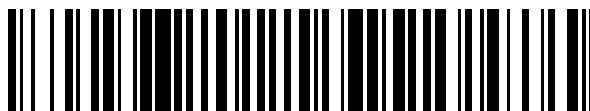


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 540**

51 Int. Cl.:

**C08G 63/08** (2006.01)

**C08L 67/04** (2006.01)

**A61L 27/18** (2006.01)

**A61L 31/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2008** **E 08845756 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014** **EP 2209831**

54 Título: **Dispositivos implantables que proporcionan liberación controlada de fármacos hidrofóbicos**

30 Prioridad:

**31.10.2007 US 982160**

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

**30.09.2014**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.  
(100.0%)  
3200 LAKESIDE DRIVE  
SANTA CLARA, CA 95054-2807, US**

72 Inventor/es:

**LIM, FLORENCIA;  
NGO, MICHAEL HUY;  
TANG, YIWEN;  
HOSSAINY, SYED F. A. y  
TROLLSAS, MIKAEL O.**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 500 540 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 implantables que proporcionan liberación controlada de fármacos hidrofóbicos

## ANTECEDENTES

Campo de la invención

- 5 **[0001]** La presente invención se dirige a un dispositivo implantable que comprende un revestimiento que comprende materiales poliméricos biodegradables que proporcionan una liberación controlada de fármacos hidrofóbicos.

Descripción del estado de la técnica

- 10 **[0002]** La angioplastia es un procedimiento conocido para tratar enfermedades cardíacas. Un problema asociado a la angioplastia incluye la formación de colgajos de la íntima o desgarro de paredes arteriales que pueden colapsar u ocluir el conducto después de que se desinflen los balones. Además, puede desarrollarse trombosis o reestenosis de la arteria varios meses tras la angioplastia, lo que puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una intervención quirúrgica de by-pass. La "estenosis" hace referencia al estrechamiento o constricción del diámetro de un orificio o conducto corporal y la "reestenosis" hace referencia a la reaparición de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de haber sido tratada (mediante angioplastia con balón, colocación de stent o valvuloplastia) con aparente éxito.

- 15 **[0003]** A menudo se usan stents en el tratamiento de estenosis arteriosclerótica en vasos sanguíneos. Para reducir la oclusión total o parcial de la arteria por el colapso de la pared arterial y reducir la posibilidad de trombosis y reestenosis tras la angioplastia en el sistema vascular, puede implantarse un stent en el lumen para reforzar los vasos corporales y mantener la permeabilidad vascular. Un "lumen" se refiere a una cavidad de un órgano tubular como un vaso sanguíneo. Como intervención mecánica, los stents actúan como andamios, actuando para mantener abierto físicamente y, si se desea, expandir la pared de un vaso, p.ej., un vaso sanguíneo, tracto urinario o conducto biliar.

- 20 **[0004]** Los stents también se utilizan como vehículo para suministrar una terapia biológica. La terapia biológica puede lograrse mediante la medicación de los stents. Los stents medicados proporcionan la administración local de una sustancia terapéutica en el sitio de tratamiento, evitando así posiblemente los efectos secundarios asociados a la administración sistémica de dicha sustancia. Un método de medicación de stents implica el uso de un portador polimérico revestido por la superficie de un stent, donde una sustancia terapéutica es impregnada en el portador polimérico.

- 25 **[0005]** La trombosis tardía del stent constituye un nuevo motivo de preocupación en los stents de administración de fármacos. La incidencia de la trombosis tardía del stent parece ser superior con stents de administración de fármaco que con los stents metálicos sin revestimiento correspondientes. Una causa potencial de la trombosis tardía con los stents de administración de fármacos es una respuesta de hipersensibilidad o inflamatoria crónica al revestimiento polimérico sobre el stent.

- 30 **[0006]** Para reducir el riesgo de trombosis tardía del stent, el stent puede revestirse con un polímero biodegradable derivado de uno o más monómeros hidrofílicos. Sin embargo, a ratios de masa fármaco-a-polímero típicos, muchos fármacos hidrofóbicos presentan perfiles de liberación no satisfactorios con polímeros biodegradables convencionales. En cambio, la presente invención proporciona materiales poliméricos biodegradables que liberan fármacos hidrofóbicos a partir de dispositivos implantables de manera controlada.

- 35 **[0007]** El documento WO 2004/108111 revela una composición de depósito de liberación prolongada o *depot*, por ejemplo, en forma de geles, para la administración sostenida de un agente beneficioso. La composición comprende un polímero biodegradable derivado de láctido, glicólido y caprolactona. El documento WO 2004/108111 hace frente al control de la liberación de fármacos a partir de composiciones *depot* implantables que se aplican en un lugar de acción deseado, en concreto tejidos del cuerpo.

45 **SUMARIO DE LA INVENCION**

- 50 **[0008]** La presente invención se dirige a un dispositivo implantable (p.ej., stents) que comprende un revestimiento que comprende materiales poliméricos biodegradables que proporcionan una liberación controlada de fármacos hidrofóbicos según se define en las reivindicaciones. Los materiales poliméricos se derivan de dos o más monómeros relativamente polares con el fin de erosionarse completamente o sustancialmente de manera completa una vez que los dispositivos han cumplido sus funciones previstas (p.ej., mantener la permeabilidad vascular y administrar localmente fármacos), evitando así los efectos adversos como la trombosis tardía del

stent. Además, los materiales poliméricos se derivan de uno o más monómeros relativamente no polares que aumentan la miscibilidad de fármacos hidrofóbicos con el polímero y mejoran la permeabilidad del polímero a fármacos hidrofóbicos. Otras ventajas de los materiales poliméricos biodegradables incluyen, p.ej., buenas propiedades mecánicas (p.ej., dureza y flexibilidad) y buenas propiedades físicas (p.ej., índice de degradación e índice de liberación de fármaco).

**[0009]** La invención hace referencia a un dispositivo implantable que comprende un revestimiento que comprende un revestimiento, donde el revestimiento tiene un grosor de  $\leq$  aproximadamente 6 micrones y se degrada completamente, lo que significa la pérdida de al menos aproximadamente el 95% de su masa, o se degrada sustancialmente de manera completa, lo que significa la pérdida de al menos un 75% de su masa, en aproximadamente 12 meses cuando se expone a condiciones fisiológicas, donde la composición comprende un copolímero en bloque biodegradable, donde el copolímero:

se deriva de al menos dos monómeros polares seleccionados entre glicólido (GA), D-láctido (DLA), L-láctido (LLA), D,L-láctido (DLLA) y meso-láctido (MLA) y al menos un monómero no polar seleccionado entre valerolactona (VL), caprolactona (CL), carbonato de trimetileno (TMC), dioxanona (DS), hidroxibutirato (HB), e hidroxivalerato (HV);

tiene una  $T_g$  de aproximadamente  $-150$  °C a aproximadamente  $100$  °C;

tiene un peso molecular medio en número polimérico ( $M_n$ ) de aproximadamente  $10$  kDa a aproximadamente  $500$  kDa; y

se degrada completamente, lo que significa la pérdida de al menos aproximadamente un 95% de su masa, o se degrada sustancialmente de manera completa, lo que significa la pérdida de al menos un 75% de su masa, en aproximadamente 12 meses;

y donde:

cada tipo de monómero tiene de manera independiente aproximadamente de  $10$  a aproximadamente  $5.000$  unidades en el copolímero; y

el % molar de cada tipo de monómero es independientemente de aproximadamente  $5\%$  a aproximadamente  $90\%$ .

**[0010]** En un modo de realización, el copolímero biodegradable se selecciona entre P(DLA-GA-VL), P(DLA-GA-CL), P(DLA-GA-TMC), P(DLA-GA-DS), P(DLA-GA-HB), P(DLA-GA-HV), P(LLA-GA-VL), P(LLA-GA-CL), P(LLA-GA-TMC), P(LLA-GADS), P(LLA-GA-HB), P(LLA-GA-HV), P(DLLA-GA-VL), P(DLLA-GA-CL), P(DLLA-GA-TMC), P(DLLA-GA-DS), P(DLLA-GA-HB), P(DLLA-GA-HV), P(MLA-GA-VL), P(MLA-GA-CL), P(MLA-GA-TMC), P(MLA-GA-DS), P(MLA-GA-HB), y P(MLA-GA-HV).

**[0011]** En algunos modos de realización, el copolímero biodegradable presenta un grado de cristalinidad de menos del  $50\%$  o menos del  $20\%$ . En determinados modos de realización, el copolímero es amorfo.

**[0012]** En otros modos de realización, la composición comprende además uno o más componentes seleccionados entre fracciones biocompatibles, fracciones no ensuciantes, materiales biobeneficiosos y agentes activos biológicamente, donde los agentes bioactivos tienen una liberación sostenida de hasta 12 meses. En determinados modos de realización, los agentes bioactivos son fármacos hidrofóbicos, p.ej., rapamicina y derivados de la misma.

**[0013]** En un modo de realización, el material es un revestimiento dispuesto sobre al menos una parte del dispositivo implantable.

**[0014]** En determinados modos de realización, el dispositivo implantable se selecciona entre stents, injertos, injertos de stent, catéteres, cables, electrodos, grapas, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. En un modo de realización concreto, el dispositivo implantable es un stent.

**[0015]** En un modo de realización, el material es un revestimiento dispuesto sobre al menos una parte del dispositivo implantable. En un modo de realización específico, el dispositivo implantable es un stent.

**[0016]** A continuación se describen diversos modos de realización de la invención en mayor detalle.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0017]** La **Figura 1** muestra las tasas de liberación de everolimus a partir de stents revestidos con terpolímeros P(LLA-GA-CL) que contienen diversos porcentajes molares de LLA, GA y CL, donde la ratio F:P era  $1:3$  y la dosis de everolimus era de aproximadamente  $100$  microgramos/cm<sup>2</sup>.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**Términos y definiciones

**[0018]** Son aplicables las siguientes definiciones:

5 **[0019]** Los términos "degradable biológicamente" (o "biodegradable"), "erosionable biológicamente" (o "bioerosionable"), "absorbible biológicamente" (o "bioabsorbible"), y "reabsorbible biológicamente" (o "bioreabsorbible"), en referencia a polímeros y revestimientos, se usan de manera intercambiable y se refieren a polímeros y revestimientos que son capaces de degradarse, disolverse y/o erosionarse con el tiempo completamente o sustancialmente de manera completa cuando se exponen a condiciones fisiológicas y pueden ser reabsorbidos, absorbidos y/o eliminados por el cuerpo de manera gradual, o que pueden degradarse en  
10 fragmentos que pueden pasar a través de la membrana del riñón de un animal (p.ej., un ser humano), p.ej., fragmentos que tienen un peso molecular de aproximadamente 40.000 daltons (40 kDa) o menos. El proceso de destrucción y eventual absorción y eliminación del polímero o revestimiento puede causarse por, p.ej., hidrólisis, procesos metabólicos, oxidación, procesos enzimáticos, erosión de la superficie o en masa, y similares. Al contrario, un revestimiento o polímero "bioestable" hace referencia a un polímero o revestimiento que no es  
15 biodegradable.

**[0020]** Cuando se hace referencia a revestimientos de stent "degradables biológicamente", "erosionables biológicamente", "absorbibles biológicamente", o "reabsorbibles biológicamente" o polímeros que forman dichos revestimientos de stent, se entiende que después de que el proceso de degradación, erosión, absorción y/o reabsorción haya sido completado o sustancialmente completado, no quedará nada de revestimiento o quedará  
20 sustancialmente poco revestimiento sobre el stent.

**[0021]** La "degradación completa" de un polímero o un material polimérico (p.ej., un revestimiento polimérico) significa que el polímero o el material polimérico pierde al menos aproximadamente un 95% de su masa a lo largo de un periodo de tiempo.

25 **[0022]** La "degradación sustancialmente completa" de un polímero o un material polimérico (p.ej., un revestimiento polimérico) significa que el polímero o el material polimérico pierde al menos aproximadamente un 75% de su masa a lo largo de un periodo de tiempo. En determinados modos de realización, la "degradación sustancialmente completa" de un polímero o material polimérico puede significar que el polímero o el material polimérico pierde al menos aproximadamente un 80% de su masa, o al menos aproximadamente un 85% de su masa, o al menos aproximadamente un 90% de su masa, o al menos aproximadamente un 95% de su masa a lo  
30 largo de un periodo de tiempo.

**[0023]** Según su uso aquí, una "fracción biocompatible" hace referencia a una fracción que es capaz de mejorar la compatibilidad biológica de la composición, material (p.ej., revestimiento) o estructura (p.ej., dispositivo implantable) que la contiene no causando lesión o toxicidad para, o una reacción inmunológica en, un tejido vivo.

35 **[0024]** Un "material biobeneficioso" hace referencia a un material que beneficia un sitio de tratamiento (p.ej., mejorando la biocompatibilidad del dispositivo implantable que contiene dicho material) siendo, p.ej., no ensuciante, hemocompatible, no trombogénico y/o antiinflamatorio sin depender de la liberación de un agente activo de manera farmacéutica o terapéutica.

40 **[0025]** Una "fracción no ensuciante" es una fracción que proporciona a un dispositivo implantable fabricado a partir de o revestido con un material que comprende la fracción con la capacidad de resistir (es decir, evitar, retrasar o reducir la cantidad de) acumulación de una capa desnaturalizada de proteína en su superficie, que es causada por la reacción del cuerpo a material ajeno y podría llevar a suciedades proteicas. La absorción de proteínas en la superficie del dispositivo implantable constituye el primer paso de diversas respuestas biológicas, incluyendo la activación de la cascada de la coagulación. Tras la adsorción proteica, se produce la adhesión celular, que podría llevar a un deterioro del funcionamiento del dispositivo así como efectos secundarios adversos en el paciente. Por ejemplo, podría producirse una formación de trombos tras la adsorción y activación de las plaquetas.  
45

50 **[0026]** Las "condiciones fisiológicas" se refieren a condiciones a las que se expone un implante en el cuerpo de un animal (p.ej., un ser humano). Las condiciones fisiológicas incluyen, sin carácter limitativo, una temperatura corporal "normal" para esa especie animal (aproximadamente 37 °C para un ser humano) y un entorno acuoso de pH, enzimas y fuerza iónica fisiológica. En algunos casos, la temperatura corporal de un animal concreto puede encontrarse por encima o por debajo de lo que se consideraría la temperatura corporal "normal" para esa especie animal. Por ejemplo, la temperatura corporal de un ser humano podría estar por encima o por debajo de aproximadamente 37 °C en determinados casos. El alcance de la presente invención abarca aquellos casos en los que las condiciones fisiológicas (p.ej., la temperatura corporal) de un animal no se consideran "normales".

**[0027]** En el contexto de un dispositivo implantable en contacto con la sangre, un agente o fármaco "prociatrizante" se refiere a un fármaco o agente que tiene la propiedad de fomentar o mejorar la reendotelialización del lumen arterial para promover la cicatrización del tejido vascular.

5 **[0028]** Según su uso aquí, un "cofármaco" es un fármaco que se administra de manera concurrente o secuencial con otro fármaco para lograr un efecto farmacológico determinado. El efecto puede ser general o específico. El cofármaco puede aplicar un efecto diferente al del otro fármaco, o puede fomentar, mejorar o potenciar el efecto del otro fármaco.

10 **[0029]** Según su uso aquí, el término "profármaco" hace referencia a un agente que pasa a ser menos activo mediante una fracción química o biológica, que se metaboliza o se somete a hidrólisis *in vivo* para formar un fármaco o ingrediente activo del mismo. El término "profármaco" puede usarse de manera intercambiable con términos como "proagente", "fármacos latenciados", "derivados biorreversibles" y "congéneres". N.J. Harper, Drug Latentiation, Prog Drug Res., 4: 221-294 (1962); E.B. Roche, Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, Washington, DC: American Pharmaceutical Association (1977); A.A. Sinkula y S.H. Yalkowsky, Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: prodrugs, J. Pharm. Sci., 64: 181-210 (1975). El uso del término "profármaco" normalmente implica un enlace covalente entre un fármaco y una fracción química, aunque algunos autores también lo utilizan para caracterizar algunas formas de sales de la molécula de fármaco activa. Aunque no hay una definición universal estricta de un profármaco, y la definición puede variar de un autor a otro, los profármacos pueden definirse generalmente como derivados químicos farmacológicamente inactivos o menos activos que pueden convertirse *in vivo*, de manera enzimática o no enzimática, en las moléculas de fármaco activas o más activas que ejercen un efecto terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Sinkula y Yalkowsky, arriba; V.J. Stella et al., Prodrugs: Do they have advantages in clinical practice?, Drugs, 29: 455-473 (1985).

25 **[0030]** Los términos "polímero" o "polimérico" hacen referencia a compuestos que son el producto de una reacción de polimerización. Estos términos incluyen homopolímeros (es decir, polímeros obtenidos por polimerización de un tipo de monómero), copolímeros (es decir, polímeros obtenidos mediante polimerización de dos o más tipos diferentes de monómeros), terpolímeros (es decir, polímeros obtenidos mediante polimerización de tres tipos diferentes de monómeros), etc., incluyendo aleatorios, alternantes, en bloque, de injerto, en estrella, dendríticos, reticulados y cualquier otra variación de los mismos.

30 **[0031]** Los términos "copolímero en bloque" y "copolímero de injerto" se definen según la terminología usada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA). El "copolímero en bloque" hace referencia 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 de monómero tienen al menos una característica de configuración o constitución ausente de las partes adyacentes. El "copolímero de injerto" hace referencia 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 de configuración o constitución que difieren de aquellas en la cadena principal.

40 **[0032]** Según su uso aquí, un "monómero polar" es un monómero que es más polar que un "monómero no polar". Del mismo modo, un "monómero no polar" es un monómero que es menos polar que un "monómero polar". Los términos "monómero polar" y "monómero relativamente polar" se usan de manera intercambiable aquí, y los términos "monómero no polar" y "monómero relativamente no polar" también se usan de manera intercambiable en la presente memoria. En algunos modos de realización, un "monómero polar" es un monómero que es más hidrofílico que un "monómero no polar". Del mismo modo, en algunos modos de realización, un "monómero no polar" es un monómero que es más hidrofóbico que un "monómero polar".

45 **[0033]** Según su uso aquí, un "dispositivo implantable" puede ser cualquier sustrato adecuado que pueda implantarse en un ser humano o animal no humano. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, sin carácter limitativo, stents autoexpandibles, stents expandibles de balón, stents coronarios, stents periféricos, injertos de stent, catéteres, otros dispositivos tubulares expandibles para diversos orificios o lumen corporales, injertos, injertos vasculares, injertos arteriovenosos, injertos de bypass, marcapasos y desfibriladores, cables y electrodos para los anteriores, válvulas cardíacas artificiales, grapas anastomóticas, dispositivos de cierre arterial, dispositivos de cierre del foramen oval permeable, derivaciones de líquido cefalorraquídeo y partículas (p.ej., nanopartículas, micropartículas y partículas de administración de fármaco). Los stents pueden destinarse a cualquier vaso del cuerpo, incluyendo conductos neurológicos, carotídeos, de injerto de vena, coronarios, aórticos, renales, ilíacos, femorales, vasculatura poplítea y uretrales.

55 **[0034]** Puede diseñarse un dispositivo implantable para la administración localizada de un agente terapéutico. Un dispositivo implantable medicado puede construirse en parte, p.ej., revistiendo el dispositivo con un material de revestimiento que contiene un agente terapéutico. El cuerpo del dispositivo puede contener también un agente terapéutico.

- 5 **[0035]** Un dispositivo implantable puede revestirse con un revestimiento que contiene parcialmente o completamente un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable o una combinación de los mismos. Una parte del dispositivo implantable o el dispositivo completo puede fabricarse también completamente o parcialmente de un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable o una combinación de los mismos.
- 10 **[0036]** Según su uso aquí, una "parte" de un dispositivo implantable puede ser cualquier parte del dispositivo. Por ejemplo, una parte puede ser una parte del cuerpo del dispositivo. Como ejemplo adicional, una parte puede ser una parte de la superficie del dispositivo, o la superficie completa del dispositivo. Como ejemplo adicional, una parte puede hacer referencia a un área de material en el cuerpo o sobre la superficie del dispositivo, p.ej., una capa, película o revestimiento dispuesto sobre el dispositivo.
- 15 **[0037]** Según su uso aquí, un material (p.ej., una capa, película o revestimiento) "dispuesto sobre" un sustrato (p.ej., un dispositivo implantable) se deposita directamente o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie del sustrato. La deposición directa significa que el material se aplica directamente a la superficie expuesta del sustrato. La deposición indirecta significa que el material se aplica a un material interpuesto que ha sido depositado directamente o indirectamente sobre el sustrato.
- 20 **[0038]** La "temperatura de transición vítrea",  $T_g$ , es la temperatura a la que los dominios amorfos de un polímero cambian de estado vítreo sólido a un estado deformable o gomoso sólido a temperatura atmosférica. En otras palabras, la  $T_g$  corresponde a la temperatura a la que se produce el comienzo del movimiento segmentario en las cadenas del polímero. Cuando se expone un polímero amorfo o semicristalino a una temperatura creciente, el coeficiente de expansión y la capacidad calorífica del polímero aumentan a medida que se eleva la temperatura, indicando un movimiento molecular aumentado. A medida que se eleva la temperatura, el volumen molecular real en la muestra permanece constante y, por ello, un mayor coeficiente de expansión indica un aumento en el volumen libre asociado al sistema y, por tanto, un aumento de libertad de las moléculas para moverse. La capacidad calorífica creciente corresponde a un aumento en la disipación del calor a través del movimiento. La  $T_g$  de un polímero dado puede depender de la tasa de calentamiento y puede verse influenciada por la historia térmica del polímero. Además, la estructura química del polímero influye fuertemente en la transición vítrea afectando a la movilidad de la cadena.
- 25 **[0039]** Un grupo "alifático" es una fracción de hidrocarburo saturado o insaturado, ramificado o de cadena lineal, opcionalmente sustituido. Si es insaturado, el grupo alifático puede contener uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples. El grupo alifático es divalente (es decir, -R-) en términos de su unión al resto del compuesto.
- 30 **[0040]** Un grupo "heteroalifático" es un grupo alifático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, en la parte principal y/o ramificación(es) de la fracción de hidrocarburo.
- 35 **[0041]** Un grupo "cicloalifático" es una fracción de hidrocarburo policíclico o monocíclico, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido. Si es insaturado, el grupo cicloalifático puede contener uno o más enlaces dobles dentro y/o fuera de uno o más anillos de la fracción cíclica. El grupo cicloalifático es divalente (es decir, -Cic-) en términos de su unión al resto del compuesto, pero uno o ambos de los puntos de unión pueden estar directamente sobre uno o más anillos de la fracción cíclica (p.ej., -ciclohexil-) o vía uno o más grupos unidos al anillo o anillos (p.ej., -CH<sub>2</sub>-ciclohexil-CH<sub>2</sub>-).
- 40 **[0042]** Un grupo "heterocicloalifático" es un grupo cicloalifático en el que al menos un anillo en la fracción cíclica contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N.
- 45 **[0043]** Un grupo "aromático" es una fracción aromática policíclica o monocíclica opcionalmente sustituida. El anillo o anillos en la fracción pueden ser aromáticos o no aromáticos (saturados o insaturados), pero al menos un anillo en la fracción es aromático. El anillo o anillos aromáticos en la fracción son carbocíclicos, pero cualquier anillo no aromático en la fracción puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. El grupo aromático es divalente (es decir, -Ar-) en términos de su unión al resto del compuesto, pero uno o ambos de los puntos de unión pueden estar directamente sobre uno o más anillos aromáticos o no aromáticos de la fracción cíclica (p.ej., -fenil-) o a través de uno o más grupos unidos al anillo o anillos (p.ej., CH<sub>2</sub>-fenil-CH<sub>2</sub>-).
- 50 **[0044]** Un grupo "heteroaromático" es un grupo aromático en el que al menos un anillo aromático en la fracción aromática contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N.
- [0045]** Los grupos alifáticos, heteroalifáticos, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, aromáticos y heteroaromáticos pueden ser sustituidos o no sustituidos. Si son sustituidos, pueden contener de 1 a 5 sustituyentes. Los sustituyentes incluyen, sin carácter limitativo: grupos que contienen carbono opcionalmente sustituidos, p.ej., alquilo, cicloalquilo y arilo; átomos de halógenos (es decir, F, Cl, Br y I) y grupos que contienen halógenos opcionalmente sustituidos (p.ej., haloalquilo); grupos que contienen oxígeno opcionalmente sustituidos, p.ej., oxo,

alcoholes y éteres; grupos que contienen carbonilo opcionalmente sustituidos, p.ej., aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres, carbonatos, tioésteres, amidas, carbamatos y ureas; grupos opcionalmente sustituidos que contienen derivados de carbonilo, p.ej., iminas, oximas y tioureas; grupos que contienen nitrógeno opcionalmente sustituidos, p.ej., aminas, azidas, nitrilos y nitro; grupos que contienen azufre opcionalmente sustituidos, p.ej., tioles, sulfuros, tioéteres, sulfóxidos, sulfonas, sulfonato y sulfonamidas; y grupos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

#### Modos de realización de dispositivo implantable de la Invención

##### Composición y copolímero

**[0046]** Para minimizar o evitar los efectos secundarios adversos asociados a un polímero, un stent de administración de fármaco puede revestirse con un polímero biodegradable. Los ejemplos de dichos polímeros pueden derivarse de monómeros altamente degradables como lactido y glicólido. Por ejemplo, un copolímero poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PDLGA) que contiene 75% D,L-láctido (DLLA) y 25% glicólido (GA) se degrada sustancialmente de manera completa en aproximadamente seis meses. Sin embargo, los copolímeros PDLGA proporcionan una liberación controlada no satisfactoria de fármacos hidrofóbicos como rapamicina y derivados de la misma (p.ej., everolimus). Debido a esta deficiencia, los copolímeros PDLGA presentan un margen de formulación y procesamiento estrecho con respecto a la ratio de masa de fármaco hidrofóbico a polímero (F:P). Por ejemplo, a una ratio de masa F:P de 1:1, el copolímero PDLGA 75/25 tiene una tendencia a liberar everolimus en un estallido (> 95% liberación de fármaco en 24 horas). A ratios de F:P de 1:3 y 1:5, PDLGA 75/25 libera everolimus a un índice sustancialmente inferior (< 15% liberación de fármaco en un periodo de tres días). Solo en condiciones de formulación y procesamiento muy específicas PDLGA 75/25 proporciona una liberación controlada de fármacos como everolimus.

**[0047]** A diferencia de los copolímeros PDLGA, los copolímeros biodegradables de la invención proporcionan una liberación controlada de fármacos hidrofóbicos. Los copolímeros inventivos se derivan de al menos dos monómeros relativamente polares según se define en la reivindicación 1 y al menos un monómero relativamente no polar según se define en la reivindicación 1. Los al menos dos monómeros relativamente polares imparten una  $T_g$  y biodegradabilidad más altas al copolímero. En algunos modos de realización, los monómeros relativamente polares son relativamente hidrofílicos. El al menos un monómero relativamente no polar, siendo relativamente hidrofóbico, aumenta la miscibilidad de un fármaco hidrofóbico con el copolímero. Por ejemplo, el al menos un monómero relativamente no polar proporciona una fracción relativamente hidrofóbica para una mejor mezcla de fase del copolímero con el fármaco hidrofóbico. La miscibilidad aumentada del fármaco hidrofóbico con el copolímero mejora la liberación controlada del fármaco desde un dispositivo implantable polimérico a ratios de masa fármaco a polímero inferiores (es decir, cantidades crecientes de polímero con respecto a fármaco).

**[0048]** Además, el al menos un monómero relativamente no polar imparte buenas propiedades mecánicas (p.ej., resistencia a la fractura y flexibilidad) y buenas propiedades físicas (p.ej., permeabilidad al fármaco) al copolímero. Las propiedades físicas y mecánicas del copolímero pueden ajustarse mediante la selección apropiada de los monómeros relativamente polares y no polares y la ratio y disposición de los mismos. Por ejemplo, el al menos un monómero relativamente no polar y su cantidad puede seleccionarse de manera que forme un copolímero más amorfo que tiene una  $T_g$  inferior, que aumentaría la difusividad de un fármaco hidrofóbico a través del copolímero. Además, para mejorar las propiedades biológicas de un dispositivo implantable formado de un material que comprende el copolímero, una o más fracciones biocompatibles, fracciones no ensuciantes y/o materiales biobeneficiosos pueden unirse física o químicamente a, combinarse con, o incorporarse al copolímero.

**[0049]** Según la invención, el dispositivo implantable comprende un revestimiento que comprende una composición que comprende un copolímero en bloque biodegradable, donde el copolímero:

se deriva de al menos dos monómeros polares seleccionados entre glicólido (GA), D-láctido (DLA), L-láctido (LLA), D,L-láctido (DLLA) y meso-láctido (MLA) y al menos un monómero no polar seleccionado entre valerolactona (VL), caprolactona (CL), carbonato de trimetileno (TMC), dioxanona (DS), hidroxibutirato (HB), e hidroxivalerato (HV); tiene una  $T_g$  de aproximadamente -150 °C a aproximadamente 100 °C; tiene un peso molecular medio en número polimérico ( $M_n$ ) de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 500 kDa; y se degrada completamente, lo que significa la pérdida de al menos aproximadamente el 95% de su masa, o se degrada sustancialmente de manera completa, lo que significa la pérdida de al menos el 75% de su masa, en aproximadamente 12 meses; y donde: cada tipo de monómero tiene de manera independiente aproximadamente de 10 a aproximadamente 5000 unidades en el copolímero; y

el % molar de cada tipo de monómero es independientemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%.

5 **[0050]** En un modo de realización más específico, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, el copolímero:

tiene una  $T_g$  de aproximadamente  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ; y  
tiene un  $M_n$  de aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 500 kDa;

y:

10 cada tipo de monómero tiene de manera independiente aproximadamente de 50 a aproximadamente 3.000 unidades en el copolímero;

el % molar de cada tipo de los al menos dos monómeros polares es independientemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 85%; y

el % molar de cada tipo del al menos un monómero no polar es independientemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%.

15

**[0051]** En un modo de realización, el copolímero tiene una  $T_g$  dentro de un intervalo determinado cuando está hidratado. En otro modo de realización, el copolímero tiene una  $T_g$  dentro de un intervalo determinado cuando no está hidratado.

20

**[0052]** El copolímero de la invención tiene cualquier valor de  $T_g$  dentro del intervalo de  $-150\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . La  $T_g$  del copolímero puede ajustarse a un valor deseado según las aplicaciones concretas del copolímero. En modos de realización más específicos, el copolímero puede tener una  $T_g$  de aproximadamente  $-125\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $75\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . En determinados modos de realización, el copolímero puede tener una  $T_g$  de aproximadamente  $-130\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-110\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-90\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .

25

30

**[0053]** El copolímero puede tener también una  $T_g$  en el extremo inferior o superior del intervalo. Por ejemplo, en algunos modos de realización, el copolímero puede tener una  $T_g$  de aproximadamente  $-150\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-130\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-110\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $-90\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . En otros modos de realización, el copolímero puede tener una  $T_g$  de aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $10\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $30\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $70\text{ }^\circ\text{C}$ .

35

**[0054]** Una  $T_g$  superior puede aumentar la resistencia y rigidez del copolímero. La resistencia y rigidez pueden ser importantes para un dispositivo implantable formado de un material polimérico en determinadas aplicaciones, p.ej., para un stent de manera que el stent pueda soportar las paredes de un vaso.

40

**[0055]** Por otro lado, una  $T_g$  inferior puede mejorar la flexibilidad y tenacidad a la fractura del copolímero, aumentar la permeabilidad al fármaco y mejorar el control de liberación del fármaco. La tenacidad y flexibilidad pueden ser importantes para una gama de aplicaciones agresivas de un dispositivo implantable, p.ej., para un stent revestido, como stents solapados, administración de stent a través de stent y bifurcaciones. Los polímeros (p.ej., determinados polímeros semicristalinos vítreos) con una  $T_g$  demasiado alta pueden resultar quebradizos en condiciones fisiológicas y fracturarse durante la aplicación del dispositivo, presentando escasa deformación plástica, o ninguna, antes de la rotura.

45

**[0056]** Las propiedades mecánicas (p.ej., resistencia, rigidez, tenacidad y flexibilidad) y propiedades físicas (p.ej.,  $T_g$ , cristalinidad/amorfismo, índice de degradación, permeabilidad al fármaco e índice de liberación de fármaco) del copolímero pueden ajustarse mediante la selección adecuada de los componentes monoméricos polares y no polares; el número, ratio y disposición de los componentes monoméricos; la longitud o peso molecular, la ratio de peso y la disposición de cualquier segmento o bloques de

50

**[0057]** Por ejemplo, un % molar mayor de glicólido (GA), D-láctido (DLA), L-láctido (LLA), D,L-láctido (DLLA) o meso-láctido (MLA) en el copolímero puede aumentar la resistencia y rigidez del copolímero. Por otro lado, un mayor % molar de, p.ej., propiolactona, valerolactona (VL), caprolactona (CL), carbonato de trimetileno (TMC), dioxanona (DS), o acetales en el copolímero puede aumentar la tenacidad y flexibilidad del copolímero.

55

**[0058]** Como ejemplo adicional, las propiedades mecánicas y físicas del copolímero pueden influenciarse



mediante la selección de los monómeros relativamente polares concretos. Por ejemplo, los copolímeros derivados de LLA tienden a ser más cristalinos que aquellos derivados de DLLA. Por tanto, p.ej., si se desea un mayor índice de liberación de fármaco, entonces puede hacerse un copolímero más amorfo (es decir, menos cristalino) mediante la sustitución de DLLA por LLA o incorporando un mayor contenido de % molar de DLLA en el copolímero.

**[0059]** Los monómeros hidrofílicos y relativamente polares como GA, DLA, LLA, DLLA y MLA también mejoran el índice de degradación del copolímero. Los monómeros hidrofílicos aumentan el contenido de humedad del copolímero, lo que aumenta su índice de degradación. Además, los monómeros que dan productos de degradación ácidos pueden aumentar el índice de degradación del copolímero, ya que el índice de la reacción de hidrólisis tiende a aumentar a medida que disminuye el pH.

**[0060]** Como ejemplo, para una degradación más rápida, el copolímero de la invención puede contener unidades GA. Cuando se incorpora en un copolímero, el glicólido se hidroliza más rápido que el láctido, pues el enlace éster formado del glicólido está menos estéricamente impedido que el formado de láctido. Además, las unidades de glicólido dan productos de degradación ácidos que pueden aumentar el índice de degradación de un copolímero que contiene GA.

**[0061]** Por consiguiente, según la invención, los al menos dos monómeros polares se seleccionan entre GA, DLA, LLA, DLLA y MLA, y el al menos un monómero no polar se selecciona entre VL, CL, TMC, DS, hidroxibutirato (HB) e hidroxivalerato (HV). En determinados modos de realización, el copolímero es un terpolímero que contiene GA seleccionado entre P(DLA-GA-VL), P(DLA-GA-CL), P(DLA-GA-TMC), P(DLA-GA-DS), P(DLA-GA-HB), P(DLA-GA-HV), P(LLA-GA-VL), P(LLA-GA-CL), P(LLA-GA-TMC), P(LLA-GA-DS), P(LLA-GA-HB), P(LLA-GA-HV), P(DLLA-GA-VL), P(DLLA-GA-CL), P(DLLA-GA-TMC), P(DLLA-GA-DS), P(DLLA-GA-HB), P(DLLA-GA-HV), P(MLA-GA-VL), P(MLA-GA-CL), P(MLA-GA-TMC), P(MLA-GA-DS), P(MLA-GA-HB) y P(MLA-GA-HV). En un modo de realización más específico, el copolímero es un terpolímero que contiene GA y CL seleccionado entre P(DLA-GA-CL), P(LLA-GA-CL), P(DLLA-GA-CL) y P(MLA-GA-CL).

**[0062]** La respuesta inmune del cuerpo a un material polimérico que forma un dispositivo implantable puede causar efectos secundarios adversos como trombosis tardía del stent. Para minimizar o evitar dichas respuestas inmunes adversas, el copolímero de la invención se diseña para degradarse completamente o sustancialmente de manera completa en 12 meses. El copolímero también puede configurarse para desgradarse más rápido en casos en los se pretende que el dispositivo implantable cumpla sus funciones en un periodo de tiempo más corto, p.ej., administrando localmente un fármaco hasta aproximadamente 6 meses o menos. Por tanto, en determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con otro u otros modos de realización descritos aquí, el copolímero se degrada completamente o sustancialmente de manera completa en aproximadamente 9 meses, o en aproximadamente 6 meses, o en aproximadamente 3 meses, o en aproximadamente 2 meses, o en aproximadamente 1 mes (es decir, 30 días).

**[0063]** El estado físico del copolímero puede influir en su índice de degradación y permeabilidad al fármaco. Dado que un fluido (p.ej., agua) se difunde generalmente más rápido a través de una estructura amorfa que a través de una estructura cristalina, el copolímero puede configurarse para tener un grado más alto de amorfismo para aumentar su índice de degradación y permeabilidad al fármaco. La penetración de agua aumentada a y contenido de agua en un polímero amorfo aumenta el índice de degradación del polímero y la difusividad de un fármaco a través del polímero.

**[0064]** Además, el estado físico del copolímero puede influir en sus propiedades mecánicas. Un copolímero más cristalino puede ser más fuerte y más rígido. Por otra parte, un copolímero más amorfo puede ser más tenaz y más flexible. Un compolímero más amorfo puede ser más "elastomérico" o "gomoso" puesto que puede presentar deformación elástica a través de un margen mayor de deformación. Esta característica puede ser deseable cuando la estructura de un dispositivo implantable se anticipa para deformarse durante las aplicaciones del dispositivo, p.ej., cuando un stent que está curvado durante su administración se expande tras su implantación.

**[0065]** Para aumentar su tenacidad, flexibilidad, índice de degradación y permeabilidad a un fármaco hidrofóbico, el copolímero puede configurarse para ser más amorfo, es decir, ser menos cristalino. Por ejemplo, el copolímero de la invención puede diseñarse para tener un grado de cristalinidad de menos del 50%. En algunos modos de realización, el copolímero puede tener un grado inferior de cristalinidad dependiendo de las propiedades deseadas para el copolímero. En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización diferentes descritos aquí, el copolímero presenta un grado de cristalinidad de menos del 40%, o menos del 30%, o menos del 20%, o menos del 10% o menos del 5%.

**[0066]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, el copolímero biodegradable de la invención es amorfo. En determinados modos de realización, el copolímero amorfo presenta un grado de cristalinidad de menos del 20%, o menos del 15%, o

menos del 10%, o menos del 5%, o menos del 3%.

**[0067]** Las propiedades mecánicas (p.ej., resistencia, rigidez, tenacidad y flexibilidad) y propiedades físicas (p.ej.,  $T_g$ , cristalinidad/amorfismo, índice de degradación, permeabilidad al fármaco e índice de liberación de fármaco) del copolímero pueden modificarse mediante la selección apropiada de las cantidades relativas de los monómeros polares y no polares. Un % molar superior de los monómeros relativamente polares e hidrofílicos GA, DLA, LLA, DLLA y LLA tiende a aumentar la resistencia, rigidez. La  $T_g$ , cristalinidad e índice de degradación de los copolímeros (los polímeros semicristalinos derivados de estos tipos de monómeros pueden degradarse rápidamente debido a la naturaleza química de estos monómeros). Por otro lado, un % molar mayor de los monómeros relativamente no polares e hidrofóbicos VL, CL, TMC, DS, HB y HV tiende a disminuir la  $T_g$  y el grado de cristalinidad del copolímero y aumentar su tenacidad, flexibilidad, índice de degradación, miscibilidad con y permeabilidad a un fármaco hidrofóbico y mejorar su liberación controlada del fármaco hidrofóbico. Por ejemplo, un % molar mayor de al menos un monómero relativamente no polar puede hacer el copolímero más amorfo.

**[0068]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, los al menos dos monómeros relativamente polares y el al menos un monómero relativamente no polar tienen cada uno independientemente un contenido de % molar en el copolímero de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%. En otros modos de realización, el % molar de cada uno de los al menos dos monómeros relativamente polares y cada uno del al menos un monómero relativamente no polar es independientemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 85%, o de aproximadamente 7,5% a aproximadamente 80%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 75%, o de aproximadamente 12,5% a aproximadamente 70%, o de aproximadamente 15% a aproximadamente 65%. En determinados modos de realización, el % molar de cada uno de los al menos dos monómeros relativamente polares es independientemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 85%, y el % molar de cada uno del al menos un monómero relativamente no polar es independientemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%.

**[0069]** En otros modos de realización, el copolímero biodegradable es un terpolímero que contiene 5-50 % molar de GA y 5-70 % molar de un monómero relativamente no polar como CL. En modos de realización más específicos, el copolímero es un terpolímero que contiene un 5-40 % molar de GA y 5-50 % molar de un monómero relativamente no polar como CL.

**[0070]** El número de unidades de monómeros polares y no polares concretos en el copolímero puede ajustarse según diversos factores como las ratios deseadas de los monómeros y el peso molecular deseado del copolímero o secciones en él. En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, cada tipo de monómeros polares y no polares tiene de manera independiente aproximadamente de 10 a aproximadamente 5000 unidades en el copolímero. En modos de realización más específicos, cada tipo de monómero polar y no polar tiene independientemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 4.500 unidades, o de aproximadamente 30 a aproximadamente 4.000 unidades, o de aproximadamente 40 a aproximadamente 3.500 unidades, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 3.000 unidades en el copolímero.

**[0071]** Para formar determinados tipos de material (p.ej., películas, revestimientos, etc.), el copolímero completo puede necesitar tener un peso molecular suficiente. Por consiguiente, el copolímero de la invención tiene un peso molecular medio en número polimérico ( $M_n$ ) de al menos 10 kDa. En otros modos de realización, el copolímero presenta un  $M_n$  de al menos aproximadamente 20kDa, o al menos aproximadamente 30 kDa, o al menos aproximadamente 40 kDa, o al menos aproximadamente 50 kDa.

**[0072]** El intervalo de  $M_n$  del copolímero puede verse influido también por los requisitos de procesamiento del tipo concreto de material polimérico. Por ejemplo, un polímero con un  $M_n$  de aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 500 kDa puede ser más propicio a ser procesado en un revestimiento. Por tanto, en algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, el copolímero inventivo tiene un  $M_n$  de aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 500 kDa, o de aproximadamente 30 kDa a aproximadamente 500 kDa, o de aproximadamente 40 kDa a aproximadamente 500 kDa, o de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 500 kDa. Según la invención, el copolímero tiene un  $M_n$  de 10 kDa a 500 kDa.

**[0073]** Según la invención, las unidades de monómero se disponen en bloques o segmentos, donde un bloque o un segmento puede contener uno o más tipos diferentes de monómeros. El copolímero puede contener un número diferente de bloques o segmentos - p.ej., uno, dos, tres, cuatro o cinco bloques o segmentos. Determinados bloques o segmentos pueden ser iguales o diferentes a los otros bloques o segmentos. Además, las unidades de monómero o los bloques o segmentos pueden disponerse de manera alternativa o aleatoria. Por

ejemplo, un bloque o segmento puede contener dos o más tipos de monómeros diferentes dispuestos de manera alternativa o aleatoria. Como ejemplo adicional, los propios bloques o segmentos pueden disponerse de manera alternativa o aleatoria. Las unidades de monómero pueden disponerse también a modo de injerto o de cualquier otra manera conocida en la técnica.

5 **[0074]** En un modo de realización, los bloques o segmentos pueden o no ser miscibles unos con otros. En un modo de realización, los bloques o segmentos son completamente o parcialmente miscibles unos con otros. En otro modo de realización, los bloques o segmentos son completamente o parcialmente inmiscibles unos con otros.

10 **[0075]** Para formar fases discretas que son indicativas de un sistema inmisible, los bloques o segmentos tienen que ser de un tamaño mínimo determinado. Por tanto, en algunos modos de realización, los bloques o segmentos del copolímero tienen cada uno de manera independiente un  $M_n$  de al menos aproximadamente 2 kDa, o al menos aproximadamente 3 kDa, o al menos aproximadamente 5 kDa, o al menos aproximadamente 10 kDa.

15 **[0076]** Para un polímero con baja permeabilidad de un fármaco, puede emplearse una ratio alta de fármaco/polímero para lograr que se libere el fármaco. Sin embargo, una ratio alta fármaco/polímero puede llevar a un perfil de liberación de fármaco en el que la mayoría del fármaco se libera en un estallido, y la parte restante del fármaco se libera muy lentamente. Por otro lado, una ratio baja fármaco/polímero puede resultar en una falta de liberación o liberación mínima del fármaco. Una permeabilidad mayor al fármaco del polímero podría permitir un mejor control de los índices de liberación de fármaco a ratios razonables de fármaco a polímero, p.ej., donde la cantidad del polímero es mayor del 50% en peso.

20

**[0077]** El copolímero de la invención se deriva de al menos un monómero relativamente no polar (p.ej., CL) que aumenta la miscibilidad del copolímero con un fármaco hidrofóbico como rapamicina o un derivado de la misma (p.ej., everolimus). La miscibilidad aumentada mejora la permeabilidad del copolímero al fármaco hidrofóbico y mejora la liberación controlada del fármaco. Además, el al menos un monómero relativamente no polar y su cantidad en el copolímero puede seleccionarse de manera que disminuya la  $T_g$  del copolímero y haga al copolímero más amorfo, lo que también mejoraría la difusividad de un fármaco hidrofóbico a través del copolímero.

25

**[0078]** La permeabilidad mejorada del copolímero inventivo a un fármaco hidrofóbico permite la liberación controlada del fármaco hidrofóbico a ratios de masa inferiores fármaco a polímero (F:P). En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, la ratio de masa de un fármaco al copolímero es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. En un modo de realización más específico, la ratio de masa F:P es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. En modos de realización más específicos, la ratio de masa F:P es de aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:5. Las ratios de masa F:P descritas arriba son aplicables independientemente a cada uno de uno o más de los fármacos hidrofóbicos, fármacos hidrofílicos, agentes biológicamente activos y cualquier otro tipo de fármacos o agentes que pueda comprender la composición de la invención.

30

35

#### Fracciones biocompatibles

**[0079]** Para mejorar la biocompatibilidad del copolímero, algunos modos de realización de la composición de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, comprende el copolímero y una o más fracciones biológicamente compatibles ("biocompatibles"). Las fracciones biocompatibles pueden unirse a, combinarse con o incorporarse al copolímero física o químicamente.

40

**[0080]** Los ejemplos de fracciones biocompatibles adecuadas incluyen, sin carácter limitativo, fosforilcolina; poli(alquilenglicoles), p.ej., polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno, polipropilenglicol (PPG), poli(tetrametilenglicol) y poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno); lactonas y láctidos, p.ej.,  $\epsilon$ -caprolactona,  $\beta$ -butirolactona,  $\delta$ -valerolactona y glicólido; poli(N-vinil pirrolidona); poli(ácido acrilamido metilpropano sulfónico) y sales del mismo (AMPS y sales del mismo); sulfonato de poliestireno; dextrán sulfonado; polifosfacenos; poliortoésteres; poli(carbonato de tirosina); ácido siálico; ácido hialurónico; ácido hialurónico que tiene un grupo sustituyente palmitoil o estearoil; copolímeros de PEG con ácido hialurónico, ácido hialurónico-estearoil o ácido hialurónico-palmitoil; heparina; copolímeros de PEG con heparina; un copolímero de injerto de poli(L-lisina) y PEG; y copolímeros de los mismos. Para garantizar su aclaramiento renal, el peso molecular de una fracción biocompatible polimérica puede ser de 40 kDa o menos, p.ej., entre aproximadamente 300 y aproximadamente 40.000 daltons, o entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 30.000 daltons (p.ej., aproximadamente 15.000 daltons).

45

50

55 **[0081]** En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de

realización aquí descritos, la una o más fracciones biocompatibles se seleccionan entre fosforilcolina, óxido de polietileno, polipropilenglicol, poli(tetrametilenglicol), poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno),  $\epsilon$ -caprolactona,  $\beta$ -butirolactona,  $\delta$ -valerolactona, glicólido, poli(N-vinil pirrolidona), poli(ácido acrilamido metilpropano sulfónico) y sales del mismo, sulfonato de poliestireno; dextrán sulfonado; polifosfacenos, poliortoésteres; poli(carbonato de tirosina), ácido siálico, ácido hialurónico y derivados de los mismos, copolímeros de polietilenglicol (PEG) con ácido hialurónico o derivados de los mismos, heparina, copolímeros de PEG con heparina, copolímeros de injerto de poli(L-lisina) y PEG y derivados y copolímeros de los mismos.

**[0082]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, la una o más fracciones biocompatibles específicamente no pueden ser una o más de cualquiera de las fracciones biocompatibles aquí descritas.

#### Fracciones no ensuciantes

**[0083]** La reacción del cuerpo a material extraño podría llevar a la adsorción de proteínas en la superficie de un dispositivo implantable, que podría en última instancia perjudicar al funcionamiento del dispositivo y resultar en efectos secundarios adversos como la trombosis. Una fracción no ensuciante proporciona un dispositivo implantable con la capacidad de resistir a la adsorción de proteínas en su superficie. Por consiguiente, algunos modos de realización de la composición de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, comprenden el copolímero biodegradable y una o más fracciones no ensuciantes. La una o más fracciones no ensuciantes pueden unirse a, combinarse con o incorporarse al copolímero física o químicamente.

**[0084]** Los ejemplos de fracciones no ensuciantes incluyen, sin limitación, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, óxido de polietileno, tensoactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-PEG), tensoactivos PEO-PPO (polioles PLURONIC™, poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno)), poli(tetrametilenglicol), PEG amino-terminado, poli(vinil pirrolidona) hidroxil-funcionalizada, dextrán, dextrina, dextrán sulfonado, dermatán sulfato, copolímeros en bloque seda-elastina, hialuronato de sodio, ácido hialurónico, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), dihidroxil poli(estireno sulfonato), poli(metacrilato de 3-hidroxipropilo), poli(3-hidroxipropil metacrilamida), poli(alcoxi metacrilatos), poli(alcoxi acrilatos), péptidos de poliarginina (PAP) (p.ej., R7), fosforilcolina, heparina, sulfato de condroitina, glucosaminoglicanos, quitosano y derivados de los mismos.

**[0085]** La seda y elastina son ambas proteínas naturales. La seda posee una gran resistencia y la elastina una alta flexibilidad. Su combinación en un copolímero en bloque hace a la fracción no ensuciante muy resistente y, al mismo tiempo, muy flexible. Los copolímeros en bloque seda-elastina pueden obtenerse en Protein Polymer Technologies, Inc. de San Diego, California.

**[0086]** En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, la una o más fracciones no ensuciantes se seleccionan entre polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, tensoactivos Pluronic™ (óxido de polipropileno-co-PEG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA), alcohol polivinílico (PVA), óxido de polialqueno, poli(n-propilmetacrilamida), poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poliestireno sulfonado, dextrán, dextrán sulfonado, dextrina, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, fosforilcolina, y derivados y copolímeros de los mismos.

**[0087]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, la una o más fracciones no ensuciantes específicamente no pueden ser una o más de cualquiera de las fracciones no ensuciantes aquí descritas.

**[0088]** El peso molecular máximo de la al menos una fracción no ensuciante o, si la propia fracción no ensuciante es biodegradable, el peso molecular máximo del mayor fragmento formado debería ser lo suficientemente bajo para que sea lo suficientemente pequeño para pasar a través de los riñones de un animal (p.ej., un ser humano). Por tanto, en determinados modos de realización, el peso molecular de la al menos una fracción no ensuciante o su mayor fragmento es 40 kDa o menos, o 30 kDa o menos, o 20 kDa o menos.

#### Materiales biobeneficiosos

**[0089]** Para mejorar las propiedades biológicas de un dispositivo implantable (p.ej., mejorar su biocompatibilidad y reducir la adsorción de proteínas en su superficie), el dispositivo puede formarse de un material que comprende uno o más materiales biobeneficiosos. Por lo tanto, algunos modos de realización de la composición de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, comprenden el copolímero biodegradable y uno o más materiales biobeneficiosos. El al menos un material biobeneficioso puede ser un material polimérico o un material no polimérico, y puede ser biodegradable o no degradable. En determinados modos de realización, el al menos un material biobeneficioso es flexible, biodegradable, biocompatible, no tóxico, no antigénico y/o no inmunogénico. El al menos un material

biobeneficioso puede unirse a, combinarse con o incorporarse al copolímero física o químicamente.

**[0090]** El al menos un material biobeneficioso, si es polimérico, puede tener una  $T_g$  relativamente baja, p.ej., una  $T_g$  inferior a o significativamente inferior a la del copolímero de la invención. En un modo de realización, la  $T_g$  del material biobeneficioso se encuentra por debajo de la temperatura corporal. Con una  $T_g$  por debajo o significativamente por debajo a la del copolímero, el material biobeneficioso sería relativamente blando en comparación con el copolímero. Este atributo permitiría, p.ej., a una capa de revestimiento que contiene el material biobeneficioso rellenar cualquier daño superficial que pueda surgir con un dispositivo implantable revestido con una capa que comprende el copolímero. Por ejemplo, durante la expansión radial de un stent, un copolímero más rígido puede agrietarse o presentar fracturas superficiales. Un material biobeneficioso más blando puede rellenar las grietas y fracturas.

**[0091]** Los ejemplos de materiales biobeneficiosos incluyen, sin carácter limitativo, poliéteres (p.ej., polietilenglicol (PEG)); poli(éter esteres); co-poli(éter-ésteres) (p.ej., PEO/PAL); óxidos de polialquileno (p.ej., poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno)); oxalatos de polialquileno; polifosfacenos; fosforilcolina; colina; poli(aspirina); polímeros y copolímeros de hidroxilo que portan monómeros como hidroxietil metacrilato (HEMA), hidroxipropil metacrilato (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de polietilenglicol (PEGA), PEG metacrilato, 2-metacrilolioxietil fosforilcolina (MPC) y n-vinil pirrolidona (VP); ácido carboxílico que porta monómeros como ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcoximetacrilato, alcoxiacrilato, y 3-trimetilsililpropil metacrilato (TMSPMA); copolímeros de PEG como poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, polibutileno-PEG, poli-caprolactona-PEG (PCL-PEG); PLA-PEG, poli(metilmetacrilato)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), y poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG); tensoactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-polietilenglicol); poli(tetrametilenglicol); biomoléculas como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrán, dextrina, ácido hialurónico, fragmentos y derivados de ácido hialurónico, heparina, fragmentos y derivados de heparina, glucosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, polisacáridos, elastina, quitosano y alginato; siliconas; y combinaciones y copolímeros de los mismos.

**[0092]** En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, el uno o más materiales biobeneficiosos se seleccionan entre fibrina; fibrinógeno, celulosa y derivados de celulosa (p.ej., acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetobutirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa); almidón; pectina; quitosano; elastina; gelatina; alginato y conjugados del mismo (p.ej., alginato-gelatina, alginato-colágeno, alginato-laminina, alginato-elastina, alginato-colágeno-laminina y alginato-ácido hialurónico); colágeno y conjugados del mismo; hialuronano y derivados del mismo (p.ej., hialuronano modificado con metacrilato y hialuronano modificado con éster NHS); ácido hialurónico; hialuronato de sodio; péptidos autoensamblados (SAP, en inglés), (p.ej., AcN-RARA-DADARARADADA-CNH<sub>2</sub> (RAD 16-II), VKVKVKVKV-PP-TKVKVKVKV-NH<sub>2</sub> (MAX-1), y AcN-AEAEAKAKAEAE- AKAK-CNH<sub>2</sub> (EAK 16-II)); y derivados y copolímeros de los mismos.

**[0093]** En otro modo de realización, el al menos un material biobeneficioso es un copolímero en bloque que tiene bloques flexibles de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (PEG/PBT) (p.ej., PolyActive™). PolyActive™ pretende incluir copolímeros AB, ABA y BAB que tienen dichos segmentos de PEG y PBT (p.ej., polietilenglicol-bloque-tereftalato de polibutileno-bloque-polietilenglicol) (PEG-PBT-PEG)).

**[0094]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, el uno o más materiales biobeneficiosos específicamente no pueden ser uno o más de cualquiera de los materiales biobeneficiosos aquí descritos.

#### Agentes activos biológicamente

**[0095]** Otros modos de realización de la composición de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, comprenden el copolímero biodegradable y al menos un agente activo biológicamente ("bioactivo"). El al menos un agente bioactivo puede unirse a, combinarse con o incorporarse al copolímero física o químicamente o impregnarse en el copolímero y puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico, profiláctico o de diagnóstico para un paciente. Un experto en la técnica entendería que los términos "agente bioactivo" y "fármaco" pueden usarse de manera intercambiable en las circunstancias apropiadas.

**[0096]** Los ejemplos de agentes bioactivos adecuados incluyen, sin carácter limitativo, compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos, y secuencias de ácido nucleico de ARN y ADN que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que se unen a ADN complementario para inhibir la transcripción y ribozimas. Otros ejemplos de otros agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos de receptores, enzimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación de la sangre, inhibidores o agentes para la

disolución de coágulos como estreptoquinasa y activador del plasminógeno tisular, antígenos para inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos como oligonucleótidos antisentido y ribozimas o vectores retrovirales para su uso en terapia génica. Los agentes bioactivos podrían diseñarse, p.ej., para inhibir la actividad de las células musculares lisas vasculares humanas. Podrían dirigirse a inhibir la migración y/o proliferación anormal o inapropiada de células musculares lisas para inhibir la reestenosis.

**[0097]** En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, la composición de la invención comprende al menos un agente biológicamente activo seleccionado entre sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antimitóticas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes.

**[0098]** Un agente antiproliferativo puede ser un agente proteínico natural como una citotoxina o una molécula sintética. Los ejemplos de sustancias antiproliferativas incluyen, sin carácter limitativo, actinomicina D o derivados y análogos de la misma (fabricada por Sigma-Aldrich o COSMEGEN disponible de Merck) (los sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I<sub>1</sub>, actinomicina X<sub>1</sub> y actinomicina C<sub>1</sub>); todos los taxoides como taxoles, docetaxel y paclitaxel y derivados de los mismos; todos los fármacos olimus como antibióticos macrólidos, rapamicina, everolimus, derivados estructurales y análogos funcionales de rapamicina, derivados estructurales y análogos funcionales de everolimus, inhibidores de mTOR mediados por FKBP-12, biolimus, perfenidona, profármacos de los mismos, co-fármacos de los mismos, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de derivados de rapamicina incluyen, sin carácter limitativo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (nombre genérico everolimus, disponible en Novartis), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus, fabricado por Abbott Labs.), profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos.

**[0099]** Un fármaco antiinflamatorio puede ser un fármaco antiinflamatorio esteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID), o una combinación de los mismos. Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios incluyen, sin carácter limitativo, alclofenaco, dipropionato de alclometasona, acetónido de algestona, alfa-amilasa, amcinafal, amcinafida, amfenaco sódico, amiprilosa clorhidrato, anakinra, anirolaco, anitrazafeno, apazona, balsalazida disódica, bendazaco, benoxaprofeno, benzidamina clorhidrato, bromalaínas, broperamol, budesónida, carprofeno, cicloprofeno, cintazona, cliprofeno, clobetasol, clobetasol propionato, clobetasona butirato, clopirac, cloticasona propionato, cormetasona acetato, cortodoxona, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexametasona acetato, dexametasona dipropionato, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, diflorasona diacetato, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, dimetil sulfóxido, drocinónida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, epirizol, etodolaco, etofenamato, felbinaco, fenamol, fenbufén, fenclofenaco, fencloraco, fendosal, fempipalona, fentiazaco, flazalona, fluazacort, ácido flufenámico, flumizol, flunisólida acetato, flunixin, flunixin meglumina, flucortina butilo, fluorometolona acetato, flucuzona, flurbiprofeno, fluretofeno, fluticasona propionato, furaprofeno, furobufeno, halcinonida, halobetasol propionato, halopredona acetato, ibufenaco, ibuprofeno, ibuprofeno aluminio, ibuprofeno piconol, ilonidap, indometacina, indometacina sódica, indoprofeno, indoxol, intrazol, isoflupredona acetato, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, lofemizol clorhidrato, lomoxicam, loteprednol etabonato, meclofenamato sódico, ácido meclofenámico, meclorisona dibutirato, ácido mefenámico, mesalamina, meseclazona, metilprednisolona suleptanato, momiflumato, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, naproxol, nimazona, olsalazina sódica, orgoteína, orpanoxina, oxaprozina, oxifenbutazona, parnilina clorhidrato, pentosano polisulfato de sodio, glicerato de fenbutazona sódica, pirfenidona, piroxicam, piroxicam cinamato, piroxicam olamina, pirprofeno, prednazato, prifelona, ácido prodólico, procuazona, proxazol, proxazol citrato, rimexolona, romazarit, salcolex, salnacedina, salsalato, cloruro de sanguinario, seclazona, sermetacina, sudoxicam, sulindaco, suprofen, talmetacina, talniflumato, talosalato, tebufelona, tenidap, tenidap sódico, tenoxicam, tesicam, tesimida, tetridamina, tiopinaco, tixocortol pivalato, tixocortol pivalato, tolmetina, tolmetina sódica, triclonida, triflumidato, zidometacina, zomepirac sódico, aspirina (ácido acetilsalicílico) ácido salicílico, corticosteroides, glucocorticoides, tacrolimus, pimecorlimus, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos.

**[0100]** De manera alternativa, el agente antiinflamatorio puede ser un inhibidor biológico de moléculas de señalización proinflamatorias. Los agentes biológicos antiinflamatorios incluyen anticuerpos para dichas moléculas de señalización inflamatoria biológica.

**[0101]** Además, los agentes bioactivos pueden ser distintos de agentes antiproliferativos o antiinflamatorios. Los agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. En algunos modos de realización, dichos agentes pueden usarse en combinación con agentes antiproliferativos o antiinflamatorios. Estos agentes bioactivos puede tener también propiedades antiproliferativas y/o antiinflamatorias o pueden tener otras propiedades como antineoplásicas, antimitóticas, citostáticas, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y/o antioxidantes.

**[0102]** Los ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen, sin carácter limitativo, paclitaxel (p.ej., TAXOL® disponible en Bristol-Myers Squibb), docetaxel, (p.ej., Taxotere® de Aventis), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina (p.ej., Adriamycin® de Pfizer) y mitomicina (e.g., Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb).

5 **[0103]** Los ejemplos no limitativos de agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombina que pueden tener propiedades citostáticas o antiproliferativas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrán, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpos antagonistas de receptores de la membrana plaquetaria de glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, inhibidores de trombina como ANGIOMAX (de Biogen), bloqueadores de los canales del calcio (p.ej., nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (p.ej., ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un fármaco para la disminución del colesterol que inhibe HMG-CoA reductasa, nombre comercial Mevacor® de Merck), anticuerpos monoclonales (p.ej., aquellos específicos de receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, en inglés)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF), donadores de óxido nítrico u óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6- tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticancerosos, suplementos dietéticos como diversas vitaminas y una combinación de los mismos.

20 **[0104]** Los ejemplos de sustancias citostáticas incluyen, sin carácter limitativo, agiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como captopril (p.ej., Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb), cilazapril y lisinopril (p.ej., Prinivil® y Prinzide® de Merck).

25 **[0105]** Los ejemplos no limitativos de agentes antialérgicos incluyen permirolast potásico. Los ejemplos de sustancias antioxidantes incluyen, sin carácter limitativo, 4-amino-2,2,6,6- tetrametilpiperidina- -oxil (4-amino-TEMPO), tris(3,5-di-t-butil-4-hidroxibencil)isocianurato, 2,2'-metilenebis(4-metil-6-t-butilfenol), 1,3,5-trimetil-2,4,6-tris(3,5-di-t-butil-4-hidroxibencil)benzeno, butilhidroxitolueno, octadecilo 3,5-di-t-butil-4-hidroxihidrocinnamato, 4,4 metilenebis(2,6-di-butilfenol), p,p'-dioctil difenilamina y 1,1,3-tris-(2-metil-4-hidroxi-5-t-butilfenil)butano.

30 **[0106]** Otros agentes bioactivos incluyen antiinfecciosos como agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos, agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; preparaciones antimigraña; antináuseas; fármacos antiparkinson; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticotmiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales del calcio y betabloqueadores como pindolol y antiartríticos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores que incluyen vasodilatadores coronarios generales; vasodilatadores periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparados para tos y resfriados, incluyendo descongestivos; 35 hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; lipoproteínas modificadas genéticamente o derivadas de forma natural; y agentes reductores restenoicos.

**[0107]** Otros agentes biológicamente activos que pueden usarse incluyen interferon alta, células epiteliales modificadas genéticamente, tacrolimus y dexametasona.

40 **[0108]** Un agente o fármaco "procicatrizante", en el contexto de un dispositivo implantable en contacto con la sangre, se refiere a un fármaco o agente que tiene la propiedad de fomentar o mejorar la reendotelialización del lumen arterial para promover la cicatrización del tejido vascular. La(s) parte(s) de un dispositivo implantable (p.ej., un stent) que contiene(n) un fármaco o agente procicatrizante puede(n) atraer, enlazarse y finalmente quedar encapsulada(s) por células endoteliales (p.ej., células progenitoras endoteliales). La atracción, unión, y 45 encapsulación de las células reducirá o evitará la formación de émbolos o trombos debidos a la pérdida de las propiedades mecánicas que ocurriría si el stent quedara encapsulado de manera insuficiente. La reendotelialización mejorada puede fomentar la endotelialización a un ritmo mayor que la pérdida de propiedades mecánicas del stent.

50 **[0109]** El fármaco o agente procicatrizante puede dispersarse en el cuerpo del sustrato de polímero bioabsorbible o la cubierta. El agente o fármaco procicatrizante puede estar disperso también en el revestimiento de polímero bioabsorbible sobre una superficie de un dispositivo implantable (p.ej., un stent).

55 **[0110]** Las "células progenitoras endoteliales" hacen referencia a las células primitivas que se producen en la médula ósea que pueden entrar en el torrente sanguíneo e ir a áreas de lesiones de vasos sanguíneos para ayudar a reparar el daño. Las células progenitoras endoteliales circulan en la sangre periférica del ser humano adulto y se movilizan desde la médula ósea mediante citocinas, factores de crecimiento y condiciones isquémicas. La lesión vascular se repara mediante mecanismos de angiogénesis y vasculogénesis. Las células

progenitoras endoteliales en circulación contribuyen a reparar los vasos sanguíneos lesionados principalmente a través del mecanismo de vasculogénesis.

5 **[0111]** En algunos modos de realización, el fármaco o agente procicatrizzante puede ser un agente de unión a la célula endotelial (EDC, en inglés). En algunos modos de realización, el agente de unión a EDC puede ser una proteína, péptido o anticuerpo, que puede ser, p.ej., uno de colágeno tipo 1, un fragmento peptídico 23 conocido como fragmento Fv de cadena sencilla (scFv A5), una proteína de membrana de unión cadherina del endotelio vascular (VE, en inglés), y combinaciones de los mismos. El colágeno tipo 1, cuando está enlazado a osteopontina, ha demostrado fomentar la adhesión de células endoteliales y modular su viabilidad mediante el ajuste por disminución de vías apoptóticas. S.M. Martin, et al., J. Biomed. Mater. Res., 70A: 10-19

10 **[0112]** (2004). Las células endoteliales pueden ser diana de manera selectiva (para la administración dirigida de inmunoliposomas) usando scFv A5. T. Volk, et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1663:158-166 (2004). La proteína de membrana de unión cadherina del endotelio vascular (VE, en inglés) ha demostrado unirse a células endoteliales y regular por disminución la apoptosis de las células endoteliales. R. Spagnuolo, et al., Blood, 103:3005-3012 (2004).

15 **[0113]** En un modo de realización concreto, el agente de enlace a EDC puede ser el fragmento activo de osteopontina, (Asp-Val-Asp-Val-Pro-Asp-Gly-Asp-Ser-Leu-Ala-Try-Gly). Otros agentes de enlace a EDC incluyen, sin carácter limitativo, anticuerpos de EPC (células epiteliales), secuencias peptídicas RGD, RGD miméticos y combinaciones de los mismos.

20 **[0114]** En modos de realización adicionales, el fármaco o agente procicatrizzante puede ser una sustancia o agente que atrae y se une a células progenitoras endoteliales. Los agentes o sustancias representativas que atraen y se unen a células progenitoras endoteliales incluyen anticuerpos como CD-34, CD-133 y el receptor tipo 2 del vegf. Un agente que atrae y se une a células progenitoras endoteliales puede incluir un polímero que tiene grupos donantes de óxido nítrico.

25 **[0115]** Los agentes biológicamente activos anteriores se enumeran a modo de ejemplo y no deben considerarse limitativos. También son igualmente aplicables otros agentes activos biológicamente disponibles actualmente o que puedan desarrollarse en el futuro.

30 **[0116]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, la composición de la invención comprende al menos un agente biológicamente activo seleccionado entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, dexametasona, clobetasol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, mímicos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus (FK-506), rapamicina (sirolimus), derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, anticuerpos que capturan células progenitoras, fármacos procicatrizzantes, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, y combinaciones de los mismos.

40 **[0117]** En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, la composición inventiva comprende al menos un fármaco hidrofóbico. En determinados modos de realización, el al menos un fármaco hidrofóbico se selecciona entre rapamicina y derivados de la misma como everolimus, biolimus, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina y zotarolimus. En un modo de realización concreto, el fármaco hidrofóbico es everolimus.

**[0118]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, el al menos un agente biológicamente activo específicamente no puede ser uno o más de cualquiera de los agentes bioactivos o fármacos aquí descritos.

#### 45 Perfil de liberación de agente bioactivo

50 **[0119]** Si el dispositivo implantable según la invención que comprende el copolímero contiene uno o más agentes bioactivos o fármacos, la composición, material o estructura puede tener cualquier o cualquier combinación de un perfil de liberación por impulso, en estallido y liberación sostenida para cada uno de los agentes bioactivos. Por razones de simplicidad, el perfil de liberación del agente o agentes bioactivos se analizará en el contexto de un dispositivo implantable (p.ej., un stent de administración de fármaco) formado de un material que comprende el copolímero inventivo.

**[0120]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable proporciona al menos liberación sostenida de cada uno del



uno o más agentes bioactivos. En determinados modos de realización, el dispositivo proporciona liberación sostenida de cada uno del agente o agentes bioactivos a lo largo de un periodo de hasta aproximadamente 12 meses, o hasta aproximadamente 9 meses, o hasta aproximadamente 6 meses, o hasta aproximadamente 3 meses, o hasta aproximadamente 2 meses o hasta aproximadamente 1 mes.

5 **[0121]** Como ejemplo, el dispositivo puede configurarse para tener una liberación en estallido o impulso de un agente bioactivo, seguido de una liberación sostenida del mismo agente. La cantidad del agente bioactivo liberada durante la fase de estallido o impulso puede ajustarse según las necesidades de la aplicación terapéutica concreta. Por ejemplo, puede ser deseable tener una liberación por impulso o estallido de alguna cantidad del agente bioactivo para inicialmente cargar el sitio de tratamiento con una cantidad suficiente del agente, pero no una cantidad tan elevada del agente que el agente entre en circulación sistémica y pueda causar efectos adversos. Tras la liberación en estallido o por impulso inicial, el dispositivo puede diseñarse para proporcionar una liberación sostenida del agente bioactivo a lo largo de un periodo de tiempo según las necesidades terapéuticas (p.ej., a lo largo de un periodo de un mes para un fármaco antiproliferativo o a lo largo de un periodo de dos meses para un fármaco antiinflamatorio).

10  
15 **[0122]** El término "liberación por impulso" generalmente se refiere a un perfil de liberación de un agente bioactivo que presenta un incremento repentino en el índice de liberación del agente. El incremento en el índice de liberación del agente desaparecería a continuación en un periodo de tiempo. Puede encontrarse una definición más detallada del término en *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Edith Mathiowitz, Ed., Culinary and Hospitality Industry Publications Services, que es incorporada mediante referencia en su totalidad.

20 **[0123]** En algunos modos de realización, el término "liberación en estallido" hace referencia a liberación *in vivo* de una cantidad elevada o sustancial de un agente bioactivo desde un dispositivo implantable (p.ej., de un revestimiento dispuesto sobre el dispositivo) en 15 días o menos, p.ej., en un periodo de 7 días a 14 días. En determinados modos de realización, una liberación en estallido administra al menos aproximadamente el 30%, o al menos aproximadamente el 40%, o al menos aproximadamente el 50%, o al menos aproximadamente el 60%, o al menos aproximadamente el 70%, o al menos aproximadamente el 80% de un agente bioactivo en 15 días o menos.

30 **[0124]** El término "liberación sostenida" generalmente hace referencia a un perfil de liberación de un agente bioactivo que puede incluir liberación de orden cero, decaimiento exponencial, liberación escalonada u otros perfiles de liberación que se llevan a cabo durante un periodo de tiempo, p.ej., oscilando entre varios días y varias semanas, varios meses o un par de años. Los términos "liberación de orden cero", "decaimiento exponencial" y "liberación escalonada" así como otros perfiles de liberación sostenida son conocidos en la técnica. Véase, p.ej., *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Edith Mathiowitz, Ed., Culinary and Hospitality Industry Publications Services.

35 **[0125]** La tasa de liberación de un agente bioactivo puede adaptarse mediante diversos medios. Por ejemplo, la tasa de liberación de un agente puede ajustarse mediante la concentración de revestimiento del agente y la absorción de agua de equilibrio de la barrera si la barra se forma de un polímero no absorbible hidrofóbico o el índice de absorción si la barrera se forma de un polímero absorbible.

40 **[0126]** En algunos modos de realización en los que el dispositivo implantable se forma de un material que comprende dos o más agentes bioactivos, uno de los agentes o más de uno de ellos puede tener uno o una combinación de un perfil de liberación por impulso, en estallido o liberación sostenida. El dispositivo (p.ej., el revestimiento dispuesto sobre el mismo) puede tener un perfil de liberación que presente una liberación por impulso o en estallido de uno o más agentes junto con una liberación sostenida del uno o más agentes. En un modo de realización, el dispositivo puede configurarse para tener un perfil de una liberación por impulso o en estallido de un primer agente y liberación sostenida del primer agente y un segundo agente. En otro modo de realización, el dispositivo puede diseñarse para tener una liberación en estallido o por impulso de dos agentes bioactivos, seguido de una liberación sostenida de ambos agentes. En otro modo de realización diferente, el dispositivo puede configurarse para proporcionar una liberación por impulso de uno o más agentes y opcionalmente una liberación sostenida de los mismos o diferentes agentes.

50 **[0127]** En modos de realización adicionales, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable (p.ej., el revestimiento dispuesto sobre él) es capaz de liberar simultáneamente dos o más agentes bioactivos. La administración simultánea significa que existe al menos cierto solapamiento en la liberación de los agentes. En este modo de realización, uno de los agentes puede liberarse primero como mediante liberación por impulso, en estallido o sostenida mientras haya un solapamiento en la liberación con el segundo agente.

55 **[0128]** Un revestimiento capaz de liberar simultáneamente dos o más agentes bioactivos puede tener una variedad de configuraciones. Por ejemplo, el revestimiento puede tener una capa que comprende una mezcla de

dos agentes, o puede tener dos capas, cada una de las cuales comprende un agente bioactivo específico y un polímero que puede ser el mismo o diferente al polímero en la otra capa.

#### Material y revestimiento

5 **[0129]** La composición usada en la invención que comprende el copolímero biodegradable se usa para fabricar un material del que se forma un revestimiento para un dispositivo implantable. Dicho material puede comprender cualquier combinación de modos de realización de la composición o copolímero de la invención aquí descritos.

10 **[0130]** Por consiguiente, algunos modos de realización usados en la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, son diseñados para un material que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable. Por ejemplo, la composición que forma el material puede contener de manera opcional al menos una fracción biocompatible, al menos una fracción no ensuciante, al menos un material biobeneficioso, al menos un agente biológicamente activo o una combinación de los mismos.

15 **[0131]** El material de uso en esta invención puede usarse para formar una parte (p.ej., del cuerpo o la superficie) de un dispositivo implantable (p.ej., un stent) o el propio dispositivo completo. Por ejemplo, el material puede usarse para hacer un revestimiento que está dispuesto sobre al menos una parte del dispositivo.

20 **[0132]** Por tanto, la invención se dirige a un dispositivo implantable que comprende un revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable. Por ejemplo, la composición que forma el revestimiento puede contener de manera opcional al menos una fracción biocompatible, al menos una fracción no ensuciante, al menos un material biobeneficioso, al menos un agente biológicamente activo o una combinación de los mismos.

25 **[0133]** Según la invención, el copolímero biodegradable en el revestimiento se deriva de al menos dos monómeros polares seleccionados entre GA, DLA, LLA, DLLA y MLA, y al menos un monómero no polar seleccionado entre VL, CL, TMC, DS, HB y HV. En determinados modos de realización, el copolímero se selecciona entre P(DLA-GA-VL), P(DLA-GA-CL), P(DLA-GA-TMC), P(DLA-GA-DS), P(DLA-GA-HB), P(DLA-GA-HV), P(LLA-GA-VL), P(LLA-GA-CL), P(LLA-GA-TMC), P(LLA-GA-DS), P(LLA-GA-HB), P(LLA-GA-HV), P(DLLA-GA-VL), P(DLLA-GA-CL), P(DLLA-GA-TMC), P(DLLA-GA-DS), P(DLLA-GA-HB), P(DLLA-GA-HV), P(MLA-GA-VL), P(MLA-GA-CL), P(MLA-GA-TMC), P(MLA-GA-DS), P(MLA-GA-HB) y P(MLA-GA-HV).

30 **[0134]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, el copolímero biodegradable en el revestimiento tiene un grado de cristalinidad de menos del 50%, o menos del 40%, o menos del 30%, o menos del 20%, o menos del 10% o menos del 5%. En determinados modos de realización, el copolímero es amorfo. El copolímero tiene una  $T_g$  de aproximadamente -150 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 75 °C, o de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 50 °C, o de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 50 °C.

35 **[0135]** El revestimiento puede tener un intervalo de grosor y ratio fármaco a polímero según, p.ej., el índice de liberación de fármaco deseado y el índice de degradación del revestimiento. Según la invención, el revestimiento tiene un grosor de  $\leq 6$  micrones. Según la invención, el revestimiento se degrada completamente o sustancialmente de manera completa en 12 meses, o en aproximadamente 9 meses, o en aproximadamente 6 meses, o en aproximadamente 3 meses, o en aproximadamente 2 meses o en aproximadamente 1 mes.

40 **[0136]** Si el revestimiento comprende uno o más agentes bioactivos o fármacos, el revestimiento puede proporcionar cualquiera de o una combinación cualquiera de una liberación por impulso, en estallido o liberación sostenida de cada uno del agente o agentes bioactivos y fármaco(s). En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, el revestimiento proporciona liberación sostenida de cada uno del agente o agentes bioactivos a lo largo de un periodo de hasta 45 12 meses, o hasta 9 meses, o hasta 6 meses, o hasta 3 meses, o hasta 2 meses o hasta 1 mes.

50 **[0137]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, el revestimiento tiene una ratio de masa de cada uno de los fármacos al copolímero biodegradable que independientemente oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:10, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:5. En modos de realización más específicos, para cada uno de los fármacos, el revestimiento tiene independientemente una ratio de masa de fármaco a copolímero de aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:5.

**[0138]** En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de

realización aquí descritos, el revestimiento comprende al menos un agente bioactivo o fármaco seleccionado entre sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antimetabólicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. En determinados modos de realización, el revestimiento comprende al menos un agente bioactivo o fármaco seleccionado entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, dexametasona, clobetasol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, mímicos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus (FK-506), rapamicina (sirolimus), derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, anticuerpos que capturan células progenitoras, fármacos procicatrizantes, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, y combinaciones de los mismos.

#### Estructura del revestimiento

**[0139]** Según algunos modos de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, un revestimiento dispuesto sobre un dispositivo implantable (p.ej., un stent) puede ser una estructura multicapa que puede incluir cualquiera de las cuatro capas siguientes o una combinación de las mismas:

- (1) una capa de imprimación;
- (2) una capa fármaco-polímero (también denominado "depósito" o "capa de depósito") o, alternativamente, una capa de fármaco libre de polímero;
- (3) una capa superior; y/o
- (4) una capa de acabado.

**[0140]** Cada capa de un revestimiento de stent puede disponerse sobre el stent disolviendo el polímero o una combinación de polímeros en un solvente o una mezcla de solventes y disponiendo la solución de polímero resultante sobre el stent mediante pulverización o sumergiendo el stent en la solución. Después de que la solución haya sido dispuesta sobre el stent, el revestimiento se seca dejando que el solvente se evapore. El proceso de secado puede acelerarse si el secado se lleva a cabo a una temperatura elevada. El revestimiento del stent completo puede recocerse opcionalmente a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 150 °C durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 60 minutos, si se desea, para mejorar la estabilidad termodinámica del revestimiento.

**[0141]** Para incorporar un agente bioactivo (p.ej., un fármaco) en la capa de depósito, el fármaco puede combinarse con la solución de polímero que se dispone sobre el stent como se describe arriba. De manera alternativa, si se desea que el revestimiento de stent tenga una tasa de liberación de fármaco rápida, puede hacerse un depósito libre de polímero. Para fabricar el depósito libre de polímero, el fármaco puede disolverse en un solvente adecuado o mezcla de solventes, y la solución de fármaco resultante puede disponerse sobre el stent mediante pulverización o inmersión del stent en la solución que contiene fármaco.

**[0142]** En lugar de introducir un fármaco a través de una solución, el fármaco puede introducirse como un sistema coloidal, como una suspensión en una fase solvente apropiada. Para hacer la suspensión, el fármaco puede dispersarse en la fase solvente usando técnicas convencionales utilizadas en química de coloides. Según una variedad de factores, p.ej., la naturaleza del fármaco, aquellos con experiencia en la técnica pueden seleccionar el solvente para formar la fase solvente de la suspensión, así como la cantidad de fármaco a dispersar en la fase solvente. Opcionalmente, puede añadirse un tensoactivo para estabilizar la suspensión. La suspensión puede mezclarse con una solución de polímero y la mezcla puede disponerse sobre el stent según se ha descrito arriba. De manera alternativa, la suspensión de fármaco puede disponerse sobre el stent sin mezclarse con la solución de polímero.

**[0143]** La capa de fármaco-polímero puede aplicarse directamente o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie de stent para servir de depósito para al menos un agente bioactivo (p.ej., fármaco) que se incorpora a la capa de depósito. La capa de imprimación opcional puede aplicarse entre el stent y el depósito para mejorar la adhesión de la capa fármaco-polímero al stent. La capa superior opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de depósito y sirve como una membrana de limitación de velocidad que ayuda a controlar el índice de liberación del fármaco. En un modo de realización, la capa superior puede estar esencialmente libre de cualquier agente bioactivo o fármaco. Si se usa la capa superior, la capa de acabado opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa superior para un mayor control del índice de liberación de fármaco y para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin la capa superior, la capa de acabado puede depositarse directamente sobre la capa de depósito.

**[0144]** El copolímero usado en la invención derivado de al menos dos monómeros polares y al menos un monómero no polar puede usarse para formar cualquier capa del revestimiento. En un modo de realización, el copolímero forma la capa de depósito de fármaco, o matriz de fármaco, del revestimiento. En otro modo de realización, el copolímero forma la capa superior. En otro modo de realización, el copolímero forma la capa de acabado. En otro modo de realización más, el copolímero forma la capa de imprimación. En otro modo de realización adicional, el copolímero forma cualquier combinación de las capas de imprimación, depósito de fármaco, superior y de acabado del revestimiento.

**[0145]** El proceso de liberación de un fármaco desde un revestimiento que tiene tanto capa superior como capa de acabado incluye al menos tres pasos. Primero, el fármaco es absorbido por el polímero de la capa superior en la superficie de contacto entre capa de fármaco-polímero/capa superior. A continuación, el fármaco se difunde a través de la capa superior usando el volumen vacío entre las macromoléculas del polímero de la capa superior como vías para la migración. Después, el fármaco llega a la superficie de contacto entre capa superior/capa de acabado. Finalmente, el fármaco se difunde a través de la capa de acabado de forma similar, llega a la superficie exterior de la capa de acabado y desabsorbida desde la superficie exterior. En este punto, el fármaco es liberado en el vaso sanguíneo o tejido circundante. Por consiguiente, una combinación de las capas superiores y de acabado, si se usa, puede actuar como una barrera limitadora de la velocidad. El fármaco puede liberarse por medio de degradación, disolución y/o erosión de la(s) capa(s) que forma(n) el revestimiento, o mediante migración del fármaco a través de la capa o capas poliméricas degradables y/o no degradables a un vaso sanguíneo o tejido.

**[0146]** En un modo de realización, cualquiera o todas las capas del revestimiento del stent puede hacerse de polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s), o una combinación de los mismos. En otro modo de realización, la capa exterior del revestimiento puede limitarse a polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s) o una combinación de los mismos.

**[0147]** Para ilustrar en mayor detalle, en un revestimiento de stent que tiene las cuatro capas descritas arriba (es decir, la imprimación, la capa de depósito, la capa superior y la capa de acabado), la capa exterior es la capa de acabado, que puede hacerse de polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s) o una combinación de los mismos. Las capas restantes (es decir, la imprimación, la capa de depósito y la capa superior) pueden fabricarse también opcionalmente de polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s) o una combinación de los mismos. El polímero o polímeros en una capa concreta pueden ser iguales o diferentes a aquellos en cualquiera de las otras capas.

**[0148]** Si no se usa la capa de acabado, la capa superior puede ser la capa exterior y puede ser de polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s) o una combinación de los mismos. En este caso, las capas restantes (es decir, la imprimación y la capa de depósito) pueden fabricarse también opcionalmente de polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s) o una combinación de los mismos. El polímero o polímeros en una capa concreta pueden ser iguales o diferentes a aquellos en cualquiera de las otras capas.

**[0149]** Si no se usa capa de acabado ni capa superior, el revestimiento del stent podría tener solo dos capas -la imprimación y el depósito. En este caso, el depósito es la capa exterior del revestimiento de stent y puede ser de polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s) o una combinación de los mismos. La imprimación también puede fabricarse opcionalmente de polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s) o una combinación de los mismos. Las dos capas pueden ser del mismo o diferentes polímeros.

**[0150]** Un aumento del índice de degradación, erosión, absorción y/o reabsorción de polímero(s) biológicamente degradable(s), erosionable(s), absorbible(s) y/o reabsorbible(s) puede llevar a un índice aumentado de liberación de un fármaco debido a la desaparición gradual del polímero o polímeros que forman el depósito, la capa superior y/o la capa de acabado. A través de la selección adecuada de polímero(s) biodegradable(s), polímero(s) bioestable(s) o una combinación de los mismos, puede diseñarse un revestimiento de stent para proporcionar una liberación rápida o lenta de un fármaco, según se desee. Aquellos con experiencia en la técnica pueden determinar si un revestimiento de stent que tiene un índice de liberación de fármaco rápido o lento es recomendable para un fármaco concreto. Por ejemplo, la liberación rápida puede ser recomendada para revestimientos de stent cargados con fármacos antimigratorios, que a menudo necesitan liberarse en un periodo de 1 a 2 semanas. Para fármacos antiproliferativos y antiinflamatorios, puede desearse una liberación más lenta, p.ej., tiempo de liberación de hasta 30 días y 60 días, respectivamente.

**[0151]** Cualquier capa de un revestimiento de stent puede contener cualquier cantidad de un polímero bioabsorbible y/o un polímero biocompatible, o una mezcla de más de uno de dicho polímero. Los ejemplos no limitativos de polímeros bioabsorbibles y polímeros biocompatibles incluyen poli(acrilato), p. ej., poli(butil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(etil metacrilato-co-butil metacrilato), poli(acrilonitrilo), poli(etileno-co-metil metacrilato), poli(acrilonitrilo-co-estireno) y poli(cianoacrilatos); polímeros y/o copolímeros fluorados, p.ej., poli(fluoruro de vinilideno) y poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno), poli(N-vinil pirrolidona);

5 polidioxanona, poliortoésteres, polianhídridos; poli(ácido glicólico); poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno); polifosfoésteres; polifosfoéster uretanos; poli(aminoácidos); poli(carbonato de trimetileno); poli(iminocarbonatos); co-poli(éter-ésteres); oxalatos de polialquileño; polifosfacenos; biomoléculas, p.ej., fibrina, fibrinógeno, celulosa, celofán, almidón, colágeno, ácido hialurónico y derivados de los mismos (p.ej., acetato de  
 10 celulosa, butirato de celulosa, acetobutirato de celulosa, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa); poliuretanos; siliconas; poliésteres; poliolefinas; copolímeros de etileno-  
 15 alfaolefina y poliisobutileno; polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, p.ej., cloruro de polivinilo, éteres de polivinilo, p.ej., polivinil metil éter; cloruro de polivinilideno cetonas de polivinilo; aromáticos de polivinilo, p.ej., poliestireno; éteres de polivinilo, p.ej., acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre ellos y  
 20 olefinas, p.ej., poli(etileno-co-alcohol vinílico) (EVAL, en inglés); resinas ABS; poli(etileno-co-acetato de vinilo); poliamidas, p.ej., Nylon 66 y policaprolactama; resinas alcídicas; policarbonatos; polioximetilenos; poliimidias; poliéteres, resinas epoxi; poliuretanos; rayón; rayón-triacetato; y copolímeros de los mismos.

15 **[0152]** Cualquier capa de un revestimiento de stent puede contener también cualquier cantidad de un polímero no degradable o una mezcla de más de uno de dicho polímero. Los ejemplos no limitativos de polímeros no degradables incluyen metilmetacrilato, etilmetacrilato, butilmetacrilato, 2-etilhexilmetacrilato, laurilmetacrilato, hidroxil etil metacrilato, acrilato de polietilenglicol (PEG), metacrilato de PEG, 2-metacrililoxiethylfosforilcolina (MPC) y N-vinil pirrolidona, ácido metacrílico, ácido acrílico, hidroxipropil metacrilato, hidroxipropilmetacrilamida, 3-trimetilsililpropil metacrilato y copolímeros de los mismos.

Dispositivo implantable

20 **[0153]** Una parte del dispositivo implantable o el propio dispositivo completo puede formarse del material que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable según se define en la reivindicación 1. Por ejemplo, una parte del cuerpo o el cuerpo completo del dispositivo puede formarse del material de la invención. Como otro ejemplo, un revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable  
 25 puede disponerse sobre al menos una parte del dispositivo implantable.

**[0154]** El revestimiento se dispone sobre al menos una parte del dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo implantable puede formarse de un revestimiento que comprende una composición que puede contener opcionalmente al menos una fracción biocompatible, al menos una fracción no ensuciante, al menos un material biobeneficioso, al menos un agente biológicamente activo, o una combinación de los mismos.

30 **[0155]** El dispositivo implantable comprende revestimiento que comprende un copolímero biodegradable que se deriva de al menos dos monómeros polares seleccionados entre GA, DLA, LLA, DLLA y MLA, y al menos un monómero no polar seleccionado entre VL, CL, TMC, DS, HB y HV. El dispositivo es revestido con un revestimiento que tiene un grosor de  $\leq 6$  micrones.

35 **[0156]** El dispositivo implantable comprende un revestimiento que se degrada completamente o sustancialmente de manera completa en 12 meses, o en aproximadamente 9 meses, o en aproximadamente 6 meses, o en aproximadamente 3 meses, o en aproximadamente 2 meses, o en aproximadamente 1 mes. El revestimiento de la invención dispuesto sobre el dispositivo puede proporcionar una liberación sostenida de uno o más agentes bioactivos a lo largo de un periodo de hasta 12 meses, o hasta 9 meses, o hasta 6 meses, o hasta 3 meses, o hasta 2 meses, o hasta un mes.

40 **[0157]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización descritos aquí, una parte del dispositivo, (p.ej., un revestimiento dispuesto sobre el dispositivo) o el dispositivo completo pueden estar formados de dichos polímeros y cualquier otra sustancia aquí descrita.

45 **[0158]** Los ejemplos no limitativos de dispositivos implantables incluyen stents (p.ej., stents coronarios y stents periféricos), injertos (p.ej., injertos aórticos, injertos arteriovenosos, injertos vasculares e injertos de bypass), injertos de stent, catéteres, guías, cables y electrodos para marcapasos y desfibriladores, cables endocárdicos (p.ej., FINELINE y ENDOTAK, disponibles en Abbott Vascular, Santa Clara, California), grapas (p.ej., grapas anastomóticas), derivaciones (p.ej., derivaciones de líquido cefalorraquídeo y coronarias Axius), dispositivos de cierre (p. ej., dispositivos de cierre arterial y dispositivos de cierre del foramen oval permeable), válvulas (p.ej., válvulas cardíacas artificiales), dispositivos de asistencia ventricular, corazón artificial y oxigenadores de la  
 50 sangre. Además, el material usando en la invención que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable como se define en la reivindicación 1 puede usarse para fabricar otros tipos de sustratos incluyendo, p.ej., nanofibras, formulaciones de proteínas o moléculas pequeñas de liberación sostenida, microesferas y partículas (p.ej., partículas, micropartículas y nanopartículas de administración de fármacos).

55 **[0159]** En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de

realización aquí descritos, el dispositivo implantable se selecciona entre stents, injertos, injertos de stent, catéteres, cables, electrodos, grapas, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. En un modo de realización concreto, el dispositivo implantable es un stent. El stent puede ser expandible con balón o autoexpandible. Además, el stent puede destinarse a cualquier vaso en el cuerpo, p.ej., conductos neurológicos, carotídeos, de injerto de vena, de injerto sintético, de anastomosis arteriovenosa, coronarios, aórticos, renales, ilíacos, femorales, vasculatura poplítea y uretrales.

**[0160]** El dispositivo implantable y su estructura subyacente pueden ser prácticamente de cualquier diseño. Como ejemplo, el dispositivo puede ser de cualquier tamaño o forma que sea adecuado para las funciones a las que se destina el dispositivo. Como ejemplo adicional, una parte del dispositivo, o el propio dispositivo completo, puede ser de un material metálico, una aleación, un material polimérico, o cualquier otro tipo de material, o una combinación de los mismos, como se conoce en la técnica. Por ejemplo, un material polimérico que comprende cualquier combinación de modos de realización de la composición según se define en la reivindicación 1 puede usarse para fabricar una parte del dispositivo implantable o el dispositivo completo. Por ejemplo, el cuerpo de un stent puede fabricarse de un metal o aleación y la composición inventiva puede ser recubierta sobre el stent.

**[0161]** Los ejemplos no limitativos de materiales metálicos y aleaciones adecuadas para fabricar dispositivos implantables incluyen aleaciones de cobalto-cromo (p.ej., ELGILOY), "L-605", acero inoxidable (316L), "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tántalo, aleaciones de tántalo, aleaciones níquel-titanio, platino, aleaciones de platino (p.ej., aleación de platino-iridio), iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones de titanio, aleaciones de zirconio, o combinaciones de los mismos. "L-605" es un nombre comercial para una aleación de cobalto, cromo, tungsteno, níquel y hierro disponible como Haynes 25 de Haynes International (Kokomo, Indiana). "L-605" consta de 51% cobalto, 20% cromo, 15% tungsteno, 10% níquel y 3% hierro. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co., (Jenkintown, Pensilvania.) "MP35N" consta de 35% cobalto, 35% níquel, 20% cromo y 10% molibdeno. "MP20N" consta de 50% cobalto, 20% níquel, 20% cromo y 10% molibdeno.

**[0162]** Si un material polimérico se usa para fabricar un revestimiento del dispositivo implantable o el dispositivo implantable completo, el material polimérico puede comprender cualquier combinación de modos de realización de la composición inventiva según se define en la reivindicación 1, p.ej., el copolímero biodegradable de la invención, una mezcla de diferentes tipos de polímeros, una mezcla de polímero(s) y sustancia(s) adicional(es), o una combinación de los mismos. Además, pueden unirse química o físicamente polímero(s) adicional(es) y/o sustancia(s) adicional(es) al copolímero subyacente que forma el dispositivo o una parte del mismo. El polímero o polímeros adicionales y/o la sustancia o sustancias adicionales que pueden unirse a, combinarse con, o incorporarse al copolímero subyacente de manera física o química incluyen, sin carácter limitativo, polímeros biocompatibles, polímeros bioabsorbibles, fracciones biocompatibles, fracciones no ensuciantes, materiales y sustancias biobeneficiosas y agentes bioactivos. Para mejorar las características mecánicas (p.ej., resistencia y rigidez) de un dispositivo implantable hecho sustancialmente de material polimérico, el dispositivo puede ser soportado por estructuras adicionales (p.ej., puntales en el caso de stents hechos sustancialmente de un material polimérico).

**[0163]** Los ejemplos no limitativos de polímeros que pueden usarse para fabricar un dispositivo implantable incluyen poli(N-acetilglucosamina) (quitina), quitosano, poli(hidroxivalerato), poli(láctido-co-glicólido), poli(hidroxitbutirato), poli(hidroxitbutirato-co-valerato), poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(glicólido), poli(ácido L-láctico), poli(L-láctido), poli(ácido D,L-láctico), poli(L-láctido-co-glicócido), poli(D,L-láctido), poli(caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), polietilnamida, acrilato de polietileno, poli(ácido glicólico-co(carbonato de trimetileno), co-poli(éter-ésteres) (p.ej., PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (p.ej., fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, copolímeros de etileno-alfaolefina y poliisobutileno, polímeros acrílicos y copolímeros distintos de poliacrilatos, polímeros de haluro de vinilo y copolímeros (p.ej., cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (p.ej., polivinil metil éter), haluros de polivinilideno (p.ej., cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo (p.ej., poliestireno), éteres de polivinilo (p.ej., acetato de polivinilo), copolímeros acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, poliamidas (p.ej., Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimidias, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, celulosa y derivados de la misma (p.ej., acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetobutirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y caboximetilcelulosa) y copolímeros de los mismos.

**[0164]** Los ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser adecuados para fabricar un dispositivo implantable incluyen el copolímero de etileno alcohol vinílico (conocido comúnmente por el nombre genérico de EVOH, en inglés, o por el nombre comercial EVAL), poli(metacrilato de butilo), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) (p.ej., SOLEF 21508, disponible en Solvay Solexis PVDF ATOFINA Chemicals of Philadelphia, Pensilvania), poli(tetrafluoroetileno-co-hexafluoropropileno-co-fluoruro de vinilideno), copolímeros de acetato de vinilo-etileno y polietilenglicol.

Método de fabricación de dispositivo implantable

**[0165]** El método comprende depositar sobre al menos una parte del dispositivo implantable un revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable, según se define en la reivindicación 1.

5 **[0166]** Por tanto, el método comprende disponer sobre al menos una parte del dispositivo implantable un revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable, según se define en la reivindicación 1. Por ejemplo, el método comprende depositar sobre al menos una parte de un dispositivo implantable un revestimiento que comprende una composición que puede contener de manera opcional al menos una fracción biocompatible, al menos una fracción no ensuciante, al menos un material biobeneficioso, al menos un agente biológicamente activo o una combinación de los mismos.

**[0167]** El método puede depositar un revestimiento que tiene una gama de grosores sobre un dispositivo implantable. El método deposita sobre al menos una parte del dispositivo implantable un revestimiento que tiene un grosor de 6 micrones.

15 **[0168]** En algunos modos de realización, el método se usa para fabricar un dispositivo implantable que comprende un revestimiento, dicho dispositivo implantable se selecciona entre stents, injertos, injertos de stent, catéteres, cables, electrodos, grapas, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. En un modo de realización específico, el método se usa para fabricar un stent que comprende un revestimiento.

Método para tratar o prevenir trastornos

20 **[0169]** Un dispositivo implantable formado de un material o revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable según se define en la reivindicación 1 puede usarse para tratar, prevenir o diagnosticar diversas afecciones o trastornos. Los ejemplos de dichas afecciones o trastornos incluyen, sin carácter limitativo, afecciones o trastornos vasculares o relacionados como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, foramen oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de injertos artificiales y venosos, anastomosis arteriovenosa, obstrucción de conductos biliares, obstrucción del uréter y obstrucción del tumor.

30 **[0170]** Por consiguiente, algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, se diseñan para un método de tratamiento, prevención y diagnóstico de una afección o trastorno en un paciente, que comprende implantar en el paciente un dispositivo implantable formado de un material o revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable según se define en la reivindicación 1. El dispositivo implantable está formado de un revestimiento que comprende una composición que puede contener de manera opcional al menos una fracción biocompatible, al menos una fracción no ensuciante, al menos un material biobeneficioso, al menos un agente biológicamente activo o una combinación de los mismos.

40 **[0171]** En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de otros modos de realización aquí descritos, el método trata, evita o diagnostica una afección o trastorno seleccionado entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, foramen oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de injertos artificiales y venosos, anastomosis arteriovenosa, obstrucción de conductos biliares, obstrucción del uréter y obstrucción del tumor y combinaciones de los mismos. En un modo de realización más específico, la afección o trastorno es aterosclerosis, trombosis, reestenosis, placa vulnerable o una combinación de los mismos.

45 **[0172]** Una parte del dispositivo implantable o el dispositivo completo empleado en el método puede formarse de un material que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable como se define aquí. El material es un revestimiento dispuesto sobre al menos una parte del dispositivo, donde el revestimiento contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable, según se define en la reivindicación 1. Por ejemplo, el revestimiento puede contener de manera opcional al menos una fracción biocompatible, al menos una fracción no ensuciante, al menos un material biobeneficioso, al menos un agente biológicamente activo o una combinación de los mismos.

50 **[0173]** El copolímero biodegradable en el revestimiento se deriva de al menos dos monómeros polares seleccionados entre GA, DLA, LLA, DLLA y MLA, y al menos un monómero no polar seleccionado entre VL, CL, TMC, DS, HB y HV. En determinados modos de realización, el copolímero es un terpolímero que contiene GA

seleccionado entre P(DLA-GA-VL), P(DLA-GA-CL), P(DLA-GA-TMC), P(DLA-GA-DS), P(DLA-GA-HB), P(DLA-GA-HV), P(LLA-GA-VL), P(LLA-GA-CL), P(LLA-GA-TMC), P(LLA-GA-DS), P(LLA-GA-HB), P(LLA-GA-HV), P(DLLA-GA-VL), P(DLLA-GA-CL), P(DLLA-GA-TMC), P(DLLA-GA-DS), P(DLLA-GA-HB), P(DLLA-GA-HV), P(MLA-GA-VL), P(MLA-GA-CL), P(MLA-GA-TMC), P(MLA-GA-DS), P(MLA-GA-HB), y P(MLA-GA-HV). En un modo de realización más específico, el copolímero biodegradable en el revestimiento es un terpolímero que contiene GA y CL seleccionado entre P(DLA-GA-CL), P(LLA-GA-CL), P(DLLA-GA-CL), y P(MLA-GA-CL).

**[0174]** El copolímero biodegradable derivado de al menos dos monómeros polares y al menos un monómero no polar puede usarse para formar cualquier capa del revestimiento. En un modo de realización, el copolímero forma la capa de depósito de fármaco, o matriz de fármaco, del revestimiento. En otro modo de realización, el copolímero forma la capa superior. En otro modo de realización más, el copolímero forma la capa de acabado. En otro modo de realización más, el copolímero forma la capa de imprimación. En otro modo de realización adicional, el copolímero forma cualquier combinación de las capas de imprimación, depósito de fármaco, superior y de acabado del revestimiento.

**[0175]** En modos de realización adicionales del método, el copolímero biodegradable en el revestimiento dispuesto sobre el dispositivo implantable tiene un grado de cristalinidad de menos del 50%, o menos del 40%, o menos del 30%, o menos del 20%, o menos del 10% o menos del 5%. En determinados modos de realización, el copolímero es amorfo. El copolímero tiene una  $T_g$  de 150 °C a 100 °C o de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 75 °C, o de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 50 °C, o de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 50 °C.

**[0176]** El revestimiento sobre el dispositivo que se usa en el método puede tener un intervalo de grosor y ratio fármaco a polímero según, p.ej., el índice de liberación de fármaco deseado y el índice de degradación del revestimiento. El revestimiento tiene un grosor de 6 micrones. En otros modos de realización, el revestimiento se degrada completamente o sustancialmente de manera completa en aproximadamente 12 meses, o en aproximadamente 9 meses, o en aproximadamente 6 meses, o en aproximadamente 3 meses, o en aproximadamente 2 meses, o en aproximadamente 1 mes.

**[0177]** El dispositivo implantable revestido con la composición de la invención puede proporcionar cualquiera o cualquier combinación de liberación por impulso, en estallido o sostenida de uno o más agentes bioactivos o fármacos. En algunos modos de realización, el dispositivo revestido proporciona al menos liberación sostenida de cada uno de los agentes bioactivos. En determinados modo de realización, el dispositivo revestido proporciona liberación sostenida de cada uno de los agentes bioactivos a lo largo de un periodo de hasta 12 meses, o hasta 9 meses, o hasta 6 meses, o hasta 3 meses, o hasta 2 meses, o hasta 1 mes.

**[0178]** En algunos modos de realización, el revestimiento sobre el dispositivo implantable tiene una ratio de masa de cada uno de los agentes bioactivos al copolímero biodegradable que independientemente oscila entre aproximadamente 1:1 y 1:10, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:5. En modos de realización más específicos, para cada uno de los agentes bioactivos, el revestimiento tiene independientemente una ratio de masa de agente bioactivo a copolímero de aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:5.

**[0179]** En algunos modos de realización del método, el revestimiento sobre el dispositivo comprende uno o más agentes bioactivos seleccionados entre sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antimetabólicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. En determinados modos de realización, el revestimiento comprende al menos un agente bioactivo seleccionado entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, dexametasona, clobetasol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, mímicos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus (FK-506), rapamicina (sirolimus), derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, anticuerpos que capturan células progenitoras, fármacos procicatrizantes, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, y combinaciones de los mismos.

**[0180]** En otros modos de realización, el revestimiento sobre el dispositivo comprende uno o más fármacos hidrofóbicos. En determinados modos de realización, el revestimiento comprende al menos un fármaco hidrofóbico seleccionado entre rapamicina y derivados de los mismos como everolimus, biolimus, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina y zotarolimus. En un modo de realización concreto, el al menos un fármaco hidrofóbico es everolimus.

**[0181]** En determinados modos de realización, el dispositivo implantable empleado en el método se selecciona entre stents, injertos, injertos de stent, catéteres, cables, electrodos, grapas, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. En un modo de realización específico, el dispositivo implantable es un stent.



Ejemplos

[0182] Los ejemplos expuestos a continuación se muestran con el único fin de ilustrar en mayor medida los modos de realización de la presente invención y de ningún modo pretenden limitar la invención. Los siguientes ejemplos proféticos se aportan para ayudar a la comprensión de la invención, pero debe entenderse que la invención no se limita a los materiales o procedimientos concretos de los ejemplos.

Síntesis de copolímeros biodegradables

[0183] El copolímero biodegradable usado en la invención puede prepararse por cualquier método de polimerización conocido en la técnica. Los métodos de polimerización incluyen, sin carácter limitativo, polimerización en solución y polimerización en fase fundida. En la polimerización en solución, todos los componentes reactivos que intervienen en la reacción de polimerización están disueltos completa o parcialmente en un solvente.

[0184] El copolímero usado en la invención puede sintetizarse por los métodos estándares conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, p.ej., mediante polimerización por apertura de anillo (ROP, en inglés) con los monómeros correspondientes del copolímero y usando un iniciador. La ROP puede catalizarse mediante un ácido orgánico o inorgánico (p.ej., un ácido de Lewis), una base orgánica (p.ej., una base de amina terciaria) o inorgánica (p.ej., una base de Lewis), un reactivo organometálico, y/o calor, si fuera necesario y compatible con los reactivos y producto(s) de la reacción. Por ejemplo, los catalizadores de zirconio como acetilacetona de zirconio, los catalizadores de zinc como dietilzinc y L-lactato de zinc, y los catalizadores de estaño como octoato de estaño y triflatos de estaño son especialmente adecuados para la síntesis de poliésteres biodegradables.

[0185] En algunos modos de realización, el iniciador empleado en la síntesis del copolímero tiene al menos un grupo de extremo activo que es un grupo hidroxilo, amino o tiol. Si el iniciador solo tiene un grupo de extremo activo, entonces el polímero crece solo en un extremo. Por otro lado, si el iniciador tiene dos grupos de extremo activos, entonces la reacción de polimerización se produce en ambos extremos del polímero. En un modo de realización, el iniciador es un diol, en el que uno de los grupos de extremo hidroxilo puede estar protegido de manera opcional. En otro modo de realización, el iniciador es una diamina, en la que uno de los grupos de extremo amino puede estar protegido de manera opcional. En otro modo de realización, el iniciador es un ditiol, en el que uno de los grupos de extremo tiol puede estar protegido de manera opcional. En otros modos de realización, el iniciador dihidroxi, dianilino o ditiol es C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> y contiene un grupo alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o una combinación de los mismos. En otros modos de realización, el iniciador es un diol seleccionado entre 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,7-heptanodiol, 1,8-octanodiol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(tetrametilenglicol), y poli(caprolactona) did.

[0186] Por tanto, se revela un método para preparar la composición, comprendiendo llevar a cabo reacciones de polimerización por apertura de anillo (ROP) con un iniciador, al menos dos monómeros polares y al menos un monómero no polar, donde:

el iniciador tiene uno o dos grupos de extremo hidroxilo, amino o tiol;  
 el iniciador puede realizar la reacción de ROP inicial con un monómero polar o un monómero no polar;  
 la reacción de ROP con cada tipo de monómero diferente puede producirse en cualquier orden y cualquier número de veces; y  
 una reacción de ROP concreta puede producirse en presencia de un solo tipo de monómero o en presencia de dos o más tipos diferentes de monómeros.

[0187] Diversos modos de realización de la composición que comprende el copolímero biodegradable pueden prepararse opcionalmente:

combinando o uniendo física o químicamente al menos una fracción biocompatible con o al copolímero;  
 combinando o uniendo física o químicamente al menos una fracción no ensuciante con o al copolímero;  
 combinando o uniendo física o químicamente al menos un material biobeneficioso con o al copolímero;  
 y/o  
 combinando, uniendo física o químicamente o impregnando al menos un agente activo biológicamente con, a o en el copolímero.

[0188] Un ejemplo de la síntesis de un copolímero biodegradable es la síntesis de un terpolímero P(CL-GA-DLLA) por medio de ROP en el **Esquema 1**. En este ejemplo, 1,6-hexanodiol monoprotectado es el iniciador. Inicia la ROP con ε-caprolactona (CL) para formar PCL. El grupo de extremo hidroxilo de PCL inicia entonces ROP con glicólido (GA) para generar P(CL-GA). Del mismo modo, el grupo de extremo hidroxilo de P(CL-GA) inicia a su vez ROP con D,L-láctido (DLLA) para proporcionar P(CL-GA-DLLA).

**[0189]** En el ejemplo ilustrado en el Esquema 1, se entiende que una reacción de ROP particular con un tipo concreto de monómero puede producirse cualquier número de veces. Por tanto, las variables m, n y p pueden ser cualquier entero  $\geq 1$ . Por ejemplo, cada una de estas variables puede ser independientemente de 10 a 5.000, o de 20 a 4.500, o de 30 a 4.000, o de 40 a 3.500, o de 50 a 3.000. El orden de reacciones de ROP representado en el Esquema 1 es simplemente ilustrativo. Las reacciones de ROP que implican los tres tipos diferentes de monómero pueden producirse en cualquier orden. Además, una reacción de ROP concreta puede ser aleatoria llevándose a cabo en presencia de dos o más tipos diferentes de monómeros.

**[0190]** Si una reacción de ROP concreta con un tipo concreto de monómero se produce múltiples veces, puede crearse un bloque o segmento derivado de ese monómero. El bloque o segmento puede ser de una longitud o peso molecular concretos, y puede disponerse de una manera aleatoria o alterna con otro bloque o segmento derivado de otro tipo de monómero. Además, puede derivarse un bloque o segmento de dos o más tipos diferentes de monómeros, donde cada tipo de monómero experimenta una reacción de ROP particular un determinado número de veces. Estas reacciones de ROP también pueden alternar en la formación de bloques o segmentos. Además, un segmento o bloque aleatorio puede crearse llevando a cabo una reacción de ROP en presencia de dos o más tipos diferentes de polímeros cualquier número de veces, opcionalmente llevando a cabo otra reacción de ROP en presencia de dos o más tipos diferentes de polímeros cualquier número de veces, y así sucesivamente.

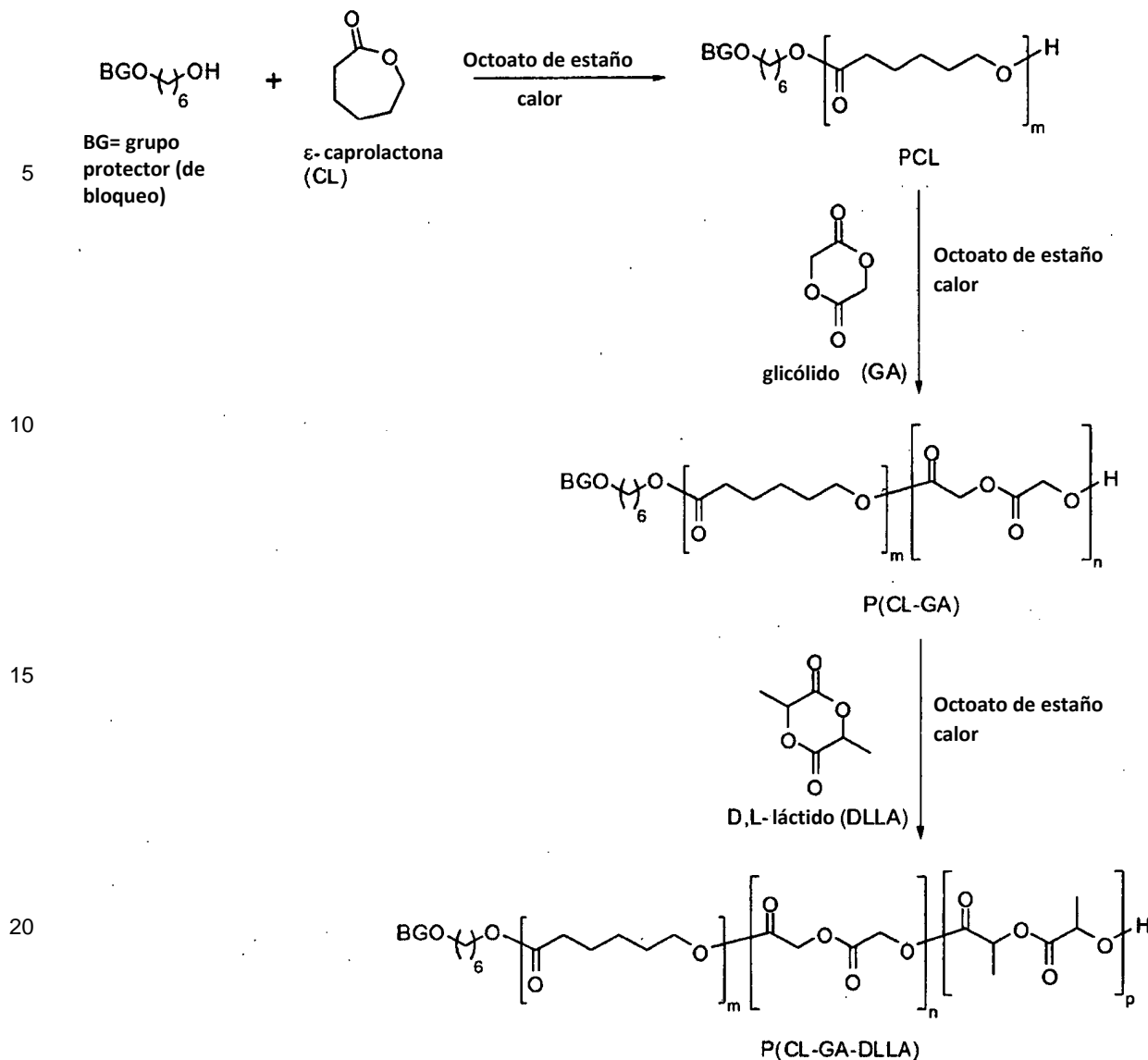
**[0191]** Si se desea, el extremo "izquierdo" protegido del copolímero en el Esquema 1 puede permanecer protegido después de que acaben las reacciones de polimerización y el grupo hidroxilo en el extremo "derecho" puede funcionalizarse de cualquier manera que se desee. Alternativamente, la desprotección del extremo izquierdo del copolímero permite que este extremo sea funcionalizado de cualquier manera deseada, con la preprotección apropiada del grupo de extremo derecho, si se desea. El uso de grupos de protección (o bloqueo) en la síntesis orgánica es conocido en la técnica.

**[0192]** Por ejemplo, ambos grupos de extremo hidroxilo pueden conjugarse a un grupo dihidroxiarilo para mejorar la adhesión del copolímero a una superficie metálica. El grupo dihidroxiarilo puede contener, p.ej., una fracción de orto-dihidroxifenilo como 1,2-dihidroxifenilo y 3,4-dihidroxifenilo. Los compuestos que contienen 3,4-dihidroxifenilo incluyen, p.ej., dopamina y ácido 3,4-dihidroxi-hidrocinámico. La dopamina podría conjugarse a los grupos de extremo hidroxilo del copolímero, p.ej., mediante acoplamiento con 1,1'-carbonildiimidazol. El ácido 3,4-dihidroxi-hidrocinámico podría conjugarse a los grupos de extremo hidroxilo, p.ej., mediante conversión del ácido cinámico a N-succidimil éster o mediante el uso de dicitlohexilcarbodiimida (DCC) y 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS). De manera alternativa, la conjugación del ácido cinámico podría efectuarse a través de una reacción de Mitsunobu usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). La conjugación de un grupo dihidroxiarilo a un grupo de extremo activo (p.ej., un grupo hidroxilo, amino o tiol) podría efectuarse también usando otros reactivos y métodos como se conoce en la técnica.

**[0193]** Como ejemplo adicional, bien el grupo de extremo hidroxilo derecho o bien el izquierdo, o ambos grupos de extremo, pueden unirse independientemente a una fracción biocompatible, una fracción no ensuciante, un material biobeneficioso y/o un agente bioactivo. Los monómeros diferentes de aquellos mostrados en el Esquema 1 y que portan un grupo lateral protegido también pueden usarse en la síntesis del copolímero. Tras la terminación de las reacciones de polimerización, los grupos laterales pueden desprotegerse y funcionalizarse según se desee, p.ej., uniéndolos a una fracción biocompatible, una fracción no ensuciante, un material biobeneficioso y/o un agente bioactivo.

**[0194]** Como ejemplo adicional, bien el grupo de extremo hidroxilo derecho o bien el izquierdo, o ambos grupos de extremo, pueden sufrir una ROP con CL, GA, DLLA o un monómero polar o no polar diferente para desarrollar en mayor medida los extremos derecho y/o izquierdo del copolímero. Por ejemplo, la protección del extremo derecho del copolímero en el Esquema 1 y desprotección del extremo izquierdo permite que el extremo izquierdo se elabore en reacciones de polimerización adicionales. Las reacciones de polimerización que se producen en el extremo izquierdo pueden implicar cualquier tipo de monómeros, pueden suceder cualquier número de veces, y pueden producirse de cualquier forma y con cualquier orden, según se desee.

**[0195]** Un iniciador (p.ej., el iniciador 1,6-hexanodiol en el Esquema 1) puede iniciar también la ROP como un diol, ditiol o diamina no protegidos. En tal caso, tanto el extremo derecho como el izquierdo del polímero se elaborarían del mismo modo en las reacciones de polimerización.



Esquema 1. Síntesis de terpolímero P(CL-GA-DLLA) a través de polimerización por apertura de anillo

Ejemplo 1. Liberación controlada de everolimus a partir de P(DLLA-GA-CL) 60/15/25

[0196] Se formó una capa de imprimación sobre un stent a partir de una solución de imprimación que contenía 2% en peso de P(DLLA-GA-CL) 60/15/25 (60 % molar de DLLA, 15% molar de GA y 25% molar de CL) en 90/10 acetona/metil isobutil cetona (MIBK, en inglés).

[0197] Se preparó una solución que contiene aproximadamente 2% en peso de P(DLLA-GA-CL) 60/15/25 y everolimus, a una de diversas ratios fármaco a polímero (F:P), en 90/10 acetona/MIBK. El stent se montó sobre un mandril y se revistió mediante pulverización a un índice de deposición de, p.ej., aproximadamente 10-20 microgramos/pasada. El stent se secó a continuación en un horno a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 30 minutos para evaporar el solvente. La dosis de everolimus fue aproximadamente de 100 microgramos/cm<sup>2</sup>.

[0198] La liberación de fármaco desde el stent revestido se analizó mediante el método de "inmersión". El stent

se sumergió en 10 mL de azida sódica 0,1% en suero porcino mantenido a  $37 \pm 0,5$  °C a un índice de inmersión de 40. La formulación de fármaco se administró en el medio de liberación mediante un proceso de difusión, disolución y/o erosión. Se retiraron muestras de stent a intervalos de 1 y 3 días. En cada momento, el stent se limpió suavemente con tejidos blandos y se colocó en 5 mL de acetonitrilo que contenía 0,02% BHT (butilhidroxitolueno, específicamente 2,6-bis-(t-butil)-4-metilfenol). El stent fue sonicado durante 30 minutos para extraer el fármaco. Las muestras (2 mL) se centrifugaron a 13.000 rpm durante 5 minutos para la separación de cualquier partícula y se analizaron mediante el método de HPLC optimizado. La cantidad de fármaco que permanece en el stent tras la inmersión se determinó y el porcentaje de liberación de fármaco en el medio de liberación se calculó usando los valores de contenido de fármaco/ensayo.

**[0199]** La **Tabla 1** muestra la liberación de everolimus desde stents revestidos con P(DLLA-GA-CL) 60/15/25 en diversas condiciones. La dosis de everolimus en todos estos ejemplos fue aproximadamente de 100 microgramos/cm<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Liberación de everolimus a partir de P(DLLA-GA-CL) 60/15/25

Ratio F:P	% liberación de fármaco, día 1 (n = 3)	% liberación de fármaco, día 3 (n = 3)
1:3	66,7 ± 3,2	94,5 ± 0,7
1:5	56,5 ± 2,2	86,6 ± 0,5
1:3 con capa superior	41,6 ± 2,6	77,4 ± 2,9

**[0200]** Los resultados en la Tabla I demuestran que los stents revestidos con terpolímeros de P(DLLA-GA-CL) 60/15/25 proporcionan una liberación controlada de everolimus y que el índice de liberación de fármaco puede controlarse mediante el ajuste de diversos factores como, p.ej., la ratio F:P y si también se aplica capa superior o no.

**Ejemplo 2. Liberación controlada de everolimus a partir de terpolímeros de P(LLA-GA-CL)**

**[0201]** Se usaron procedimientos similares a aquellos incluidos arriba para estudiar la liberación de everolimus desde stents cargados de fármaco revestidos con terpolímeros de P(LLA-GA-CL) que contienen diversos porcentajes molares de LLA, GA y CL. La **Figura 1** muestra la liberación de everolimus desde stents revestidos con terpolímeros de P(LLA-GA-CL), donde la ratio F:P era 1:3 y la dosis de everolimus era aproximadamente de 100 microgramos/cm<sup>2</sup>. La **Tabla 2** enumera algunos de los resultados mostrados en la Figura 1.

**Tabla 2.** Liberación de everolimus a partir de terpolímeros de P(LLA-GA-CL), F:P = 1.3

% molar de LLA/GA/CL	% liberación de fármaco, día 1 (n = 3)	% liberación de fármaco, día 3 (n = 3)
40/30/30	88 ± 4,2	97,4 ± 1,5
50/25/25	58,6 ± 3	82,3 ± 2,3
60/15/25	47,4 ± 1,3	67,4 ± 4,5

**[0202]** Como se puede ver en la Figura 1 y la Tabla 2, los stents revestidos con terpolímeros de P(LLA-GA-CL) proporcionan una liberación controlada de everolimus, y el índice de liberación de fármaco puede controlarse mediante el ajuste de diversos factores como el % molar de contenido de componentes monoméricos de LLA, GA y CL. Además, los resultados con P(DLLA-GA-CL) 60/15/25 y P(LLA-GA-CL) 60/15/25, ambos a ratio F:P de 1:3, muestran que el índice de liberación de un fármaco hidrofóbico como everolimus puede controlarse también mediante la selección de componentes de monómero relativamente polar, en este caso, DLLA en comparación con LLA.

**[0203]** Aunque se han descrito y mostrado modos de realización concretos de la presente invención, será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que pueden realizarse cambios y modificaciones a los mismos sin salir de esta invención en sus aspectos más amplios. Por tanto, las reivindicaciones adjuntas deben abarcar dentro de su alcance dichos cambios y modificaciones como dentro del alcance de la presente invención.

**[0204]** Se entiende que si una sustancia puede tener más de una estereoquímica y/o regioquímica en uno o más estereocentros y/o regiocentros y la estereoquímica y/o regioquímica de la sustancia en uno o más estereocentros y/o regiocentros no se indica, el alcance de la presente invención abarca todos los estereoisómeros posibles (p.ej., enantiómeros, diastereómeros, etc.) y/o regioisómeros de esta sustancia.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable que comprende un revestimiento que comprende una composición, donde el revestimiento tiene un grosor de  $\leq 6$  micrones y se degrada completamente, lo que significa la pérdida de al menos el 95% de su masa, o se degrada sustancialmente de manera completa, lo que significa la pérdida de al menos un 75% de su masa, en 12 meses cuando se expone a condiciones fisiológicas, donde la composición comprende un copolímero en bloque biodegradable, donde el copolímero:

se deriva de al menos dos monómeros polares seleccionados entre glicólido (GA), D-láctido (DLA), L-láctido (LLA), D,L-láctido (DLLA) y meso-láctido (MLA) y al menos un monómero no polar seleccionado entre valerolactona (VL), caprolactona (CL), carbonato de trimetileno (TMC), dioxanona (DS), hidroxibutirato (HB), e hidroxivalerato (HV);

tiene una  $T_g$  de  $-150$  °C a  $100$ °C;

tiene un peso molecular medio en número polimérico ( $M_n$ ) de 10 kDa a 500 kDa; y

se degrada completamente, lo que significa la pérdida de al menos el 95% de su masa, o se degrada sustancialmente de manera completa, lo que significa la pérdida de al menos el 75% de su masa, en 12 meses;

y donde:

cada tipo de monómero tiene de manera independiente de 10 a 5.000 unidades en el copolímero; y el % molar de cada tipo de monómero es independientemente de 5% a 90%.

2. El dispositivo implantable que comprende un revestimiento de la reivindicación 1, donde el copolímero biodegradable se selecciona entre P(DLA-GA-VL), P(DLA-GA-CL), P(DLA-GA-TMC), P(DLA-GA-DS), P(DLA-GA-HB), P(DLA-GA-HV), P(LLA-GA-VL), P(LLA-GA-CL), P(LLA-GA-TMC), P(LLA-GA-DS), P(LLA-GA-HB), P(LLA-GA-HV), P(DLLA-GA-VL), P(DLLA-GA-CL), P(DLLA-GA-TMC), P(DLLA-GA-DS), P(DLLA-GA-HB), P(DLLA-GA-HV), P(MLA-GA-VL), P(MLA-GA-CL), P(MLA-GA-TMC), P(MLA-GA-DS), P(MLA-GA-HB) y P(MLA-GA-HV).

3. El dispositivo implantable que comprende un revestimiento de la reivindicación 1, que:

comprende además al menos un agente biológicamente activo seleccionado entre sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antimitóticas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes; y tiene una o una combinación de un perfil de liberación por impulso, en estallido y liberación sostenida para cada uno del al menos un agente activo biológicamente.

4. El dispositivo implantable que comprende un revestimiento de la reivindicación 3, donde el al menos un agente biológicamente activo se selecciona entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, dexametasona, clobetasol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus (FK-506), rapamicina (sirolimus), 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, anticuerpos que capturan células progenitoras, y combinaciones de los mismos.

5. El dispositivo implantable que comprende un revestimiento de la reivindicación 3, donde la ratio de masa agente bioactivo a copolímero para cada uno de los al menos un agente bioactivo es independientemente de 1:1 a 1:10.

6. El dispositivo implantable que comprende un revestimiento de la reivindicación 3, donde el al menos un agente biológicamente activo tiene una liberación sostenida a lo largo de un periodo de hasta 12 meses, donde la liberación sostenida se determina según el método en la descripción.

7. El dispositivo implantable que comprende un revestimiento de la reivindicación 6, donde el al menos un agente biológicamente activo tiene una liberación sostenida a lo largo de un periodo de hasta 3 meses, donde la liberación sostenida se determina según el método en la descripción.

8. El dispositivo de la reivindicación 1, que se selecciona entre stents, injertos, injertos de stent, catéteres, cables, electrodos, grapas, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas y partículas.

9. Un dispositivo implantable formado de un material que comprende el revestimiento según se define en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno en un paciente

seleccionado entre el grupo compuesto por aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, foramen oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de injertos artificiales y venosos, anastomosis arteriovenosa, obstrucción de conductos biliares y obstrucción del tumor.

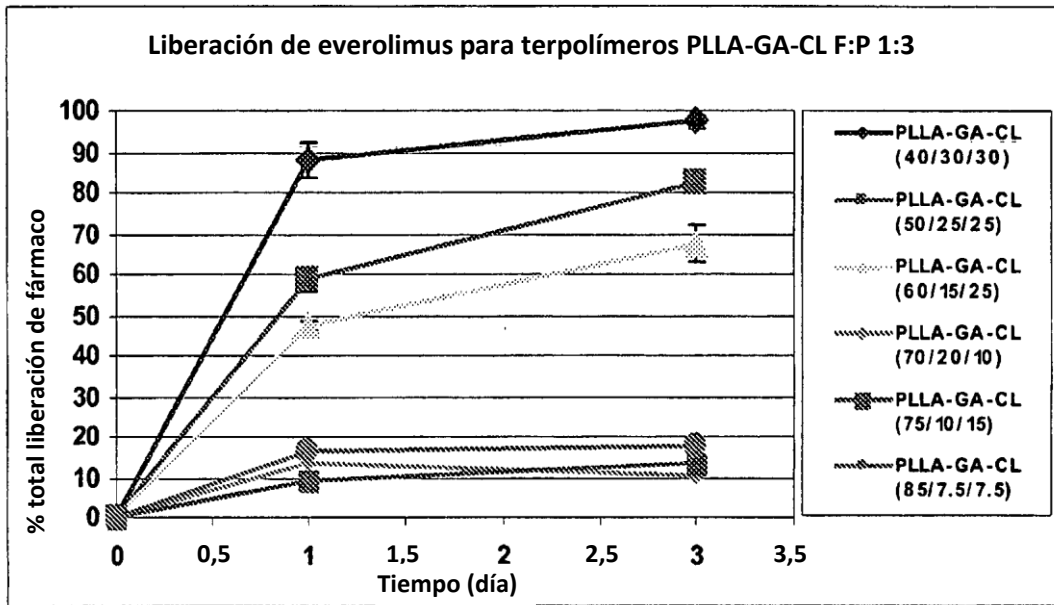


Figura 1