(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 445 097**

(51) Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2009** **E 09791759 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013** **EP 2442841**

(54) Título: **Dispositivos médicos implantables y revestimientos para los mismos comprendiendo copolímeros bloque y copolímeros de polietilenglicol y un poli(láctido-glicoido)**

(30) Prioridad:

15.06.2009 US 484951

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2014

(73) Titular/es:

ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC. (100.0%)
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054-2807, US

(72) Inventor/es:

LIM, FLORENCIA;
TROLLSAS, MIKAEL O.;
NGO, MICHAEL HUY;
HU, JIE;
HOSSAINY, SYED F. A. y
SHERMAN, DAVID J.

(74) Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 445 097 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 y revestimientos para los mismos comprendiendo copolímeros bloque y copolímeros de polietilenglicol y un poli(láctido-glicolido)

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] Esta invención hace referencia a los campos de química orgánica, química de polímero, materiales científicos y de dispositivos médicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El siguiente debate tiene la única intención de servir como información de base para asistir en el entendimiento de la presente invención; nada en esta sección pretende, ni se ha elaborado para, servir como técnica anterior a esta invención.

[0003] Hasta mediados de la década de 1980, el tratamiento aceptado para la aterosclerosis, es decir, el estrechamiento de la/s arteria/s coronaria/s, era la cirugía de derivación coronaria. Pese a que era efectiva y evolucionó hasta alcanzar un nivel relativamente alto de seguridad para un procedimiento invasivo de este tipo, la cirugía invasiva todavía supone complicaciones potencialmente graves y, en el mejor de los casos, un periodo de recuperación largo.

[0004] Con la llegada de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) en 1977, la escena cambió dramáticamente. Utilizando técnicas de catéter originalmente desarrolladas para la exploración del corazón, se utilizaron balones inflables para volver a abrir las regiones bloqueadas de las arterias. El procedimiento era relativamente no invasivo, tardaba muy poco en comparación con la cirugía invasiva y el tiempo de recuperación era mínimo. Sin embargo, la PTCA conllevaba otro problema, la retracción elástica de la pared arterial estirada que podría deshacer lo que se había conseguido y, además, la PTCA tampoco conseguía mejorar de manera satisfactoria otro problema, la reestenosis, la re-obstrucción de la arteria tratada.

[0005] La siguiente mejora, adelantada a mediados de la década de 1980, fue el uso de un stent para sujetar las paredes del vaso sanguíneo abiertas tras una PTCA. Esto puso fin a todos los efectos de la retracción elástica pero no resolvió por completo el problema de la reestenosis. Es decir, antes de la introducción de stents, la reestenosis afectaba al 30 - 50% de los pacientes que se sometían a una PTCA. El uso de stents redujo este número al 15 - 30%, lo que supuso una gran mejora pero todavía mayor de lo deseable.

[0006] En 2003, se introdujo el stent de elución de medicamentos (DES). Los medicamentos empleados inicialmente con el DES eran compuestos citostáticos, compuestos que restringían la proliferación de células que contribuían a la reestenosis. Como resultado, la reestenosis se redujo aproximadamente un 5 - 7%, un número relativamente aceptable. Hoy en día, el DES es la propuesta estándar de la industria para el tratamiento de la aterosclerosis y está ganando apoyo rápidamente para el tratamiento de estenosis de los vasos sanguíneos diferentes a las arterias coronarias, como la angioplastia periférica de la arteria femoral.

[0007] Uno de los problemas principales con los DES consiste en controlar la velocidad de liberación del medicamento desde el revestimiento. Si el volumen de medicamento se libera poco antes de la implantación, conocido en la técnica como "liberación de ráfaga", la intención de proporcionar un suministro prolongado fracasa. Además, la liberación de ráfaga puede resultar en concentraciones locales de medicamento que son tóxicas. Por otra parte, las velocidades de liberación de medicamento que son demasiado lentas pueden no proporcionar una concentración local lo suficientemente alta como para obtener el efecto terapéutico intencionado. El control de la liberación del medicamento debe equilibrarse manteniendo una integridad mecánica aceptable del revestimiento, particularmente tras la esterilización.

[0008] EP 1932551 publica un dispositivo implantable con un revestimiento elaborado con polímero comprendiendo poliácido láctico o copolímeros de bloque del mismo, incluyendo copolímeros de dibloque o tribloque con al menos una fracción biocompatible incluyendo polietilenglicol o glicólido.

[0009] EP 1891993 publica un implante elaborado con un material metálico bio corrosivo, el implante comprendiendo un revestimiento o un relleno de cavidad comprendiendo un copolímero de dibloque o tribloque elaborado con (i) un bloque poli(D, L-láctido-co-glicólido) y (ii) un bloque polietilenglicol así como un método para su preparación.

[0010] WO 2008/121508 publica un dispositivo médico implantable comprendiendo un elemento estructural fabricado a partir de un material polimérico, que incluye un copolímero de bloque con un bloque de fase continua

que no es miscible con un bloque de fase discreta, donde el copolímero de bloque puede comprender un copolímero dibloque o tribloque.

[0011] US 2004/106987 publica un dispositivo médico comprendiendo (a) un agente terapéutico que contiene una capa; y (b) una capa de cobertura polimérica sobre la capa de agente terapéutico, que comprende uno o más polímeros seleccionados entre (i) un copolímero de bloque comprendiendo al menos dos bloques poliméricos A y B, donde A es un bloque de poliolefina y donde B es un bloque aromático de vinilo, (ii) un polímero o copolímero de ácido láctico, (iii) un polímero o copolímero de ácido glicólico, y (iv) un polímero o copolímero basado en la tirosina. También publica un dispositivo médico que comprende (a) una capa polimérica comprendiendo un componente extraíble así como (i) un copolímero de bloque comprendiendo al menos dos bloques poliméricos A y B, donde A es un bloque de poliolefina y B es un bloque aromático de vinilo y/o (ii) un polímero o copolímero basado en tirosina; y (b) un agente terapéutico de alto peso molecular dispuesto por debajo o dentro de la capa polimérica.

[0012] Se necesitan revestimientos para DES que controlen la liberación de fármaco y que presenten buenas propiedades mecánicas. La presente invención proporciona dichos revestimientos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0013] La presente invención está dirigida a dispositivos médicos implantables y revestimientos de los mismos y métodos de tratamiento utilizando dichos dispositivos.

[0014] Así, en un aspecto la presente invención es un dispositivo médico implantable que comprende:

un cuerpo de dispositivo;

un revestimiento dispuesto sobre al menos una parte de la superficie exterior del cuerpo de dispositivo, el revestimiento comprendiendo;

un polímero seleccionado de un grupo que consiste en un copolímero de bloque A-B semicristalino, y un copolímero de bloque A-B-A semicristalino:

donde B es un bloque polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de 1000 a 30000 Daltons, y

A se forma a partir de monómeros que comprenden glicólido; y uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en L-láctido, D-láctido, meso-láctido, y combinaciones de los mismos;

donde la concentración molar del etilenglicol en el polímero es del 1% al 20% y la concentración molar de la suma de L-láctido, D-láctido, y meso-láctido en el bloque A es de un 70% a un 95%; y

donde el peso molecular promedio en peso del polímero no es menor a 50.0000 Daltons y no es mayor a 1.000.000 Daltons; y un medicamento, y donde la relación en peso de medicamento a polímero es menor a 1, según se menciona en la reivindicación 1.

[0015] En un aspecto de la presente invención, el bloque B del copolímero de bloque A-B o el copolímero de bloque A-B-A tiene un peso molecular promedio en peso de 1000 a 20000 Daltons.

[0016] En un aspecto de la presente invención, el bloque B del copolímero de bloque A-B o el copolímero de bloque A-B-A tiene un peso molecular promedio en peso de 1000 a 10000 Daltons.

[0017] En un aspecto de la presente invención, la concentración molar del etilenglicol es de 1% a 10% en el copolímero de bloque A-B o el copolímero de bloque A-B-A.

[0018] En un aspecto de la presente invención, la concentración molar de la suma de L-láctido, D-láctido, y meso-láctido en el bloque A es del 80% al 95%.

[0019] En un aspecto de la presente invención, la concentración molar de la suma de L-láctido, D-láctido, y meso-láctido en el bloque A es del 82% al 95%.

[0020] En un aspecto de la presente invención, el dispositivo es un stent.

[0021] En un aspecto de la presente invención, el stent es biodegradable, reabsorbible, o una combinación de los mismos.

[0022] En un aspecto de la presente invención, el cuerpo de stent comprende poli(L-láctido).

[0023] En un aspecto de la presente invención, el medicamento se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, miméticos de superóxido dismutasa,

4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), rapamicina (sirolimus), Biolimus A9 (Biosensors International, Singapore), deforolimus, AP23572 (Ariad Pharmaceuticals), tacrolimús, temsirolimus, pimecrolimús, novolimus, zotarolimus (ABT-578), 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxipropilo), 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi] etil-rapamicina, 40-O-tetrazolilrapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina, dexametasona, acetato de dexametasona, derivados de dexametasona, γ-hiridun, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, y cualquier combinación de los mismos.

[0024] En un aspecto de la presente invención, el medicamento se selecciona del grupo que consiste en rapamicina (sirolimus), Biolimus A9 (Biosensors International, Singapore), deforolimus, AP23572 (Ariad Pharmaceuticals), tacrolimus, temsirolimus, pimecrolimus, novolimus, zotarolimus (ABT-578), 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3- hidroxipropil), 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazolilrapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina, dexametasona, acetato de dexametasona, derivados de dexametasona, y cualquier combinación del mismo.

[0025] En un aspecto de la presente invención, el stent es biodegradable, reabsorbible, o una combinación de los mismos.

[0026] En un aspecto de la presente invención, el polímero es un copolímero de bloque A-B.

[0027] En un aspecto de la presente invención, el polímero es un copolímero de bloque A-B-A.

[0028] En un aspecto de la presente invención, el polímero se selecciona del grupo que consiste en un polímero con aproximadamente 85% mol de L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque-A donde el L-láctido y/o D-lactido están entre los monómeros utilizados en la formación del bloque A, y aproximadamente 1% de mol etilenglicol en el polímero donde el bloque B es un polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 6000, un polímero con aproximadamente 85% de mol L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque A donde el L-láctido y/o D-láctido están entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 4% mol de etilenglicol en el polímero donde el bloque B es un polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 6000, y un polímero con aproximadamente 85% mol L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque-A donde el L-láctido, y/o D-láctido están entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 5% mol etilenglicol en el polímero, donde el bloque B es polietilenglicol con un peso medio de peso molecular de aproximadamente 5000.

[0029] En un aspecto de la presente invención, el polímero se selecciona del grupo que consiste en un polímero con aproximadamente 85% mol L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el polímero donde el L-láctido y/o D-láctido están entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 1% mol de etilengllicol en el polímero donde el bloque B es un polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 6000, un polímero con aproximadamente 85% mol de L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el polímero donde el L-láctido y/o D-láctido están entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 4% mol de etilenglicol en el polímero donde el bloque B es un polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 6000, y un polímero con aproximadamente un 85% mol de L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el polímero donde el L-láctido, y/o el D-láctido está entre los monómeros utilizados para elaborar el bloque A, y aproximadamente 5 mol % etilenglicol en el polímero, donde el bloque B es un polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5000.

[0030] En un aspecto de la presente invención, la relación en peso de medicamento a polímero es 0,75 o inferior a 0,75.

[0031] En un aspecto de la presente invención, la relación en peso de medicamento a polímero es 0,5 o inferior a 0,5.

[0032] En un aspecto de la presente invención, el dispositivo es un stent, la relación en peso de medicamento a polímero es 0,5 o inferioir a 0,5, y el medicamento es everolimus o zotarolimus.

[0033] En un aspecto de la presente invención, el dispositivo muestra una liberación acumulada de medicamento a las 24 horas no mayor al 60%.

[0034] En un aspecto de la presente invención, el dispositivo muestra una liberación acumulada de medicamento a las 72 horas no mayor al 90%.

[0035] En un aspecto de la presente invención, el dispositivo presenta una liberación acumulada de medicamento a las 72 horas no superior al 75%.

[0036] Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención hace referencia a un dispositivo médico implantable comprendiendo un dispositivo médico implantable comprendiendo:

un cuerpo de dispositivo;

un revestimiento formado por:

la disposición por encima de al menos una parte de la superficie exterior del cuerpo de dispositivo de una o más soluciones de revestimiento, al menos una solución de revestimiento comprendiendo:

un polímero seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de bloque A-B semicristalino, y un copolímero de bloque A-B-A semicristalino:

donde B es un bloque polietilenglicol con un peso molecular medio de 1000 a 30000 Daltons, y

A se forma a partir de monómeros que comprenden glicólido; y uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en L-láctido, D-láctido, meso-láctido, y combinaciones del mismo; y

donde la concentración molar del etilenglicol en el polímero es del 1% al 20% y la concentración molar de la suma de L-láctido, D-láctido, y meso-láctido en el bloque A es del 70% al 95%; y

donde el peso molecular promedio en peso no es menor a 50.0000 Daltons y no es superior a 1.000.000 Daltons;

un medicamento; y

un solvente;

donde la relación en peso de medicamento a polímero en la solución de revestimiento es menor a 1,

y la extracción del solvente.

En un aspecto de la presente invención, el dispositivo es un stent;

el polímero se selecciona del grupo que consiste en un polímero con aproximadamente 85% mol de L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque A donde donde el L-láctido y/o D-láctido se encuentran entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 1% mol etilenglicol en el polímero donde el bloque B es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 6000, un polímero con aproximadamente 85% mol de L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque A donde el L-láctido y/o D-láctido se encuentran entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 4% mol de etilenglicol en el polímero donde el bloque B es polietilenglicol con un peso medio de peso molecular de aproximadamente 6000, y un polímero con aproximadamente 85 mol % L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque A donde el L-láctido, y/o el D-láctido se encuentran entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 5% mol etilenglicol en el polímero, donde el bloque B es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5000;

el medicamento se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), rapamicina (sirolimus), Biolimus A9 (Biosensors International, Singapore), deforolimus, AP23572 (Ariad Pharmaceuticals), tacrolimus, temsirolimus, pimecrolimus, novolimus, zotarolimus (ABT-578), 55-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3- hidroxipropil), 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazolilrapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina, dexametasona, acetato de dexametasona, derivados de dexametasona, γ-hiridun, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, y cualquier combinación de estos;

y la relación en peso de medicamento a polímero es de aproximadamente 2:3 a aproximadamente 1:3.

[0037] En un aspecto de la presente invención, un método para tratar una enfermedad o afección comprendiendo implantar en un paciente que lo necesita un dispositivo médico implantable según se describe arriba.

[0038] En un aspecto de la presente invención, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en una arteriopatía coronaria (CAD), vasculopatía periférica (PVD), reestenosis, aterosclerosis, trombosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción del conducto biliar, obstrucción uretral, obstrucción tumoral, y combinaciones de estas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0039] El uso del singular incluye aquí el plural y viceversa a no ser que se indique lo contrario. Es decir, "un/una" y "el/la" se refieren a uno o más de la palabra que modifican. Por ejemplo, "un medicamento" puede referirse a un medicamento, dos medicamentos, etc. De la misma manera, "el polímero" puede significar un polímero o una pluralidad de polímeros. Del mismo modo, las palabras como, sin carácter limitativo, "medicamentos" y "polímero" pueden referirse a un medicamento o polímero así como a una pluralidad de medicamentos o polímeros a no ser que se mencione de manera expresamente o que sea obvio a partir del contexto que esa no es la intención.

[0040] Según se utiliza aquí, a no ser que se especifique lo contrario, cualquier palabra de aproximación, sin carácter limitativo, como "aproximadamente", "esencialmente", "sustancialmente" y similares significa que el elemento modificado por ellas no es necesariamente exacto a lo descrito sino que pueden variar de la descripción aproximadamente ±15% sin superar el alcance de esta invención.

[0041] Según se describe aquí, cualquier intervalo presentado es inclusivo de dos puntos finales. Por ejemplo, "una temperatura entre 10ºC y 30ºC" o "una temperatura entre 10ºc y 30ºC" incluye 10ºC y 30ºC, así como cualquier temperatura en medio.

[0042] Según se utiliza aquí, el uso de "preferido," "preferible," "más preferido," y similares para modificar un aspecto de la invención se refiere a preferencias existentes en el momento de presentar la solicitud de la patente.

[0043] "Condiciones fisiológicas" hace referencia a condiciones a las que un implante se expone dentro del cuerpo de un animal (p.ej., un ser humano). Las condiciones fisiológicas incluyen, sin carácter limitativo, temperatura corporal "normal" para esa especie de animales (aproximadamente 37ºC para un ser humano) y un entorno acuoso de resistencia iónica fisiológica, pH y enzimas. En algunos casos, la temperatura corporal de un animal en particular puede estar por encima o por debajo de lo que se consideraría temperatura corporal "normal" para esa especie de animal. Por ejemplo, la temperatura corporal de un humano puede estar por encima o por debajo de aproximadamente 37ºC en ciertos casos dependiendo de la dolencia que sufra el ser humano. El alcance de la presente invención abarca dichos casos donde las condiciones fisiológicas (p.ej., la temperatura corporal) de un animal no se considera "normal."

[0044] Según se utiliza aquí, un "polímero" hace referencia a una molécula compuesta por la repetición de "unidades constitucionales". Las unidades constitucionales derivan de la reacción de los monómeros. Como ejemplo no limitativo, el etileno (Ch2=CH2) es un monómero que puede polimerizarse para formar polietileno, $CH_3CH_2(CH_2CH_2)_nCH_2CH_3$, donde la unidad constitucional es $-CH_2CH_2-$, habiendo perdido el etileno su doble unión como resultado de la reacción de polimerización. Un polímero puede derivar de la polimerización de varios monómeros diferentes y por lo tanto puede comprender varias unidades constitucionales diferentes. Dichos polímeros se conocen como "copolímeros". Las mismas unidades constitucionales pueden ser el producto de las reacciones de otros compuestos. Aquellos expertos en la técnica, dado un polímero particular, reconocerán fácilmente las unidades constitucionales de ese polímero y reconocerán igual de fácilmente la estructura del monómero desde el que las unidades constitucionales derivan. Los polímeros puede ser una cadena lineal o ramificada, con forma de estrella o dendrítica, o un polímero puede unirse a (injertarse en) otro. Los polímeros pueden tener una disposición aleatoria de unidades constitucionales a lo largo de la cadena, las unidades constitucionales pueden estar presentes como bloques discretos, o las unidades constitucionales pueden estar dispuestas así para formar gradientes de concentración a lo largo de la cadena de polímero. Los polímeros pueden estar ligados para formar una red.

[0045] Según se utiliza aquí, un "copolímero de bloque" hace referencia a un copolímero donde en lugar de diferentes tipos de unidades constitucionales con una distribución aleatoria a lo largo de la cadena de polímero, las unidades constitucionales se establecen como "bloques" o "segmentos" discretos. Los copolímeros de bloque pueden ser copolímeros de bloque regulares o aleatorios. Un copolímero de bloque regular tiene, por ejemplo y sin carácter limitativo, la estructura general: ...x-x-x-y-y-y-z-z-z-x-x-x..., mientras que un polímero de bloque

aleatorio tiene, por ejemplo y sin carácter limitativo, la estructura general: ...x-x-x-z-z-x-x-y-y-y-y-z-z-z-x-x-z-z-z-.... Los bloques pueden ser homopolímeros, es decir bloques de un tipo de unidad constitucional, o el bloque puede incluir más de un tipo de unidad constitucional. La disposición de las unidades constitucionales dentro de un bloque también puede ser aleatoria o regular.

[0046] Según se utiliza aquí, un "segmento de polímero" o "bloque de polímero" hace referencia a especies poliméricas que forman parte de un polímero más grande. A efectos de esta invención, los segmentos o bloques de polímeros también son polímeros; se refieren aquí como "segmentos de polímero", "bloques de polímero", o en ocasiones simplemente "segmentos" o "bloques." Los dos términos se utilizan aquí indistintamente.

[0047] Según se utiliza aquí, cuando se hace referencia a un polímero con X% mol de un monómero particular esto hace referencia al porcentaje en moles del monómero utilizado para formar el polímero.

[0048] Según se utiliza aquí, el término "semicristalino" hace referencia a polímeros con dominio(s)/región(es) cristalina(s) y dominio(s)/región(es) amorfa(s).

[0049] Según se utiliza aquí, "biocompatible" hace referencia a un polímero u otro material que tanto en su estado intacto, es decir sintetizado, como en su estado descompuesto, es decir, sus productos de degradación, no es, o al menos es mínimamente, tóxico para el tejido vivo; tampoco, o al menos mínimamente o de manera reparable, daña el tejido vivo; y/o tampoco, o al menos mínimamente y/o de manera controlable, provoca una reacción inmunológica en el tejido vivo.

[0050] Según se utiliza aquí, los términos "biodegradable", "bioerosionable", "degradado" y "erosionado," se utilizan indistintamente, y hacen referencia a polímeros, revestimientos, capas de revestimiento, y otros materiales capaces de descomponerse por completo o sustancialmente, química o bioquímicamente a lo largo del tiempo cuando se exponen a condiciones fisiológicas, y también pueden degradarse en fragmentos que pueden pasar a través de la membrana del riñón de un animal. Fragmentos más pequeños pueden ser reabsorbibles.

[0051] Según se utiliza aquí, el término "reabsorbible" hace referencia a materiales como por ejemplo, sin carácter limitativo, polímeros, revestimientos, y capas de revestimiento, que son capaces de disolverse y/o absorberse completa o sustancialmente con el tiempo cuando se exponen a condiciones fisiológicas, y por consiguiente de eliminarse por el cuerpo. Los materiales que son reabsorbibles no se degradan ni química ni biológicamente en fragmentos más pequeños cuando se exponen a condiciones fisiológicas.

[0052] Para revestimientos en dispositivos médicos implantables, o polímeros que forman dichos revestimientos, se entiende que después de que el proceso de degradación o reabsorción se haya completado o sustancialmente completado, el dispositivo estará libre de, o sustancialmente libre de, el revestimiento o polímero. En algunos modos de realización, un residuo insignificante puede quedarse atrás.

[0053] En cambio, "bioestable" hace referencia a materiales que no son biodegradables o reabsorbibles.

[0054] Según se utiliza aquí, un "dispositivo médico implantable" hace referencia a cualquier tipo de aparato que se introduce total o parcialmente, de manera quirúrgica o médica, en el cuerpo de un paciente o mediante una intervención médica en un orificio natural, con el objetivo de mantenerse ahí después del procedimiento. La duración del implante puede ser esencialmente permanente, es decir, que su objetivo sea que se mantenga en el lugar durante el resto de vida del paciente; puede ser hasta que el dispositivo se biodegrade; o hasta que se elimine físicamente. Ejemplos de los dispositivos médicos implantables incluyen, sin carácter limitativo, marcapasos implantados y desfibriladores; cables y electrodos para los anteriores; estimuladores de órganos implantables como el implante de nervio, de vejiga, de esfínter y estimuladores de diafragma, implantes cocleares; prótesis, injertos vasculares, stents autoexpandibles, stents de globo-expandible, injerto-stent, injertos, válvulas cardíacas artificiales, dispositivos de oclusión de orificio oval, derivaciones de fluidos cefalorraquídeos, dispositivos intrauterinos. Un dispositivo médico implantable específicamente diseñado y con el único objetivo de liberar un medicamento de forma localizada se encuentra dentro del alcance de esta invención. Los dispositivos médicos implantables pueden elaborarse de virtualmente cualquier material incluyendo metales y/o polímeros, donde polímeros incluye polímeros biostables, polímeros biodegradables, polímeros reabsorbibles y cualquier combinación de esos tipos de polímeros.

[0055] Una forma de dispositivo médico implantable es un "stent." Un stent hace referencia generalmente a cualquier dispositivo utilizado para mantener el tejido en su lugar en el cuerpo de un paciente. Los stents particularmente útiles, sin embargo, son aquellos utilizados para el mantenimiento de la permeabilidad de un vaso sanguíneo en el cuerpo de un paciente cuando el vaso se estrecha o cierra debido a enfermedades o trastornos incluyendo, ,sin carácter limitativo, tumores (en, por ejemplo, conductos biliares, el esófago, la tráquea/bronquios, etc.) enfermedad pancreática benigna, arteriopatía coronaria como por ejemplo, sin carácter

limitativo, aterosclerosis, enfermedad de la arteria carótida, enfermedad arterial periférica, reestenosis y placa vulnerable.

[0056] En el contexto de un stent, "suministro" hace referencia a introducir y transportar el stent a través de un lumen corporal hacia una región, como una lesión, en un vaso que requiere tratamiento. El "despliegue" corresponde con la expansión del stent dentro del lumen en la región a tratar. El suministro y despliegue de un stent se realiza típicamente situando el stent en un extremo del catéter, insertando el catéter en el lumen corporal, adelantando el catéter a una ubicación de tratamiento deseado, expandiendo el stent hasta la ubicación de tratamiento, y extrayendo el catéter del lumen.

[0057] Según se utiliza aquí el dispositivo médico implantable "cuerpo de dispositivo" hace referencia a un dispositivo formado por completo en un estado práctico con una superficie exterior a la que no se le ha aplicado ningún revestimiento o capa de material diferente a aquel del que se que se ha fabricado el mismo dispositivo. Por "superficie exterior" se entiende cualquier superficie orientada en el espacio que se encuentre en contacto con tejido corporal o fluidos. Un ejemplo común de "cuerpo de dispositivo" es un BMS, es decir, un stent sólo de metal, que es un stent completamente formado usable que no ha sido cubierto con ninguna capa de ningún material diferente al metal con el que se ha elaborado sobre ninguna superficie que esté en contacto con tejido o fluidos corporales. Por supuesto, el cuerpo de dispositivo hace referencia no sólo al BMS sino también a cualquier dispositivo sin cubrir independientemente de lo que esté hecho.

[0058] Según se utiliza aquí, un material que se describe como una capa, una película, o un revestimiento "dispuesto sobre" un sustrato indicado hace referencia a la disposición del material directa o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie del sustrato. "Directamente depositado" significa que el material se aplica sobre la superficie del sustrato. "Indirectamente depositado" significa que el material se aplica sobre una capa intermedia que se ha depositado directa o indirectamente sobre el sustrato. Los términos "capa", y "capa de revestimiento" se utilizarán indistintamente y se refieren a una capa o película, según se describe en este párrafo. Un revestimiento puede comprender una o más capas. A no ser que el contexto claramente indique lo contrario, una referencia a un revestimiento, capa, o capa de revestimiento se refiere a una capa de material que cubre toda, o sustancialmente toda, la superficie tanto si se deposita directa como indirectamente.

[0059] Según se utiliza aquí, "solvente" se define como un fluido capaz de disolver, disolver parcialmente, dispersar, o suspender una o más sustancias para formar una dispersión y/o solución uniforme, con o sin agitación, a una temperatura y presión seleccionadas. El fluido puede encontrarse en estado líquido, gaseoso o supercrítico. Un solvente aquí puede ser una combinación de dos o más de dichos fluidos. Según se utiliza aquí, un "solvente orgánico" es un fluido cuya composición química incluye átomo(s) de carbono.

[0060] Según se utiliza aquí, una "solución de revestimiento" hace referencia a una composición, típicamente una o más sustancias combinadas con un solvente que puede disponerse sobre un sustrato, como un dispositivo médico implantable, mediante una técnica común, como la pulverización o inmersión para depositar las sustancias sobre el sustrato. Las sustancias pueden disolverse, dispersarse, o suspenderse en el solvente.

[0061] Según se utiliza aquí, una "formulación de revestimiento" hace referencia a la sustancia o mezcla de sustancias que se disponen sobre un sustrato. Si una solución de revestimiento se dispone sobre un sustrato, al extraer el solvente, el solvente no forma parte de la "formulación de revestimiento" pese a que la capa depositada pueda contener solvente residual.

[0062] Según se utiliza aquí, una "capa inicial" se refiere a un revestimiento que consiste en un material como por ejemplo, sin carácter limitativo, un polímero que exhibe unas buenas características de adhesión al material del que se forma el sustrato y también buenas características de adhesión a cualquier otro material que se debe revestir en el sustrato. Así, una capa inicial sirve como capa intermediaria adhesiva entre un sustrato y materiales que deben transportarse por el sustrato y, por lo tanto, se aplica directamente sobre el sustrato. Los sustratos preferibles son cuerpos de dispositivos médicos.

[0063] Según se utiliza aquí, un "medicamento" hace referencia a cualquier sustancia que, cuando se administra una cantidad efectiva de manera terapéutica a un paciente que sufre una enfermedad o afección, tiene un efecto beneficioso terapéutico sobre la salud y el bienestar del paciente. Un efecto beneficioso terapéutico sobre la salud y el bienestar de un paciente incluye, pero no se limita a: (1) curar la enfermedad o afección; (2) ralentizar el progreso de la enfermedad o afección; (3) provocar que la enfermedad o afección retroceda; o, (4) aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección.

[0064] Según se utiliza aquí, un medicamento también incluye cualquier sustancia que cuando se administra a un paciente, conociendo o sospechando que es particularmente susceptible a una enfermedad, con una cantidad profiláctica efectiva , tiene un efecto beneficioso profiláctico sobre la salud y el bienestar del paciente. Un efecto

beneficioso profiláctico sobre la salud y el bienestar de un paciente incluye, sin carácter limitativo: (1) evitar o retrasar la presentación de la enfermedad o afección en primer lugar; (2) mantener una enfermedad o afección en un nivel de retroceso una vez que se haya alcanzado dicho nivel mediante una cantidad de sustancia efectiva terapéutica, que puede ser la misma o diferente a la sustancia utilizada en una cantidad efectiva profiláctica; o, (3) evitar o retrasar la recurrencia de la enfermedad o afección al concluir el curso de un tratamiento con una cantidad efectiva terapéutica de una sustancia, que puede ser igual o diferente a la sustancia utilizada en una cantidad efectiva profiláctica.

[0065] Según se utiliza aquí, "medicamento" hace referencia a derivados aceptables en el sector farmacéutico y activos farmacológicamente de esos medicamentos específicamente mencionados aquí, incluyendo, sin carácter limitativo sales, ésteres, amidas, y similares. Las sustancias útiles para el diagnóstico también se incluyen en el término "medicamento" según se utiliza aquí.

[0066] Los términos " medicamento", "agente bioactivo", "agente biológicamente activo", "agente biológico", "ingrediente activo", y "agente terapéutico" se utilizan aquí indistintamente.

[0067] "Pro-curación" hace referencia a un medicamento o agente que promueve o mejora la reendotelización del lumen arterial para proporcionar la curación del tejido vascular.

[0068] Según se utiliza aquí, un "co-fármaco" es un medicamento que se administra de manera simultánea o secuencial con otro medicamento para alcanzar un efecto farmacológico particular. El efecto puede ser general o específico. El co-fármaco puede ejercer un efecto diferente al del otro medicamento, o puede promover, mejorar o potenciar el efecto del otro medicamento.

[0069] Según se utiliza aquí, el término "pro-fármaco" hace referencia a un agente representado menos activo por una fracción química o biológica, que se metaboliza o sufre una hidrólisis *in vivo* para formar un medicamento o un ingrediente activo del mismo. El término "pro-fármaco" puede utilizarse indistintamente con términos como "proagente", "fármacos latentes", y "derivados bioreversibles". Los pro-fármacos pueden definirse generalmente como derivados químicos farmacológicamente menos activos que pueden convertirse *in vivo*, de manera enzimática o no enzimática, en moléculas de fármaco activas o más activas que ejercen un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico.

[0070] Según se utiliza aquí, "velocidad de liberación" hace referencia a la velocidad a la que se libera el medicamento a partir de un sistema de liberación de medicamento por unidad de tiempo, por ejemplo sin limitación 0,1 mg por hora (0,1 mg/hr) o 100 mg por día.

[0071] Según se utiliza aquí, un revestimiento, una capa de revestimiento, o un dispositivo que "controla la liberación" de un medicamento hace referencia a aquel/aquella para el/la cual la liberación acumulada del fármaco es menor al 90% en 24 horas, pero es al menos del 5% en 72 horas.

[0072] Según se utiliza aquí, "la liberación acumulada de fármaco" hace referencia a la cantidad total de medicamento liberado desde el sistema de suministro de fármaco hasta un momento dado en el tiempo, como por ejemplo, sin carácter limitativo, 24 horas. La "liberación acumulada de fármaco" se expresa comúnmente como un porcentaje del contenido total de medicamento del sistema de suministro de medicamento. En dicho cálculo, el contenido total de fármaco que se utiliza en el denominador puede obtenerse a partir de las medidas actuales basadas en un porcentaje de fármaco según se determina mediante un ensayo analítico.

[0073] Según se utiliza aquí, "duración de liberación", hace referencia al tiempo total sobre el que un medicamento se libera con una cantidad efectiva de manera terapéutica a partir de un sistema o formulación de liberación de fármaco. Así, por ejemplo sin carácter limitativo, una velocidad de liberación de medicamento de, digamos, 1 hora a 72 horas significa que una cantidad efectiva de manera terapéutica del medicamento se libera a lo largo de ese periodo de tiempo.

[0074] Según se utiliza aquí, cualquier medida de liberación de medicamento, por ejemplo sin carácter limitativo, la velocidad de liberación o la duración de liberación, hace referencia a la medida in-vitro utilizando un aparato de la Farmacopea de Estados Unidos Tipo VII, utilizando suero porcino a una temperatura de 37ºC, y opcionalmente con azida sódica (por ejemplo, sin carácter limitativo, aproximadamente a 0,1 % g/ml).

[0075] La presente invención proporciona un copolímero de bloque que comprende un bloque de polietilenglicol y al menos un bloque de poliéster. Los copolímeros de bloque son útiles como revestimientos sobre dispositivos médicos implantables, o para elaborar dispositivos médicos implantables. El bloque de poliéster es hidrofóbico, imparte hidrofobicidad al copolímero bloque; y el bloque PEG es hidrofílico, imparte hidrofilicidad al copolímero bloque. El copolímero bloque generalmente tiene un peso medio de peso molecular (M) de 50.000 Daltons o más, preferiblemente 60.000 Daltons o más, y más preferiblemente, 100.000 Daltons o más. La M del copolímero

bloque tampoco es mayor a 1.000.000 Daltons, y preferiblemente no mayor a 600.000 Daltons.

[0076] El bloque de poliéster puede incluir cualquier monómero capaz de formar enlaces de éster. En algunos modos de realización, el bloque poliéster puede formarse con monómeros como el láctido, glicólido, caprolactona, trimetileno carbonato (TMC), o combinaciones de los mismos. El bloque de poliéster puede tener varias concentraciones molares de cualquiera de estos monómeros. Por ejemplo, el bloque poliéster puede tener láctido con una concentración molar de al menos un 60%, o al menos un 80%. En algunos modos de realización, el bloque de poliéster puede tener glicólido con una concentración molar de entre un 10% y un 75%.

[0077] La selección de diferentes monómeros para el bloque de poliéster permite el diseño de la estructura molecular de los bloques para que la interacción entre medicamento y polímero pueda optimizarse para proporcionar un mejor control de la liberación de medicamento. Por ejemplo, para proporcionar una liberación controlada de everolimus a partir de un revestimiento formado por un poliéster incluyendo un poli(L-láctido) (PLLA) y/o un poli(L-láctido-co-glicólido) (PLGA), el bloque poliéster puede diseñarse para incluir unidades hidrofóbicas como las unidades de caprolactona. PLLA o PLGA son más hidrófilicas que everolimus, y es deseable tener un bloque más hidrofóbico de caprolactona para que el polímero pueda ser más hidrofóbico para ser más miscible con el fármaco.

[0078] En algunos modos de realización, el copolímero bloque comprende al menos un bloque de poliéster comprendiendo glicólido y un bloque PEG. El glicólido proporciona una degradación acelerada o mejorada del bloque copolímero. Por ejemplo, el copolímero bloque puede comprender bloques de poliéster derivados del láctido y el glicólido y un bloque PEG donde el monómero de glicólido imparte una degradación mejorada al polímero, y el monómero láctido imparte resistencia mecánica al bloque copolímero.

[0079] El láctido en el copolímero bloque láctido/PEG puede ser D,L-láctido, D-láctido, L-láctido, meso-láctido, o combinaciones de los mismos. Dicho copolímero bloque puede formar un revestimiento con una morfología semicristalina donde la concentración molar de L-láctido puede ser al menos el 60% del poliéster bloque, p.ej., más del 80% del bloque de poliéster.

[0080] El bloque PEG también imparte propiedades bio beneficiosas al copolímero de bloque. Según se utiliza aquí, el término "bio beneficioso" hace referencia a los atributos de ser no dañino y anti inflamatorio.

[0081] En el bloque copolímero láctido/PEG, el PM del bloque PEG generalmente puede oscilar entre 1K Daltons y 30K Daltons. Sin embargo, si se prefiere que el peso molecular del bloque PEG sea lo suficientemente pequeña (p.ej., por debajo de 25.000 Daltons) para que el bloque copolímero pueda degradarse en fragmentos capaces de pasar a través de la membrana del riñón.

[0082] Algunos ejemplos, sin carácter limitativo, de los copolímeros bloque son PLGA-PEG-PLGA, P(LA-GA-CL)-PEG-P(LA-GA-CL), P(TMC-GA)-PEG-P(TMC-GA), PLA-PEG-PLA, P(TMC-GA)-PEG-P(TMC-GA), y combinaciones de los mismos. Según se utiliza aquí, "LA" es láctido, "GA" es glicólido, "LGA" es láctido-co-glicólido, "CL" es caprolactona, y TMC es trimetileno carbonato.

[0083] Algunos modos de realización de la presente invención son polímeros tribloque formados a partir de láctido, glicólido, y un tercer monómero que forma un bloque con una temperatura de transición vítrea (Tg) baja, como por ejemplo sin carácter limitativo, caprolactona, y trimetileno carbonato. En algunos modos de realización, un bloque de un copolímero tri-bloque de la presente invención puede tener una Tg por debajo de 60ºC. Las relaciones de láctido, glicólido y los monómeros de baja Tg pueden variar, formando un copolímero tri-bloque con diferentes propiedades, p.ej., diferentes velocidades de degradación, diferentes velocidades de liberación de un fármaco desde un revestimiento formado por el copolímero tri-bloque, diferente permeabilidad de fármaco, diferente flexibilidad o propiedades mecánicas. Según se indica arriba, generalmente el glicólido proporciona una degradación acelerada o mejorada, y el monómero láctido proporciona resistencia mecánica. El tercero, el monómero de Tg baja puede mejorar la permeabilidad del fármaco, la permeabilidad del agua, y mejorar la velocidad de degradación del polímero, impartiendo una mayor flexibilidad y elongación, y mejorar las propiedades mecánicas de un revestimiento formado por el copolímero tri-bloque.

[0084] Los monómeros como D-láctido, L-láctido, glicólido, y dioxanona pueden cristalizarse si están presentes en una alta concentración en un polímero. Sin embargo, la cristalización de bloques formados de cualquiera de estos monómeros puede minimizarse o evitarse si la concentración de cada una está por debajo del 80% en peso en el polímero. Los modos de realización de la presente invención que son polímeros tri-bloque amorfos, o sustancialmente amorfos, incluyen D-láctido o L-láctido al 10-80% en peso, unidades de glicólido al 5-80% en peso y unidades desde el tercero, el monómero de Tg baja en 5-60% en peso.

[0085] El término "cristalino" hace referencia a tener una cristalinidad de más del 5% en un copolímero bloque.

En algunos modos de realización, el término "cristalino" puede referirse a tener una cristalinidad de más de un 10%, más de un 20%, más de un 30%, más de un 40%, más de un 50%, o más de un 60% en un copolímero bloque.

[0086] Un subconjunto preferido de los copolímeros bloque de la presente invención son copolímeros dibloque y tribloque semicristalinos. Los copolímeros dibloque y tribloque tienen una fórmula general:

Dibloque A-B

Tribloque A-B-A

[0087] En las fórmulas de polímeros anteriores A representa un bloque de poliéster o un segmento formado de glicólido y al menos un tipo de monómero láctido, potencialmente incluyendo otros monómeros. En los polímeros semicristalinos el láctido puede ser un D-láctido, o L-láctido. Preferiblemente, la concentración molar de estos monómeros láctidos en los bloques-A del polímero está entre un 80% y un 100%, y más preferiblemente entre un 82% y un 95%. La referencia al % mol en el bloque A hace referencia al % mol en todos los bloques A si el polímero tiene más de un bloque A. El bloque B es un polietilenglicol. Preferiblemente, la concentración molar en el copolímero de los monómeros de etilenglicol es de un 1% a un 20%, y más preferiblemente entre un 1% y un 10%.

[0088] El bloque B puede tener un peso molecular (PM) promedio en peso que oscila entre 1000 Daltons y 30.000 Daltons, preferiblemente entre 1000 Daltons y 20.000 Daltons, y más preferiblemente entre 1000 Daltons y 10.000 Daltons. El PM total del polímero dibloque o tribloque no es menor a aproximadamente 50.000 Daltons, preferiblemente no es menor a 60.000 Daltons, y más preferiblemente, no es menor a 100.000 Daltons. El PM total puede ser no mayor a 1.000.000 Daltons, y preferiblemente, no mayor a 600.000 Daltons.

[0089] Los copolímeros bloque aquí publicados, incluyendo el subconjuntopreferible, pueden tener varias velocidades de absorción. En algunos modos de realización, el copolímero bloque puede tener una velocidad de absorción para que aproximadamente un 80% de la masa del copolímero bloque se pierda en un periodo de 1 día a 90 días en un ambiente fisiológico. En algunos modos de realización, el copolímero bloque ha perdido el 80% de su masa en un ambiente fisiológico en un periodo entre 1 semana y 1 año, preferiblemente entre semanas y 9 meses, y más preferiblemente entre 4 semanas y 6 meses. La pérdida de masa se debe a la reabsorción y/o biodegradación.

[0090] La preparación de los copolímeros bloque aquí descrita puede conseguirse rápidamente estableciendo métodos de síntesis de polímero. Por ejemplo, PLGA-PEG-PLGA puede sintetizarse utilizando PEG como un iniciador para la polimerización de anillo abierto de D, L-láctido y glicólido en la presencia de octoato de estaño como un catalizador.

[0091] Los copolímeros de bloque aquí descritos son útiles como revestimiento sobre un dispositivo médico implantable, o pueden utilizarse en la fabricación del cuerpo de dispositivo. La siguiente exposición utilizará un stent como dispositivo médico implantable ejemplar, pero los modos de realización de la presente invención no están limitados así. El dispositivo puede ser biodegradable y/o reabsorbible, o bioestable. En algunos modos de realización, el dispositivo implantable es un stent biodegradable y/o reabsorbible.

[0092] Un revestimiento dispuesto sobre un dispositivo implantable puede incluir un copolímero bloque aquí descrito en una o más capas del revestimiento. El revestimiento puede ser una estructura multi-capa. En algunos modos de realización, el revestimiento incluye al menos una capa de reserva de fármaco, y puede incluir cualquiera de los siguientes o cualquier combinación de los mismos:

(1) una capa inicial;

(2) una capa de reserva, que puede ser una capa de fármaco-polímero incluyendo al menos un polímero (capa de polímero-fármaco) o, de manera alternativa, una capa de fármaco libre de polímero;

(3) una capa superior, que puede ser una capa que limite la velocidad de liberación,

(4) una capa de acabado.

[0093] Los modos de realización de la presente invención también abarcan revestimientos formados disponiendo aproximadamente al menos una parte de la superficie exterior del dispositivo una o más formulaciones de revestimiento, como por ejemplo, sin carácter limitativo, disponiendo o una o más soluciones de revestimiento sobre la superficie exterior del dispositivo seguido por la extracción del solvente. Las formulaciones de revestimiento pueden corresponder a cualquiera de las capas arriba descritas. Los diferentes modos de

realización que hacen referencia a una o más capas también abarcan el revestimiento formado mediante la disposición sobre al menos una parte exterior de un dispositivo de una formulación de revestimiento que corresponde con cada una de las capas.

[0094] El revestimiento puede disponerse sobre la superficie del dispositivo mediante cualquier método incluyendo, sin carácter limitativo, revestimiento electrostático, deposición de plasma, inmersión, cepillado, o pulverización. En un modo de realización preferible una solución de revestimiento se pulveriza sobre el dispositivo. La formulación de revestimiento se disuelve, dispersa, y/o suspende en un solvente para formar una solución de revestimiento. La pulverización puede llevarse a cabo atomizando la solución y pulverizádola sobre la superficie del dispositivo a la vez que se rota y traslada el dispositivo por debajo de la boquilla pulverizadora seguido por la rotación y traslación por debajo de un flujo de gas, como aire o nitrógeno, que puede calentarse por encima de la temperatura ambiental que está entre 20ºC y 25ºC. Pueden necesitarse múltiples pases por debajo de las boquillas del pulverizador y el gas para obtener el grosor de capa deseado. Por lo tanto, en general, una capa de revestimiento es el resultado de la aplicación de los múltiples pases en un proceso antes de que el dispositivo se someta a una operación para extraer el solvente residual, o antes de la aplicación de una solución de revestimiento diferente. Sin embargo, en algunos modos de realización la concentración de una sustancia en la formulación de revestimiento, como el fármaco, puede variar en una capa. La variación a lo largo de la capa puede obtenerse mediante la aplicación de múltiples pases en los que la proporción de fármaco, como un ejemplo no limitante, sobre otras sustancias no es la misma para todos los pases. Los materiales de una capa pueden dispersarse o migrar accidentalmente hacia otra capa, o pueden extraerse mediante el solvente durante la aplicación de una capa subsecuente.

[0095] Después de haber dispuesto todas las capas sobre el dispositivo, o después de haber dispuesto una o varias capas en particular sobre el dispositivo, el revestimiento se puede recocer opcionalmente a una temperatura entre 40ºC y 150ºc, p.ej., 80ºC, durante un periodo de tiempo entre 5 y 60 minutos, si se desea, para permitir la cristalización del revestimiento de polímero, y para mejorar la estabilidad termodinámica del revestimiento.

[0096] La capa inicial opcional puede disponerse sobre la superficie exterior del cuerpo de stent, y por debajo de la capa de reserva para mejorar la adhesión de la capa de reserva al stent. La capa superior opcional puede disponerse sobre al menos una parte de la capa de reserva y puede servir como membrana de limitación que ayuda a controlar la velocidad de liberación del fármaco. Si se utiliza la capa superior, la capa de acabado opcional puede disponerse sobre al menos una parte de la capa superior para controlar mejor la velocidad de liberación del fármaco y para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin la capa superior, la capa de acabado puede depositarse directamente sobre la capa de reserva.

[0097] En algunos modos de realización, el revestimiento puede tener una capa de reserva de fármaco sin ninguna de las otras capas. En otros modos de realización el revestimiento puede tener una capa inicial o una capa superior o ambas además de una capa de reserva de fármaco. En otros modos de realización el revestimiento puede incluir todas las capas arriba descritas. En algunos modos de realización, un revestimiento de la invención puede incluir dos o más capas de reserva de fármaco, cada una de las cuales incluye un fármaco que puede ser igual o diferente. También pueden incluirse capas de revestimiento adicionales no específicamente descritas arriba.

[0098] El revestimiento puede comprender morfologías amorfas, o semicristalinas. En algunos modos de realización, el revestimiento comprende una morfología semicristalina donde el copolímero bloque comprende un bloque de poliéster con láctido en una concentración molar de al menos un 80%.

[0099] Los copolímeros bloque aquí descritos pueden utilizarse en cualquier capa o capas del revestimiento en cualquier cantidad, y pueden combinarse opcionalmente con otro polímero biodegradable, reabsorbible, y/o biocompatible. Los ejemplos no-limitantes de dichos polímeros se describen en la solicitud estadounidense con número de serie 12/106.212 presentada el 18 de abril de 2008.

[0100] El revestimiento o capas de revestimiento pueden disponerse sobre al menos una parte externa del cuerpo de dispositivo, ya sea directa o indirectamente. En algunos modos de realización, el revestimiento o capas de revestimiento puede disponerse sobre toda, o sustancialmente toda, la superficie del cuerpo de dispositivo. Si el revestimiento incluye múltiples capas, las diferentes capas no se disponen todas necesariamente sobre toda la superficie, y si no se disponen sobre toda la superficie, no se disponen necesariamente sobre la misma porción de la superficie exterior. Diferentes tipos y/o combinaciones de polímeros pueden utilizarse en diferentes capas. En modos de realización preferibles, los polímeros biodegradables y/o reabsorbibles en una capa particular se degradan o absorben a una velocidad similar o más rápida a la de aquellos polímeros biodegradables y/o reabsorbibles en la capa o capas de abajo. Las capas de reserva de fármaco pueden incluir más de un fármaco. Es preferible que las capas de revestimiento no estén

químicamente unidas a la superficie del dispositivo o a ninguna capa de debajo.

[0101] En modos de realización preferibles, el copolímero bloque se utiliza para controlar la liberación de un fármaco desde un revestimiento. Un copolímero bloque puede combinarse con un fármaco en una formulación de revestimiento que se dispone por encima del dispositivo para formar una capa de reserva de fármaco. Para los modos de realización incluyendo los copolímeros dibloque A-B y/o tribloque A-B-A arriba descritos, la relación en peso de medicamento a polímero es preferiblemente menor a 1, más preferiblemente de 0,75 o por debajo de 0,75, y más preferiblemente aproximadamente 0,5 o por debajo de 0,5.

[0102] Los revestimientos incluyendo los copolímeros bloque aquí descritos son particularmente útiles para controlar la liberación de fármaco. Los modos de realización de la presente invención incluyendo los copolímeros dibloque A-B y/o tribloque A-B-A descritos arriba abarcan los revestimientos que muestran una liberación de fármaco a las 24 horas de no más del 60%, preferiblemente no más del 50%, y más preferiblemente no más del 35%, y/o muestra una liberación acumulada de fármaco a las 72 horas no mayor al 90%, preferiblemente no mayor al 75%, y más preferiblemente no mayor al 55%. En algunos modos de realización el revestimiento puede exhibir una liberación de fármaco a las 24 horas no mayor al 25%, y/o a las 72 horas no mayor al 45%.

[0103] Algunos ejemplos preferibles, sin carácter limitativo, de fármacos que pueden incluirse en el revestimiento son paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), rapamicina (sirolimus), Biolimus A9 (Biosensors International, Singapore), deforolimus, AP23572 (Ariad Pharmaceuticals), tacrolimus, temsirolimus, pimecrolimus, novolimus, zotarolimus (ABT-578, Chemical Abstract Services registry number 221877-54-9), 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3- hidroxipropil), 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazolilrapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina, dexametasona, acetato de dexametasona, γ-hiridun, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, profármacos de los mismos, co-fármacos de los mismos, y combinaciones de los mismos.

[0104] Otros agentes bioactivos preferibles incluyen, sin carácter limitativo, siRNA y/o otros oligonucleótidos que inhiben la migración de células endoteliales. Algunos ejemplos adicionales del agente bioactivo también pueden ser ácido lisofosfatídico (LPA) o esfingosina-1-fosfato (S1P). LPA es un fosfolípido "bioactivo" capaz de generar actividades similares al factor de crecimiento en una amplia variedad de células normales y malignas. LPA juega un rol importante en los procesos fisiológicos normales como la curación de heridas, y en el tono vascular, la integridad vascular, o la reproducción.

[0105] Otros fármacos preferibles incluyen derivados de dexametasona. Según se utiliza aquí, el término "derivados de dexametasona" abarca los siguientes compuestos específicos, sin carácter limitativo: acetato de dexametasona, dexametasona palmitato (limetasona); dexametasona dietil aminoacetato (Fortecortín); dexametasona isocotinato; dexametasona tetrahidroftalato; y dexametasona *tert*-butilacetato.

[0106] Además de los fármacos preferibles y los agentes bioactivos específicamente mostrados aquí, los dispositivos médicos implantables, y/o el revestimiento de los mismos, pueden incluir cualquier fármaco o agente bioactivo en la lista bajo el título "Agentes activos biológicamente" de la solicitud estadounidense con número de serie 12/106.212 presentada el 18 de abril de 2008.

[0107] Los fármacos anteriores se listan como modo de ejemplo y no pretenden tener carácter limitativo. Otros agentes biológicamente activos que están actualmente disponibles o que pueden desarrollarse en el futuro son igualmente aplicables.

[0108] Los revestimientos que incluyen copolímeros bloque aquí descritos muestran una buena integridad mecánica, particularmente después de su esterilización. La esterilización de un dispositivo médico revestido generalmente conlleva un proceso para la inactivación de micropatógenos. Dichos procesos son bien conocidos en la técnica. Unos pocos ejemplos son un haz de electrones (e-beam), etileno óxido (ETO) esterlización, e irradiación gamma. La mayoría de estos procesos supone una temperatura elevada. Por ejemplo, la esterilización ETO de un stent revestido puede incluir un calentamiento por encima de 50ºC a niveles de humedad que alcanzan el 100% en periodos de pocas horas hasta 24 horas. La exposición a la radiación, por ejemplo a un haz de electrones, puede provocar un aumento de temperatura.

[0109] Según se ha mencionado anteriormente, los copolímeros bloque aquí descritos son particularmente útiles cuando se usan como parte de un dispositivo médico implantable, y especialmente, como parte de un revestimiento para un dispositivo médico implantable. Los revestimientos incluyendo estos copolímeros de bloque son útiles para ayudar a controlar la liberación de fármaco. Además, se cree que el uso de estos copolímeros bloque en revestimientos puede reducir la trombosis en etapa avanzada. La incidencia de trombosis en etapa avanzada puede ser mayor para los stents que eluden fármacos comparado con los stents sólo de

metal. Se cree que las posibles causas son la presencia de un fármaco anti-proliferativo que puede reducir potencialmente o retrasar la curación, y/o una respuesta inflamatoria o hipersensibilidad al polímero en el revestimiento. Un medio para indicar el potencial de sufrir hipersensibilidad o una respuesta inflamatoria al polímero del revestimiento consiste en usar un polímero biodegradable para el revestimiento. Sin embargo, el proceso de biodegradación por sí mismo puede resultar en una inflamación si se lleva a cabo demasiado rápido. Por lo tanto, se cree que es mejor utilizar un revestimiento biodegradable que se degrade en un año, y preferiblemente en seis meses. Muchos de los copolímeros bloque aquí descritos son útiles para dichos revestimientos.

[0110] Una ventaja adicional consiste en que los copolímeros bloque aquí descritos incluyen un bloque reabsorbible de polietilenglicol y al menos un bloque biodegradable. Debido a que parte del copolímero es reabsorbible, se cree que el revestimiento de dichos polímeros se absorberá en el torrente sanguíneo mediante un mecanismo de disolución, mitigando así los posibles efectos secundarios provocados por la degradación de pequeñas moléculas de productos derivados, que provocarán potencialmente la inflamación u otra reacción adversa en la pared del vaso sanguíneo.

[0111] El subconjunto de copolímeros dibloque A-B y el tribloque A-B-A aquí descritos es particularmente útil. Estos copolímeros bloque no sólo controlan la liberación de fármaco, sino que también demuestran una integridad mecánica aceptable tras la esterilización. Además, los bloques o segmentos A se diseñan biodegradables. El bloque B se diseña reabsorbible. Según se ha mencionado arriba, se cree que dicha combinación puede reducir el potencial de inflamación de la pared del vaso.

Métodos para fabricar dispositivos implantables

[0112] Se presentan otros modos de realización de la invención como métodos para fabricar un dispositivo implantable. En un modo de realización, el método comprende formar el dispositivo implantable de un material que incluye, sin carácter limitativo, un copolímero bloque según se describe aquí, opcionalmente con uno o más polímeros o copolímeros bioestables, reabsorbibles, biodegradables, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos no-limitantes de dichos polímeros se describen en la solicitud estadounidense con número de serie 12/106.212 presentada el 18 de abril de 2008.

[0113] En otro modo de realización, un revestimiento que incluye pero no necesariamente se limita al copolímero bloque aquí descrito puede disponerse sobre la superficie exterior de un cuerpo de dispositivo resultando en un revestimiento que tiene un grosor no mayor a 30 micrones (micrometros), o no mayor a 20 micrones, o no mayor a 10 micrones, o no mayor a 5 micrones.

[0114] En algunos modos de realización, un copolímero de esta invención incluyendo opcionalmente al menos un fármaco puede formarse en una construcción o preforma de polímero, como un tubo o una lámina que puede enrollarse o pegarse para formar una construcción como un tubo. Un stent puede entonces fabricarse a partir del tubo cortando un modelo en el tubo mediante una máquina láser o de algún otro modo. En otro modo de realización, una construcción de polímero puede formarse a partir del material polimérico de esta invención utilizando un aparato de inyección-moldeado.

Métodos de tratamiento

[0115] Un dispositivo médico implantable incluyendo un copolímero bloque según se describe aquí, como un stent revestido o un stent polimérico, puede implantarse en un paciente para tratar las condiciones médicas, como por ejemplo, sin carácter limitativo, enfermedades vasculares, o para proporcionar un efecto pro-curativo.

[0116] Las afecciones médicas que pueden tratarse incluyen, sin carácter limitativo, un trastorno vascular como la arteriopatía coronaria (CAD), o la vasculopatía periférica (PVD). Algunos ejemplos de enfermedades vasculares son la reestenosis y la aterosclerosis. El tratamiento de enfermedad vascular periférica puede incluir un tratamiento de la arteria femoral superficial. Otros trastornos no-limitantes que pueden tratarse incluyen la trombosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vascular, oclusión crónica total, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), anastomosis arteriovenosa, perforación oval abierta, obstrucción del conducto biliar, obstrucción uretral, y obstrucción tumoral. Cualquier combinación de los trastornos arriba descritos puede tratarse con un dispositivo médico implantable incluyendo un copolímero bloque según se describe aquí. En modos de realización particulares, la afección o el trastorno es aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

EJEMPLOS

[0117] Los modos de realización de la presente invención se ilustrarán mediante los siguientes ejemplos que no deben concebirse con carácter limitativo del alcance de esta invención de ningún modo.

Ejemplo 1 - Velocidades de liberación desde Stents revestidos

[0118] Cada uno de los ejemplos siguientes hace referencia al revestimiento de stents de 3 mm X 12 mm VISION (Abott Cardiovascular Systems Inc.), que tienen un área superficial revestible de 0,5556 cm2. Todos los stents se limpiaron sometiéndolos a ultrasonidos en alcohol isopropílico, seguido por un tratamiento de plasma de argón. No se aplica ninguna capa inicial sobre los stents. La aplicación de una capa de revestimiento en los stents se obtuvo pulverizando los stents con 1% solución de acetona de everolimus: copolímero bloque con una relación en peso de medicamento a polímero de 1:1 o 1:2 (Medicamento: Polímero).

[0119] La operación de pulverización se llevó a cabo con un pulverizador de revestimiento hecho a medida equipado con una boquilla pulverizadora, una boquilla de secado, y un medio para rotar y trasladar el stent bajo las boquillas con los parámetros de procesamiento resumidos en la Tabla 1. Después de aplicar el revestimiento, todos los stents se hornearon en un horno de aire de convección forzada a 50ºC durante 60 minutos. Se necesitaron más de un pase bajo la boquilla de pulverización para obtener el peso deseado de la capa de revestimiento sobre el stent. Tras el tratamiento de calor del revestimiento, los stents se pliegan sobre catéteres de 3,0 X 12 mm XIENCE® V, situados en un conjunto de bobina para proteger el catéter, y después sellados en bolsas de aluminio rellenas de Argón. Estos stents se esterilizaron mediante un haz de electrones o mediante esterilización de óxido de etileno.

Tabla 1: Parámetros del procesamiento de pulverización para revestir

Cabezal pulverizador	
Cabezal pulverizador	,010" ID
Temperatura del cabezal pulverizador, ºC	No hay calor, ambiental
Presión atómica (no activada), psi	15 ± 2.5
Distancia entre la boquilla pulverizadora y el mandril, PM	11 ± 1
Velocidad del flujo de la solución, ml/hora o ml/min	0,05 + 0,03 ml/min
Boquilla de secado	
Temperatura en la ubicación del stent, ºC	62 ± 5
Presión del aire, psi	20 ± 2
Distancia entre la boquilla pulverizadora y el mandril, psi	11 ± 1
Fórmula(s) de revestimiento	
Tiempo de pulverización, segundos	30 ± 15
Tiempo de secado, segundos	10
Velocidad de flujo y peso de revestimiento	
Velocidad de flujo deseado (ref.), mg/pase (mg sólidos por pase)	18

[0120] Los siguientes copolimeros bloque PLGA-PEG, disponibles en el mercado por Boehringer Ingelheim, se utilizaron en las formulaciones de revestimiento:

A) LGPt8516, un copolímero tribloque A-B-A con bloques A de poli(L-láctido-co-glicólido) y bloques B de poli(etilenglicol), el copolímero teniendo 1% mol de etilenglicol, y el bloque A del copolímero con 85% mol de L-láctido, y el bloque B poli(etileno) tiene un PM de aproximadamente 6000

B) LGPt8546, un copolímero tribloque A-B-A con bloques A de poli(L-láctido-co-glicólido) y bloques B de poli(etilenglicol), el copolímero teniendo 4% mol de etilenglicol, y el bloque A del copolímero con 85% mol de L-láctido, y el bloque B poli(etileno) tiene un PM de aproximadamente 6000

C) LGPt8546, un copolímero tribloque A-B-A con bloques A de poli(L-láctido-co-glicólido) y bloques B de poli(etilenglicol), el copolímero teniendo 5% mol de etilenglicol, y el bloque A del copolímero con 85% mol de

L-láctido, y el bloque B poli(etileno) tiene un PM de aproximadamente 5000

[0121] Las siguientes formulaciones de revestimiento se dispusieron sobre la superficie exterior de los stents:

Tabla 2: Resumen de las formulaciones de revestimiento

Lote #	Fármaco: Relación en masa de polímero	Polímero	Método de esterilización
Lote 111307	1:1	LGPt8516	Haz de electrones
Lote 111307	1:1	LGPt8516	ETO
Lote 111507	1:1	LGPt8546	Haz de electrones
Lote 111507	1:1	LGPt8546	ETO
Lote 111307	1:2	LGPt8516	Haz de electrones
Lote 111507	1:2	LGPt8546	Haz de electrones
Lote 121707	1:1	LGPt8555	Haz de electrones
Lote 121707	1:2	LGPt8555	Haz de electrones

[0122] La liberación acumulativa del everolimus a los 3 días se determinó utilizando un aparato de la Farmacopea de Estados Unidos Tipo VII (Vankel BIO-DIS® con un controlador de la circulación del calor). En cada punto en el tiempo, se extrajeron 5 stents y se guardaron para el análisis de extracción y contenido de fármaco. El medio de ensayo de liberación de las soluciones de suero porcino se descartó. Se emplearon los siguientes parámetros:

- Agitación: 40 ipm (inmersiones por minuto)
- Temperatura: 37 °C
- Medio de liberación: Suero porcino con 0,1% (p/v) ácido de sodio
- Puntos en el tiempo: día 1, día 3
- Volumen medio: 10 ml

[0123] El everolimus restante se extrajo de las pruebas con stents analizados por la HPLC. La tabla 3 resume la liberación acumulada después de 1 día y 3 días en suero porcino como un % del promedio del contenido de fármaco total medido para ese lote de fabricación particular. El porcentaje de liberación acumulada se calculó basándose en resultados del contenido de fármaco total real. El contenido total real del fármaco para cada stent se calculó en base a la media de porcentaje de la recuperación de fármaco en el contenido total de ensayo para el lote por la cantidad de carga de fármaco por stent basado en el peso de su revestimiento

Tabla 3: Resultados de liberación acumulativa.

Lote #	Relación Medicamento:Polímero	Polímero	Método de esterilización	% de liberación acumulada
				3 días
Lote 111307	1:1	LGPt8516	Haz de electrones	93
Lote 111307	1:1	LGPt8516	ETO	97
Lote 111507	1:1	LGPt8546	Haz de electrones	98
Lote 111507	1:1	LGPt8546	ETO	97
Lote 111307	1:2	LGPt8516	Haz de electrones	42
Lote 111507	1:2	LGPt8546	Haz de electrones	15
Lote 121707	1:1	LGPt8555	Haz de electrones	94
Lote 121707	1:2	LGPt8555	Haz de electrones	24

Ejemplo 2 - Análisis del contenido total

[0124] Algunos de los stents revestidos del Ejemplo 1 también se analizaron para obtener el contenido total del fármaco. La tabla 4 resume los resultados del análisis de contenido total de fármaco (N = 5 stents) junto con los resultados de liberación acumulada (N = 5 stents) para los stents revestidos con polímero LGPt8516 y everolimus a 100 ug everolimus/cm2.

Tabla 4: Análisis del contenido total para revestimientos con polímeros LGPt8516

Relación Medicamento:Polímero	Método de esterilización	Contenido total (%)	% de liberación acumulada	
			1 día	3 días
1:1	Haz de electrones	90,4 ± 1,3	92,2 ± 0,4	93,4 ± 0,4
1:1	EtO	94,5 ± 1,7	96,8 ± 0,3	97,1 ± 0,21
1:2	Haz de electrones	89,3 ± 2,9	22,3 ± 5,4	42,3 ± 10,4

[0125] Según se muestra en la Tabla 4 arriba, para una relación de fármaco y polímero 1:1 en el revestimiento obtenido utilizando las condiciones y solventes del pulverizador arriba descritas, la liberación acumulada el día 1 es esencialmente todo el fármaco en el stent.

Ejemplo 3 - Imágenes SEM

[0126] Algunos de los stents revestidos del Ejemplo 1 que han sido esterilizados también estaban sujetos a una prueba de uso simulado. El ensayo de uso simulado incluye expandir los stents plegados utilizando un catéter de balón presurizado a 16 atmósferas en una lesión simulada elaborada con poli(vinil alcohol). La presión del catéter de balón se mantuvo a 16 atmósferas durante 1 minuto, después del cual el balón se desinfló y el catéter se retiró para extraer el balón. Entonces el agua desionizada a 37ºC se bombea a través de los stents expandidos con un caudal de 50 ml/hora durante 1 hora. Después del protocolo de uso simulado, el revestimiento sobre los stents se analizó con un microscopio electrónico de barrido (SEM). Las fotografías del SEM ilustraron que los revestimientos mostraban una apariencia aceptable tras el ensayo de uso simulado indicando una integridad mecánica aceptable.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo médico implantable comprendiendo:

un cuerpo de dispositivo;

un revestimiento dispuesto sobre al menos una parte de la superficie exterior del cuerpo de dispositivo, al menos una capa del revestimiento comprendiendo:

un polímero seleccionado de un grupo que consiste en un copolímero de bloque A-B semicristalino, y un copolímero de bloque A-B-A semicristalino:

donde B es un bloque de polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de 1000 a 30000 Daltons, y A está formado a partir de monómeros que comprenden glicólido; y uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en L-láctido, D-láctido, meso-láctido, y combinaciones de los mismos;

donde la concentración molar de etilenglicol en el polímero es de entre 1% y 20% y la concentración molar de la suma de L-láctido, D-láctido, y meso-láctido en el bloque A es entre 70% y 95%; y

donde el peso molecular promedio en peso del polímero no es menor a 50.0000 Daltons y no es mayor a 1.000.000 Daltons;

y

un medicamento;

en el que la relación en peso de medicamento a polímero es menor a 1; y

donde cualquiera de entre el peso molecular promedio del bloque poli(etilenglicol), la concentración molar del etilenglicol, y la concentración molar de la suma de L-láctido, D-láctido, y meso-láctido en el bloque A varía como mucho un ±15%.

2. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el bloque B del copolímero bloque A-B o del copolímero bloque A-B-A tiene un peso molecular promedio en peso de 1000 a 20000 Daltons.

3. El dispositivo de la reivindicación 1, donde la concentración molar del etilenglicol es del 1% al 10% en el copolímero bloque A-B o en el copolímero bloque A-B-A.

4. El dispositivo de la reivindicación 1, donde la concentración molar de la suma L-láctido, D-láctido, y meso-láctido en el bloque A es entre el 82% y el 95%.

5. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el dispositivo es un stent.

6. El dispositivo de la reivindicación 5, donde el stent es biodegradable, reabsorbible, o una combinación de los mismos.

7. El dispositivo de la reivindicación 6, donde el cuerpo de stent comprende un poli(L-láctido).

8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el medicamento se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), rapamicina (sirolimus), Biolimus A9, deforolimus, AP23572, tacrolimus, temsirolimus, pimecrolimus, novolimus, zotarolimus (ABT-578), 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxipropilo), 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi] etil-rapamicina, 40-O-tetrazolilrapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina, dexametasona, acetato de dexametasona, derivados de dexametasona, γ-hiridun, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, y cualquier combinación de los mismos.

9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que se selecciona el medicamento del grupo que consiste en rapamicina (sirolimus), Biolimus A9, deforolimus, AP23572, tacrolimus, temsirolimus, pimecrolimus, novolimus, zotarolimus (ABT-578), 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxipropilo), 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi] etil-rapamicina, 40-O-tetrazolilrapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina, dexametasona, acetato

de dexametasona, derivados de dexametasona, y cualquier combinación de los mismos.

10. El dispositivo de la reivindicación 9, donde el medicamento es everolimus, zotarolimus, o una combinación de los mismos.

11. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el polímero es un bloque copolímero A-B-A.

12. El dispositivo de la reivindicación 11, donde el polímero se selecciona de un grupo que consiste en un polímero con 85% mol de L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque A donde el L-láctido y/o D-láctido se encuentran entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 1% mol de etilenglicol en el polímero donde el bloque B es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de 6000, un polímero con aproximadamente 85% mol de L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque A donde el L-láctido y/o D-láctido se encuentran entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 4% mol de etilenglicol en el polímero donde el bloque B es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 6000, y un polímero con aproximadamente 85% mol de L-láctido, D-láctido, o una combinación de los mismos en el bloque A donde el L-láctido y/o D-láctido se encuentran entre los monómeros utilizados para formar el bloque A, y aproximadamente 5% mol de etilenglicol en el polímero, donde el bloque B es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5000.

13. El dispositivo de la reivindicación 1, donde la relación en peso de medicamento a polímero es 0,75 o menor a 0,75, o 0,5 o menor a 0,5, donde la relación en peso de medicamento a polímero varía como mucho en ±15%.

14. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el dispositivo presenta una liberación acumulada de medicamento a las 24 horas no superior al 60%, o una liberación acumulada de medicamento a las 72 horas no superior al 90%, o una liberación acumulada de medicamento a las 72 horas no superior al 75%.

15. Un dispositivo implantable según se define en la reivindicación 1 para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en reestenosis, aterosclerosis, trombosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción del conducto biliar, obstrucción uretral, obstrucción tumoral, arteriopatía coronaria (CAD), vasculopatía periférica (PVD), y combinaciones de las mismas.