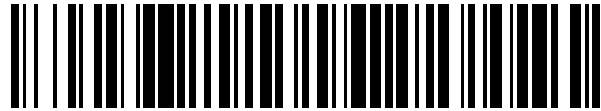


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 225**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/16** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011 E 11719689 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2560699**

54 Título: **Revestimientos para dispositivos implantables que comprenden polímeros de ácido láctico y métodos para fabricar los mismos**

30 Prioridad:

**19.04.2010 US 762718**

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

**30.04.2014**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.  
(100.0%)  
3200 Lakeside Drive, S 314  
Santa Clara, California 95054 , US**

72 Inventor/es:

**HOSSAINY, SYED F.A.;  
TANG, YIWEN;  
MICHAL, EUGENE, T.;  
GLAUSER, THIERRY;  
PACETTI, STEPHEN, D. y  
DESNOYER, JESSICA**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 458 225 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

Revestimientos para dispositivos implantables que comprenden polímeros de ácido láctico y métodos para fabricar los mismos

## ANTECEDENTES

5 1. Campo de la invención

[0001] La presente invención se dirige a los revestimientos para dispositivos de administración de fármacos, tal como stents vasculares liberadores de fármacos y métodos para producir los mismos.

2. Descripción del estado de la técnica

10 [0002] La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es un procedimiento para tratar enfermedades del corazón. Se introduce de forma percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente un conjunto de catéter que presenta una parte de balón por la arteria femoral o braquial. Se avanza el conjunto de catéter por la vasculatura coronaria hasta que la parte de balón se coloca a lo largo de la lesión oclusiva. Una vez está en posición a lo largo de la lesión, el balón se hincha hasta un determinado tamaño para comprimir de forma radial contra la placa aterosclerótica de la lesión con el fin de remodelar la pared del lumen. A continuación, el balón se deshinch a un perfil menor para permitir que el catéter se retire de la vasculatura del paciente.

15 [0003] Un problema asociado al procedimiento anterior incluye la formación de colgajos de la íntima o revestimientos arteriales rasgados que pueden colapsar y ocluir el conducto una vez el balón se ha deshinchado. Puede aparecer vasoespasmo, que aunque sea temporal, puede hacer que el paciente padezca dolor en el pecho y otros síntomas. Además, se puede desarrollar trombosis y reestenosis de la arteria tras varios meses después del procedimiento, lo que puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una intervención quirúrgica de bypass. Con el fin de reducir la oclusión total o parcial de la arteria mediante el colapso del revestimiento arterial o vasoespasmo y con el fin de reducir la probabilidad de desarrollar trombosis y reestenosis, se implanta un stent en el lumen para mantener la permeabilidad vascular.

20 [0004] Los stents se utilizan no solo como una intervención mecánica sino también como vehículo para proporcionar terapia biológica. Como intervención mecánica, los stents actúan como andamios, funcionan para mantener abierta de forma física la pared del conducto y, si se desea, para expandirla. Normalmente, los stents son capaces de comprimirse, de forma que puedan insertarse por pequeños vasos sanguíneos mediante catéteres y, a continuación, expandirse hasta un diámetro mayor una vez se encuentren en la ubicación deseada. Entre los ejemplos en la literatura de patentes que exponen stents que se han aplicado en procedimientos de ACTP se incluyen los stents ilustrados en la patente estadounidense nº 4.733.665 concedida a Palmaz, la patente estadounidense nº 4.800.882 concedida a Gianturco, y la patente estadounidense nº 4.886.062 concedida a Wiktor.

25 [0005] La terapia biológica puede conseguirse medicando los stents. Los stents medicados mantienen la administración local de una sustancia terapéutica en el lugar deseado. Con el fin de proporcionar una concentración eficaz para el lugar tratado, la administración sistémica de tal medicación normalmente produce efectos secundarios tóxicos o adversos para el paciente. La administración local es un método preferido de tratamiento porque se administran niveles totales menores de medicación en comparación con las dosis sistémicas, pero se concentran en un lugar determinado. Por lo tanto, la administración local produce menos efectos secundarios y consigue más resultados favorables. Un método propuesto para medicar stents implica el uso de un portador polimérico revestido en la superficie de un stent. Se aplica en el stent una solución que incluye un solvente, un polímero disuelto en el solvente, y una sustancia terapéutica dispersa en la mezcla. Se deja que el solvente se evapore, dejando en la superficie del stent un revestimiento del polímero y la sustancia terapéutica impregnada en el polímero.

30 [0006] Por ejemplo, EP1932551 expone un artículo médico (preferiblemente un stent) que comprende un revestimiento que incluye un polímero que comprende un ácido poliláctico carboxilado o un copolímero en bloque que presenta al menos una fracción que comprende ácido poliláctico carboxilado en el que el peso molecular del ácido poliláctico carboxilado es 1.000 a 20.000.

35 [0007] La administración local de agentes terapéuticos mediante stents ha mostrado algunos resultados favorables a la hora de reducir reestenosis. Sin embargo, existe una gran necesidad de revestimientos mejores y más eficaces para la administración de fármaco local. Por ejemplo, es recomendable presentar revestimientos de stent biológicamente absorbibles que posean propiedades biológicamente beneficiosas, tasa de absorción mejorada, una tasa de liberación de fármacos que puede modularse y buenas propiedades mecánicas. Las formas de realización de la presente invención exponen tales revestimientos.

## SUMARIO

**[0008]** Se presenta un artículo médico que comprende un sustrato implantable que presenta un revestimiento, revestimiento que incluye un polímero biológicamente absorbible que comprende un ácido poliláctico carboxilado o copolímeros en bloque que presentan al menos una fracción que comprende un ácido poliláctico carboxilado. Los copolímeros en bloque incluyen copolímeros dibloque, copolímeros tribloque o mezclas de estos, tal como copolímeros dibloque y copolímeros tribloque que presentan al menos una fracción biocompatible. Entre los ejemplos de fracciones biocompatibles se incluyen polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(propilenglicol), poli(tetrametilenglicol), óxido de polietileno-co-óxido de propileno,  $\epsilon$ -caprolactona,  $\beta$ -butirolactona,  $\delta$ -valerolactona, glicólido, poli(N-vinil pirrolidona), poli(ácido acrilamido metilpropano sulfónico) y sales de este, sulfonato de poliestireno, dextrano sulfonado, polifosfacenos, poli(ortoésteres), poli(carbonato de tirosina), ácido hialurónico o derivados de este, copolímeros de polietilenglicol con ácido hialurónico o derivados de este, heparina, copolímeros de polietilenglicol con heparina, un copolímero de injerto de poli(L-lisina) y polietilenglicol.

**[0009]** Se presenta un método para fabricar un artículo médico, el método incluye aplicar un revestimiento sobre al menos una parte de un sustrato implantable, revestimiento que incluye un polímero biológicamente absorbible que comprende un ácido poliláctico carboxilado o copolímeros en bloque que presentan al menos una fracción que comprende un ácido poliláctico carboxilado.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### 1. Términos y definiciones

**[0010]** Se aplican las siguientes definiciones:

Los términos revestimientos y/o polímeros “biológicamente degradables”, “biológicamente erosionables”, “biológicamente absorbibles” y “biológicamente reabsorbibles”, que se usan indistintamente, se definen como revestimientos y/o polímeros que son capaces de degradarse, disolverse y/o erosionarse completamente con el tiempo cuando se exponen a fluidos corporales tales como sangre y el cuerpo los reabsorbe, absorbe y/o elimina de forma gradual. Los procesos de descomposición y absorción y eliminación final del revestimiento y/o polímero pueden provocarse, por ejemplo, por hidrólisis, procesos metabólicos, erosión de superficie o en masa y similares.

Cuando se hace referencia a revestimientos y/o polímeros de stent “biológicamente degradables”, “biológicamente erosionables”, “biológicamente absorbibles” y “biológicamente reabsorbibles” que forman tales revestimientos de stent, se entiende que una vez que el proceso de degradación, erosión, absorción y/o reabsorción ha terminado, no quedará revestimiento en el stent. Siempre que los términos “degradable”, “biodegradable” o “biológicamente degradable” se usan en la presente solicitud, se pretende que incluyan en términos generales revestimientos y/o polímeros biológicamente degradables, biológicamente erosionables, biológicamente absorbibles y biológicamente reabsorbibles.

Las capacidades de “biodegradación”, “bioerosión”, “bioabsorción” y “bioreabsorción” se definen como propiedades inherentes del revestimiento y/o polímero haciendo al revestimiento y/o polímero biológicamente degradable, biológicamente erosionable o biológicamente absorbible y biológicamente reabsorbible.

El término “rápida liberación” se define como liberación *in vivo* de prácticamente toda la cantidad del fármaco del revestimiento de stent en menos de 15 días, por ejemplo, en un período de 7 a 14 días. El término “lenta liberación” se define como liberación *in vivo* de prácticamente toda la cantidad del fármaco del revestimiento de stent en 15 días o más, por ejemplo, en un período de 15 a 56 días.

Los términos “copolímero en bloque” y “copolímero de injerto” se definen según la terminología usada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). El término “copolímero en bloque” se refiere a un copolímero que contiene una disposición lineal de bloques”. El bloque se define como una parte de una molécula de polímero en la que las unidades monoméricas presentan al menos una característica constitucional o configuracional ausente de las partes adyacentes. El término “copolímero de injerto” se refiere a un polímero compuesto por macromoléculas con una o más especies de bloque conectadas a la cadena principal como cadenas laterales, presentando estas cadenas laterales características constitucionales o configuracionales que difieren de aquellas en la cadena principal.

El término “copolímero en bloque AB” se define como un copolímero en bloque que presenta fracciones A y B dispuestas según la fórmula general  $-[A-]_m-[B]_n-x$ , donde cada “m”, “n” y “x” es un entero positivo y  $m \geq 2$  y  $n \geq 2$ .

El término “copolímero en bloque ABA” se define como un copolímero en bloque presenta fracciones A y B dispuestas según la fórmula general  $-[A-]_m-[B]_n-[A]_p-x$ , donde cada “m”, “n”, “p” y “x” es un entero positivo y m

$\geq 2$  y  $n \geq 2$  y  $p \geq 2$ .

**[0017]** Los bloques de los copolímeros en bloque AB y ABA no necesitan estar unidos en los extremos, puesto que los valores de los números enteros que determinan el número de los bloques A y B son tales para asegurar que los bloques individuales son lo bastante largos para ser considerados polímeros en su propio derecho. Por consiguiente, el copolímero en bloque ABA puede denominarse copolímero en polibloque A-co-polibloque B-co-polibloque A y el copolímero en bloque AB puede denominarse copolímero en polibloque A-co-polibloque B. Los bloques "A" y "B", normalmente mayores que un tamaño de tres bloques, pueden ser alternados o aleatorios.

## 2. Formas de realización de la invención

**[0018]** Un revestimiento para un dispositivo médico implantable, tal como un stent, según las formas de realización de la presente invención, puede ser una estructura con múltiples capas que puede incluir cualquiera de las siguientes cuatro capas o una combinación de las mismas:

- (a) una capa de imprimación;
- (b) una capa de fármaco-polímero (también denominada "reservorio" o "capa de reservorio" o de forma alternativa una capa de fármaco libre de polímero;
- (c) una capa de recubrimiento final; y/o
- (d) una capa de acabado.

**[0019]** Cada capa del recubrimiento de stent puede formarse en el stent disolviendo el polímero o una mezcla de polímeros en un solvente, o una mezcla de solventes, y aplicando la solución de polímeros resultante en el stent mediante pulverización o inmersión del stent en la solución. Una vez se ha aplicado la solución en el stent, el revestimiento se seca permitiendo que el solvente se evapore. El proceso de secado puede acelerarse si el secado se lleva a cabo a una temperatura elevada. El revestimiento de stent completo puede templarse de forma opcional a una temperatura de aproximadamente 40 °C y aproximadamente 150 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 60 minutos, si se desea, con el fin de mejorar la estabilidad termodinámica del revestimiento.

**[0020]** Con el fin de incorporar un fármaco en la capa de reservorio, el fármaco puede combinarse con la solución de polímeros que se aplica en el stent como se describe anteriormente. De forma alternativa, si se desea que el revestimiento de stent tenga una rápida tasa de liberación de fármacos, puede realizarse un reservorio libre de polímeros. Con el fin de fabricar un reservorio libre de polímeros, el fármaco puede disolverse en un solvente o mezcla de solventes adecuados y la solución de fármaco resultante puede aplicarse sobre el stent mediante pulverización o inmersión del stent en la solución de fármaco.

**[0021]** En lugar de introducir el fármaco como una solución, el fármaco puede introducirse en un sistema coloidal, tal como una suspensión en la fase de solvente adecuada. Con el fin de realizar la suspensión, el fármaco puede dispersarse en la fase de solvente, utilizando técnicas convencionales usadas en la química coloidal. Dependiendo de una variedad de factores, p. ej., la naturaleza del fármaco, aquellos expertos en la técnica pueden elegir el solvente para formar la fase de solvente de la suspensión, así como la cantidad del fármaco que ha de dispersarse en la fase de solvente. La suspensión puede mezclarse con una solución de polímero y la mezcla puede aplicarse en el stent como se describe anteriormente. De forma alternativa, la suspensión de fármaco puede aplicarse en el stent sin mezclarse con la solución de polímeros.

**[0022]** La capa de fármaco-polímero puede aplicarse directamente sobre al menos una parte de la superficie de stent para servir como un reservorio para al menos un agente activo o un fármaco que se incorpora en la capa de reservorio. La capa de imprimación opcional puede aplicarse entre el stent y el reservorio con el fin de mejorar la adhesión de la capa fármaco-polímero al stent. La capa de recubrimiento final opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de reservorio y sirve como una membrana que limita la tasa que ayuda a controlar la tasa de liberación del fármaco. En una forma de realización, la capa de recubrimiento final puede estar básicamente libre de cualquier agente activo o fármaco. Si se emplea la capa de recubrimiento final, la capa de acabado opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de recubrimiento final para un mayor control de la tasa de liberación de fármacos y para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin la capa de recubrimiento final, la capa de acabado puede depositarse directamente sobre la capa de reservorio.

**[0023]** El proceso de la liberación del fármaco a partir de un revestimiento que presenta tanto las capas de recubrimiento final como la de acabado incluye al menos tres etapas. En primer lugar, el polímero de la capa de recubrimiento final sobre la interfaz capa de fármaco-polímero/capa de recubrimiento final absorbe el fármaco. A continuación, el fármaco se dispersa por la capa de recubrimiento final utilizando el volumen en vacío entre las macromoléculas del polímero de la capa de recubrimiento final como vías para la difusión. A continuación, el fármaco llega a la interfaz capa de recubrimiento final/capa de acabado. Finalmente, el fármaco se dispersa por la capa de recubrimiento final de forma similar, llega a la superficie externa de la capa de acabado y desabsorbe desde la superficie externa. En este momento, el fármaco se libera en la pared del vaso sanguíneo o la corriente

sanguínea. Como consecuencia, una combinación de las capas de recubrimiento final y de acabado, si se emplean, puede servir como una barrera limitadora de la tasa. El fármaco puede liberarse por medio de degradación, disolución y/o erosión de la capa.

5 **[0024]** En una forma de realización, alguna o todas las capas del revestimiento de stent, pueden realizarse a partir de un polímero biológicamente degradable, erosionable, absorbible y/o reabsorbible. En otra forma de realización, la capa más externa del revestimiento puede limitarse a un polímero como tal.

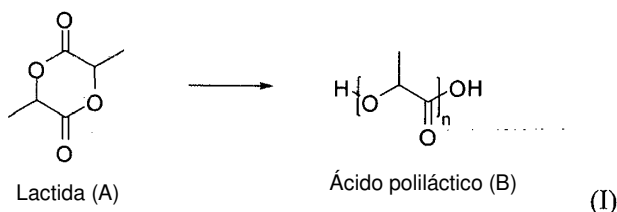
10 **[0025]** Con el fin de ilustrar con más detalle, en el revestimiento que presenta las cuatro capas descritas anteriormente (es decir, la imprimación, la capa de reservorio, la capa de recubrimiento final y la capa de acabado), la capa más externa es la capa de acabado, que está hecha de un polímero que es biológicamente degradable, erosionable, absorbible y/o reabsorbible. En este caso, de forma opcional, las capas restantes (es decir, la imprimación, la capa de reservorio, la capa de recubrimiento final) pueden también fabricarse a partir de un polímero biológicamente degradable; y el polímero puede ser el mismo o diferente en cada capa.

15 **[0026]** Si la capa de acabado no se utiliza, la capa de recubrimiento final puede ser la capa más externa y realizarse con un polímero biológicamente degradable. En este caso, de forma opcional, las capas restantes (es decir, la imprimación y la capa de reservorio) pueden fabricarse a partir de un polímero biológicamente degradable; y el polímero puede ser el mismo o diferente en cada una de las tres capas.

20 **[0027]** Si no se utiliza ni la capa de recubrimiento final y ni la de acabado, el revestimiento de stent puede presentar únicamente dos capas, la imprimación y el reservorio. El reservorio en este caso es la capa más externa del revestimiento de stent y se realiza a partir de un polímero biológicamente degradable. De forma opcional, la imprimación también puede fabricarse a partir de un polímero biológicamente degradable. Las dos capas pueden realizarse a partir del mismo polímero o diferentes.

25 **[0028]** Se espera que la erosión, absorción, reabsorción y/o degradación biológica de un polímero biológicamente degradable, erosionable, absorbible y/o reabsorbible provoque el aumento de la tasa de liberación del fármaco debido a la desaparición gradual del polímero que forma el reservorio o la capa de recubrimiento final, o ambas. Al elegir un polímero degradable adecuado, la formulación del revestimiento y las condiciones de procesamiento, el revestimiento de stent puede construirse para proporcionar tanto liberación lenta como rápida, según se desee. Aquellos expertos en la técnica pueden determinar si se recomienda un revestimiento de stent que presente una tasa de liberación lenta o rápida para un fármaco específico. Por ejemplo, la rápida liberación se puede recomendar para revestimientos de stent cargados con fármacos antimigratorios que normalmente han de liberarse en un periodo de 1 a 2 semanas. Para fármacos antiproliferativos, se necesita una lenta liberación (un tiempo de liberación de hasta 30 días).

35 **[0029]** Los polímeros biológicamente degradables, erosionables, absorbibles y/o reabsorbibles que pueden utilizarse para realizar cualquiera de las capas de revestimiento de stent incluyen al menos uno de ácidos polilácticos, es decir, D,L-ácido poliláctico (DLPLA), D-ácido poliláctico o L-ácido poliláctico o cualquier combinación de estos. El ácido poliláctico tiene la fórmula  $H-[O-CH(CH_3)-C(O)]_n-OH$  y puede obtenerse mediante condensación de basada en ácido de ácido láctico. Se puede obtener poli(lactida), que tiene la misma estructura principal del polímero que el ácido poliláctico, mediante polimerización por apertura de anillo de lactida (un dímero cíclico de ácido láctico), como se demuestra de forma esquemática mediante reacción (I), donde lactida es el compuesto (A) y el ácido poliláctico es el compuesto (B):



45 **[0030]** En la presente descripción, los términos poli(lactida) y ácido poliláctico pueden emplearse indistintamente. Las estructuras principales son idénticas, la diferencia está en el material inicial usado para hacer el polímero, lactida frente a ácido láctico. El peso molecular del ácido poliláctico puede estar entre aproximadamente 30.000 y aproximadamente 300.000 Daltons, según el valor del entero n en el compuesto (B) entre aproximadamente 416 y aproximadamente 4.166. Normalmente, se emplea un catalizador ácido de Lewis tal como octoato estannoso, para catalizar la reacción y facilitar la formación de un polímero con un mayor peso molecular. Los expertos en la técnica pueden determinar las condiciones bajo las cuales puede llevarse a cabo la transformación de lactida en ácido poliláctico ilustradas mediante reacción (I).

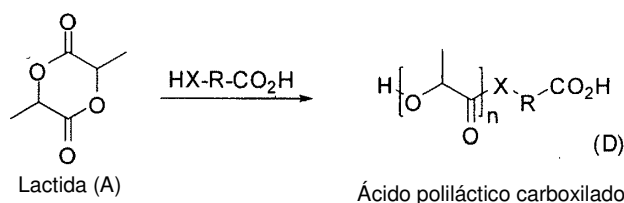
50 **[0031]** De forma alternativa, se pueden usar polímeros que contienen fracciones derivadas de ácido poliláctico además de ácido poliláctico, o en su lugar, para realizar cualquiera de las capas de revestimiento de stent. Un

tipo de polímeros alternativos basado en ácido poliláctico incluye derivados de ácido poliláctico, por ejemplo, ácido poliláctico hidrolizado o carboxilado o una mezcla de estos. Al utilizar ácido poliláctico hidrolizado o carboxilado se espera que tenga como resultado la tasa de degradación aumentada del revestimiento, lo que lleva de forma consecuyente a la tasa de liberación del fármaco aumentada.

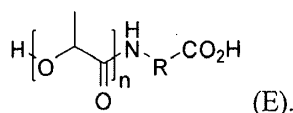
5 **[0032]** El ácido poliláctico hidrolizado es un producto polimérico que comprende una mezcla del ácido poliláctico original (sin hidrolizar) (B) y productos oligoméricos y/o poliméricos de la propia hidrólisis. Los productos de hidrólisis pueden incluir una mezcla compleja de oligómeros de ácido láctico, algunos ácidos lácticos monoméricos y otros productos que pueden incluir especies hidroxiladas. La mezcla puede contener entre  
10 aproximadamente 1 % en masa y aproximadamente 20 % en masa del ácido poliláctico original (B) que presenta el peso molecular como se indica anteriormente y el equilibrio, los productos de la propia hidrólisis. Los productos oligoméricos y/o poliméricos de hidrólisis de ácido poliláctico pueden tener un peso molecular medio entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 20.000 Daltons.

15 **[0033]** Con el fin de obtener el ácido poliláctico hidrolizado, el ácido poliláctico puede hidrolizarse bajo las condiciones que los expertos en la técnica pueden elegir. El proceso de hidrólisis es una transformación análoga al polímero y puede llevarse a cabo hasta que se obtenga la mezcla de ácido poliláctico y los productos de la propia hidrólisis, mezcla que tiene una ratio deseada entre ácido poliláctico y los productos de la propia hidrólisis. Los expertos en la técnica pueden también determinar la ratio deseada.

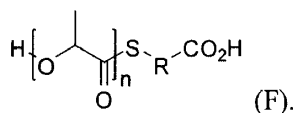
20 **[0034]** En algunas formas de realización, el agente de apertura de anillo tiene la fórmula HX-R-COOH, donde X puede ser NH o S; R comprende un grupo aromático tal como un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido. La reacción por apertura de anillo se demuestra en el siguiente esquema:



25 **[0035]** En algunas formas de realización, el agente de apertura de anillo puede ser un aminoácido de fórmula H<sub>2</sub>N-R-COOH. El aminoácido puede ser un aminoácido que se da de forma natural o un aminoácido artificial. La polimerización por apertura de anillo que emplea un agente de apertura de anillo produce un ácido poliláctico carboxilado de fórmula (E):



**[0036]** En algunas formas de realización, el agente de apertura de anillo puede ser un ácido sulfhidrido de fórmula HS-R-COOH. La polimerización por apertura de anillo que emplea un agente de apertura de anillo produce un ácido poliláctico carboxilado de fórmula (F):



30 **[0037]** El ácido poliláctico carboxilado puede ser un ácido poliláctico completamente carboxilado, es decir, puede ser un producto 100 % (C). El peso molecular del ácido poliláctico completamente carboxilado puede estar entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 20.000 Daltons. El ácido poliláctico completamente carboxilado puede obtenerse de Birmingham Polymers, Inc. de Birmingham, Alabama.

35 **[0038]** El ácido poliláctico carboxilado puede ser también una mezcla con ácido poliláctico original (B). La mezcla puede contener entre aproximadamente 1 % en masa y aproximadamente 20 % en masa del ácido poliláctico original (B) que presenta el peso molecular como se indica anteriormente, y el equilibrio, el ácido poliláctico carboxilado (C).

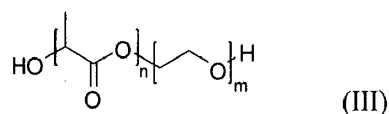
40 **[0039]** Otro tipo de polímeros alternativos basados en ácido poliláctico que pueden emplearse incluye copolímeros en bloque tales como copolímeros en bloque AB ("copolímeros dibloque") o copolímeros en bloque ABA (copolímeros tribloque) o mezclas de estos. El peso molecular del bloque A puede estar entre aproximadamente 300 y aproximadamente 40.000 Daltons, más estrechamente, entre aproximadamente 8.000 y

aproximadamente 30.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 15.000 Daltons. El peso molecular del bloque B puede estar entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 250.000 Daltons, más estrechamente, entre aproximadamente 80.000 y aproximadamente 200.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 100.000 Daltons.

5 **[0040]** Los dos copolímeros en bloque ABA y AB que pueden usarse contienen el bloque o bloques de ácido poliláctico y el bloque o bloques de una fracción biológicamente compatible, proporcionando al copolímero en bloque AB o ABA con compatibilidad sanguínea ("una fracción biocompatible"). Con el fin de ilustrar la fracción, en una forma de realización, A es ácido poliláctico y la fracción B es la fracción biocompatible. En otra forma de realización, la fracción B es ácido poliláctico y la fracción A es la fracción biocompatible. En una forma de realización, las fracciones biocompatibles se eligen de tal forma que todos los copolímeros en bloque ABA y AB sean biológicamente degradables.

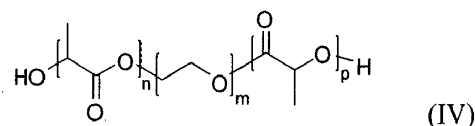
10 **[0041]** Entre los ejemplos de fracciones biocompatibles adecuadas se incluyen poli(alquilenglicol), por ejemplo, polietilenglicol (PEG), poli(óxido de etileno), poli(propilenglicol) (PPG), poli(tetrametilenglicol) o poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno); lactonas y lactidas, por ejemplo, ε-caprolactona, β-butirolactona, δ-valerolactona o glicólido, poli(N-vinil pirrolidona), poli(ácido sulfónico propano metilo acrilamida) y sales de este (AMPS y sales de este); sulfonato de poliestireno, dextrano sulfonado; polifosfacenos; poli(ortoésteres); poli(carbonato de tirosina); ácido hialurónico; ácido hialurónico que tiene un grupo sustituyente palmitoilo o estearoilo; copolímeros de PEG con ácido hialurónico o con ácido hialurónico-estearoilo o con ácido hialurónico-palmitoilo; heparina, copolímeros de PEG con heparina; un copolímero de injerto de poli(L-lisina) y PEG; o copolímeros de estos. Un peso molecular de una fracción polimérica biocompatible adecuada puede estar por debajo de 40.000 Daltons para asegurar el aclaramiento renal del compuesto, por ejemplo, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 40.000 Daltons, más estrechamente, entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 30.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 15.000 Daltons. Las lactonas y lactidas mencionadas anteriormente también pueden reemplazar una parte o todo el DLPLA en el copolímero en bloque, si se desea.

25 **[0042]** Por consiguiente, un ejemplo del copolímero en bloque AB que puede usarse es el D,L-ácido poliláctico-bloque-poli(etilenglicol) (DLPLA-PEG). Una posible estructura del copolímero en bloque DLPLA-PEG se muestra mediante la fórmula (III):



30 **[0043]** El copolímero en bloque DLPLA-PEG mostrado mediante la fórmula (III) puede tener un peso molecular total entre aproximadamente 30.000 y aproximadamente 300.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 60.000 Daltons medidos por el método de cromatografía de permeación en gel (CPG) en tetrahidrofurano. El peso molecular de los bloques PEG puede estar entre aproximadamente 550 y aproximadamente 30.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 550 Daltons y el peso molecular de los bloques DLPLA puede estar entre aproximadamente 1.500 y aproximadamente 20.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 1.900 Daltons. Por consiguiente, en la fórmula (III), "n" es un entero que puede tener un valor entre aproximadamente 21 y aproximadamente 278 y "m" es un entero que puede tener un valor entre aproximadamente 11 y aproximadamente 682.

35 **[0044]** Un ejemplo del copolímero en bloque ABA que puede utilizarse es D,L-ácido poliláctico-bloque-poli(etilenglicol)-bloque-D,L-ácido poliláctico (DLPLA-PEG-DLPLA). Una posible estructura del polímero en bloque DLPLA-PEG-DLPLA se muestra mediante la fórmula (IV):



40 **[0045]** El copolímero en bloque DLPLA-PEG-DLPLA mostrado por la fórmula (IV) puede tener un peso molecular total entre aproximadamente 30.000 y aproximadamente 300.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 60.000 Daltons medidos por el método CPG en tetrahidrofurano. El peso molecular de los bloques PEG puede estar entre aproximadamente 500 y aproximadamente 30.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 7.500 Daltons y el peso molecular de los bloques DLPLA puede estar entre aproximadamente 1.500 y aproximadamente 20.000 Daltons, por ejemplo, un bloque DLPLA terminal puede tener el peso molecular de aproximadamente 3.400 Daltons y el otro bloque DLPLA terminal puede tener el peso molecular de aproximadamente 10.000 Daltons. Por consiguiente, en la fórmula (IV), "n" es un entero que puede tener un valor entre aproximadamente 21 y aproximadamente 278, "m" es un entero que puede tener un valor entre aproximadamente 11 y aproximadamente 682 y "p" es un entero que puede tener un valor entre aproximadamente 21 y aproximadamente 278.

**[0046]** Si se desea, las posiciones de las fracciones pueden cambiarse para obtener un copolímero en bloque BAB, polietilenglicol-bloque-D,L-ácido poliláctico-bloque-polietilenglicol (PEG-DLPLA-PEG). Una posible estructura del copolímero en bloque PEG-DLPLA-PEG se muestra mediante la fórmula (V) o (VI):



5 **[0047]** El copolímero en bloque PEG-DLPLA-PEG mostrado mediante la fórmula (V) o (VI) puede tener un peso molecular total entre aproximadamente 30.000 y aproximadamente 300.000 Daltons, por ejemplo, 60.000 Daltons medidos mediante el método CPG en tetrahydrofurano. El peso molecular de los bloques PEG puede estar entre aproximadamente 500 y aproximadamente 30.000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 7.500 Daltons y el peso molecular de los bloques DLPLA puede estar entre aproximadamente 1.500 y aproximadamente 20.000 Daltons. Por consiguiente, en la fórmula (V), "n" es un entero que puede tener un valor entre aproximadamente 21 y aproximadamente 278, "m" es un entero que puede tener un valor entre aproximadamente 11 y aproximadamente 682 y "p" es un entero que puede tener un valor entre aproximadamente 11 y aproximadamente 682.

15 **[0048]** Los copolímeros en bloque mostrados mediante las fórmulas (III-V) pueden sintetizarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, coplicondensación de PEG con DLPLA. El proceso de coplicondensación puede catalizarse mediante un ácido o una base, si fuera necesario.

20 **[0049]** Según una forma de realización, los copolímeros en bloque hidrolizados de PEG y DPLA pueden usarse para realizar revestimientos de stent. Tanto los copolímeros en bloque AB como ABA como BAB mencionados anteriormente pueden usarse para obtener los copolímeros en bloque hidrolizados de PEG y DLPLA. Los copolímeros en bloque hidrolizados de PEG y DPLA son productos poliméricos que comprenden una mezcla de copolímeros en bloque de PEG y DPLA y productos propios de la hidrólisis parcial. La mezcla puede contener entre aproximadamente 1 % en masa y aproximadamente 20 % en masa de copolímeros en bloque sin hidrolizar de PEG y DPLA y el equilibrio, los productos de la propia hidrólisis.

25 **[0050]** Con el fin de conseguir copolímeros en bloque hidrolizados de PEG y DPLA, los copolímeros en bloque pueden hidrolizarse bajo las condiciones que pueden elegir los expertos en técnica. El proceso de hidrólisis puede llevarse a cabo hasta que se obtenga la mezcla del copolímero en bloque y los productos propios de la hidrólisis parcial, mezcla que tiene una ratio deseada entre el copolímero en bloque y los productos propios de la hidrólisis parcial. Los expertos en la técnica pueden también determinar la ratio deseada.

30 **[0051]** Según otras formas de realización de la presente invención, además de los polímeros basados en ácido poliláctico, o en lugar de este, se pueden usar otros polímeros biológicamente absorbibles para realizar revestimientos de stent. Algunos ejemplos de tales polímeros incluyen:

- (a) poli(hidroxibutirato) (PHB);
- (b) poli(hidroxivalerato) (PHV);
- (c) poli(hidroxibutirato-co-valerato) (PHB-HV);
- 35 (d) poli(caprolactona) (PCL);
- (e) poli(L-lactida-co-glicólido) (PLGA);
- (f) poli(D,L-lactida-co-glicólido);
- (g) y copolímeros en bloque AB y ABA de PEG con tereftalato de polibutileno (PBT), p.ej., polietilenglicol-bloque-tereftalato de polibutileno (PEG-PBT), polietilenglicol-bloque-tereftalato de polibutileno-bloque-polietilenglicol (PEG-PBT-PEG), o tereftalato de polibutileno-bloque-polietilenglicol-bloque tereftalato de polibutileno (PBT-PEG-PBT); y
- 40 (h) copolímeros en bloque AB y ABA de PEG con PCL, p.ej., polietilenglicol-bloque-poli(caprolactona) (PEGPCL), polietilenglicol-bloque-poli(caprolactona)-bloque-polietilenglicol (PEG-PCL-PEG), o poli(caprolactona)-bloque-polietilenglicol-bloque-poli(caprolactona) (PCL-PEG-PCL).

45 **[0052]** También puede usarse cualquier mezcla de compuestos de los grupos (a)-(h) descritos anteriormente. Los copolímeros en bloque PEG-PBT y PEG-PBT-PEG se conocen con el nombre comercial POLYACTIVE y están disponibles en IsoTis Corp. de Holanda. Estos polímeros pueden obtenerse, por ejemplo, mediante transesterificación de tereftalato de dibutileno con PEG. En POLYACTIVE, la ratio entre las unidades derivadas de etilenglicol y las unidades derivadas de tereftalato de butileno puede estar entre aproximadamente 0,67:1 y aproximadamente 9:1. El peso molecular de las unidades derivadas de etilenglicol puede estar entre aproximadamente 300 y aproximadamente 4.000 Daltons y el peso molecular de las unidades derivadas de tereftalato de butileno puede estar entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 250.000, por ejemplo, aproximadamente 100.000 Daltons.



**[0053]** Todos los copolímeros en bloque DLPLA-PEG-DLPLA, PEG-DLPLA-PEG, PEG-PBT; PEG-PBT-PEG, PBT-PEG-PBT, PEG-PCL, PEG-PCLPEG, y PCL-PEG-PCL contienen fragmentos con enlaces éster. Se sabe que los enlaces éster son enlaces lábiles al agua. Cuando están en contacto con sangre ligeramente alcalina, los enlaces éster están sujetos a hidrólisis catalizada, asegurando así la capacidad de degradación biológica del copolímero en bloque. Se espera que un producto de degradación de cada polímero en bloque, que pertenece al grupo DLPLA-PEG-DLPLA, PEG-DLPLA-PEG, PEG-PBT, PEG-PBT-PEG, PBT-PEG-PBT, PEG-PCL, PEG-PCL-PEG y PCL-PEG-PCL, sea PEG, que es altamente biológicamente compatible.

**[0054]** Cualquier capa del revestimiento de stent puede contener cualquier cantidad del polímero o polímeros bioabsorbibles descritos anteriormente, o una mezcla de más de uno de tales polímeros. Si menos del 100 % de la capa está hecha del polímero o polímeros bioabsorbibles descritos anteriormente, otros polímeros alternativos pueden comprender el equilibrio. Entre los ejemplos de polímeros alternativos que pueden usarse se incluyen poli(acrilatos), tal como poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de etilo-co-metacrilato de butilo), poli(acrilonitrilo), poli(etileno-co-metacrilato de metileno), poli(acrilonitrilo-co-estireno) y poli(cianoacrilatos); polímeros y/o copolímeros fluorinados, tales como poli(fluoruro de vinilideno) y poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno); poli(N-vinil pirrolidona); polidioxanona; polioortoéster; polianhídrido; poli(ácido glicólico); poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno); polifosfoéster; polifosfoéster uretano; poli(aminoácidos); poli(carbonato de trimetileno); poli(iminocarbonato); co-poli(éter-ésteres); oxalatos de polialquileño; polifosfacenos; biomoléculas, tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico; poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas; poliisobutileno y copolímeros etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros de halogenuro de vinilo, tal como cloruro de polivinilo; éteres de polivinilo, tales como éter metilpolivinílico; cloruro de polivinilideno; cetonas de polivinilo; aromáticos de polivinilo tales como poliestireno; éteres de polivinilo tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo unos con otros y olefinas, p. ej., poli(etileno-co-alcohol de vinilo) (EVAL); resinas ABS; y poli(etileno-co-acetato de vinilo); poliamidas tales como Nailon 66 y policaprolactamo; resinas alquídicas; policarbonatos; polioximetilenos; poliimidias; poliéteres, resinas epoxi; poliuretanos; rayón, rayón-triacetato; celulosa; acetato de celulosa; butirato de celulosa; butirato acetato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa y celulosa de carboximetilo.

**[0055]** Entre los ejemplos representativos de algunos solventes adecuados para realizar revestimientos de stent se incluyen N,N-dimetilacetamida (DMAC), N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), ciclohexanona, xileno, tolueno, acetona, *i*-propanol, etanol, cetona metiletílica, monometil éter de glicol propilénico, cetona metilbutílica, acetato de etilo, acetato de *n*-butilo y dioxano. También se pueden usar algunas mezclas de solventes. Entre los ejemplos representativos de las mezclas se incluyen:

- (1) DMAC y metanol (p. ej., una mezcla de 50:50 en masa);
- (2) agua, *i*-propanol y DMAC (p. ej., una mezcla de 10:3:87 en masa);
- (3) *i*-propanol y DMAC (p. ej., mezclas de 80:20, 50:50 o 20:80 en masa);
- (4) acetona y ciclohexanona (p. ej., mezclas de 80:20, 50:50 o 20:80 en masa);
- (5) acetona y xileno (p. ej., una mezcla de 50:50 en masa);
- (6) acetona, FLUX REMOVER AMS y xileno (p. ej., una mezcla de 10:50:40 en masa); y
- (7) 1,1,2-tricloroetano y cloroformo (p. ej., una mezcla de 80:20 en masa).

**[0056]** FLUX REMOVER AMS es un nombre comercial de un solvente fabricado por Tech Spray, Inc. de Amarillo, Texas que comprende un 93,7 % de una mezcla de 3,3-dicloro-1,1,1,2,2-pentafluoropropano y 1,3-dicloro-1,1,2,2,3-pentafluoropropano y el equilibrio de metanol, con trazas de nitrometano. Aquellos expertos en la técnica elegirán el solvente o una mezcla de solventes adecuada para un polímero específico que se disuelve.

**[0057]** La sustancia terapéutica que puede utilizarse en la capa de reservorio puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico para un paciente. La sustancia terapéutica puede incluir pequeñas sustancias de moléculas, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y similares. La sustancia terapéutica podría diseñarse, por ejemplo, para inhibir la actividad de las células musculares lisas vasculares. Puede dirigirse para inhibir migración inapropiada o anormal y/o proliferación de células musculares lisas para inhibir reestenosis.

**[0058]** Entre los ejemplos de sustancias terapéuticas que pueden utilizarse se incluyen sustancias antiproliferativas tales como actinomicina D o derivados y análogos de la misma (fabricados por Sigma-Aldrich de Milwaukee, Wisconsin, o COSMEGEN disponible en Merck). Sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I<sub>1</sub>, actinomicina X<sub>1</sub> y actinomicina C<sub>1</sub>. El agente activo también

puede formar parte del género de sustancias antineoplásticas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Entre los ejemplos de tales antineoplásticos y/o antimitóticos se incluyen paclitaxel (p. ej., TAXOL® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxel (p. ej., Taxotere®, de Aventis S.A., Frankfurt, Alemania) metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, hidroclicloruro de doxorubicina (p. ej., Adriamycin® de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (p. ej., Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Entre los ejemplos de tales antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrinas y antitrombinas se incluyen heparina sódica, heparinas con bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatrobano, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante e inhibidores de trombina tales como ANGIOMAX (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.). Entre los ejemplos de tales agentes citostáticos o antiproliferativos se incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril (p.ej., Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (p.ej., Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ); bloqueadores del canal de calcio (tal como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (omega 3-ácido graso), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de reductasa HMG-CoA, un fármaco que reduce el colesterol, nombre comercial Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tales como aquellos específicos para los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista PDGF), y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es potasio de permirolasto. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser adecuados incluyen alfa-interferón, células epiteliales fabricadas genéticamente, tacrolimus, dexametasona, y rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de estos, tales como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocido por el nombre comercial de EVEROLIMUS disponible en Novartis), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, myolimus, novolimus, biolimus, deforolimus, temsirolimus, ABT-578 y 40-O-tetrazol-rapamicina.

**[0059]** Los revestimientos y métodos de la presente invención se han descrito en referencia a un stent, tal como un stent autoexpandible o expandible de balón. Sin embargo, el uso del revestimiento no está limitado a los stents y el revestimiento también puede usarse con una variedad de otros dispositivos médicos. Entre los ejemplos del dispositivo médico implantable, que puede usarse junto con las formas de realización de la presente invención se incluyen injertos de stent, injertos (p. ej., injertos aórticos), válvulas de corazón artificiales, derivaciones de fluido cerebroespinal, electrodos de marcapasos, derivaciones coronarias axius y derivaciones endocardiales (p. ej., FINELINE y ENDOTAK, disponibles en Guidant Corporation). La estructura subyacente del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. El dispositivo puede realizarse de un material metálico o una aleación tal como, sin carácter limitativo, aleaciones de cobalto-cromo (p. ej., ELGILOY), L-605, acero inoxidable (316L), "MP35N", "MP20N", ELASTINITE (Nitinol), tantalio, aleaciones con base de tantalio, aleación de níquel-titanio, platino, aleaciones con base de platino tales como, p. ej., aleaciones de platino-iridio, iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones con base de titanio, aleaciones con base de circonio o combinaciones de estas. También se pueden usar dispositivos hechos a partir de polímeros bioabsorbibles o bioestables con las formas de realización de la presente invención. En algunas formas de realización, el propio dispositivo puede hacerse a partir de los polímeros descritos anteriormente.

**[0060]** "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co. de Jenkintown, Pensilvania. "MP35N" consiste en 35 % de cobalto, 35 % de níquel, 20 % de cromo y 10 % de molibdeno. "MP20N" consiste en 50 % cobalto, 20 % níquel, 20 % cromo y 10 % molibdeno.

### **3. Ejemplos**

**[0061]** Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar en mayor medida las formas de realización de la presente invención.

#### **Ejemplo 1**

**[0062]** Se puede preparar una primera composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en masa de D,L-ácido poliláctico (DLPLA) que presenta viscosidad inherente de aproximadamente 0,67 dl/cm<sup>3</sup> a temperatura ambiente y
- (b) el equilibrio, una mezcla de solvente que comprende 1,1,2-tricloroetano (TCE) y cloroformo que presenta una ratio de masa entre TCE y cloroformo de aproximadamente 4:1.

**[0063]** La primera composición puede aplicarse sobre la superficie de un stent no revestido VISION 12 mm (disponible de Guidant Corporation) mediante pulverización y secarse para formar una capa de imprimación. Se

puede utilizar un revestidor a rocío que presente una boquilla de abanico de 0,014 mantenido a aproximadamente 60 °C con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm (aproximadamente 3 psi) y una presión de atomización de aproximadamente 1,3 atm (aproximadamente 20 psi). La imprimación puede cocerse a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 30 minutos, dando lugar a una capa de imprimación seca. La capa de imprimación puede contener aproximadamente 100 µg de DLPLA.

**[0064]** Se puede preparar una segunda composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 0,05 % en masa y aproximadamente 3,0 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en masa de EVEROLIMUS y
- (b) el equilibrio, una mezcla de solvente que comprende acetona y xileno que presenta una ratio de masa entre acetona y xileno de aproximadamente 2:3.

**[0065]** La segunda composición se puede aplicar sobre la capa de imprimación seca para formar la capa de reservorio, utilizando la misma técnica de pulverización y el equipo usado para aplicar la capa de imprimación, seguido del secado, p. ej., cociéndola a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora, lo que da como resultado una capa de reservorio seca. La capa de reservorio seca puede contener aproximadamente 120 µg de EVEROLIMUS.

**[0066]** Se puede preparar una tercera composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en masa de DLPLA que presenta viscosidad inherente de aproximadamente 0,67 dl/cm<sup>3</sup> a temperatura ambiente y
- (b) el equilibrio, una mezcla de solvente que comprende TCE y cloroformo que presenta una ratio de masa entre TCE y cloroformo de aproximadamente 4:1.

**[0067]** La tercera composición puede aplicarse sobre la capa de reservorio seca con el fin de formar una capa de recubrimiento final, utilizando la misma técnica de pulverización y el equipo usado para aplicar la capa de imprimación y la capa de reservorio seguido del secado, p. ej., cociéndola a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora, lo que da como resultado una capa de recubrimiento final seca. La capa de recubrimiento final seca puede contener aproximadamente 300 µg de DLPLA.

### **Ejemplo 2**

**[0068]** Se puede revestir un stent VISION de 12 mm como se describe en el ejemplo 1. Se puede preparar una primera composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en masa de PEG-PBT que presenta aproximadamente 45 % molar de unidades PBT y aproximadamente 55 % molar de unidades PEG. El peso molecular de las unidades PEG puede ser aproximadamente 300 Daltons y el peso molecular de los bloques PBT puede ser aproximadamente 100.000 Daltons; y
- (b) el equilibrio, la mezcla de TCE y cloroformo descrita anteriormente.

**[0069]** La composición se puede aplicar sobre el revestimiento de stent seco con el que se había revestido el stent para formar la capa de acabado, utilizando la misma técnica de pulverización y el equipo usado para aplicar la capa de imprimación, seguido del secado, p. ej., cociéndola a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora, lo que da como resultado una capa de acabado seca. La capa de acabado seca puede contener aproximadamente 150 µg de PEG-PBT.

### **Ejemplo 3**

**[0070]** Se puede revestir el stent con una capa de imprimación como se describe en el ejemplo 1. Se puede preparar una primera composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 0,05 % en masa y aproximadamente 3,0 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 0,7 % en masa de EVEROLIMUS;
- (b) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,1 % en masa de DLPLA que presenta viscosidad inherente de aproximadamente 0,67 dl/cm<sup>3</sup> a temperatura ambiente y
- (c) el equilibrio, la mezcla de TCE y cloroformo descrita anteriormente.

**[0071]** La ratio de masa entre EVEROLIMUS y DLPLA puede ser aproximadamente 1:3. La primera composición se puede aplicar sobre la capa de imprimación seca para formar la capa de reservorio, utilizando la misma

técnica de pulverización y el equipo usado para aplicar la capa de imprimación, seguido del secado, p. ej., cociéndola a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora, lo que da como resultado una capa de reservorio seca. La capa de reservorio seca puede contener aproximadamente 75 µg de EVEROLIMUS y aproximadamente 225 µg de DLPLA.

- 5 **[0072]** Se puede preparar una segunda composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:
- (a) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en masa de DLPLA que presenta viscosidad inherente de aproximadamente 0,67 dl/cm<sup>3</sup> a temperatura ambiente y
  - (b) el equilibrio, la mezcla de TCE y cloroformo descrita anteriormente.
- 10 **[0073]** La segunda composición puede aplicarse sobre la capa de reservorio seca con el fin de formar una capa de recubrimiento final, utilizando la misma técnica de pulverización y el equipo usado para aplicar la capa de imprimación y la capa de reservorio seguido del secado, p. ej., cociéndola a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora, lo que da como resultado una capa de recubrimiento final seca. La capa de recubrimiento final seca puede contener aproximadamente 100 µg de DLPLA.

#### 15 **Ejemplo 4**

**[0074]** El stent puede revestirse siguiendo los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3, excepto en la capa de reservorio el DLPLA puede reemplazarse con DLPLA carboxilado (DLPLA-COOH) que puede obtenerse de Birmingham Polymers, Inc. La capa de reservorio seca puede contener aproximadamente 75 µg de EVEROLIMUS y aproximadamente 225 µg de DLPLA-COOH.

#### 20 **Ejemplo 5. Síntesis del copolímero en bloque DLPLA-PEG-DLPLA**

- [0075]** Se colocaron en un matraz aproximadamente 33 mmol de PEG diol que presenta un peso molecular de aproximadamente 3.400 Daltons y aproximadamente 33 mol de D,L-lactida recristalizada a partir de acetona y se disolvieron en tolueno anhidro. Se llevó a cabo una destilación azeotrópica dos veces al vacío con el fin de eliminar el agua residual. Se calentó la mezcla de PEG-diól y D,L-lactida a aproximadamente 140 °C al vacío durante aproximadamente 10 minutos. El vacío se realizó bajo aproximadamente 7 Torr. Aunque se mantuvo la temperatura a aproximadamente 140 °C, se introdujo argón en el matraz y se añadió a la mezcla de PEG-diól y D,L-lactida una cantidad catalítica de octoato estannoso (2 gotas, aguja de calibre 21) al tiempo que se mantenía la atmósfera de argón en el matraz. A continuación, se llevó a cabo la reacción durante aproximadamente 10 horas a la temperatura de aproximadamente 160 °C. El polímero resultante se disolvió en acetona, precipitó en metanol y se secó al vacío a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 72 horas.

#### **Ejemplo 6**

**[0076]** Se puede revestir el stent con una capa de imprimación como se describe en el ejemplo 1. Se puede preparar una primera composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 0,05 % en masa y aproximadamente 3,0 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 0,7 % en masa de EVEROLIMUS;
  - (b) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,1 % en masa de ácido poliláctico-bloque-poliétilenglicol-bloque- ácido poliláctico (DLPLA-PEG-DLPLA) descrito en el ejemplo 5 y
  - (c) el equilibrio, la mezcla de TCE y cloroformo descrita anteriormente.
- 40 **[0077]** La ratio de masa entre EVEROLIMUS y DLPLA-PEG-DLPLA puede ser aproximadamente 1:3. La primera composición se puede aplicar sobre la capa de imprimación seca para formar la capa de reservorio, utilizando la misma técnica de pulverización y el equipo usado para aplicar la capa de imprimación, seguido del secado, p. ej., cociéndola a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora, lo que da como resultado una capa de reservorio seca. La capa de reservorio seca puede contener aproximadamente 75 µg de EVEROLIMUS y aproximadamente 225 µg de DLPLA-PEG-DLPLA.

**[0078]** Se puede preparar una segunda composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en masa del copolímero en bloque PEG-PBT descrito en el ejemplo 2 y
  - (b) el equilibrio, la mezcla de TCE y cloroformo descrita anteriormente.
- 50 **[0079]** La segunda composición puede aplicarse sobre el reservorio seco con el fin de formar una capa de recubrimiento final, utilizando la misma técnica de pulverización y el equipo usado para aplicar la capa de

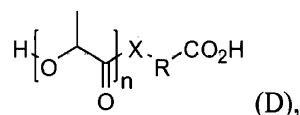
imprimación y el reservorio, seguido del secado, p. ej., cociéndola a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora, lo que da como resultado una capa de recubrimiento final seca. La capa de recubrimiento final seca puede contener aproximadamente 150 µg de PEG-PBT.

**Ejemplo 7**

- 5 **[0080]** Se puede revestir el stent con una capa de imprimación como se describe en el ejemplo 1. Se puede preparar una primera composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:
- (a) entre aproximadamente 0,05 % en masa y aproximadamente 3,0 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 0,7 % en masa de EVEROLIMUS;
  - 10 (b) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,1 % en masa de DLPLA;
  - (c) entre aproximadamente 0,05 % en masa y aproximadamente 3,0 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 0,7 % en masa de PEG terminado en ambos extremos con un grupo amino (PEG-diamina);  
y
  - (d) el equilibrio, la mezcla de TCE y cloroformo descrita anteriormente.
- 15 **[0081]** El aducto PEG-diamina puede obtenerse de Huntsman Chemical Co. de Houston, Texas bajo el nombre comercial JEFFAMINE. La ratio de masa entre EVEROLIMUS, DLPLA y PEG-diamina puede ser aproximadamente 1:3:1. La primera composición se puede aplicar sobre la capa de imprimación seca para formar la capa de reservorio, utilizando la misma técnica de pulverización y el equipo usado para aplicar la capa de imprimación, seguido del secado, p. ej., cociéndola a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1
- 20 hora, lo que da como resultado una capa de reservorio seca. La capa de reservorio seca puede contener aproximadamente 60 µg de EVEROLIMUS, aproximadamente 60 µg de PEG-diamina y aproximadamente 180 µg de DLPLA. A continuación, se puede formar una capa de recubrimiento final sobre la capa de reservorio seca como se describe en el ejemplo 6.

## Reivindicaciones

1. Un artículo médico que comprende un sustrato implantable que presenta un revestimiento, revestimiento que incluye un polímero que comprende un ácido poliláctico carboxilado o un copolímero en bloque que presenta al menos una fracción que comprende un ácido poliláctico carboxilado, en el que el ácido poliláctico carboxilado tiene la fórmula (D):



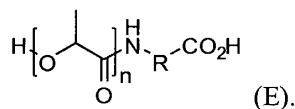
en la que

X se elige del grupo consistente en NH y S;

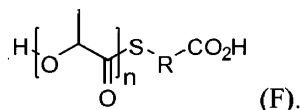
R comprende un grupo aromático seleccionado del grupo consistente en un grupo fenilo y grupos fenilo sustituidos;

en el que el peso molecular del ácido poliláctico carboxilado es aproximadamente 1.000 a aproximadamente 20.000.

2. Artículo médico según la reivindicación 1, en el que el artículo médico es un stent.
3. Artículo médico según la reivindicación 1, en el que el ácido poliláctico incluye D-ácido poliláctico, L-ácido poliláctico o DL-ácido poliláctico.
4. Artículo médico según la reivindicación 1, en el que el ácido poliláctico carboxilado tiene la fórmula (E):



5. Artículo médico según la reivindicación 1, en el que el ácido poliláctico carboxilado tiene la fórmula (F):



6. Artículo médico según la reivindicación 1, en el que el copolímero en bloque incluye un copolímero dibloque, un copolímero tribloque o mezclas de estos.
7. Artículo médico según la reivindicación 6, en el que el copolímero dibloque y el copolímero tribloque incluyen al menos una fracción biocompatible.
8. Artículo médico según la reivindicación 7, en el que la fracción biocompatible se elige de un grupo consistente en poli(óxido de etileno), poli(propilenglicol), poli(tetrametilenglicol), óxido de polietileno-co-óxido de propileno), ε-caprolactona, β-butirolactona, δ-valerolactona, glicólido, poli(N-vinil pirrolidona), poli(ácido acrilamido metilpropano sulfónico) y sales de este, sulfonato de poliestireno, dextrano sulfonado, polifosfacenos, poli(ortoésteres), poli(carbonato de tirosina), ácido hialurónico o derivados de este, copolímeros de polietilenglicol con ácido hialurónico o derivados de este, heparina, copolímeros de polietilenglicol con heparina, un copolímero de injerto de poli(L-lisina) y polietilenglicol.
9. Artículo médico según la reivindicación 7, en el que la fracción biocompatible es polietilenglicol.
10. Artículo médico según la reivindicación 1, en el que el revestimiento incluye además un polímero biológicamente absorbible.
11. Artículo médico según la reivindicación 10, en el que el polímero biológicamente absorbible se elige de un grupo consistente en poli(hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(caprolactona), poli(lactida-co-glicólido), polietilenglicol-bloque-tereftalato de polibutileno, polietilenglicol-bloque-tereftalato de polibutileno-bloque-polietilenglicol, tereftalato de polibutileno-bloque-polietilenglicol-bloque-tereftalato de polibutileno, polietilenglicol-bloque-poli(caprolactona), polietilenglicol-bloque-

poli(caprolactona)-bloque-poli(etilenglicol), poli(caprolactona)-bloque-poli(etilenglicol)-bloque-poli(caprolactona) y mezclas de los mismos.

- 12.** Artículo médico según la reivindicación 1, que comprende además un agente biológicamente activo incorporado en el revestimiento.
- 5
- 13.** Método para fabricar un artículo médico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, método que incluye depositar un revestimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en al menos una parte de un sustrato implantable.