30 Prioridad:

**22.09.2008 US 99139 P**

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

**26.02.2014**

73 Titular/es:

**BOSTON SCIENTIFIC NEUROMODULATION  
CORPORATION (100.0%)  
25155 Rye Canyon Loop  
Valencia, CA 91355, US**

72 Inventor/es:

**OVERSTREET, EDWARD, HOLMAN;  
PIANCA, ANNE, M.;  
KUZMA, JANUSZ;  
PANDIT, ADITYA;  
BRITO, SHAINA;  
RICHARD, ROBERT, E.;  
DIPIETRO, KERRI;  
STRICKLER, FREDERICK, H.;  
BODEN, MARK;  
PHAM, LAN y  
ORINSKI, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 444 792 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

Dispositivos médicos implantables o insertables

**Antecedentes de la invención**

5 Se han desarrollado numerosos dispositivos médicos basados en polímeros para implante o inserción en el cuerpo. Por ejemplo, en años recientes, para mantener la patencia de vasos se han empleado prótesis estenóticas coronarias que eluyen fármacos, disponibles comercialmente en Boston Scientific Corp. (TAXUS y PROMUS), Johnson & Johnson (CYPHER) y otros. Estos productos existentes están basados en prótesis metálicas extensibles con revestimientos de polímeros bioestables, que liberan fármacos antiproliferativos a una velocidad controlada y una dosis total. Entre los ejemplos específicos de polímeros para revestimientos de polímeros bioestables que eluyen fármacos figuran homopolímeros y copolímeros tales como poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) y poli(isobutileno-co-estireno), por ejemplo, copolímeros tribloque de poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno) (SIBS).

15 Los dispositivos de neuroestimulación son una clase conocida de dispositivos médicos que suministran al tejido neural impulsos eléctricos suaves. Por ejemplo, se pueden dirigir impulsos eléctricos a sitios específicos para tratar el dolor, la enfermedad de Parkinson o ataques epilépticos, o para intensificar la función sensorial. Entre los ejemplos de sistemas de neuroestimulación figuran sistemas de estimulación de la médula espinal (SCS), sistemas de estimulación profunda del cerebro (DBS), sistemas de estimulación de nervios periféricos (PNS), sistemas de implantes cócleares, sistemas de implantes de retina, sistemas de marcapasos implantables, y desfibriladores cardioverter implantables (ICD). Cada uno de estos sistemas incluye un neuroestimulador y uno o 20 varios conductores eléctricos, conteniendo cada uno o varios contactos.

Tal como se usa aquí, un “conductor” de estimulación es un dispositivo implantable que tiene un contacto eléctrico o varios que suministran corriente al tejido a estimular. Un “contacto” es una parte del conductor que es eléctricamente conductora y que está en contacto con el tejido del cuerpo que se ha de estimular. Los términos “conductor” y “electrodo” se puede usar aquí de forma intercambiable y se refieren a la estructura alargada entera que se implanta parcial o totalmente en el paciente.

Un conductor de estimulación puede incluir, por ejemplo, un contacto o varios, un cuerpo aislante (denominado también “cuerpo del conductor”), uno o varios conductores alargados (por ejemplo alambres) que transcurren dentro de al menos una parte de la longitud del cuerpo del conductor, y cualquier otro conjunto en el cuerpo o dentro del cuerpo. Típicamente, el cuerpo del conductor está hecho de un material polímero.

30 Los sistemas de SCS y DBS generalmente incluyen un neuroestimulador y uno o varios conductores de estimulación. Comúnmente, el neuroestimulador es un generador de impulsos implantable (IPG) que dispone de electrónica avanzada y una batería recargable y que genera señales eléctricas que encubren el dolor.

El SCS es una terapia segura y eficaz que se ha usado durante varias décadas y ha ayudado a miles de personas a encontrar alivio del dolor. Los dispositivos de SCS pueden ser total o parcialmente implantables. Comúnmente, al menos el IPG y el(los) conductor(es) de estimulación son implantables. Por ejemplo, se puede implantar un IPG 35 en el abdomen, nalga o región pectoral de un paciente, mientras que al menos un conductor se puede implantar bajo la piel próximo a la médula espinal. Cada conductor puede contener un contacto o varios (por ejemplo, de uno a ocho contactos o más) que suministran a la médula espinal señales eléctricas que encubren el dolor. En ciertos sistemas, se usan una o varias extensiones de conductor para conectar eléctricamente el conductor de estimulación al IPG, extensiones que también pueden ser implantables.

Un dispositivo de DBS comprende componentes similares (esto es, un IPG, al menos un conductor de estimulación y comúnmente al menos una extensión de conductor) y se puede utilizar para proporcionar una variedad de tipos de estimulación para reducir la frecuencia y/o efectos de la enfermedad de Parkinson, ataques epilépticos u otras afecciones neurológicas indeseables. En este caso, el IPG se puede implantar en, por ejemplo, la región pectoral del cliente y el(los) conductores en el cerebro. Se pueden implantar una o varias extensiones de conductor y ponerlas a lo largo del cuello del paciente de manera que conecten eléctricamente el(los) conductor(es) de estimulación al IPG. El extremo distal del(los) conductor(es) puede contener un contacto o varios (comúnmente de 4 a 8 contactos).

Los procedimientos de implantación para los dispositivos de SCS y DBS son reversibles, lo que significa que aunque se hayan implantado quirúrgicamente, el médico puede eliminarlos.

Un ejemplo de sistema de estimulación neutro 10 que se puede usar para SCS y/o DBS es muestra en la Fig. 1. Tal sistema típicamente comprende un IPG 12, una extensión de conductor 14, un conductor 16 que tiene una hilera de contactos 18 que incluye una pluralidad de contactos 17. El IPG 12 está provisto de un conector 5 que

acepta el extremo del conector de la extensión de conector 14. Los contactos 17 están dispuestos como se muestra en una hilera de contactos en línea 18 cerca del extremo distal del conductor 16. Se pueden usar otras configuraciones de la hilera tales como, entre otras, configuraciones no lineales y paralelas. El IPG 12 genera impulsos de corriente que se aplican para seleccionar unos de los contactos 17 de la hilera 18. Véase Pub. n.º. U.S. 2007/0168007 expedido a Kuzma. Se puede hacer de la siguiente manera, entre otros métodos, un conductor como el 16 mostrado en la Fig. 1. Se pueden poner flojamente alambres individualmente aislados dentro de un tubo de polímero tal como un tubo de silicona, poliuretano o politetrafluoroetileno. Se puede soldar al extremo distal de cada alambre un contacto de polímero y disponer una distancia entre cada contacto. Luego se rellenan con un polímero adecuado, tal como silicona o poliuretano, usando técnicas conocidas de moldeo por inyección, los huecos entre los contactos. Véase la Pub. n.º. U.S. 2007/0168004, expedido a Walter.

Un sistema de implante coclear es un dispositivo electrónico implantable para un paciente con una sordera de severa a profunda (por ejemplo, 60-120 dB o más de pérdida de oído) causada por una deficiencia sensorial. Tiene un componente externo y un componente interno que trabajan concertadamente. El componente externo típicamente comprende un micrófono exterior, un procesador de sonido y un transmisor. El componente interno comprende típicamente un receptor, un conducto de neuroestimulación con uno o varios contactos eléctricos (típicamente 16-24 contactos eléctricos) que se implanta en el oído interior del paciente. En un oído normal, las ondas sonoras entran en el oído externo, hacen vibrar la superficie flexible del tímpano y los huesos del oído medio y conducen el sonido a la ventana oval del oído interior o cóclea. En la cóclea, la vibración se transmite al fluido perilinfático causando el movimiento de las células capilares de la cóclea, lo que convierte el movimiento en señales eléctricas y transmite las señales al nervio de audición. En una persona con pérdida sensorial de la audición, estas células capilares pueden estar dañadas y ser incapaces de transmitir la señal eléctrica al nervio de audición. Un implante coclear como el descrito previamente puede reemplazar la función de las células capilares, recibiendo el sonido y convirtiéndolo en una señal eléctrica para enviarla al nervio de audición.

La Fig. 2 representa el extremo distal de un conductor 46 que se puede usar con un sistema de simulación coclear implantable. En este ejemplo, el conductor 46 incluye una configuración en línea de dieciséis contactos designados E1, E2, E3... E16 dispuestos en la superficie de un cuerpo de conductor polímero. El contacto eléctrico E1 es el contacto eléctrico más distal y el contacto eléctrico E16 es el más proximal. Los contactos eléctricos más distales, esto es, los contactos eléctricos de los números más bajos, tales como E1, E2, E3, E4, son los contactos eléctricos mediante los cuales se aplican impulsos de estimulación con el fin de poner de manifiesto la sensación de frecuencias más bajas percibidas. Los contactos eléctricos más proximales, esto es, los contactos eléctricos que tienen los números más altos, tales como E13, E14, E15 y E16, se aplican para poner de manifiesto la sensación de frecuencias más altas percibidas. El contacto eléctrico particular, o la combinación particular de contactos eléctricos mediante el que se aplican los impulsos de estimulación se determina por el sistema de circuitos de procesamiento del lenguaje, sistema de circuitos que, *Inter alia*, y de acuerdo con una estrategia de procesamiento del lenguaje determinada, separa las señales de sonido que entran en bandas de frecuencia y analiza cuánta energía está contenida dentro de cada banda, permitiendo así determinar qué contactos eléctricos recibirían impulsos de estimulación. Véase Pub. n.º. US 2005/0251225, expedido a Faltys y otros.

El documento US 2007250159 A1 está dirigido a un revestimiento para un dispositivo médico, tal como una prótesis intravascular, revestimiento que comprende una primera región que comprende un promotor de adherencia y un agente terapéutico. El revestimiento puede incluir también una segunda región de revestimiento que está sustancialmente exenta del promotor de adherencia o de cualquier promotor de adherencia.

El documento US 2008/075753 A1 se refiere a revestimientos multicapas para controlar las velocidades de elución de agentes activos. Además se proporciona un dispositivo médico que incluye un sustrato, una capa de base y una capa porosa. La capa de base puede incluir una matriz polímera y un agente activo dispersado dentro de la matriz polímera.

El documento US2007/280983 proporciona dispositivos médicos que contienen como mínimo una región polímera que contiene (a) como mínimo un copolímero de bloque que contiene al menos tres bloques de polímero que difieren entre sí y (b) al menos un agente terapéutico.

### Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un dispositivo médico implantable o insertable que comprende (a) una región que contiene silicona que comprende silicona y (b) una capa polímera que comprende un copolímero de bloque dispuesto en la región que contiene silicona, copolímero de bloque que comprende un bloque de polímero de alta Tg que comprende un primer monómero y un bloque de polímero de baja Tg que comprende un segundo monómero, en el que el copolímero de bloque comprende un bloque de poliestireno y un bloque de poliisobutileno, y en el que el copolímero de bloque comprende además un bloque de polisiloxano.

En varios aspectos, los dispositivos médicos de la presente invención pueden ser conductores de

5 neuroestimulación implantables y también se describen métodos para su formación. Tales conductores de neuroestimulación típicamente incluyen (a) al menos un contacto eléctrico, (b) al menos un conductor alargado en comunicación eléctrica con al menos un contacto eléctrico y se extiende a lo largo de al menos una porción de la longitud del conductor, y (c) un cuerpo polímero de conductor que soporta el contacto y encapsula al menos una porción de la longitud del conductor alargado.

10 Los conductores de neuroestimulación implantables comprenden un copolímero de bloque que comprende un bloque de poliestireno y un bloque de isobutileno (por ejemplo, SIBS entre otros) y, opcionalmente, un agente terapéutico. En algunas realizaciones, el cuerpo de conductor polímero comprende un copolímero de bloque. En algunas realizaciones, encima del cuerpo de conductor se ha dispuesto una capa polímera que comprende un copolímero de bloque.

En otro aspecto, como mínimo un contacto eléctrico asociado con un conductor de neuroestimulación implantable tiene una superficie que tiene contacto con tejido externo y una superficie interna cubierta por el cuerpo polímero de conductor, estando dispuesta entre la superficie interna del contacto y el cuerpo polímero de conductor una capa que comprende un agente terapéutico.

15 Se consideran métodos para formar conductores de neuroestimulación implantables, que comprenden (a) proporcionar un molde que tiene una capa que contiene un agente terapéutico, que comprende un agente terapéutico dispuesto sobre su superficie, y (b) moldear el conductor polímero en el molde.

20 Se consideran métodos para depositar un material en un cuerpo de conductor de un dispositivo de neuroestimulación, que comprenden depositar el material sobre los cuerpos de conductor sin depositar el material sobre los contactos eléctricos.

La presente invención según se define en las reivindicaciones anexas está dirigida a dispositivos médicos que tienen regiones que contienen silicio con capas polímeras superpuestas, y también se consideran métodos para hacer los mismos.

25 En un aspecto, se suministran dispositivos médicos según se definen en las reivindicaciones anexas que comprenden (a) una región que comprende silicona y (b) una capa polímera que comprende un copolímero de bloque dispuesto en la región.

30 En otro aspecto, se consideran procedimientos para mejorar la adherencia entre una primera región de dispositivos médicos que comprende silicio y una capa polímera que comprende un polímero que está dispuesto sobre la primera región. De acuerdo con una realización, tales procedimientos comprenden hinchar la primera región con un disolvente, aplicar una solución que comprende el polímero y un segundo disolvente a la silicona hinchada, pudiendo ser el primer disolvente y el segundo disolvente el mismo o diferentes, y evaporar el disolvente formando la capa de polímero. De acuerdo con otra realización, tales procedimientos comprenden impartir textura a la superficie de la primera región formando una superficie con textura y aplicar la capa polímera a la superficie con textura.

35 En otro aspecto, se consideran procedimientos para mejorar la adherencia entre una primera región de un dispositivo médico que comprende silicona parcialmente reticulada y una capa polímera que comprende un polímero que está dispuesto en la primera región. Los procedimientos comprenden aplicar la capa polímera a la primera región y luego reticular la silicona.

40 Los expertos en la técnica de cualificación normal podrán apreciar estos y otros aspectos, así como varias ventajas de la presente invención al considerar la descripción detallada y cualquier reivindicación posterior.

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

La Fig. 1 es una ilustración esquemática de un sistema de neuroestimulación de acuerdo con la técnica anterior.

La Fig. 2 es una ilustración esquemática de un conductor coclear de acuerdo con la técnica anterior.

45 La Fig. 3A es una vista esquemática en perspectiva de un conductor de premontaje y el molde para formar un conductor cclear de acuerdo con la técnica anterior.

La Fig. 3B es una vista esquemática en perspectiva de un conductor de premontaje similar al de la Fig. 3 de acuerdo con la técnica anterior.

La Fig. 4 es una vista transversal esquemática de un conductor de acuerdo con una realización de la invención que incluye un agente terapéutico y cuerpo de conductor.

La Fig. 5 es una imagen óptica de un material de silicona tratado con láser de abscisión que tiene una configuración de poros de 25-30 $\mu$ m.

La Fig. 6 es una vista lateral que ilustra esquemáticamente un procedimiento de depósito directo.

5 Las Figs. 7A, 7B y 7C muestran tres vistas de pluma de micromarcaje para uso en un procedimiento de depósito directo.

La Fig. 8 es una vista lateral que ilustra esquemáticamente un procedimiento de proyección de tinta a demanda.

10 La Fig. 9A es una sección transversal esquemática que ilustra una técnica de moldeo para formar un conductor de estimulación, de acuerdo con una realización de la invención. La Fig. 9B es una sección transversal esquemática que ilustra el conductor de neurotransmisión de la Fig. 9A después de extraído del molde, de acuerdo con una realización de la invención.

La Fig. 10 es un gráfico del % de peso ganado por las muestras de silicona después de su exposición a cloroformo, tetrahidrofurano (THF) y tolueno.

### Descripción detallada de la invención

15 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan materiales polímeros mejorados que comprenden dispositivos médicos implantables o insertables. Tales materiales polímeros pueden corresponder, por ejemplo, a un dispositivo, un componente de dispositivo o un revestimiento de dispositivo.

20 En varias realizaciones, la presente invención proporciona materiales polímeros mejorados que comprenden un sistema de neuroestimulación. Como se ha indicado antes, estos sistemas típicamente comprenden un neuroestimulador para generar señales eléctricas adecuadas y uno o varios conductores de neuroestimulación. Estos sistemas opcionalmente pueden comprender además otros componentes tales como extensiones de conductores, transmisores/receptores, sensores, etc. Un conductor para estos sistemas típicamente comprende (a) como mínimo un contacto eléctrico para suministrar la señal eléctrica al tejido susceptible de estimulación, típicamente un contacto metálico hecho de un metal o aleación metálica resistente a la corrosión, por ejemplo, un metal noble tal como oro, platino o paladio o aleaciones de los mismos, entre otras posibilidades; (b) como mínimo un conductor alargado, típicamente un alambre metálico conductor de interconexión que puede ser de, por ejemplo, un metal tal como cobre, plata, oro, platino o paladio o una aleación de los mismos, entre otros conductores, para transmitir señales entre el neurotransmisor y el(los) contacto(s) por medio de al menos una parte del conductor, y (c) un cuerpo de conductor que soporta los contactos y aloja los alambres de interconexión dentro del conductor.

25 30 En el contexto de la invención, se proporcionan materiales polímeros mejorados para uso en cuerpos de conductor y en el revestimiento de los mismos.

35 En el contexto de materiales polímeros mejorados, se proporcionan dispositivos implantables que alojan al menos parcialmente (por ejemplo, como material polímero primario para contener o como revestimiento del mismo) además de conductores, incluidas, por ejemplo, extensiones de conductores implantables, neuroestimuladores, receptores, etc.

Los materiales polímeros de diversos dispositivos de la invención pueden desempeñar una o varias de las funciones siguientes, entre otras: (a) una superficie de dispositivo biocompatible, (b) liberación de agente terapéutico. (c) soporte mecánico y (d) aislamiento eléctrico.

### Materiales polímeros

40 Tal como se usa aquí, el término "material polímero" contiene uno o varios tipos de polímeros, por ejemplo, que contiene de 50% en peso a menos de 75% en peso, a menos de 90% en peso, a 95% en peso, a 97% en peso o 99% en peso o más de polímeros. Dos polímeros son de diferente tipo cuando los polímeros tienen un contenido de monómero diferente (esto es, un polímero contiene un monómero que no se encuentra en el otro polímero, por ejemplo, poliestireno frente a poliisobutileno, poliestireno frente a poli(isobutileno-estireno, etc.)

45 Además de un tipo o varios de polímeros, los materiales polímeros para uso en la invención pueden comprender en ciertas realizaciones agentes terapéuticos adicionales, incluidos agentes terapéuticos, entre otras posibilidades. En la presente invención se pueden usar de forma intercambiable términos tales como "agentes terapéuticos", "fármacos", "agentes farmacéuticamente activos", "materiales biológicamente activos" y otros términos afines.

50 Tal como se usa aquí, "polímeros" son moléculas que contienen múltiples copias (por ejemplo de 5 a 10, a 100, a 1000 o 10.000 o más copias) de una o varias unidades constitutivas, comúnmente denominadas "monómeros". Tal

como se usa aquí el término, “monómeros” puede referirse a monómeros libres o a los que se incorporan en los polímeros, siendo clara la distinción en el contexto en que se usa el término. Los monómeros pueden tener diversas configuraciones, que se pueden seleccionar por ejemplo de configuraciones cíclicas, lineales y ramificadas. En las configuraciones ramificadas están incluidas las configuraciones en forma de estrella (por ejemplo, configuraciones en las que tres o más cadenas emanan de un punto singular de ramificación, tal como una molécula de siembra), combinaciones en forma de peine (por ejemplo, configuraciones que tienen una cadena principal y una pluralidad de cadenas laterales), configuraciones dendríticas (por ejemplo, polímeros arborescentes o hiperramificados), configuraciones reticulares (reticuladas), etc.

A no ser que se indique lo contrario, los pesos moleculares de polímeros dados aquí son pesos moleculares numéricos medios ( $M_n$ ).

Tal como se usa aquí, “homopolímeros” son polímeros que contienen múltiples copias de una unidad singular constitutiva, “Copolímeros” son polímeros que contienen múltiples copias de como mínimo dos unidades disimilares constitutivas de las que son ejemplo copolímeros al azar, estadísticos, de gradiente, periódicos (por ejemplo alternantes) y de bloque. Tal como se usa aquí el término, “copolímeros de bloque” son copolímeros que contienen dos o más bloques de polímero diferentes, que difieren porque una unidad constitutiva (esto es, un monómero) se encuentra en un bloque de polímero y no se encuentra en otro bloque de polímero. En esta memoria, “bloque de polímero” es un agrupamiento de unidades constitutivas (por ejemplo de 5 a 10, a 25, a 50, a 100, a 250, a 500, a 1000 o más unidades). Los bloques pueden ser ramificados o no ramificados. Los bloques pueden contener un tipo individual de unidad constitutiva (“bloques de homopolímero”) o múltiples tipos de unidad constitutiva (“bloque de copolímero”) que se pueden suministrar, por ejemplo, con una distribución al azar, estadística, en gradiente o periódica (por ejemplo alternante).

Los materiales polímeros para uso en los dispositivos médicos de la presente invención pueden variar dentro de las definiciones de las reivindicaciones anexas dependiendo de la realización particular y se pueden seleccionar, por ejemplo, entre miembros adecuados de los siguientes materiales y sus mezclas, entre otros: polímeros y copolímeros de ácidos carboxílicos, incluidos poli(ácidos acrílicos), polímeros y copolímeros de acetales; polímeros y copolímeros de acrilato y metacrilato (por ejemplo, metacrilato de n-butilo); polímeros y copolímeros celulósicos, incluidos acetatos de celulosa, nitratos de celulosa, propionatos de celulosa, acetobutiratos de celulosa, celofán, rayons, triacetatos de rayón. y éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa e hidroxialquilcelulosas; polímeros y copolímeros de polioximetileno; polímeros y copolímeros poliimida tales como imidas de bloque poliéter y amidas de bloque poliéter, poliamidas, poliesterimidas y polieterimidas; polímeros y copolímeros polisulfona, incluidos poliarilsulfonas y polietersulfonas; polímeros y copolímeros poliamida, incluidos nailon 6,6, nailon 12, policaprolactamas y poliacrilamidas; resinas, incluidas resinas alquídicas, resinas fenólicas, resinas de urea, resinas de melamina, resinas epoxídicas, resinas alílicas y resinas de epóxidos; policarbonatos, poliacrilonitrilos; polivinilpirrolidonas (reticuladas y otras); polímeros y copolímeros de monómeros vinílicos, incluidos poli(alcoholes de vinilo), poli(haluros de vinilo) tales como poli(cloruros de vinilo), copolímeros de etilenoacetato de vinilo (EVA), poli(cloruros de vinilideno), poli(éteres de vinilo) tales como poli(vinil metil éter), poliestirenos, copolímeros de estireno-anhídrido maleico, copolímeros de vinilo-aromático-olefina, incluidos copolímeros de estireno-butadieno, copolímeros de estireno-etileno-butileno (por ejemplo, un copolímero de poliestireno-poli(etileno)butileno-poliestireno (SEBS), asequible como polímeros de la serie Kraton® G), copolímeros de estireno-isopreno (por ejemplo, poliestireno-poliisopreno-poliestireno), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, copolímeros de acrilonitrilo-butadieno-estireno, copolímeros de estireno-butadieno y copolímeros de estireno-isobutadieno (por ejemplo, copolímeros de poliisobutileno-poliestireno y copolímeros tribloque de poliestireno-poliisobutileno-poliestireno tales como los dados a conocer en la patente U.S. n.º. 6.545.097, expedida a Pinchuk), polivinilcetonas, polivinilcarbazoles y polivinil ésteres tales como poli(acetatos de vinilo: polibenzoimidazoles; copolímeros de etileno-ácido metacrílico y copolímeros de etileno-ácido acrílico en los que algunos de los grupos ácidos se pueden neutralizar con iones zinc o sodio (comúnmente conocidos como ionómeros); polímeros y copolímeros de poli(óxido de alquilo), incluidos poli(óxidos de etileno) (PEO), poliésteres, incluidos poli(tereftalatos de etileno) y poliésteres alifáticos tales como polímeros y copolímero de láctido (que incluye ácido láctido así como d-, J- y mesoláctido), epsilon-caprolactona, glicólido (incluido ácido glicólico), hidroxibutirato, hidroxivalerto, para-dioxanona, carbonato de trimetileno (y sus derivados alquílicos), 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona y 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona (un copolímero de poli(ácido láctico) y poicaprolactona es un ejemplo específico); polímeros y copolímeros poliéter, incluidos poliaril éteres tales como polifenilén éteres, polieter cetonas, poliéter éter cetonas; poli(sulfuros de fenileno); poliisocianatos; polímeros y copolímeros de poliolefina, incluidos polialquilenos tales como polipropilenos, polietilenos (de baja y alta densidad, bajo y alto peso molecular), polibutilenos (tales como polibut-1-eno y poliisobutileno), elastómeros de poliolefina (por ejemplo, santopreno), cauchos de monómero de etileno propileno dieno (EPDM), poli-4-metil-pen-1-enos, copolímeros de etileno-alfa-olefina, copolímeros de etileno-metacrilato de metilo y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; polímeros y copolímeros fluorados, incluidos politetrafluoroetilenos (PTFE), poli(tetrafluoroetilen-cohexafluoropreno (FEP), copolímeros de etileno-tetrafluoroetileno modificados (ETFE) y poli(fluoruros de vinilideno

(PVDF); polímeros y copolímeros de silicona; poliuretanos termoplásticos (TPU); elastómeros tales como poliuretanos elastómeros y copolímeros poliuretano (incluidos copolímeros de bloque y al azar basados en poliéter, basados en poliéster, basados en policarbonatos, basados en alifáticos y basados en aromáticos, y mezclas de los mismos; entre los ejemplos de copolímeros poliuretano disponibles comercialmente figuran Bionate®, Carbothane®, Tecoflex®, Tecothane®, Tecophilic®, Tecoplast®, Pellethane®, Chronothane® y Chronoflex®); polímeros de p-xileno; poliiminocarbonatos; copoli(éter ésteres) tales como copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli(ácido láctico), polifosfazinas; poli(oxalatos de alquileo); polioxamidas y polioxaésteres (incluidos los que contienen aminas y/o grupos amido); poliortoésteres; biopolímeros, tales como polipéptidos, proteínas, polisacáridos y ácidos grasos (y sus ésteres), incluidos fibrina, fibrinógeno, colágeno, elastina, quitosano, gelatina, almidón, glucosaminoglicanos tales como ácido hialurónico; así como copolímeros de los anteriores.

Como se ha indicado antes, los polímeros para uso en la presente invención son copolímeros de bloque. Los bloques de polímero para uso en los copolímeros de bloque para la práctica de la invención incluyen bloques de polímero de baja temperatura de transición vítrea (Tg) y bloques de polímero de alta Tg. Tal como se usa aquí, un "bloque de polímero de baja Tg" es uno que presenta una Tg que es inferior a la temperatura corporal (37°C), más típicamente de 35°C a 20°C, a 0°C, a -25°C, a -50°C o inferior. Inversamente, tal como se usa aquí, un "bloque de polímero de alta Tg" es uno que presenta una Tg que es superior a la temperatura del cuerpo, más típicamente de 40°C a 50°C, a 75°C, a 100°C o más alta. La Tg se puede medir por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Tal como se usa aquí, un "monómero de baja Tg" es uno que presenta una Tg que es inferior a la temperatura del cuerpo cuando en forma de homopolímeros, mientras que un "monómero de alta Tg" es uno que presenta una Tg que está por encima de la temperatura corporal cuando está en forma de homopolímeros.

Los pesos moleculares típicos de bloque de polímero de alta Tg pueden variar ampliamente y variar, por ejemplo, de 1 kDaltons a menos de 2,5 kDaltons, a 5,0 kDaltons, a 10 kDaltons, a 25 kDaltons, a 50 kDaltons, a 100 kDaltons, a 200 kDaltons o más. Los pesos moleculares típicos de bloques de polímero de baja Tg pueden variar ampliamente y variar también, por ejemplo, de 1 kDalton a menos de 2,5 kDaltons, a 5,0 kDaltons, a 10 kDaltons, a 25 kDaltons, a 50 kDaltons, a 100 kDaltons o 200 kDaltons o más.

Entre los ejemplos específicos de bloques de polímero de baja Tg y bloques de copolímero que contienen uno o varios de los siguientes monómeros de baja Tg (listados junto con las Tg publicadas para homopolímeros de los mismos) figuran: (1) monómeros de alqueno no sustituidos y sustituidos, incluidos etileno, propileno (Tg de -8 a -13°C), isobutileno (Tg -73°C), 1-buteno (Tg -24°C), 4-metil-penteno (Tg 29°C), 1-octeno (Tg -63°C) y otras  $\alpha$ -olefinas, dienos tales como 1,3-butadieno, 2-metil-1,3-butadieno (isopreno), 2,3-dimetil-1,3-butadieno, 2-etil-1,3-butadieno, 1,3-pentadieno, 2-metil-1,3-pentadieno, 4-butil-1,3-pentadieno, 2,3-dibutil-1,3-pentadieno, 2-etil-1,3-pentadieno, 1,3-hexadieno, 1,3-octadieno y 3-butil-1,3-octadieno, y monómeros de alqueno halogenado, incluidos cloruro de vinilideno, (Tg -18°C), fluoruro de vinilideno (Tg -40°C), hexafluoropropileno, cis-clorobutadieno (Tg -20°C) y trans-clorobutadieno (Tg -40°C); monómeros acrílicos, incluidos: (a) acrilatos de alquilo tales como acrilato de metilo (Tg 10°C), acrilato de etilo (Tg -24°C), acrilato de propilo, acrilato de isopropilo (Tg -11°C, isotáctico), acrilato de butilo (Tg -54°C), acrilato de s-butilo (Tg -26°C), acrilato de isobutilo (Tg -24°C), acrilato de ciclohexilo (Tg 19°C), acrilato de 2-etilhexilo (Tg -50°C), acrilato de dodecilo (Tg -3°C) y acrilato de hexadecilo (Tg 35°C), (b) acrilatos de arilalquilo tales como acrilato de bencilo (Tg 6°C), (c) acrilatos de alcoxilalquilo tales como acrilato de 2-etoxietilo (Tg -50°C) y acrilato de 2-metoxietilo (Tg -50°C), (d) acrilatos de haloalquilo tales como acrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (Tg -10°C), y (e) acrilatos de cianoalquilo tales como acrilato de 2-cianoetilo (Tg 4°C); (3) monómeros metacrílicos, incluidos (a) metacrilatos de alquilo tales como metacrilato de butilo (Tg 20°C), metacrilato de hexilo (Tg -5°C), metacrilato de 2-etilhexilo (Tg -10°C), metacrilato de octilo (Tg -20°C), metacrilato de dodecilo (Tg -65°C), metacrilato de hexadecilo (Tg 15°C) y metacrilato de octadecilo (Tg -100°C) y (b) metacrilatos de aminoalquilo tales como metacrilato de dietilaminoatilo (Tg 20°C) y metacrilato de 2-t-butilaminoetilo (Tg 33°C); (4) monómeros de vinil éter, incluidos (a) alquil vinil éteres tales como metil vinil éter (Tg -31°C), etil vinil éter (Tg -43°C), propil vinil éter (Tg -49°C), butil vinil éter (Tg -55°C), isobutil vinil éter (Tg -19°C) 2-etilhexil vinil éter (Tg -66°C) y dodecil vinil éter (Tg -62°C); (5) monómeros de éter cíclico, incluido tetrahidrofurano (Tg -84°C), óxido de trimetileno (Tg -78°C), óxido de etileno (Tg -66°C), óxido de propileno (Tg -75°C), metil glicidil éter (Tg -62°C), butil glicidil éter (Tg -79°C), alil glicidil éter (Tg -78°C), epibromohidrina (Tg -14°C), epiclorohidrina (Tg -22°C), 1,2-epoxibutano (Tg -70°C), 1,2-epoxioctano (Tg -67°C) y 1,2-epoxidecano (Tg -70°C); monómeros éster (que no son los acrilatos y metacrilatos anteriores) incluidos malonato de etileno (Tg -29°C), acetato de vinilo (Tg 30°C) y propionato de vinilo (Tg 10°C); y (7) monómeros de siloxano, incluidos dimetilsiloxano (Tg -127°C), dietilsiloxano, metiltetilsiloxano y metilfenilsiloxano (Tg -86°C).

Entre los ejemplos específicos de bloques de polímero de alta Tg figuran bloques de homopolímero y copolímero que contienen uno o varios monómeros de alta Tg siguientes: (1) monómeros de vinilo aromático, incluidos (a) vinilaromáticos no sustituidos tales como estireno (Tg 100°C) y 2-vinilnaftaleno (Tg 151°C), (b) aromáticos sustituidos con vinilo tales como alfa-metilestireno y (c) vinilaromáticos sustituidos en anillo, incluidos vinilaromáticos alquilados en anillo tales como 3-metilestireno (Tg 97°C), 4-metilestireno (Tg 97°C), 2,4-dimetilestireno (Tg 112°C), 2,5-dimetilestireno (Tg 143°C), 3,5-dimetilestireno (Tg 104°C), 2,4,6-trimetilestireno (Tg

162°C) y 4-t-butilestireno (Tg 127°C), vinilaromáticos alcoxilados en anillo tales como 4-metoxiestireno (Tg 113°C) y 4-etoxiestireno (Tg 86°C), vinilaromáticos halogenados en anillo tales como 2-cloroestireno (Tg 119°C), 3-cloroestireno (Tg 90°C), 4-cloroestireno (Tg 110°C), 2,6-dicloroestireno (Tg 167°C), 4-bromoestireno (Tg 118°C) y 4-fluoroestireno (Tg 95°C), vinilaromáticos éster sustituidos en anillo tales como 4-acetoxiestireno (Tg 116°C), vinilaromáticos hidroxilados en anillo tales como 4-hidroxiestireno (Tg 174°C), vinilaromáticos aminosustituidos en anillo incluido 4-aminoestireno, estirenos siillsustituidos en anillo tales como p-dimetiletoxi siloxi estireno, vinilpiridinas no sustituidas y sustituidas tales como 2-vinilpiridina (Tg 104°C) y 4-vinilpiridina (Tg 142°C), y otros monómeros vinil aromáticos tales como vinilcarbazol (Tg 227°C) y vinilferroceno (Tg 189°C); (2) otros monómeros de vinilo incluidos (a) ésteres de vinilo tales como benzoato de vinilo (Tg 71°C), benzoato de vinil-4-t-butilo (Tg 101°C), ciclohexanoato de vinilo (Tg 76°C), pivalato de vinilo (Tg 86°C), trifluoroacetato de vinilo (Tg 46°C), vinilbutiral (Tg 49°C), (b) vinilaminas, (c) haluros de vinilo tales como cloruro de vinilo (Tg 81°C) y fluoruro de vinilo (Tg 40°C), (d) alquil vinil éteres tales como t-butil vinil éter (Tg 88°C) y ciclohexil vinil éter (Tg 81°C), y (e) otros compuestos de vinilo tales como vinilpirrolidona; (3) otros monómeros aromáticos incluidos acetonaftaleno (Tg 214°C) e indeno (Tg 85°C); (4) monómeros metacrílicos incluidos (a) anhídrido de ácido metacrílico (Tg 159°C). (b) ésteres de ácido metacrílico (metacrilatos), incluidos (i) metacrilatos de alquilo tales como metacrilato de metilo (Tg 105-120°C), metacrilato de etilo (Tg 65°C), metacrilato de isopropilo (Tg 81°C), metacrilato de isobutilo (Tg 53°C), metacrilato de t-butilo (Tg 118) y metacrilato de ciclohexilo (Tg 92°C), (ii) metacrilatos aromáticos tales como metacrilato de fenilo (Tg 110°C) e incluidos metacrilatos de alquilo aromáticos tales como metacrilato de bencilo (Tg 54°C), (iii) metacrilatos de hidroxialquilo tales como metacrilato de 2-hidroxietilo (Tg 57°C) y metacrilato de 2-hidroxipropilo (Tg 76°C), (iv) metacrilatos adicionales, incluidos metacrilato de isobornilo (Tg 110°C) y metacrilato de trimetilsililo (Tg 68°C) y (c) otros derivados de ácido metacrílico, incluido metacrilonitrilo (Tg 120°C); (5) monómeros acrílicos incluidos (a) ciertos ésteres de ácido acrílico tales como acrilato de t-butilo (Tg 43-107°C), acrilato de hexilo (57°C) y acrilato de isobornilo (Tg 94°C); (b) otros derivados de ácido acrílico, incluido el acrilonitrilo (Tg 125°C); y (c) monómeros de siloxano, incluido difenilsiloxano.

Entre unos pocos ejemplos de estructuras de copolímero de bloque figuran entre otras los siguientes: copolímeros de bloque que tienen grupos alternantes del tipo  $(AB)_m$ ,  $B(AB)_m$  y  $A(BA)_m$  siendo A un primer bloque de polímero, B un segundo bloque que es diferente del primer bloque de polímero, siendo m un número entero positivo 1 o más, y (b) copolímeros de bloque que tienen arquitecturas de multibrazos, tales como  $X(BA)_n$  y  $X(AB)_n$ , en las que n es un número positivo de 2 o más y X es una especie apoyo central (por ejemplo, un resto de molécula de iniciador, un resto de una molécula a la que se unen cadenas de polímero preformadas, etc.). Además de la molécula de apoyo mencionada antes, los copolímeros tales como los anteriores pueden contener una variedad de otras especies que no son de polímero de cadena, que comúnmente están presentes en copolímeros, incluidas moléculas de remate, entre otras. Téngase en cuenta que las especies no de polímero, tales como las especies de apoyo, especies de enlace, etc generalmente se ignoran al describir la morfología del copolímero de bloque, por ejemplo, designando  $X(BA)_2$  como un copolímero tribloque ABA y refiriéndose  $X(BA)_3$  a un polímero en estrella con un bloque central B y tres bloques terminales A. Entre otros ejemplos de copolímeros de bloque figuran copolímeros comb que tienen esqueleto de cadena B y múltiples cadenas laterales B, así como copolímeros comb que tienen un esqueleto de cadena A y múltiples cadenas laterales B.

En algunas realizaciones, los bloques A de las fórmulas anteriores son bloque de polímero de alta Tg y los bloques B de las fórmulas anteriores son bloques de polímero de baja Tg, habiéndose dado en lo anterior numerosos ejemplos de bloques de polímero de alta Tg y de baja Tg.

Entre los elastómeros termoplásticos figuran varios copolímeros de bloque que tienen como mínimo dos bloques de alta Tg (conocidos también como bloques duros) separados por como mínimo un bloque de baja Tg (también conocidos como bloques blandos o bloques elastómeros). Entre los ejemplos específicos figuran, entre otros, los siguientes: (en los que A es un bloque de alta Tg y B es un bloque de baja Tg): copolímeros tribloque ABA, copolímeros en estrella  $X(BA)_n$  en los que n es un número entero positivo de 3 o más y X es una especie de apoyo, y copolímeros comb que tienen un esqueleto de cadena B y múltiples cadenas laterales A. Los bloques finales/laterales de alta Tg de tales polímeros es conocido que separan fases del bloque central de baja Tg/bloque principal para suministrar reticulaciones físicas al polímero. Estas reticulaciones físicas proporcionan resistencia mecánica al copolímero.

El copolímero tribloque de poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno) (SIBS) es un ejemplo de tal polímero y se sabe que tiene compatibilidad vascular. Véase, por ejemplo, S.V. Ranade y otros, Acta Biomaterialia 1 (2005) 137-144. Entre otros ejemplos específicos de copolímeros de bloque termoplásticos figuran los descritos por R. Richard y otros, Biomacromolecules, 6 (2005) 3410-3418, específicamente, poli(metil metacrilato-b-n-butil acrilato-b-metil metacrilato) (MBAM), poli(metil metacrilato-b-lauril acrilato-b-metil metacrilato), poli(isobornil acrilato-b-lauril acrilato-b-isobornil acrilato), poli(isobornil acrilato-b-n-butil acrilato-b-isobornil acrilato), poli(estiren-b-lauril acrilato b-estireno), poli(estiren-b-n-butil acrilato-b-estireno), poli[(estireno-co-acrilonitrilo)-b-n-butil acrilato-b-(estireno-co-acrilonitrilo)] y un copolímero en estrella de tres brazos con un bloque central de poli-n-butil acrilato y bloques terminales de poliestireno.



En ciertas realizaciones, entre los polímeros para uso en la presente invención figuran polímeros que contienen uno o varios bloques de polímero hidrófilo. Por ejemplo, se puede unir un bloque hidrófilo o varios (por ejemplo, seleccionados entre bloques hidrófilos descritos aquí en otro lugar) a uno o varios polímeros anteriores (por ejemplo, a los extremos de y/o a lo largo del polímero). Como ejemplo más específico se pueden unir uno o varios bloques hidrófilos a los extremos o a lo largo de uno de los copolímeros de bloque ABA descritos antes. Por ejemplo, se pueden unir bloques hidrófilos a los extremos de un copolímero de bloque SIBS (por ejemplo usando química de enlace alilo-hidruro tal como se describe más adelante, entre otras posibilidades), permitiendo que se controle el balance hidrófilo/hidrófobo del copolímero.

Así, en ciertas realizaciones, los polímeros para uso en la presente invención incluyen los copolímeros de bloque que contienen un bloque de polímero hidrófilo o varios y uno o varios bloques de polímero hidrófobo.

En otro ejemplo, los bloques A de las estructuras de copolímero de bloque descritas antes pueden ser bloques hidrófilos y los bloques B pueden ser bloques hidrófobos. Esto permite, por ejemplo, controlar el balance hidrófilo/hidrófobo del copolímero que, a su vez, dependerá de los monómeros particulares seleccionados para formar los bloques A y B así como las longitudes relativas de los bloques A y B.

Los bloques de polímero hidrófilo se pueden seleccionar, por ejemplo, entre bloques de homopolímero y copolímero hidrófilos que contienen uno o varios de los monómeros siguientes, entre otros: vinilpirrolidona, alcohol de vinilo, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de metilo, hidroxiestireno, metil vinil éter, óxido de etileno y monómeros ácidos y sus sales (por ejemplo, sales de amonio, potasio, sodio, etc) tales como ácido metacrílico y sus sales, ácido acrílico y sus sales, y ácido vinilsulfónico y sus sales. Entre otros ejemplos figuran bloques de polímero sulfonado tales como bloques de poli(vinilsulfonato), bloques de poliestireno sulfonado, y bloques de poli(tetrafluoroetileno) sulfonado, entre otros.

Los bloques hidrófobos se pueden seleccionar, por ejemplo, entre bloques de homopolímero y copolímero hidrófobos que contienen uno o varios de los monómeros siguientes: olefinas tales como etileno, propileno e isobutileno, monómeros fluorados tales como fluoruro de vinilideno, trifluoroetileno, clorotrifluoroetileno, tetrafluoroetileno, hexafluoropropeno, vinil éter fluorado y perfluorometil vinil éter, acrilatos y metacrilatos de alquilo superior (por ejemplo, los que tienen grupos alquilo de cuatro carbonos o más), incluidos acrilato de n-butilo y acrilato de laurilo, monómeros aromáticos de polivinilo tales como poliestireno, y monómeros de siloxano tales como dimetilsiloxano, metilfenilsiloxano y difenilsiloxano.

Entre los ejemplos específicos de polímeros que tienen una combinación de bloques hidrófilos e hidrófobos figuran copolímeros tribloque poli(metil metacrilato-b-isobutileno-b-metil metacrilato), poli(hidroxietil metacrilato-b-isobutileno-b-hidroxietil) metacrilato, poli(hidroxiestireno-b-isobutileno-b-hidroxiestireno) y poli(ciclohexil vinil éter-stat-vinil alcohol)-b-poliisobutileno-b-poli(ciclohexil vinil éter-stat-vinil alcohol). Véase, por ejemplo, J. Cho y otros, *Biomacromolecules*, 7(2006) 2997-3007, L. Sipos y otros, *Biomacromolecules* 6 (2005) 2570-2582, Y. Zhou y otros, *Macromolecules*, 38 (2005) 8183-8191. Entre otros ejemplos están poli(metil metacrilato-b-n-butyl-acrilato-b-metil metacrilato) (MBAM) y poli(metil metacrilato-b-lauril acrilato-b-metil metacrilato), entre otros muchos.

#### Agentes terapéuticos y polímeros terapéuticos

Como se ha indicado previamente, en algunas realizaciones los dispositivos médicos de acuerdo con la invención pueden comprender además un agente terapéutico o varios, agentes terapéuticos que se pueden liberar después de implantar o insertar el dispositivo en un sujeto.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, los materiales polímeros de los dispositivos de la invención se pueden emplear como depósito de uno o varios agentes terapéuticos (por ejemplo, el agente terapéutico se puede mezclar con el material polímero, etc.). Los materiales polímeros que contienen agente terapéutico pueden ser materiales polímeros bioestables (por ejemplo, los que permanecen asociados con el dispositivo después de la implantación), o materiales polímeros bioerosionables (por ejemplo, los que no permanecen asociados con el dispositivo después de la implantación porque, por ejemplo, el material polímero se disuelve y/o biodegrada in vivo). El material polímero que contiene agente terapéutico puede corresponder, por ejemplo, a un dispositivo, componente de dispositivo o revestimiento del dispositivo, entre otras posibilidades). Los polímeros adecuados para uso en tales materiales polímeros que contienen agente terapéutico se pueden seleccionar, por ejemplo, entre los diferentes homopolímeros y copolímeros descritos antes, entre otros.

En algunas realizaciones, el material polímero que contiene agente terapéutico puede corresponder a un revestimiento para un dispositivo médico. Tales revestimientos típicamente tienen espesores de 1 micrómetro o menos a 2 micrómetros, a 5 micrómetros, a 10 micrómetros, a 20 micrómetros, a 50 micrómetros, a 100 micrómetros o más entre otros posibles espesores.

En algunas realizaciones, el material polímero que contiene agente terapéutico puede corresponder a un cuerpo de

conductor, a una capa aislante para una extensión de conductor, o a un material de una caja para un neuroestimulador, entre otras muchas posibilidades.

En otras realizaciones, se puede liberar un agente terapéutico independientemente de un material polímero.

5 Del dispositivo de la presente invención se pueden liberar una amplia variedad de agentes terapéuticos. Más adelante se dan unos pocos ejemplos de varios dispositivos de neuroestimulación de acuerdo con la invención, pero se ha de entender que no son limitativos de la invención.

10 Como un primer ejemplo, la actual tecnología de implantes cocleares típicamente destruye la audición residual, o parte de ella, que puede tener un paciente antes de la cirugía. El procedimiento de inserción del conductor puede dar por resultado una serie de efectos fisiológicos negativos, incluidas inflamación aguda, encapsulación fibrótica y apoptosis. La minimización de estos efectos puede mejorar la probabilidad de conservación de la audición residual. Además, una encapsulación fibrótica reducida puede proporcionar un comportamiento mejorado del dispositivo y facilitar la eliminación del dispositivo (por ejemplo, para reimplantación o sustitución). Con el fin de controlar estos efectos, en ciertas realizaciones de la invención se libera un agente farmacéutico adecuado. Además también se puede establecer una superficie biocompatible/favocedera de la curación (por ejemplo, empleando un polímero biocompatible adecuado como material soporte para el agente terapéutico mezclando el polímero biocompatible con el agente terapéutico).

20 Otro ejemplo adecuado: una infección relacionada con el dispositivo es un acontecimiento adverso común serio, potencialmente reducible, asociado con dispositivos médicos implantables, que incluye sistemas de neuroestimulación tales como sistemas SCS o DBS. El IPG o la bolsa de IPG y los conductores de neuroestimulación son sitios de infección comunes. La reducción de infecciones es importante por varias razones. Una es que el tratamiento de una infección establecida implica con frecuencia la eliminación temporal o permanente del dispositivo, lo que interrumpe la terapia. Esto causa a su vez inconvenientes y gastos, sin mencionar otras oportunidades de infección. Actualmente los médicos usan técnicas asépticas en la sala de operaciones y abundantes antibióticos profilácticos para reducir el grado de infección. Con el fin de minimizar más la infección, en ciertas realizaciones de la invención se puede liberar un agente farmacéutico adecuado.

30 Otro ejemplo: la promoción de un anclaje selectivo puede reducir el desplazamiento del implante en el campo (por ejemplo, en zonas dentro del espacio epidural para SCS, etc.). En algunas realizaciones de la invención, se puede liberar un agente terapéutico adecuado que promueve un anclaje selectivo que es suficiente para prevenir e desplazamiento lateral y longitudinal como resultado de actividades normales, mientras que al mismo tiempo es posible la eliminación del conductor para su revisión mediante rotación del cuerpo del conductor.

35 Así, entre los agentes terapéuticos que se pueden liberar de diversos dispositivos de acuerdo con la presente invención, tales como dispositivos de estimulación, entre otros, figuran agentes terapéuticos que son eficaces para reducir la infección y/o agentes que son eficaces para promover un anclaje selectivo y/o agentes que son efectivos para la cicatrización local, incluidos los que son eficaces para reducir la respuesta de cuerpo extraño y/o el trauma de implante (por ejemplo, exotoxicidad del glutamato, encapsulación fibrótica, tensión oxidante, apoptosis, etc.).

40 En algunas realizaciones de la invención, se pueden usar agentes antibacterianos como agentes terapéuticos en sistemas de neuroestimulación, entre otros dispositivos. Entre los agentes antibacterianos figuran penicinas (por ejemplo penicilina g, meticilina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, etc.), cefalosporinas (por ejemplo, cefalotina, cefazolina, cefoxitina, cefotaxima, cefactor, cefoperazon, cefixima, ceftriaxona, cefuroxima, etc.), cefamicinas (por ejemplo cefbuperazona, cefinetazol, cefminox, cefetan, cefoxitina), carbapenemas (por ejemplo imipenem, meropenem, etc.), monobactamas (por ejemplo, aztreonam, etc.), ansamicinas (por ejemplo rifamida, rifampina, rifamicina, rifapentina, rifaximina, etc.), lincosamidas (por ejemplo clindamicina, lincomicina, etc.), betalactamas, carbacefemas (por ejemplo, loracarbef, etc.), glucopéptidos (por ejemplo vancomicina, teichoplanina, etc.), bacitracina, polimixinas, colistina, fluoroquinolonas (por ejemplo, norfloxacina, lemeфлоxacina, fleroxacina, ciprofloxacina, enoxacina, trovafloxacina, gatifloxacina, etc.), sulfonamidas (por ejemplo, sulfametozol, sulfanilamida, etc.), oxacefemas (por ejemplo, flomoxef, moxolactama, etc.), diaminopirimidinas (por ejemplo, trimetoprima, etc.), rifampina, ritipenem, cicloserina, mupirocina, tuberina, aminoglucósidos (por ejemplo estreptomomicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, gentamicina, amicacina, etc.), tetraciclinas (por ejemplo, tetraciclina, doxiciclina, demeclociclina, minociclina, etc.), anfenicoles (por ejemplo azidamfenicil, cloranfenicol, florfenicol, tiamfenicol), espectinomomicina, macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, troleandomicina, etc.), y oxazolidinonas (por ejemplo linezolid, etc), entre otros, así como combinaciones y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y otros derivados de los mismos.

55 En algunas realizaciones de la invención, se pueden usar esteroides como agentes terapéuticos en sistemas de neuroestimulación, entre otros dispositivos. Por ejemplo, los esteroides tienen una historia de uso en el campo de la otología, habiendo sido usados por los médicos sumergiendo los conductores en soluciones de esteroides antes de la inserción. Los esteroides son antiinflamatorios y por ello pueden reducir los procesos inflamatorios que

conducen a necrosis y apoptosis. Los esteroides han demostrado proteger modelos animales frente a trauma inducido por ruido y han revelado aumentos en la impedancia eléctrica del conductor. Sin que ello signifique la asunción de teoría alguna, se cree que los esteroides pueden reducir procesos inflamatorios que conducen a la necrosis celular y la muerte reduciendo por ello la encapsulación fibrótica del conductor a largo plazo (así como otros efectos adversos basados en reacciones de cuerpo extraño). Esto, a su vez, puede dar por resultado requerimientos de fuerza para estimulación más reducidos, umbrales de comportamiento más bajos y réplicas reducidas por esparcimiento dispersión de la corriente. Esto también puede reducir la dificultad de eliminar componentes del dispositivo médico tales como conductores. En el caso de implantes cocleares, esto además puede aumentar la probabilidad de que se conserve la audición existente.

5

Entre los esteroides corrientemente empleados para aplicaciones locales en el oído interno figuran metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona. La dexametasona (DEX) es un glucocorticoide sintético que tiene acción antiinflamatoria. Se cree que actúa a través de los receptores de glucocorticoide. También se ha demostrado que la dexametazona da los mejores resultados de los tres corticoesteroides en la inhibición del crecimiento externo de fibroblastos desde los explantes de ganglio espiral P-4 y el soporte de la neuritogénesis de las neuronas de audición. A. Furze y otros, *Dexamethasone and Methylprednisolone do not inhibit neuritic outgrowth while inhibiting outgrowth of fibroblasts from spiral ganglion explants*, Acta Oto-Laryngologica, 2008, 128(2), 122-127.

10

15

Entre otros ejemplos de esteroides (diferentes de la metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona), figuran glucocorticoides tales como 21-acetoxiprednisona, aclometasona, algestona, ancimida, beclometasona, betametasona, budesonida, clorprednisona, clobetasol, clorcortolona, clorprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, diflorasona, difluorcortolona, difluprednato, enoxolona, fluzacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetónido, fluocinonida, flucortinbutilo, flucortolona, fluorometolona, acetato de fluoperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortolona, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, furcato de mometasona, parametasona, prednicarbo, prednisolona, prednisolona 25-dimetilaminoacetato, fosfato de prednisona sódico, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona acetónido, triamcinolona betenótido y triamcolona hexacetónido, así como combinaciones y sales, ésteres y otros derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

20

25

Entre los ejemplos de fármacos antiinflamatorios diferentes de los esteroides figuran los NSAID (fármacos antiinflamatorios no esteroides). En algunas realizaciones de la invención los NSAID se pueden usar como agentes terapéuticos en sistemas de neuroestimulación entre otros dispositivos. Entre los ejemplos de NSAID figuran aspirina, diflunisal, salsalato, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxen, indometacina, celecoxib, valdecoxib, diclofenac, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ceterolac, meclofenamato, meloxicam, nabumetona, naproxem, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmetina y valdecoxib, entre otros, así como combinaciones y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y otros derivados de los mismos.

30

35

En algunas realizaciones de la invención se pueden usar agentes antiproliferativos/antineoplásicos como agentes terapéuticos en sistemas de neuroestimulación, entre otros dispositivos. Tales agentes pueden actuar para reducir la encapsulación fibrótica, entre otros efectos. Entre los ejemplos de agentes antiproliferativos/antineoplásicos figuran antimetabólitos tales como análogos de purina (por ejemplo, 6-mercaptopurina o cladribina, que es un análogo de nucleósido de purina clorado, etc.), análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina, 5-fluoroacil, etc.), y metotrexato, mostazas de nitrógeno, alquilsulfonatos, etileniminas, antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, dexorrubicina, etc.), nitrosoureas, cisplatina, agentes que afectan a la dinámica del microtúbulo (por ejemplo vinblastina, vincristina, colchicina, Epo D, paclitaxel, epotilona, etc.), activantes de caspasa, inhibidores de proteosoma, inhibidores de angiogénesis (por ejemplo, endostatina, angioestatina, escualamina, etc.), sirolimus, everolimus, tacrolimus, zotarolimus, biolimus, cerivastatina, flavopiridol y suramina, así como combinaciones y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y otros derivados de los mismos.

40

45

En algunas realizaciones de la invención se pueden usar antioxidantes como agentes terapéuticos en sistemas de neuroestimulación, entre otros dispositivos. Los antioxidantes se pueden usar, por ejemplo, para mitigar los efectos de la formación de radicales libres después de trauma o lesión, incluido trauma quirúrgico, entre otros efectos. Entre los ejemplos de antioxidantes figuran antioxidantes fenólicos (esto es, antioxidantes que contienen un anillo aromático de seis lados, que se define aquí como que puede ser parte de un sistema anular multicíclico que tiene un grupo alcohol saliente), incluidos fenoles con impedimento y antioxidantes polifenólicos, tales como hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y probucol; hidroquinonas tales como metilhidroquinona, t-butilhidroquinona (TBHQ) y 1-O-hexil-2,3,5-trimetilhidroquinona (HTHQ); ácido nordihidroguarético (NDGA); alcoxifenoles tales como 4-t-butoxifenol, 4-etoxifenol, -3-metoxifenol y 2-t-butil-4-metoxifenol; 2,2-metilen-bis-(4-metil-6-t-butilfenol); tocoferoles tales como alfa-tocoferol (vitamina E), beta-tocoferol, gamma-tocoferol y delta tocoferol; ácidos fenólicos y sus ésteres incluidos ácido paracumárico, ácido

50

55

cafeico, ácido clorofénico, ácido ferúlico, ácido protocateico, ácido cinámico, ácido gálico, galatos de alquilo (por ejemplo, de propilo, octilo, dodecilo), y ácido parahidroxibenzoico, entre otros, así como combinaciones y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y otros derivados de los mismos. Entre otros antioxidantes figuran flavonoides, que generalmente son compuestos fenólicos, tales como catequinas, leucoantocianidinas, flavononas, flavaninas, flavonas, antocianinas, flavonolas, flavonas, isoflavonas, proantocianidinas, flavonoides, derivados de pirocatecol, etc. Son ejemplos específicos catequina, quercetina y rutina. Entre otros antioxidantes figuran glutatona y ácido ascórbico (vitamina C), así como sus sales (por ejemplo, ascorbato sódico y cálcico) y sus ésteres (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y estearato de ascorbilo).

Se pueden usar combinaciones de dos o más agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados entre dos o más de los siguientes agentes mencionados antes. Por ejemplo, al paciente se puede suministrar un esteroide tal como dexametasona (DEX) junto con un agente antiproliferativo/antineoplásico tal como paclitaxel o everolimus, entre otras posibles combinaciones.

Como se ha indicado previamente, los agentes terapéuticos tales como los anteriores se pueden suministrar en combinación con un material polímero adecuado. Además de proporcionar una función de soporte del agente terapéutico, tales materiales polímeros se pueden seleccionar para que impartan las propiedades mecánicas, eléctricas y/o químicas deseadas. Así, los materiales polímeros se pueden usar con capacidades diferentes en los dispositivos de la invención, incluidos el uso como revestimientos de liberación de fármaco y el uso en la formación de diversos componentes del dispositivo. Por ejemplo, en sistemas de neuroestimulación, los materiales polímeros que contienen agente terapéutico pueden corresponder a materiales del cuerpo del conductor, a capas aislantes para extensiones de conductor o a materiales para alojamiento en neuroestimuladores tales como los IPG, entre muchas otras posibilidades. Los ejemplos de materiales polímeros para uso en la producción de tales componentes se pueden seleccionar entre los polímeros a que se ha hecho referencia antes y entre ellos están incluidos siliconas, poliuretanos y copolímeros de bloque, entre muchos otros.

En ciertas realizaciones, se selecciona un material polímero que proporciona también una función terapéutica deseada. Entre los ejemplos de tales materiales polímeros figuran los que contienen polímeros terapéuticos tales como polímeros antioxidantes. Tales materiales polímeros pueden contener también polímeros adicionales que no son polímeros terapéuticos (por ejemplo, para proporcionar deseadas propiedades mecánicas, eléctricas y/o químicas, etc.), que se pueden seleccionar entre los polímeros descritos aquí en otro lugar. Así, en algunas realizaciones se pueden incluir un polímero adicional o varios.

Entre los ejemplos específicos de polímeros antioxidantes figuran homopolímeros y copolímeros de hidroxiestireno y sus derivados, incluido 2,4-dicumil-3-hidroxiestireno, entre otros.

Entre otros ejemplos específicos de polímeros antioxidantes figuran copolímeros de bloque con uno o varios bloques de polímero que tienen propiedades antioxidantes y un bloque adicional o varios, que se pueden seleccionar, por ejemplo, entre varios bloques de alta Tg, bloques de baja Tg, bloques hidrófilos y bloques hidrófobos descritos antes, entre muchos otros. Por ejemplo, bloques que contienen hidroxiestireno pueden constituir bloques A y los bloques de polímero adicional pueden constituir bloques B en estructuras de copolímero de bloque tales como las descritas antes.

Por ejemplo, tales copolímeros de bloque pueden contener uno o varios bloques de homopolímero o copolímero que comprenden hidroxiestireno y uno o varios bloques de homopolímero o copolímero hidrófobos que contienen uno o varios de los monómeros siguientes: olefinas tales como etileno, propileno e isobutileno, monómeros fluorados tales como fluoruro de vinilideno, trifluoroetileno, clorotrifluoroetileno, tetrafluoroetileno, hexafluoropropeno, vinil éter fluorado y perfluorometil vinil éter, acrilatos y metacrilatos de alquilo superior tales como acrilato de n-butilo y acrilato de laurilo, aromáticos polivinílicos tales como poliestireno, y monómeros de siloxano tales como dimetilsiloxano, metilfenilsiloxano y difenilsiloxano. Entre unos pocos ejemplos específicos de tales polímeros figuran poli(hidroxiestireno-b-isobutileno-b-hidroxiestireno), poli(hidroxiestireno-b-n-butil acrilato-b-hidroxiestireno), poli-(hidroxi-estireno-b-dimetilsiloxano-b-hidroxiestireno) entre muchos otros.

Otro ejemplo: polímeros tales como los indicados aquí en otro lugar (incluidos los varios copolímeros de bloque descritos en la sección precedente, tales como los que comprenden bloques A y bloques B) se pueden proporcionar con uno o varios bloques de polímero adicionales que tienen propiedades antioxidantes. Por ejemplo, entre otras posibilidades, en los extremos o a lo largo del esqueleto de los polímeros mencionados aquí en otro lugar se pueden proporcionar bloques de polímero que tienen propiedades antioxidantes. En una realización específica, el copolímero de bloque es un copolímero pentabloque CBABC o CABAC en el que los bloques A y B se pueden seleccionar entre los descritos antes, y los bloques C representan bloques que contienen hidroxiestireno. Entre unos pocos ejemplos de tales polímeros figuran poli(hidroxiestireno-b-metil acrilato-b-n-butil acrilato-b-metil metacrilato-b-hidroxiestireno), poli(hidroxiestireno-b-metilmacrilato-b-isobutieno-b-metil metacrilato-b-hidroxiestireno), poli(hidroxiestireno-b-metil metacrilato-b-dimetilsiloxano-b-metil metacrilato-b-hidroxiestireno), poli-

(hidroxiestireno-b-estireno-b-isobutileno-b-estireno-b-hidroxiestireno), poli(hidroxiestireno-b-estireno-b-n-butil acrilato -b-estireno-b-hidroxiestireno) y poli(hidroxiestireno-b-estireno-b-dimetilsiloxano-b-estireno-b-hidroxiestireno), entre muchos otros.

#### Modulación de la liberación del agente terapéutico

- 5 Cuando se libera un agente terapéutico de un dispositivo médico de acuerdo con la invención, la liberación se puede modular usando varias técnicas.

Por ejemplo, en algunas realizaciones se puede modular la liberación de agente cambiando la cantidad de la carga de agente terapéutico en un material polímero dado. En general, niveles de carga más altos conducen a grados de liberación más altos.

- 10 En algunas realizaciones, la liberación del agente se puede modular cambiando la forma del agente terapéutico dentro del dispositivo. Por ejemplo, se pueden usar los agentes terapéuticos ácidos en forma ácida o en forma de sal (por ejemplo los basados en metales alcalinos/alcalinotérreos y aminas, incluidos aminoácidos, por ejemplo, en forma de sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, meglumina, etujilendiamina, colina, arginina, lisina e histidina, entre otras). Como otro ejemplo, los agentes terapéuticos básicos se pueden usar en forma de base o en forma de sal (por ejemplo, en forma de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, nitrato, fosfato, mesilato, tosilato, acetato, propionato, maleato, benzoato, salicilato, fumarato, glutamato, aspartato, citrato, lactato, succinato, tartrato, hexanoato, octanoato, decanoato, oleato y estearato, entre otras).
- 15

- 20 En algunas realizaciones, la liberación del agente se puede modular aplicando una capa barrera sobre el material que contiene el agente terapéutico para regular la liberación. Entre los ejemplos de materiales para las capas barrera figuran polímeros bioestables y biodegradables, que se pueden seleccionar entre los polímeros descritos aquí en otro lugar, entre otros. La difusión del fármaco a través de la capa barrera se puede controlar mediante selección del material (por ejemplo, el tipo de polímero o polímeros que forman la capa barrera, el peso molecular de los mismos, etc.), variando el espesor de la capa barrera, o proporcionando poros en la capa barrera, entre otras posibilidades. Cuando se emplea una capa barrera biodegradable, el agente terapéutico se puede controlar seleccionando los materiales biodegradables con velocidades de biodegradación diferentes. En estas realizaciones, se pueden emplear capas superficiales de degradación para minimizar los desechos polímeros.
- 25

- 30 En ciertas realizaciones de la invención, se crean poros en un material polímero (por ejemplo un dispositivo, un componente del dispositivo, el revestimiento del dispositivo, etc.) y los poros se rellenan con una composición que incluye un agente terapéutico, con o sin material adicional tal como un material de matriz polímero o no polímero. La liberación de agente terapéutico se puede controlar en estas realizaciones, por ejemplo, modificando la superficie, anchura y número de los poros, o modificando el tipo y la cantidad relativa del amaterial de matriz si lo hay.

- 35 Los poros se pueden crear en un material polímero, por ejemplo, por abscisión con láser. Para abscisión con láser hay diversos láseres. Por ejemplo, los láser de abscisión son una familia de láseres pulsados que son capaces de operar en la región ultravioleta del espectro. La emisión de láser se genera típicamente en estos láseres usando un gas tal como un gas basado en halógeno (flúor, cloro, cloruro de hidrógeno, etc.) y/o un gas noble (por ejemplo criptón, argón, xenón, etc.). El gas particular o la combinación de gases empleada determina la longitud de onda obtenida. Entre los laseres de abscisión disponibles están los láseres F<sub>2</sub> (longitud de onda 157 nm), ArF (193 nm), KrCl (222 nm), KrF (248 nm), XeCl (308 nm) y XEF (351 nm). La potencia de estos láseres comúnmente está en el intervalo de 10 W a 1 kW, y la longitud del pulso puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 10-20 ns, entre otras posibilidades. Usando tales láseres se ha demostrado la eliminación de masa, incluso de excavaciones finas tales como de agujeros de 1 micrómetro.
- 40

- 45 Los poros pueden ser de diversas geometrías y tamaños (pero típicamente son de un diámetro de menos de 50 μm (micrómetros), por ejemplo, comprendidos entre 50 μm y 25 μm, y 10 μm, y 5 μm o menos). Las hileras de poros pueden tener cualquier configuración (por ejemplo hexagonal, etc.). La Fig. 5 es una imagen óptica de un material de silicona que se ha cortado con un láser de abscisión para formar unos poros con una configuración de un diámetro de 25-30 μm. Otro procedimiento para crear poros en un material polímero es mediante el uso de moldes que tienen protrusiones que crearían poros u otras depresiones durante el proceso de moldeo.

- 50 En realizaciones en que se libera un agente terapéutico de un soporte polímero, se puede modular la liberación, por ejemplo, basándose en el tipo de material de matriz o la cantidad de material de matriz respecto al agente terapéutico, entre otras posibilidades.

Por ejemplo, cuando se emplea un material de matriz biodegradable, la liberación del agente terapéutico se puede controlar seleccionando materiales de matriz biodegradables con diferentes velocidades de degradación. En estas realizaciones, se pueden emplear polímeros de degradación de la superficie tales como polianhídridos y

poliortoésteres para minimizar desechos polímeros.

Como otro ejemplo, se puede cambiar el balance hidrófilo/hidrófobo del vehículo polímero para modular la liberación.

5 Por ejemplo, en el caso de un polímero hidrófilo, se puede modificar el polímero añadiendo bloques de polímero hidrófobo a uno o varios extremos del polímero. Los bloques hidrófobos se pueden seleccionar entre los descritos antes, por ejemplo. Inversamente, en el caso de un polímero hidrófobo tal como SIBS, se puede modificar el polímero anexionando bloques de polímero hidrófobo a uno o varios terminales del polímero. Los bloques hidrófilos se pueden seleccionar entre los descritos antes, entre otros.

10 Como otro ejemplo, en el caso de un polímero hidrófilo, el polímero se puede mezclar con uno o varios polímeros hidrófobos que se pueden seleccionar, entre los descritos antes, entre otros. Inversamente, en el caso de un polímero hidrófobo, el polímero se puede mezclar con uno o varios polímeros hidrófilos que se pueden seleccionar entre los descritos antes, entre otros. Por ejemplo, en una realización particular, un polímero hidrófobo tal como SIBS se mezcla con un polímero más hidrófilo, por ejemplo, un homopolímero de anhídrido maleico o un copolímero de anhídrido maleico tal como poli(estireno-co-anhídrido maleico) (SMA). A este respecto, trabajo  
15 usando mezclas de SMA/SIBS como vehículos polímeros. Véase, por ejemplo, Pub. US n°. 2003/0235602, expedido a Schwartz. La velocidad de liberación de fármaco es función del % en peso de SMA incorporado a la mezcla de revestimiento del polímero. En una realización particular, puede tener lugar la quelación entre ciertos agentes terapéutico (por ejemplo DEX) y las unidades de anhídrido dentro del homopolímero o copolímero de  
20 anhídrido maleico (por ejemplo, SMA). Esto, a su vez, puede permitir el control de la liberación de polímero variando la relación de polímero de ácido maleico a DEX en el revestimiento y/o variando el contenido de anhídrido maleico en un copolímero de anhídrido maleico dado. En otras realizaciones, se puede usar como material vehículo único para el agente terapéutico:

#### Procesamiento

25 Como se ha indicado antes, en el contexto de la invención se proporcionan materiales polímeros para uso en la formación de la totalidad o una parte de dispositivos médicos implantables o insertables, incluidos entre otros dispositivos de neuroestimulación. Tales materiales polímeros pueden corresponder, por ejemplo, a un dispositivo, componente de dispositivo o revestimiento de dispositivo, y se pueden formar usando varias técnicas.

30 Por ejemplo, cuando el material polímero contiene uno polímero o varios que tienen características termoplásticas, se pueden usar varias técnicas de procesamiento termoplástico. Por ejemplo, se puede usar un procedimiento que comprende lo siguiente: (a) proporcionar un material fundido que contiene un polímero o varios polímeros, así como otras especies deseadas (siempre que sean estables en las condiciones de procesamiento), tales como uno o varios agentes terapéuticos, y (b) posteriormente enfriar el material fundido. Entre los ejemplos de técnicas de procesamiento termoplástico figuran, entre otras: moldeo por inyección, moldeo por soplado, moldeo por  
35 compresión, atomización, formación en vacío y/o calandrado, extrusión en hojas, fibras, redondos, tubos y otros perfiles de sección transversal y diversas longitudes, y combinaciones de estos procedimientos.

También se pueden usar otras técnicas además de las de procesamiento termoplástico, incluidas las técnicas basadas en disolventes. Por ejemplo, se puede usar un procedimiento que comprende lo siguiente: (a) proporcionar una solución o dispersión que contiene un disolvente, un polímero o varios polímeros, y cualquier otra especie deseada tal como un agente terapéutico o varios, y (b) eliminar posteriormente el disolvente. El disolvente que se seleccione finalmente contendrá una especie disolvente o varias especies disolventes, que generalmente se seleccionan sobre la base de su capacidad de disolver o dispersar el(los) polímero(s) y cualquier otra especie deseada. Entre los ejemplos de técnicas basadas en disolvente figuran, entre otras, las siguientes: técnicas de colada con disolvente, técnicas de revestimiento por giro, técnicas de revestimiento de red, técnicas de  
40 atomización con proyección, técnicas de inmersión, técnicas electrostáticas, técnicas de depósito directo tales como técnicas de tinta, y combinación de estos procedimientos.

En algunas realizaciones de la invención, se aplica a la superficie una solución o dispersión (cuando se emplea un proceso basado en disolvente), o un material fundido (cuando se emplea un procesamiento termoplástico). Por ejemplo, el sustrato puede corresponder a la totalidad o una parte de un dispositivo médico al que se aplica un revestimiento polímero, por ejemplo por atomización, inmersión, extrusión, etc. El sustrato puede ser, por ejemplo, una plantilla, tal como un molde, del que se elimina el material polímero después de la solidificación. En otras realizaciones, se pueden emplear, por ejemplo, técnicas de coextrusión para conformar materiales polímeros sin ayuda de un sustrato.

55 En algunas realizaciones, se pueden suministrar uno o varios agentes terapéuticos dentro de un material polímero en el momento de la formación, por ejemplo, incluyendo el(los) agente(s) terapéutico(s) en un polímero fundido,

una solución o dispersión que se usa para formar el material polímero. Los agentes terapéuticos se pueden suministrar también en el o dentro del material polímero después de haberse formado el material polímero (por ejemplo, por exposición del material polímero a una solución que contiene los agentes terapéuticos).

5 En ciertas realizaciones, un conductor implantable, adaptado para inserción en una cóclea, se puede formar usando una modificación de un procedimiento descrito en U.S. 6.862.805, expedido a Kuzma y otros, que incluye lo siguiente; formar piezas de contacto eléctrico hechas de un material precioso biocompatible (por ejemplo platino) con la forma deseada; unir las piezas de contacto eléctrico a una hoja hecha de un metal químicamente activo (por ejemplo hierro); conectar a las piezas metálicas de contacto un sistema de cables; moldear un cuerpo de conductor flexible en torno a las piezas de contacto eléctrico y el sistema de cables, mientras que se mantienen en su posición por las hojas; y eliminar por ataque químico la hoja, dejando las piezas de contacto eléctrico expuestas a una superficie del cuerpo de conductor moldeado.

10 En la Fig. 3A se describen más detalladamente el moldeo y las subsiguientes etapas de procesamiento. La Fig. 3A representa un premontaje de conductor que incluye una hoja de hierro 100 con agujeros de alineamiento 110 y siete contactos eléctricos 200 unidos, a cada uno de los cuales está unido un hilo de conexión 201. (Mostrado en la Fig. 3B es el lado anverso de un premontaje de conductor similar al de la Fig. 3A, que incluye una hoja 100, agujeros de alineamiento 110 y dieciséis contactos eléctricos 220, que tienen hilos de interconexión que forman haces de hilos 202, 203). Volviendo a la Fig. 3A, también se ve un molde 300, que incluye topes de alineamiento 310 adaptados para que se alineen con los correspondientes agujeros de alineamiento 110 de la hoja 100. El molde 300 tiene además un canal 320 formado en él. Después de acoplar el premontaje de conductor con el molde 300 (insertando los topes de alineamiento 320 en los agujeros de alineamiento 110), se crea un montaje de molde con una cavidad en la que se inyecta una cantidad de material polímero (por ejemplo, goma de silicona no curada) requerido para formar el cuerpo de conductor. Esta cavidad o canal 320 puede tener la forma que se desee. Por ejemplo, el molde 300 representado en la Fig. 3A formaría un cuerpo de conductor lineal, pero en el documento US 6.862.805 se describe otro diseño de molde que forma cuerpos de conductor curvados. Después de que el material polímero haya solidificado, el soporte de hoja 100 (junto con los contactos 200 asociados, los hilos de interconexión 201 y la silicona curada) son eliminados del canal 320 del molde 300. El soporte hoja 100 se somete a una mezcla de ácidos diluidos ( $\text{HNO}_3$  y  $\text{HCl}$ ) que disuelve el soporte hoja 100, con lo que se pone de manifiesto una superficie limpia de los contactos eléctricos 200. Para más detalles, véase el documento US 6.862.805.

15 El caucho de silicona (polidimetilsiloxano reticulado), también denominado comúnmente "silicona", es un elastómero común usado en la fabricación de dispositivos médicos, incluidos implantes cocleares, catéteres y balones gástricos, entre otros. El polidimetilsiloxano (PDMS) se retícula químicamente (se cura) para impartir propiedades elastómeras. Este procesamiento es hostil para los agentes terapéuticos que se pueden dispersar en el PDMS en el momento de la reticulación y además dificulta la carga de la goma de silicona con un agente terapéutico después de su formación (por ejemplo por penetración con un disolvente).

20 Por otra parte, diversos copolímeros de bloque tienen las propiedades elastómeras requeridas para cuerpos de conductor y otras aplicaciones de los dispositivos, pero no requieren el uso de etapas de reticulación química. Tales copolímeros de bloque permiten también la modulación de la velocidad de liberación de fármaco basada en la composición y cantidades relativas (por ejemplo, pesos moleculares relativos) de los bloques individuales usados (así como otros factores, incluidos la carga de fármaco, el uso de aditivos, etc.).

25 Así, en algunas realizaciones de la invención, los conductores para dispositivos de neuroestimulación y otros dispositivos similares se forman usando copolímeros de bloque biocompatibles que se pueden seleccionar, por ejemplo, entre los descritos antes (por ejemplo SIBS). Entre los procedimientos para fabricar tales dispositivos figuran los basados en soluciones o materiales fundidos de tales copolímeros (que opcionalmente contienen agentes adicionales tales como agentes terapéuticos y agentes modificadores de la liberación, entre otros), como se ha descrito antes. Las propiedades elastómeras del material se pueden ajustar (por ejemplo, sobre la base de la composición y las cantidades relativas de los bloques individuales de los copolímeros, etc.) para adecuar las propiedades para la aplicación considerada.

30 Por ejemplo, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un copolímero de bloque en forma de una solución o material fundido, junto con cualesquier agentes adicionales (por ejemplo, agentes terapéuticos, etc.) y se inyecta en una cavidad el molde con contactos asociados e hilos de interconexión (por ejemplo, usando un montaje similar al de la Fig. 3A, entre otras numerosas posibilidades). Después de que la solución o el material fundido se haya solidificado, el montaje resultante se puede procesar formando un conductor con un cuerpo polímero de conductor, contactos expuestos e hilos de interconexión embebidos. En algunas de estas realizaciones, el producto acabado contiene un agente terapéutico que se puede eluir del dispositivo después de la implantación sin necesidad de un proceso de revestimiento adicional.

35 En una realización específica, se puede inyectar en una cavidad del molde una solución de SIBS y DEX en un

disolvente orgánico tal como THF, tolueno, cloroformo o una mezcla de los mismos, y posteriormente eliminar el disolvente. En otra realización específica, en una cavidad de molde se puede inyectar SIBS y DEX fundidos y enfriar luego. Cuando el volumen se contrae sustancialmente después de evaporación o enfriamiento del disolvente, el molde se puede rellenar múltiples veces.

5 De acuerdo con otras modificaciones de la invención, se puede depositar un agente terapéutico (que además puede incluir un vehículo de material polímero) sobre un contacto o un hilo de interconexión, o en una superficie de un molde (por ejemplo, usando un montaje tal como el de la Fig. 3A entre otras posibilidades). Luego se inyecta en la cavidad del molde una composición líquida (por ejemplo, material fundido, una solución, dispersión, composición curable, etc.) que contiene un polímero (por ejemplo, una silicona, un copolímero de bloque u otro polímero), junto con cualquier agente adicional deseado (por ejemplo, agente terapéutico, etc.). Después de que haya solidificado la composición de polímero (por ejemplo, debido a enfriamiento, eliminación de disolvente, curado, etc.), se puede procesar el montaje resultante formando un conductor con una porción polímera de cuerpo del conductor, contactos expuestos e hilos de interconexión embebidos.

15 Por ejemplo, con referencia a la Fig. 4, se puede depositar un agente terapéutico 220 sobre la cara trasera de un contacto 200 antes de formar un cuerpo de conductor polímero 210, cuerpo de conductor 210 que rodea parcialmente el contacto 200 y recubre completamente el agente terapéutico 220. Después de su implantación en un sujeto, el agente terapéutico puede emigrar a través del material polímero del cuerpo del conductor 220 y/o a lo largo de la interfaz entre el contacto 200 y el material polímero del cuerpo de conductor 210 y eluir al sujeto. Si se desea, opcionalmente se puede disponer el mismo agente terapéutico o uno diferente en la superficie del dispositivo para liberación brusca (por ejemplo en forma de un revestimiento 222), por ejemplo, para suplementar la liberación demorada del agente detrás de los contactos.

Como se ha indicado antes, también se pueden proporcionar agentes terapéuticos sobre o en un material polímero (por ejemplo un dispositivo, componente de dispositivo, un revestimiento, etc.) después de haberse formado el material polímero.

25 Por ejemplo, se puede poner en contacto un material polímero (por ejemplo, uno formado a partir de un copolímero de bloque, etc.) con una solución que contiene un agente terapéutico (por ejemplo por inmersión, proyección u otra técnica de aplicación). El disolvente del agente terapéutico se puede seleccionar sobre la base de su capacidad para disolver el agente terapéutico así como su capacidad para hinchar o disolver parcialmente el(los) polímero(s) que forman el material polímero. Como ejemplo específico, se puede aplicar por atomización o de otra forma a un material polímero que contiene SIBS o consiste en SIBS una solución de un agente terapéutico tal como DEX en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, cloroformo o una mezcla de los mismos.

35 En ciertas realizaciones, se mezcla SIBS con silicona, se hincha y luego se impregna con cualquiera de una variedad de polímeros bioestables tales como los descritos aquí en otro lugar. Fármacos tales como dexametasona, entre otros, pueden impregnarse en la mezcla de SIBS/silicona. La captación terapéutica puede ser intensificada en algunas realizaciones empleando polímero de bajo peso molecular en el material polímero. Sin que ello suponga la asunción de teoría alguna, se cree que los polímeros de peso molecular reducido tienen trabaduras de cadena menos rígidamente unidas con fuerzas intermoleculares más bajas que permiten que el agente terapéutico penetre más fácilmente a través de la matriz de polímero que el material de más alto peso molecular. El SIBS con un peso molecular que varía de 1 kDalton o menos a 2,5 Daltons, a 5,0 kDaltons, a 10,0 kDaltons, a 25 kDaltons, a 30 kDaltons, es un ejemplo específico de un polímero de bajo peso molecular, mientras que un SIBS con un peso molecular que varía de 30 kDaltons, a 50 kDaltons, a 100 kDaltons, a 200 kDaltons o más es un ejemplo específico de polímero de alto peso molecular. Típicamente, el contenido de estireno de los intervalos de SIBS varía de 10% en moles a menos de 15% en moles, a 17% en moles, a 20% en moles, a 25% en moles, a 30% en moles, a 40% en moles o más.

45 Como otro ejemplo, se puede aplicar una capa de material que comprende un agente terapéutico, con o sin material adicional (por ejemplo, una matriz de polímero, etc.) a un material polímero formado previamente después de que se haya formado el material polímero.

50 En algunas realizaciones, se pueden aplicar a un material polímero previamente formado un agente terapéutico y un material de matriz no polímero. Por ejemplo, para una rápida liberación de fármaco se puede emplear un revestimiento de mono-, di- y/o tri-glicérido. Un ejemplo de tal material de matriz no polímero es CISCOAT, un revestimiento cishidrogenado basado en aceite que tiene la capacidad de cargas altas de fármaco que son ajustables. Más en particular, tales revestimientos comprenden ácidos grasos cishidrogenados y/o ésteres de ácido graso (por ejemplo, revestimientos que comprenden de 5% o menos a 10%, a 20%, a 50% o más de una o varias especies), por ejemplo, seleccionados entre ácidos grasos naturales vegetales o animales y ésteres de ácido graso, tales como ácido graso omega 3 de aceite de pescado o aceite de hígado de bacalao, entre otros muchos. Las especies cishidrogenadas abarcan mono-, di- y tri-glicéridos así como sus ésteres. En ciertas realizaciones, los



ácidos grasos y/o los ésteres de ácido graso están exentos de trans-hidrogenados. Se presentan ejemplos de tales especies cis-hidrogenadas en el documento WO 2005/053767, expedido a Scheerder y otros.

En el contexto de la presente invención se pueden usar procedimientos para revestir conductores de neuroestimulación, incluidos conductores cocleares, conductores de SCS y conductores de DBS, entre otros, haciendo uso de técnicas que permiten revestir superficies específicas de los conductores (por ejemplo, superficies polímeras) mientras que se evita aplicar material de revestimiento a otras superficies de los conductores (por ejemplo, contactos eléctricos). El revestimiento puede ser, por ejemplo, un revestimiento barrera que contiene uno o varios polímeros, o un revestimiento que libera agente terapéutico que contiene un polímero o varios polímeros y uno o varios agentes terapéuticos, entre otras posibilidades. El revestimiento se puede aplicar, por ejemplo, como solución, dispersión, en estado fundido o una composición curable.

Un primer procedimiento de aplicación selectiva de un revestimiento a un conductor de neuroestimulación es por aplicación directa. Las técnicas de depósito directo incluyen la tecnología de "escritura directa", que trabaja de forma similar a una pluma ordinaria. El depósito directo puede ser mediante, por ejemplo, una pluma de ADN modificada o mediante una pluma de micropuntuación, tal como la fabricada por TeleChem International y descrita en la patente U.S. nº 6.101.946. Entre otros procedimientos está el depósito basado en máscara y el depósito sin máscara, por ejemplo, el depósito de material de mesoescala sin máscara (denominado "M-<sup>3</sup>D") tal como el de Optomec, Inc., Albuquerque, NM, USA.

Considerando la Fig. 6, se muestra esquemáticamente un dispensador de depósito directo 2, que puede depositar un material 8 a lo largo de la superficie de un conductor de neuroestimulación 4, por ejemplo una superficie que tiene contactos eléctricos 6 u otra superficie del conductor (se ilustra el depósito a lo largo de la superficie opuesta a los contactos). El dispensador 2 puede ser delgado, por ejemplo, de un diámetro de aprox. 1 mm o menos. El dispensador 2 puede mantenerse hacia arriba o en un ángulo cualquiera para depositar de forma específica el material 8. Un ejemplo específico de un dispensador de depósito directo es una pluma de micropuntos 20, como se muestra en la Fig. 7A. Como se muestra más detalladamente en las Figs. 7B y 7C, la pluma de micropuntos 20 tiene un extremo distal abierto 22 que se sumerge en el depósito de una solución (no representado) para cargar la pluma 20. Cuando la punta 24 de la pluma establece contacto con la superficie del conductor 4, la tensión superficial causa que la solución 8 pase del pocillo 26 al extremo distal 22. Esta técnica permite una corriente continua de la solución 8 hasta que se vacía el pocillo 26; entonces, la pluma 20 se sumerge nuevamente en el depósito para otra aplicación.

Otro procedimiento para aplicar un revestimiento a un conductor de neuroestimulación es mediante un chorro de tinta a demanda por goteo, como se muestra esquemáticamente en la Fig. 8. Esta técnica trabaja de forma similar a la de una impresora de chorro de tinta para papel. La boquilla del chorro de tinta 30 dispensa gotitas de material 8 a lo largo de una superficie del conductor 4, por ejemplo, una superficie que tiene contactos eléctricos 6 u otra superficie del conductor (Se ilustra el depósito a lo largo de la superficie opuesta a los contactos). La boquilla de tinta 30 se controla por un accionador piezoeléctrico o un accionador de burbuja térmica (no representado) que puede controlar el tiempo de eyección y el tamaño y la velocidad de las gotitas dispensadas para colocar el material con precisión. La instrumentación periférica del dispositivo puede ser tal que el usuario conecte con precisión la boquilla 30 con el conductor 4.

Otros procedimientos para revestir conductores de neuroestimulación están basados en cubrir los contactos eléctricos antes que el resto del dispositivo. Los contactos eléctricos se pueden cubrir con una sustancia fácilmente eliminable tal como una mascarilla de polímero depositada por técnicas de atomización o una cinta de mascarilla semiconductor. Una vez que se han recubierto los contactos eléctricos, se puede revestir el dispositivo entero usando cualquier técnica de revestimiento disponible, tal como revestimiento por inmersión, revestimiento con rodillo, revestimiento por atomización o revestimiento por depósito directo, entre otros procedimientos. Una vez finalizado el proceso de revestimiento, se elimina el revestimiento de los contactos eléctricos. Por ejemplo, la mascarilla de polímero se puede eliminar por abscisión con láser o disolución con disolvente, o la cinta de mascarilla semiconductor se puede eliminar usando una fuerza mecánica mínima.

Dispositivos médicos basados en silicona y polímeros adicionales, incluidos copolímeros de bloque

Como se ha indicado previamente, la silicona, que está basada en PDMS reticulado, es un elastómero común usado en la fabricación de dispositivos médicos. Típicamente, el PDMS se retícula químicamente para impartir propiedades elastómeras al material. El proceso de reticulación, sin embargo, hostil para los agentes terapéuticos que pueden estar presentes durante el proceso, puede dificultar cargar la silicona con un agente terapéutico después de su formación. La silicona, sin embargo, tiene propiedades mecánicas y eléctricas que por ora parte la hacen ideal para uso en la producción de diversos dispositivos médicos, incluidos cuerpos de conductor para cuerpos de neuroestimulación tales como conductores de SCS, conductores de DBS y conductores cocleares, entre otros.

Los materiales copolímeros de bloque (por ejemplo SIBS, etc.), por formar reticulaciones físicas más bien que reticulaciones químicas, se pueden formar en condiciones relativamente suaves (por ejemplo, procedimientos de formación basados en disolvente) y es relativamente fácil cargarlos con agentes terapéuticos una vez formados (por ejemplo, por contacto con una solución que contiene agente terapéutico). Son conocidos varios copolímeros de bloque (por ejemplo, SIBS, etc.) que tiene biocompatibilidad intensificada.

La invención aprovecha la ventaja de las propiedades beneficiosas del caucho de silicona y los copolímeros de bloque. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención proporciona conductores de neuroestimulación que comprenden un cuerpo de conductor formado por caucho de silicona y una capa de copolímero de bloque dispuesta sobre el caucho de silicona, que opcionalmente puede incluir además un agente terapéutico. Tal capa de copolímero puede, por ejemplo, mejorar la biocompatibilidad y/o contribuir a la liberación de fármaco, entre otras funciones.

Se puede formar un cuerpo de conductor de caucho de silicona, por ejemplo, usando un procedimiento como el descrito antes, entre muchas otras posibilidades. Una vez que se ha hecho un cuerpo de conductor, en algunas realizaciones se puede poner en contacto con el conductor, usando cualquiera de una variedad de técnicas, una solución, dispersión o material fundido de un polímero tal como un copolímero de bloque u otros tipo de polímero (que opcionalmente puede contener un agente terapéutico). Por ejemplo, una solución de SIBS y, opcionalmente, un agente terapéutico tal como DEX, se pueden disolver en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, cloroformo o una mezcla de los mismos y aplicarla a la parte de caucho de silicona de un conductor de neuroestimulación. Entre los procedimientos de aplicación figuran los descritos antes, tales como inmersión, atomización, revestimiento con rodillo, depósito directo, chorro de tinta y depósito basado en mascarilla, depósito sin mascarilla, pluma de ADN modificada, pluma de micropuntos, u otra técnica de aplicación.

En otras realizaciones, las estructuras de este tipo se forman usando técnicas basadas en un molde. Por ejemplo, en una realización, con referencia a la Fig. 9A, se aplican partículas 924 de agente terapéutico (por ejemplo partículas de DEX) a un molde 910 (después de aplicar primeramente un agente opcional de desmoldeo 922, si se desea). Luego se encapsulan las partículas 924 en un aglutinante 926 de agente terapéutico que puede comprender, por ejemplo, un polímero tal como los descritos aquí en otro lugar (por ejemplo, un copolímero de bloque tal como SIBS), entre otras posibilidades. Las partículas se pueden encapsular, por ejemplo, aplicando a las partículas de agente terapéutico 924 en el molde 910 un material fundido de una solución que contiene el material aglutinante de agente terapéutico. Luego se llena el molde 910 con un líquido que contiene PDMS, que se cura formando un caucho de silicona 928. Cuando se ha liberado del molde el montaje resultante 920, como se muestra en la Fig. 9B (no se representan los contactos e hilos en las secciones transversales de las Figs. 9A-9B), las partículas de agente terapéutico 924 están parcialmente encapsuladas por el aglutinante del agente terapéutico 926. Consecuentemente, el agente terapéutico es capaz de eluir fácilmente del revestimiento in vivo. En algunas realizaciones el aglutinante de agente terapéutico puede ser opcional, lo que daría por resultado que el agente terapéutico estaría parcialmente encapsulado por la silicona (aunque el agente terapéutico sería capaz de resistir el proceso de curado de la silicona).

En otras realizaciones (por ejemplo después de aplicar un desmoldeador, si se desea), el molde está forrado, por ejemplo, con una capa de partículas de polímero (por ejemplo, esferas u otras formas) que contienen un agente terapéutico (por ejemplo partículas que contienen un agente terapéutico en una matriz de polímero o partículas en las que el agente terapéutico está encapsulado por el polímero). Luego se llena el polímero con un líquido que contiene PDMS, que se cura formando caucho de silicona. En algunas realizaciones, las partículas de polímero se encapsulan en un material que no es afectado por ataque con ácido (por ejemplo, cuando el ataque ácido se usa para exponer los contactos, como se ha indicado antes), a lo que sigue la aplicación de otro material para eliminar el medio de encapsulación después del ataque con ácido. Entre tales materiales figuran lípidos hidrófobos así como polímeros que son cristalinos y/o hidrófobos (por ejemplo, poliamidas, polietileno, polipropileno, poliestireno, etc.), materiales que son capaces de resistir ácidos acuosos pero que pueden ser disueltos posteriormente en disolventes orgánicos.

En otras realizaciones, (por ejemplo después de aplicar primeramente un desmoldeador, si se desea), el molde está forrado, por ejemplo, con una capa polímera que contiene un agente terapéutico. Por ejemplo, se puede aplicar a un molde una capa polímera que comprende una mezcla de un agente terapéutico tal como dexametasona y un copolímero de bloque tal como SIBS en estado líquido (por ejemplo como solución, dispersión o en estado fundido). Después de solidificación de la capa de polímero que contiene el agente terapéutico, el molde se llena con un líquido que contiene PDMS, que se cura formando caucho de silicona.

En algunas de las realizaciones precedentes, se puede emplear una aplicación selectiva de la capa que contiene el agente terapéutico al molde, o enmascaramiento selectivo del molde, para controlar la situación/distribución del agente terapéutico en la superficie del dispositivo.

Como se ha indicado antes, el caucho de silicona se reticula químicamente para impartir propiedades elastómeras al material. Al menos en parte como resultado de la reticulación, la silicona resiste la adherencia de diversos materiales. Así, de acuerdo con varias realizaciones de la invención, se proporcionan técnicas y estructuras que mejoran la adherencia de materiales según se definen en las reivindicaciones anexas a superficies de silicona. Tales materiales se pueden adherir a silicona, por ejemplo, para mejorar la bicompatibilidad y/o proporcionar una función de liberación del fármaco, entre otras razones. El aumento de la adherencia mejora la durabilidad y/o favorece perfiles reproducibles de liberación de fármaco, entre otras ventajas.

Varias realizaciones de la invención descrita aquí están basadas en dispositivos de neuroestimulación que tienen un cuerpo de conductor de silicona y un revestimiento de SIBS. El SIBS es un ejemplo de un material polímero que se puede usar como material de revestimiento biocompatible para silicona en dispositivos de neuroestimulación, incluidos conductores de estimulación implantables. El SIBS se puede usar también para regular el suministro de un agente terapéutico de tales dispositivos médicos. Además, la capacidad de adherirse a silicona se utiliza en varios dispositivos médicos aparte de los dispositivos de neuroestimulación.

En algunas realizaciones de la invención, se puede mejorar la adherencia a una superficie de caucho de silicona por modificación del caucho de silicona (por ejemplo por tratamiento físico, tratamiento químico o ambo) antes, durante o después de la aplicación de una capa adicional.

Por ejemplo, en algunas realizaciones de la invención, se puede modificar una superficie de caucho de silicona hinchando con un disolvente el caucho de silicona, antes o durante la aplicación de una capa adicional. El hinchamiento del caucho de silicona permite una interpenetración intensificada entre el caucho de silicona y la capa posteriormente añadida, promoviendo así la adherencia. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante maceración o proyección por atomización sobre la silicona de un disolvente antes de aplicar la capa adicional. Adicionalmente, se puede revestir un dispositivo con una solución que contiene un disolvente y un material de revestimiento (por ejemplo SIBS en cloroformo, THF o tolueno), después de lo cual se promueve la adherencia asegurando que el tiempo de disolución del disolvente (por ejemplo, después de la exposición del disolvente y antes de la evaporación del disolvente) sea suficiente para inducir un hinchamiento suficiente para mejorar la adherencia. A este respecto, diferentes disolventes, entre ellos cloroformo, THF y tolueno, han demostrado hinchar suficientemente la parte de silicona del implante coclear en sólo 15 segundos (tiempo más corto ensayado). A este respecto, la Fig. 10 representa el cambio porcentual en peso de las muestras de caucho de silicona que se han sumergido en varios disolventes en función del tiempo de inmersión.

En otras realizaciones, se puede modificar la superficie de silicona mediante texturas en la superficie del caucho de silicona para intensificar la interconexión mecánica entre el caucho de silicona y la capa de material aplicada posteriormente.

Por ejemplo, se pueden crear texturas en la superficie de silicona (por ejemplo, hacerla rugosa) por tratamiento físico, incluida la formación de microentalladuras, rugosidades, chorreado con arena o chorreado con granalla usando materiales cerámicos u otros medios adecuados, entre otras técnicas.

Como otro ejemplo, las texturas (por ejemplo, poros y otras depresiones) se pueden crear usando técnicas de arranque con láser de abscisión tales como las descritas antes. Tales técnicas pueden aumentar los efectos de mojadura/esparcimiento debido a los efectos de capilaridad asociados con la formación de una superficie con textura. (Dependiendo de las condiciones del láser aplicado, el tratamiento con láser se puede usar también para aumentar la lisura de la superficie con el fin de aumentar el esparcimiento y mojado de la capa revestida, por ejemplo, cuando se han realizado otras etapas para intensificar la adherencia. La mojadura/esparcimiento se puede aumentar, por ejemplo, mediante oxidación de la superficie, incluida la formación de grupos que contienen oxígeno tales como los grupos hidroxilo).

Las texturas se pueden crear también usando moldes que imparten texturas directamente sobre la superficie del dispositivo. Por ejemplo, se pueden usar moldes que tienen depresiones y/o proyecciones que crearían configuraciones inversas (proyecciones y/o depresiones) en el caucho de silicona durante el proceso de moldeo. La modificación de un molde del dispositivo se puede hacer, por ejemplo, usando procedimientos estándar de ataque químico, entre otras posibilidades. Tales procedimientos pueden producir marcas pequeñas (por ejemplo, del orden de 2,5  $\mu\text{m}$ ). Una ventaja de este procedimiento es la eliminación de etapas de proceso poscurado para crear texturas sobre la superficie después de la fabricación.

La adherencia depende, por ejemplo, de varias fuerzas intermoleculares, incluidos enlaces covalentes y/o interacciones no covalentes tales como fuerzas de van der Waals, interacciones hidrófobas y/o interacciones electrostáticas (por ejemplo, interacciones carga-carga, interacciones carga-dipolo e interacciones dipolo-dipolo, incluido enlace por puente de hidrógeno). Así, en algunas realizaciones de la invención, la adherencia a una superficie de caucho de silicona puede mejorarse por modificación de la superficie del caucho de silicona mediante tratamiento químico.

Por ejemplo, en algunas realizaciones de la invención, la superficie de silicona se puede someter a tratamiento con plasma. El plasma es el cuarto estado de la materia y se puede usar para limpiar la superficie de silicona de la contaminación orgánica, para modificar químicamente la superficie por impartir grupos funcionales a la superficie o para polimerizar uno o varios tipos de monómeros sobre la superficie, dando por resultado un material polímero unido a la superficie. Los grupos funcionales particulares o el material polímero creado está(n) dictado(s) por el(los) gas(e) usado(s). Los grupos funcionales particulares o el material polímero creado se pueden seleccionar para que, por ejemplo, tengan propiedades similares a las de la capa adicional que se aplica seguidamente a la superficie del caucho de silicona tratado con plasma.

Como se ha indicado antes, en algunas realizaciones de la invención se puede mejorar la adherencia a una superficie de silicona por modificación de la silicona después de haber aplicado una capa adicional.

Por ejemplo, debido a que el alto grado de reticulación del caucho de silicona ordinariamente conduce a una adherencia aminorada, en algunas realizaciones de la invención se aplica a una superficie de silicona que ha sido parcialmente reticulada una capa adicional. El caucho de silicona que ha sido parcialmente reticulado se puede usar en el producto final. Alternativamente, después de haberse depositado la capa adicional, el nivel de reticulación se puede aumentar en la silicona, por ejemplo mediante reticulación adicional.

En otras realizaciones, se introduce inicialmente en la silicona, durante el proceso de formación del dispositivo, un polímero reticulable diferente del PDMS. Posteriormente se aplica a la capa que contiene silicona una capa adicional, que también contiene el polímero reticulable. Por ejemplo, se pueden aplicar una capa que contiene un copolímero de bloque (por ejemplo SIBS) y el polímero reticulable. Luego se retícula el polímero reticulable formando un revestimiento que contiene agente terapéutico que está unido al caucho de silicona por medio de una red interpenetrante.

En varias realizaciones de la invención, se proporcionan materiales que tienen una adherencia intensificada a las superficies de caucho de silicona, incluidas superficies de caucho de silicona altamente reticulado.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, un polímero de alto peso molecular (por ejemplo SIBS que tiene un peso molecular de 30 kDaltons o menos a 50 kDaltons, a 100 kDaltons, a 200 kDaltons o más)) es sustituido por un polímero del mismo tipo de más bajo peso molecular (por ejemplo, SIBS que tiene un peso molecular que varía de 1 kDaltons o menos a 2,5 kDaltons. A 5,0 kDaltons, a 10 kDaltons, a 25 kDaltons, a 30 kDaltons o más) en la capa que se aplica a la silicona. Se cree que el polímero de más bajo peso molecular permite una interpenetración intensificada en la silicona subyacente, que puede ser intensificada, por ejemplo, por aplicación del polímero de más bajo peso molecular a la silicona mientras que está disuelto en un disolvente que hincha la silicona. (Sin que ello suponga una asunción de una teoría, se cree que el polímero de más bajo peso molecular tiene cadenas de polímero más cortas con menos trabaduras y de menor resistencia, lo que permite una mejor penetración en la silicona).

En otras realizaciones se mezcla un polímero de bajo peso molecular con un polímero de alto peso molecular del mismo tipo y se aplica a la silicona.

De acuerdo con la invención se aplica a la silicona que contiene un polímero que comprende uno o varios monómeros de siloxano (por ejemplo, uno o varios entre dimetilsiloxano, dietilsiloxano, metiletilsiloxano, metilfenilsiloxano, etc.) para mejorar la adherencia a la silicona. En particular, se selecciona un polímero que contiene uno o varios bloques de polisiloxano (por ejemplo bloques de PDMS) y uno o varios bloques de polímero adicionales, según se define en las reivindicaciones anexas.

Los polímeros usados en el contexto de la invención se modifican con un bloque o varios bloques de polisiloxano (por ejemplo bloques de PDMS), por ejemplo, suministrando el polímero con bloque terminales de polisiloxano y/o bloques laterales de polisiloxano. Los polímeros tienen bloques A y B, que se pueden ordenar según una de las estructuras descritas antes. Al igual que en otros apartados de esta memoria, la composición de los bloques A y B se puede escoger en cuanto a su capacidad para impartir propiedades específicas al dispositivo, incluidas biocompatibilidad y propiedades mecánicas, así como propiedades de liberación de fármaco en algunos casos. En ciertas realizaciones, el Bloque B se selecciona para que obtener propiedades elastómeras, mientras que los bloques A se seleccionan para lograr integridad mecánica (por ejemplo proporcionando reticulaciones físicas). Los bloques A y B también se pueden seleccionar independientemente para lograr biocompatibilidad y/o liberación de fármaco. Se dan aquí en otros ligar muchos ejemplos de bloques A y B. Los bloques A contienen bloques de homopolímero y copolímero de alta Tg que contienen estireno y opcionalmente uno o varios de los siguientes monómeros: otros compuestos aromáticos de vinilo de alta Tg, monómeros de metacrilato de alquilo de alta Tg tales como metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de isopropilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de t-butilo y metacrilato de ciclohexilo, acrilatos de alta Tg tales como acrilato de isobornilo, así como acrilonitrilo y vinilpirrolidona. Los bloques B contienen bloques de homopolímero o copolímero que contienen isobutileno y opcionalmente uno o varios de los monómeros siguientes: monómeros de alqueno de baja Tg tales

como etileno, propileno y 1-buteno, monómeros fluorados de baja Tg tales como fluoruro de vinilideno y acrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, y monómeros de acrilato de alquilo de baja Tg tales como acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de isopropilo, acrilato de n-butilo, acrilato de s-butilo, acrilato de isobutilo y acrilato de laurilo.

5 En ciertas realizaciones, se puede sintetizar un copolímero de bloque de tipo A-B-A en el que los bloques individuales contienen grupos funcionales capaces de unir bloques polisiloxano. Los grupos funcionales pueden situarse en los terminales de los bloques A, a lo largo de los bloques A y a lo largo de los bloques B.

10 Como ejemplo específico, se puede preparar un copolímero de bloque PDMS-SIBS-PDMS formando un grupo alilo en los bloques terminales de poliestireno de SIBS, uniendo luego PDMS terminado en hidruro de silicona al SIBS por reacción mediante los grupos funcionales alilo. Por ejemplo, se puede formar PDMS-SIBS-PDMS por la técnica siguiente: (a) se unen grupos clorometilo a los bloques terminales de SIBS; (b) posteriormente se hacen reaccionar los grupos clorometilo con bromuro de alimagnesio o cloruro de alimagnesio formando grupos (doble enlace carbono-carbono) alilados, y (c) se une PDMS terminado en hidruro de silicona al SIBS por reacción con los grupos alilofuncionales para incorporar los injertos de PDMS. A este respecto, T. Higashihara y otros, Polymer Preprints, 2007, 48(2), 1037, describen la formación de SIBS clorometilado (usando el método de S. Itsuno y otros, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8187-88 en el que se forma poli(estireno-co-metilestireno) por clorometilación de una porción de los monómeros de estireno dentro del poliestireno lineal usando trioxano y clorometilsilano en presencia de cloruro estánnico), a lo que sigue la alquilación del SIBS clorometilado usando cloruro de alimagnesio y la hidrosilación del SIBS funcionalizado alilo con poli(dimetilsiloxano) funcionalizado hidruro de sililo.

20 En algunas realizaciones, con el polímero que contiene polisiloxano se pueden mezclar uno o varios polímeros adicionales. Los ejemplos de tales polímeros se pueden seleccionar entre los polímeros descritos en otro lugar en esta memoria. Se pueden seleccionar unos pocos ejemplos específicos de polímeros para uso junto SIBS modificado polisiloxano entre poli(estireno-co-anhídrido maleico), SIBS, SEBS y PEG, entre otros muchos.

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un dispositivo médico implantable o insertable que comprende (a) una región que contiene silicona que comprende silicons y (b) una capa polímera que comprende un copolímero de bloque dispuesto sobre la región que contiene silicona, copolímero de bloque que comprende un bloque de polímero de alta Tg que comprende un primer monómero y un bloque de polímero de baja Tg que comprende un segundo monómero,
- en el que el copolímero de bloque comprende un bloque de poliestireno y un bloque de poliisobutileno, y en el que el copolímero de bloque comprende además un bloque de polisiloxano.
- 10 2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el el copolímero de bloque comprende dos bloques de poliestireno y un bloque de poliisobutileno entre los dos bloques de poliestireno.
- 15 3. El dispositivo médico de la reivindicación 1, dispositivo médico que es un dispositivo de neuroestimulación, dispositivo de neuroestimulación que es un conductor de neuroestimulación que comprende un contacto eléctrico y un conductor alargado en comunicación eléctrica con el contacto eléctrico y que se extiende a lo largo de al menos una porción del largo del conductor, y en el que la mencionada región que contiene silicona es un cuerpo de conductor polímero que soporta el contacto y encapsula como mínimo una porción de la longitud del conductor alargado.
4. El dispositivo médico de la reivindicación 3, en el que el mencionado dispositivo de estimulación se selecciona entre un conductor de estimulación de la médula espinal, un conductor de estimulación del cerebro profundo y un conductor coclear.
- 20 5. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el copolímero de bloque comprende además un bloque hidrófilo seleccionado entre bloques de homopolímero o copolímero que comprenden monómeros seleccionados entre monómeros de ácido carboxílico y sus sales, monómeros de ácido sulfónico y sus sales, vinilpirrolidona, alcohol vinílico, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de metilo, hidroxiestireno, metil vinil éter, óxido de estireno y combinaciones de los mismos.
- 25 6. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que la capa polímera comprende además un agente terapéutico.
7. El dispositivo médico de la reivindicación 6, en el que el agente terapéutico es un corticosteroide.
- 30 8. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que la mencionada capa polímera comprende un copolímero tribloque poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno) de bajo peso molecular, dispositivo médico que además comprende una capa adicional sobre la mencionada capa polímera que comprende copolímero tribloque poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno) de alto peso molecular.
9. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que la región que contiene silicona comprende una superficie con textura que comprende protrusiones, depresiones o ambas.
- 35 10. El dispositivo médico de la reivindicación 9, en el que la superficie con textura comprende poros hechos por abscisión con láser o poros moldeados.

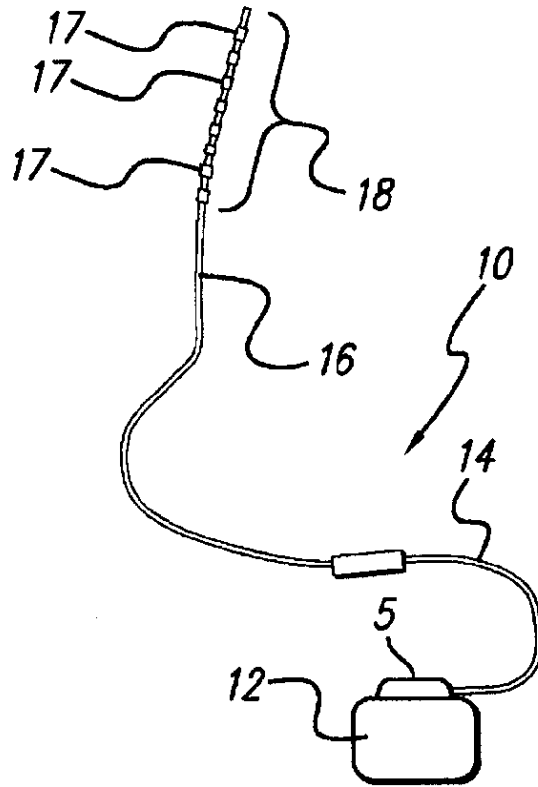


Fig. 1 (Técnica anterior)

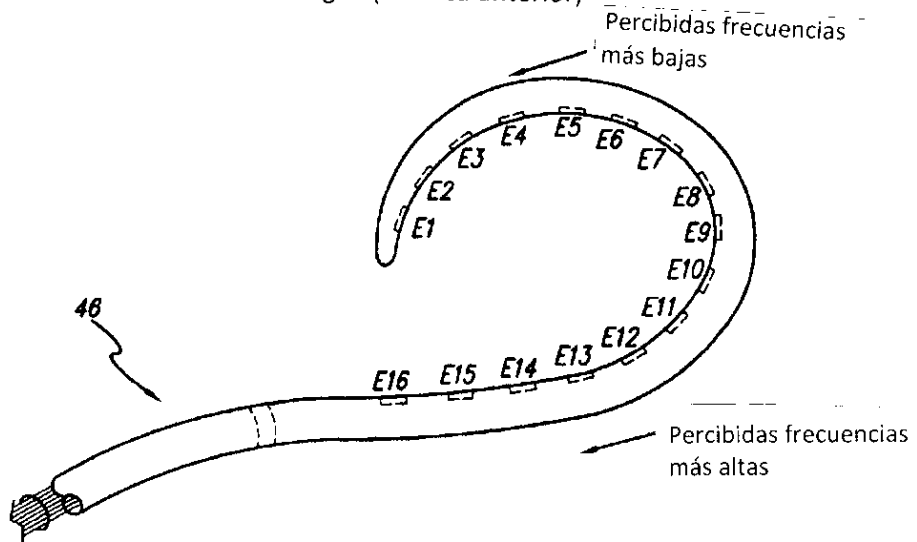


Fig. 2 (Técnica anterior)

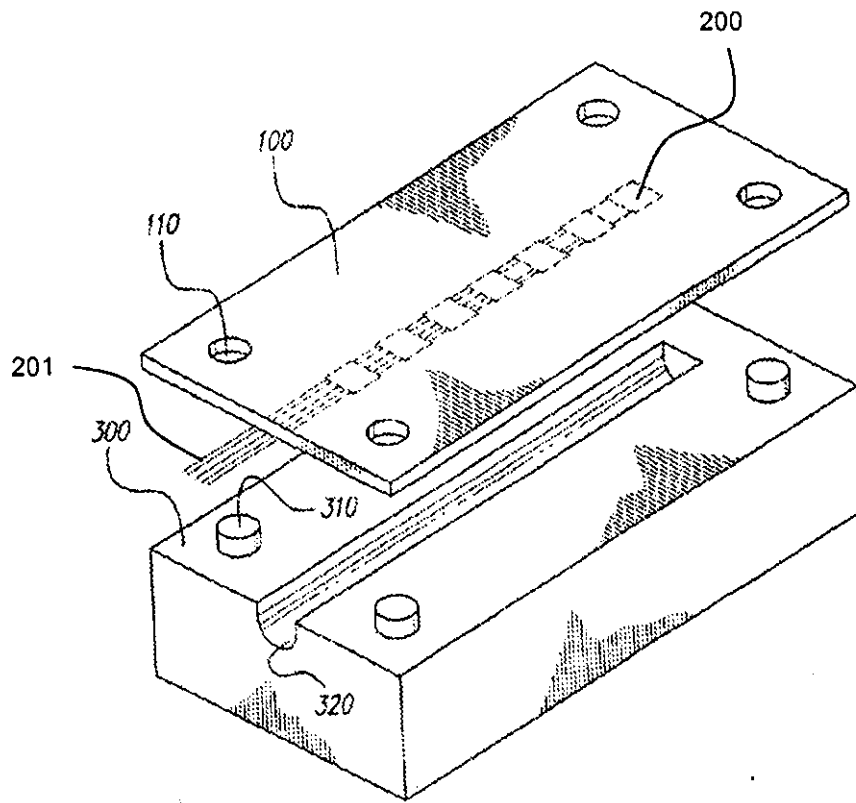


Fig. 3A (Técnica anterior)

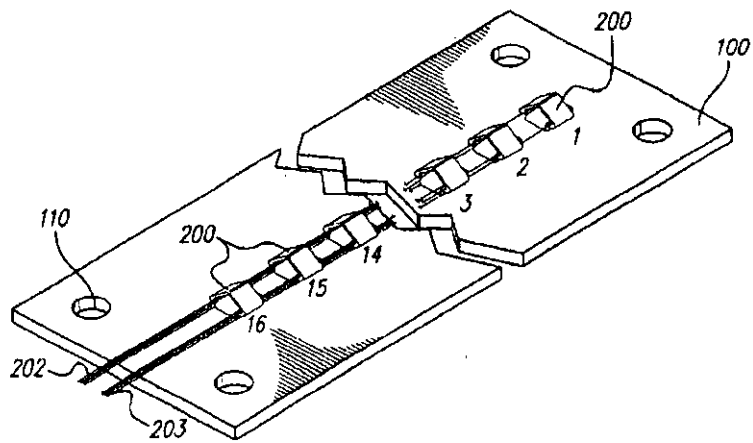


Fig. 3B (Técnica anterior)



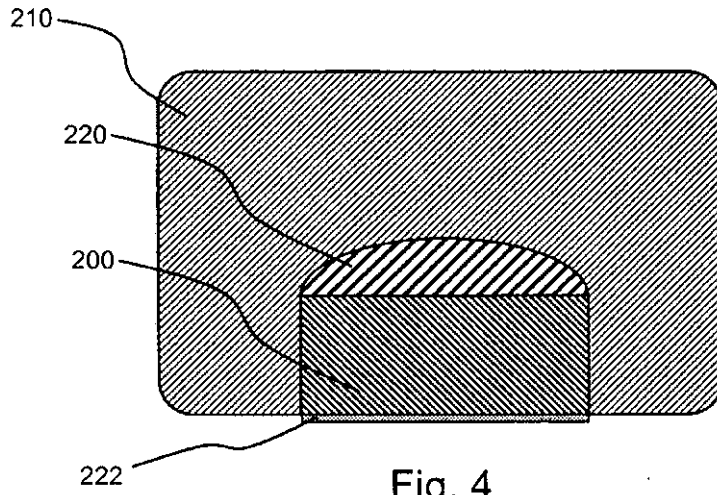


Fig. 4

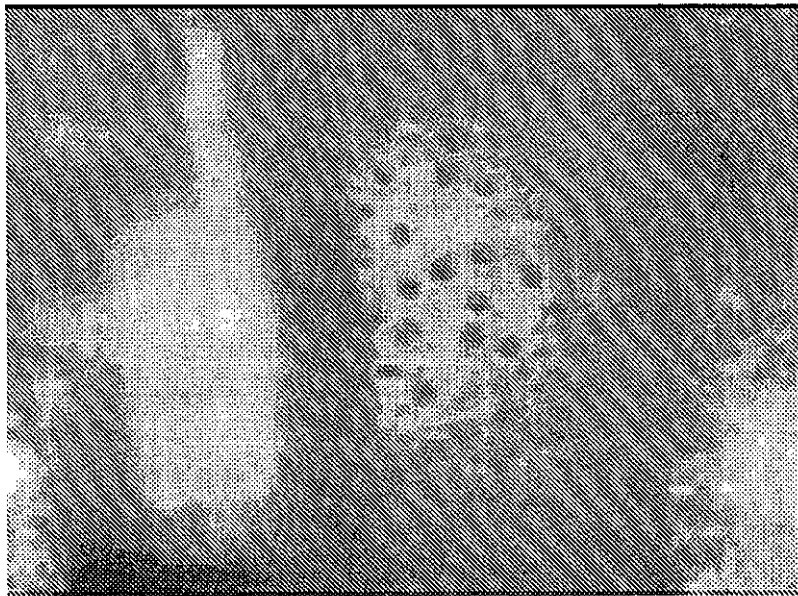


Fig. 5

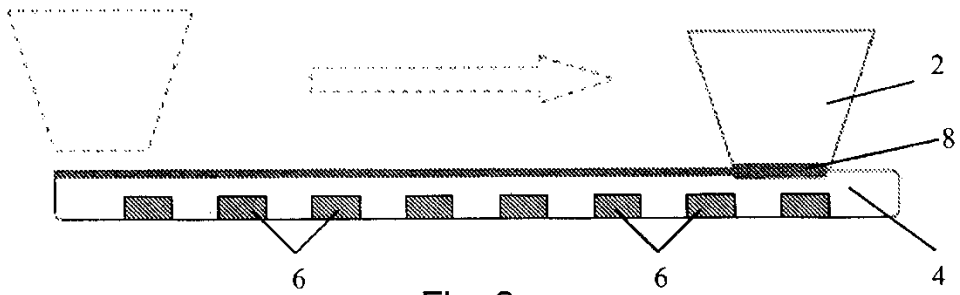


Fig. 6

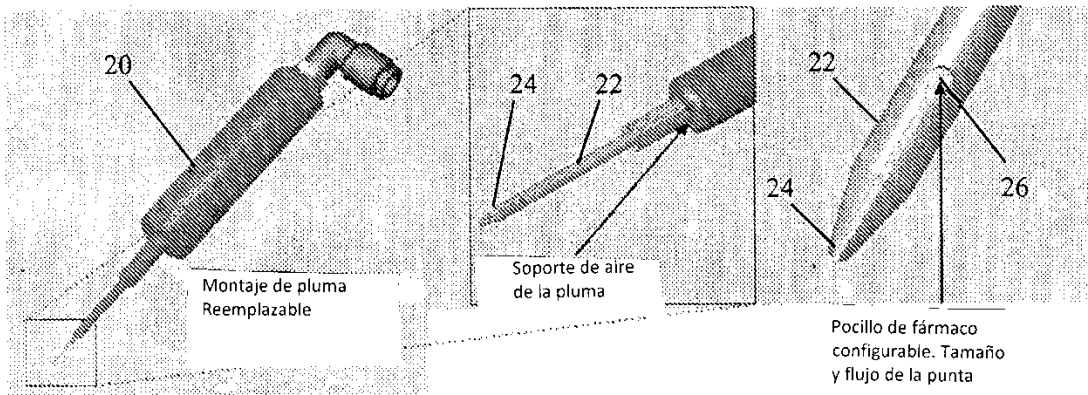


Fig. 7A

Fig. 7B

Fig. 7C

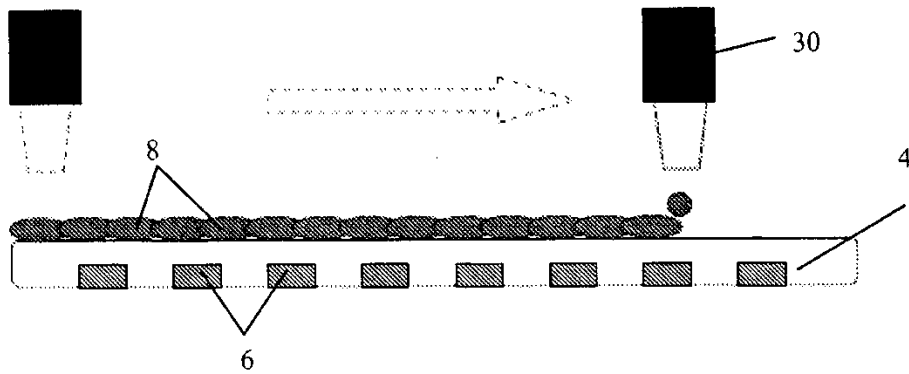


Fig. 8

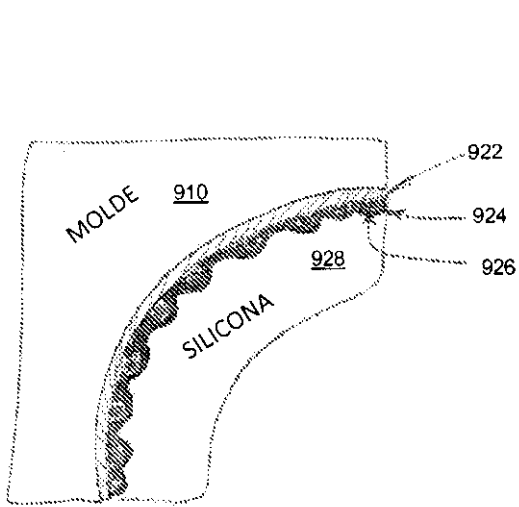


Fig. 9A

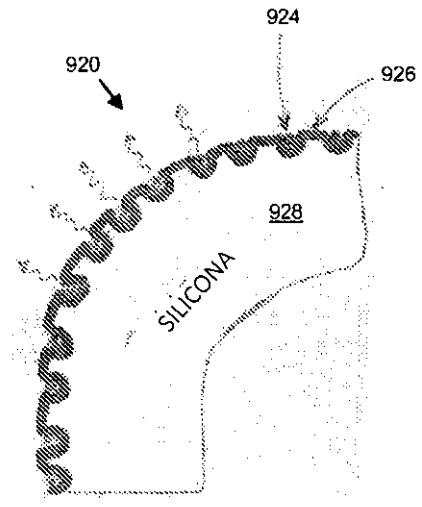


Fig. 9B

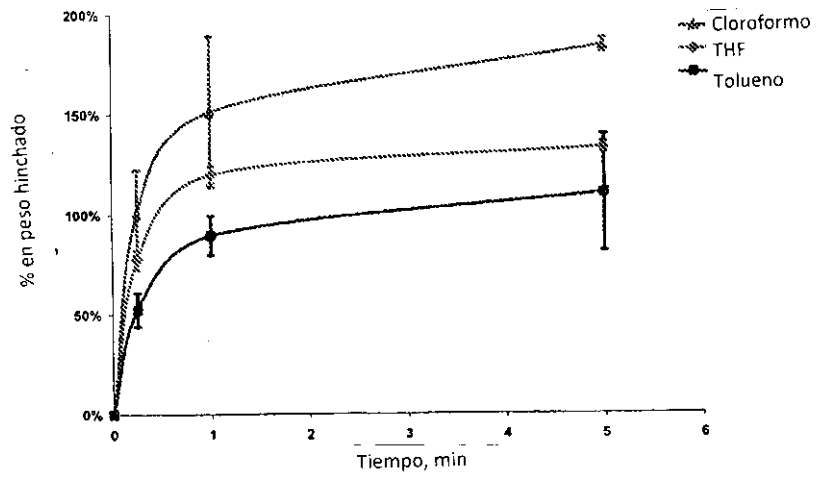


Fig. 10