

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 566**

51 Int. Cl.:

C09D 167/04 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2008** **E 08845192 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014** **EP 2212391**

54 Título: **Mezclas de polímeros para una matriz de stent que suministra fármaco con una estabilidad térmica mejorada**

30 Prioridad:

31.10.2007 US 982168

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

15.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIM, FLORENCIA;
MASLANKA, BOZENA ZOFIA;
TANG, YIWEN y
TROLLSAS, MIKAEL O.**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 507 566 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

Mezclas de polímeros para una matriz de stent que suministra fármaco con una estabilidad térmica mejorada

ANTECEDENTES

Campo de la invención

- 5 **[0001]** Esta invención hace referencia generalmente a una composición de mezcla polimérica utilizada para revestir un dispositivo médico que exhibe una estabilidad térmica mejorada. La invención también abarca dispositivos médicos implantables revestidos con el revestimiento anteriormente mencionado.

Descripción del estado de la técnica

- 10 **[0002]** La intervención coronaria percutánea (PCI) es un procedimiento para tratar las enfermedades de corazón. Un ensamblaje de catéter con una parte de balón se introduce vía percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente mediante la arteria branquial o femoral. El ensamblaje de catéter avanza a través de la vasculatura coronaria hasta que la parte de balón se sitúa a través de una lesión oclusiva, que está limitando el flujo de sangre a los músculos coronarios. Una vez en posición, atravesando la lesión, el balón se infla hasta un tamaño predeterminado para comprimir de manera radial la placa aterosclerótica de la lesión para remodelar la pared del
- 15 lumen. El balón se desinfla entonces hasta un perfil más pequeño para permitir retirar el catéter de la vasculatura del paciente.

- [0003]** Los problemas asociados al procedimiento anterior incluyen la formación de colgajos de íntima o desgarro de las capas de la arteria que pueden colapsar y ocluir el conducto de sangre después de desinflar el balón. Además, la trombosis y la reestenosis de la arteria pueden desarrollarse tras varios meses después del
- 20 procedimiento, lo que puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una operación de bypass coronario. Para reducir la oclusión parcial o total de la arteria por el colapso de la pared arterial y para reducir la probabilidad de trombosis o de reestenosis, se implanta un stent en la arteria para mantener la arteria abierta.

- [0004]** Los stents de administración de fármaco han reducido la incidencia de reestenosis intra-stent (ISR) tras un PCI (véase, p.ej., Serruys, P.W., et al., J. Am. Coll. Cardiol. 39:393-399 (2002)) que ha sido una preocupación
- 25 para la cardiología de intervención desde el comienzo. Sin embargo, dado el gran volumen de intervenciones coronarias y su uso creciente, el ISR todavía supone un problema significativo para la comunidad médica. Adicionalmente, el uso de matrices de fármaco que eluyen polímero y fármacos ha incrementado la preocupación de seguridad por los stents que eluyen fármacos. El mecanismo patofisiológico del ISR incluye interacciones entre los elementos celulares y acelulares de la pared del vaso sanguíneo y la sangre. El daño provocado al
- 30 endotelio durante un PCI constituye un factor mayor para el desarrollo del ISR y está considerado un problema de seguridad igualmente importante debido a una curación tardía tras el PCI (véase, p.ej., Kipshidze, N., et al., J. Am. Coll. Cardiol. 44:733-739 (2004)).

[0005] US 2005/0233 062 A1 publica un método para facturar un dispositivo médico implantable incluyendo un revestimiento que comprende mezclas de polímeros biodegradables.

- 35 **[0006]** Los modos de realización de la presente invención abordan estos problemas así como otros que son apreciables por alguien con un conocimiento estándar en la técnica.

SUMARIO DE LA INVENCION

- [0007]** La presente invención hace referencia a un revestimiento que comprende una composición de mezcla de polímero, la composición de mezcla de polímero comprende: un polímero semi-cristalino con un media en peso
- 40 de peso molecular de 75.000 a 300.000; un polímero amorfo o sustancialmente amorfo seleccionado del grupo que consiste en ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA), polietilenglicol-bloque-poli(ácido D,L-láctico) (PEG-PLA), polietilenglicol-bloque-poli(ácido D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PEG-PLGA), poli (láctido-glicolido-caprolactona)terpolímeros y combinaciones de los mismos; donde el polímero semi-cristalino está entre 2 % y 75
- 45 % en peso de la suma del polímero semi-cristalino y el amorfo, o sustancialmente amorfo; donde la temperatura de transición vítrea efectiva del revestimiento es – 60°C o mayor; la transición de fusión de una región de polímero cristalino, o al menos una transición de fusión de una región de polímero cristalino si existe más de una transición de fusión de polímero, es 70°C o mayor; el revestimiento comprende de 0,5 % a 50 % en peso de cristalinidad de polímero; y la temperatura de transición vítrea efectiva es la temperatura de transición vítrea medida antes de la exposición a la esterilización de óxido etileno y, si se observan más de una temperatura de
- 50 transición vítrea para la mezcla, entonces la temperatura de transición vítrea efectiva es la más baja de las dos o los valores más claramente observables de temperatura de transición vítrea.

[0008] También se relaciona con un dispositivo médico implantable comprendiendo un revestimiento, el revestimiento comprendiendo: una composición de mezcla de polímero, la composición de mezcla de polímero comprendiendo: un polímero semi-cristalino con un media en peso de peso molecular de 75.000 a 300.000; un polímero amorfo, o sustancialmente amorfo con un media en peso de peso molecular de 75.000 a 300.000; donde el polímero semi-cristalino está entre 2 % y 75 % en peso de la suma del polímero semi-cristalino y del amorfo, o sustancialmente amorfo; el polímero semicristalino se selecciona del grupo que consiste en ácido poli(D-láctico) (PDLA), ácido poli (L-láctico) (PLLA), ácido poli(L-láctico ácido-co-glicólico) (PLLGA), poli (L-láctico ácido-co-glicólido-co-caprolactona) (PLLA-GA-CL) y combinaciones de los mismos y el polímero amorfo o sustancialmente amorfo se selecciona del grupo que consiste en poli(D,L,-láctido-glicólido), poli(láctido-glicólido-caprolactona)terpolímeros y combinaciones de los mismos, donde la transición vítrea efectiva del revestimiento es -60°C o mayor; el revestimiento comprende 0,5 % a 50 % en peso de cristalinidad de polímero; el revestimiento tiene un contenido de agua del 10 % o menos tras la esterilización y la temperatura de transición vítrea efectiva es la temperatura de transición vítrea medida antes de la exposición a la esterilización del óxido de etileno y, si más de una temperatura de transición vítrea se observa para la mezcla, entonces la temperatura de transición vítrea efectiva es la menor de las dos o los valores más claramente observables de temperatura de transición vítrea.

[0009] En algunos modos de realización, el revestimiento arriba mencionado tiene una transición vítrea efectiva del revestimiento de aproximadamente -60°C o mayor (también puede tener otra transición vítrea) incluye aproximadamente desde un 0,5 % hasta aproximadamente un 50 % en peso de cristalinidad de polímero y una temperatura de fusión de las regiones cristalinas de polímero de aproximadamente 70°C o mayor.

[0010] En otros modos de realización, el revestimiento anteriormente mencionado tiene una transición vítrea efectiva del revestimiento de aproximadamente -60°C o mayor (también puede tener otra transición vítrea), el revestimiento tiene desde aproximadamente un 0,5 % hasta aproximadamente un 50 % en peso de cristalinidad de polímero y el revestimiento tiene un contenido de agua de aproximadamente 10 % o menos después de someterse a la esterilización y el polímero semi-cristalino se selecciona del grupo que consiste en PDLA, PLLA, PLLGA, PLLA-GA-CL, y combinaciones de los mismos, y el polímero amorfo o sustancialmente amorfo (D,L,-láctido-glicólido), un copolímero que comprende las estructuras que se originan de los monómeros D,L-láctido, glicólido y caprolactona (referidos como poli(láctido-glicólido-caprolactona) terpolímeros), amorfo poli (L,Láctido-glicólido-caprolactona)terpolímeros, y combinaciones de los mismos. En otros modos de realización adicionales, el revestimiento anteriormente mencionado tiene una transición vítrea del revestimiento de aproximadamente -60°C o mayor, el revestimiento tiene aproximadamente desde 0,5 % hasta aproximadamente 50 % en peso de cristalinidad de polímero y el revestimiento es biodegradable y el tiempo en el que el revestimiento se ha degradado sustancial o completamente es entre 1 mes y 12 meses después y además, el polímero semi-cristalino seleccionado del grupo que consiste en PDLA, PLLA, PLLGA, PLLA-GA-CL, y combinaciones de los mismos, y el polímero amorfo o sustancialmente amorfo se selecciona del grupo que consiste en poli(D,L-láctido-glicólido), un copolímero comprendiendo las estructuras que se originan de los monómeros D,L-láctido, glicólido y caprolactona y poli (L-Láctido-glicólido-caprolactona) amorfo y combinaciones de los mismos.

[0011] Otros modos de realización adicionales de la presente invención incluyen un revestimiento que incluye una composición de mezcla de polímero, la composición de mezcla de polímero, que incluye un polímero semi-cristalino con un media en peso de peso molecular de aproximadamente 75.000 a 300.000 y un polímero amorfo o sustancialmente amorfo, con un media en peso de peso molecular de aproximadamente 75.000 hasta aproximadamente 300.000, donde el polímero semi-cristalino está entre un 2 % y aproximadamente un 75 % en peso de la suma del polímero semi-cristalino y el amorfo o sustancialmente amorfo, el polímero semi-cristalino se selecciona del grupo que consiste en PDLA, PLLA, PLLGA, PLLA-GA-CL, y combinaciones de los mismos, y el polímero amorfo o sustancialmente amorfo, se selecciona del grupo que consiste en poli(D,L-láctido-glicólido)terpolímeros, poli(láctido-glicólido-caprolactona)terpolímeros amorfos y combinaciones de los mismos. El revestimiento anteriormente mencionado además tiene las propiedades que el revestimiento incluye aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 50 % en peso de cristalinidad de polímero, el revestimiento es biodegradable y el tiempo en el que el revestimiento se ha degradado sustancial o completamente es aproximadamente de 1 mes a 18 meses después, y el revestimiento tiene un módulo de almacenamiento de cizalladura dinámica que es mayor al módulo de pérdida de cizalladura dinámica, donde ambos están medidos a la temperatura de y bajo condiciones de esterilización por óxido de etileno y medidos en el intervalo viscoelástico lineal a 1 radián/segundo y el módulo de pérdida de cizalladura dinámica es de aproximadamente 2×10^4 Pa o menos.

[0012] Varios modos de realización de la presente invención también incluyen un dispositivo médico implantable revestido con cualquiera o más de los revestimientos arriba mencionados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013]

La FIG. 1 ilustra un modo de realización ejemplar de un stent.

Las FIGs. 2A – 2D ilustran imágenes de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de un stent con un revestimiento hecho con poli(D,L-láctido-glicólido) 75/25 después de una prueba de uso simulada y que se esterilizó con óxido de etileno.

La FIG.3 es un modo de realización ejemplar de una construcción de revestimiento de la presente invención.

Las FIGs 4A – 4D ilustran imágenes de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de un stent con un revestimiento que es un modo de realización ejemplar de un revestimiento de la presente invención.

Las FIGs 5A – 5C ilustran imágenes de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de un stent con un revestimiento que es un modo de realización ejemplar de un revestimiento de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0014] La presente invención proporciona un revestimiento que incluye una composición de mezcla de polímero y el dispositivo médico comprendiendo el revestimiento anteriormente mencionado. La composición de mezcla de polímero comprende uno o más polímeros semi-cristalinos y uno o más polímeros amorfos, o sustancialmente amorfos. El revestimiento utilizando la mezcla muestra una estabilidad térmica mejorada y/o una estabilidad cuando se expone a temperaturas elevadas y al óxido de etileno y tiene una T_g efectiva que es aproximadamente -60°C o mayor (pese a que también puede tener otras transiciones vítreas) y un % en peso de cristalinidad de polímero de aproximadamente 0,5 % o más.

[0015] La composición de mezcla de polímero incluye uno o más polímeros y uno o más polímeros amorfos, que se describen abajo. En algunos modos de realización, la mezcla de polímero mejora la estabilidad térmica del revestimiento debido a la alta temperatura, y/o a la alta temperatura en combinación con la difusión de óxido de etileno y/o agua en el revestimiento polimérico, no afecta significativamente la estabilidad mecánica de la mezcla de polímero. Por lo tanto, el efecto de temperatura y la exposición a los plastificantes como el óxido de etileno y/o agua sobre la integridad mecánica de los revestimientos es menor utilizando este revestimiento de polímero. En algunos modos de realización, el impacto de la esterilización por óxido de etileno, es decir el impacto del óxido de etileno absorbido y/o agua, así como la elevada temperatura, afectan las propiedades mecánicas, pero las propiedades mecánicas, como el módulo extensivo o de compresión, la deformación por fluencia y los módulos de pérdida de cizalladura dinámica, no disminuye por debajo de un nivel que mantiene la integridad mecánica de revestimiento. Además, se espera que la adición de la cristalinidad en el polímero semi-cristalino aumente la dureza del polímero.

[0016] El agua y/o óxido de etileno puede plastificar el polímero, reduciendo así la T_g de un polímero. En algunos modos de realización, el revestimiento que incluye la composición de mezcla de polímero, o la mezcla de polímero por sí misma, tiene una T_g efectiva de aproximadamente -60°C o mayor. En otros modos de realización, el revestimiento que incluye la composición de mezcla de polímero, o la mezcla de polímero por sí misma, tiene una T_g es aproximadamente -60°C o mayor. En otros modos de realización, el revestimiento que incluye la composición de mezcla de polímero, o la composición de mezcla de polímero por sí misma, puede elegirse para asegurar que el efecto de absorción de agua y/o el efecto de absorción de óxido de etileno en propiedades mecánicas están limitados. Esto asegura que la T_g efectiva, que está reducida bajo las condiciones de esterilización, tiene menos influencia en la integridad mecánica del revestimiento de polímero.

[0017] En algunos modos de realización, el % en peso de cristalinidad de polímero en el revestimiento puede ser de aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 50 %. En otros modos de realización adicionales, el % en peso de la cristalinidad de polímero puede expresarse como un % en peso del polímero total en el revestimiento, en lugar del % en peso del revestimiento. Así, en algunos modos de realización, aproximadamente de un 0,1 % a un 50 % en peso del polímero en el revestimiento pueden ser dominios de polímero cristalino.

[0018] El revestimiento aquí descrito puede ser degradable o durable. En algunos modos de realización, el revestimiento puede degradarse en (o en otras palabras, el periodo de tiempo en el que el revestimiento se ha degradado o sustancialmente degradado) aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses o 24 meses tras la implantación de un dispositivo médico incluyendo el revestimiento. En algunos modos de realización, el revestimiento puede degradarse completamente o absorberse en 24 meses tras la implantación de un dispositivo médico incluyendo el revestimiento. En algunos modos de realización al utilizar

un polímero bioabsorbible u otro material bioabsorbible, trazos muy insignificantes o residuos pueden quedarse detrás.

[0019] El revestimiento aquí descrito puede formarse sobre un dispositivo implantable como un stent, que puede implantarse en un paciente para tratar, prevenir, mitigar o reducir una enfermedad médica vascular, o para proporcionar un efecto pro-curativo. En algunos modos de realización, el revestimiento puede incluir uno o más agentes bioactivos, p.ej., fármaco(s).

Definiciones

[0020] Siempre que sea aplicable, deberían aplicarse las definiciones de algunos términos utilizados a lo largo de la descripción de la presente invención según se proporciona abajo. A no ser que se defina de otra manera, todos los términos científicos y técnicos aquí utilizados tienen el mismo significado que el que entendería comúnmente alguien con un conocimiento común de la técnica para el que la invención se dirige.

[0021] Un "polímero" se define ampliamente como "una molécula hecha mediante la repetición de alguna unidad más simple, el mero o el monómero" (Ferdinand Rodriguez, *Principles of Polymers Systems*, Taylor y Francis, Bristol PA 1996). "Polímero" o "polimérico" hace referencia a compuestos que son el producto de una reacción de polimerización. El término polímero o polimérico son inclusivos de homopolímeros (es decir, polímero obtenidos mediante la polimerización de un tipo de polímeros), copolímeros (es decir, polímero obtenidos mediante la polimerización de dos o más tipos diferentes de monómeros), terpolímeros (polímeros obtenidos mediante la polimerización de tres tipos diferentes de monómeros), etc., incluyendo polímeros aleatorios, alternantes, de bloque, de injerto, dendrítico y cualquier otra variación de los mismos, incluyendo polímeros transversales y redes de interpenetración.

[0022] En algunos modos de realización, el término "dominio" puede referirse a "fase". Por lo tanto, el término "dominio cristalino" puede llamarse "fase cristalina". De manera similar, el término "dominio amorfo" puede llamarse "fase amorfa".

[0023] La "temperatura de transición vítrea", T_g , es la temperatura a la que los dominios amorfos de un polímero cambian de un estado frágil vítreo a un estado sólido deformable (o gomoso) a una presión atmosférica. En otras palabras, la T_g corresponde con la temperatura donde ocurre la aparición del movimiento segmentario en las cadenas del polímero. La T_g medida de un polímero dado puede depender de la tasa de calentamiento y puede estar influenciada por el historial térmico y potencialmente el historial de presión, del polímero, así como potencialmente la presión a la que se realiza la medición. La T_g también está afectada por otros compuestos mezclados con el polímero, tanto si es un relleno, solvente, excipiente, fármaco, plastificador o compuestos difusos en el polímero durante el procesamiento, como agua y/u óxido de etileno durante la esterilización.

[0024] Según se utiliza aquí, " T_g efectiva" para un revestimiento incluyendo una de las composiciones de mezcla de polímero de la presente invención, o la mezcla de polímero por sí misma, se referirá a la T_g medida antes de la exposición a la esterilización por óxido de etileno, a no ser que se especifique lo contrario. Si se observa más de una T_g para la mezcla, entonces la " T_g efectiva" hace referencia a la más baja de las dos o a los valores de T_g más claramente observables.

[0025] La "temperatura de fusión", T_m , de un polímero es la temperatura más alta a la que una red cristalina en el polímero es estable.

[0026] El término "cristalinidad de polímero", según se utiliza aquí, se referirá al % de cristalinidad en una composición dada que se debe a los componentes de polímero, al contrario que otros materiales (p.ej., fármaco).

[0027] Los términos "biológicamente degradable" (o "biodegradable", "biológicamente erosionable" (o "bioerosionable"), "biológicamente absorbible" (o "bioabsorbible") y "biológicamente reabsorbible" (o "biorreabsorbible"), así como degradado, erosionado, absorbido y disuelto en referencia a los polímeros, revestimientos u otros materiales aquí mencionados, se utilizan de manera indistinta y se refieren a polímeros, revestimientos y materiales que son capaces de estar de manera completa o sustancialmente completa degradados, disueltos y/o erosionados a lo largo del tiempo cuando se expone a condiciones fisiológicas y puede reabsorberse, absorberse y/o eliminarse gradualmente por el cuerpo, o que puede degradarse en fragmentos que pasan a través de la membrana del riñón de un animal (p.ej., un humano), p.ej., fragmentos con un peso molecular de aproximadamente 40.000 Daltons (40 kDa) o menos. El proceso de reducción y la absorción eventual y eliminación del polímero, revestimiento u otro material puede estar provocado por, p.ej., hidrólisis, procesos metabólicos, oxidación, procesos enzimáticos, erosión de volumen o superficie y similares. Por el contrario, un polímero "bioestable", revestimiento o material, hace referencia a un polímero, revestimiento o material que no es biodegradable.

[0028] Según se utiliza aquí, un “dispositivo implantable” puede ser cualquier sustrato adecuado que puede implantarse en un humano o un animal no humano. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, sin carácter limitativo, stents auto-expandibles, stents de balón expandible, stents coronarios, stents periféricos, injertos-stents, catéteres, otros dispositivos tubulares expandibles para varios lúmenes u orificios corporales, injertos, injertos vasculares, injertos arterio-venosos, injertos de by-pass, marcadores y defibrilladores, guías y electrodos para los anteriores, válvulas de corazón artificial, clips anastomóticos, dispositivos de cierre arterial, dispositivos de cierre de agujero oval patente, derivaciones de líquido cefalorraquídeo y partículas (p.ej., partículas de elución de fármaco, micropartículas y nanopartículas).

[0029] “Fármaco” o “agente activo” o “agente bioactivo” o “agente terapéutico”, que se utilizarán de manera indistinta, hace referencia a cualquier sustancia que, cuando se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva a un individuo (cualquier animal, incluyendo un humano) que sufre una enfermedad o afección, o que busca tratamiento médico: (1) cura la enfermedad o afección; (2) ralentiza el progreso de la enfermedad o afección; (3) provoca que la enfermedad o afección retroceda; (4) alivia uno o más síntomas de la enfermedad o afección; o (5) proporciona algún efecto beneficioso en la salud y el bienestar del individuo. Un fármaco también incluye cualquier sustancia que cuando se administra a un individuo, conocido por o sospechoso de ser particularmente susceptible a una enfermedad, en una cantidad efectiva de manera profiláctica, tiene un efecto beneficioso profiláctico sobre la salud y el bienestar del paciente, que incluye, sin carácter limitativo: (1) evitar o retrasar el comienzo de la enfermedad o afección en primer lugar; (2) mantener una enfermedad o afección en un nivel retrocedido una vez que dicho nivel se ha conseguido mediante una cantidad terapéuticamente efectiva de una sustancia, que puede ser la misma o diferente a la sustancia utilizada en una cantidad profilácticamente efectiva; o (3) evitando o retrasando la repetición de la enfermedad o afección tras haber concluido un ciclo de tratamiento con una cantidad terapéuticamente efectiva de una sustancia, que puede ser la misma o diferente a la sustancia utilizada en una cantidad efectiva profilácticamente; o (3) evitando o retrasando la reaparición de la enfermedad o afección tras un ciclo de tratamiento con una cantidad terapéuticamente efectiva de una sustancia que puede ser la misma o diferente a la sustancia utilizada en una cantidad efectiva de manera profiláctica. El término fármaco, según se utiliza aquí en esta especificación incluyendo las reivindicaciones adjuntas, también abarca agentes útiles como agentes de diagnóstico. El término “fármaco” también abarca de manera farmacéutica aceptable, derivados activos farmacológicamente de aquellos fármacos específicamente mencionados aquí, incluyendo, sin carácter limitativo, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, análogos y similares. Según se utiliza aquí, el término “profármaco” hace referencia a un agente representado menos activo por una fracción química o biológica, que se metaboliza en o sufre una hidrólisis *in vivo* para formar un fármaco o un ingrediente activo del mismo.

[0030] Según se utiliza aquí, un material que se describe como una capa o una película (p.ej., un revestimiento) “dispuesto sobre” un sustrato indicado (p.ej., un dispositivo implantable), hace referencia a, p.ej., un revestimiento del material depositado directa o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie del sustrato. Deposición directa significa que el revestimiento se aplica directamente sobre la superficie expuesta del sustrato. Deposición indirecta significa que el revestimiento se aplica sobre una capa intermedia que se ha depositado directa o indirectamente sobre el sustrato. Un revestimiento se sujeta mediante una superficie del dispositivo, tanto si el revestimiento se deposita directa o indirectamente, sobre la superficie del dispositivo.

[0031] “Esterilizar” o “esterilización” hace referencia al proceso por el que la biocarga de un elemento se reduce a un nivel de seguridad de esterilización (SAL), donde SAL es la probabilidad de que un microorganismo viable esté presente en una unidad de producto después de que el producto haya sufrido un procedimiento de esterilización. El nivel SAL requerido dependerá del uso del artículo.

[0032] “Suministro” y “despliegue”. Con respecto a un dispositivo médico implantable como un stent, “suministro” hace referencia a introducir y transportar el stent a través de un lumen corporal hacia una región, como una lesión, en un vaso que requiere tratamiento. El suministro de un stent se lleva a cabo típicamente prensando el stent sobre un catéter, o un catéter de balón, insertando el extremo del catéter a través de la piel hacia un lumen corporal, avanzando el catéter en el lumen corporal hacia una ubicación de tratamiento deseada donde se despliega. El “despliegue” corresponde con la expansión del stent dentro del lumen en la región de tratamiento, típicamente inflando el balón de catéter.

[0033] Según se utiliza aquí, los términos poli(D,L-láctido) (PLA), poli(-láctido) (PLLA), poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA) y poli(L-láctido-co-glicólido) (PLLGA) se utilizan de manera intercambiable con los términos ácido poli(D,L-láctico) (PLA), ácido poli(L-láctico) (PLLA), ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) y ácido poli(L-láctico ácido-co-glicólico) (PLLGA), respectivamente. Además, el uso de “co” es opcional, por lo tanto poli(L-láctido-co-glicólido) se utilizará de manera indistinta con poli(L-láctido-glicólido), etc.

[0034] En la discusión que sigue, para evitar el lenguaje forzado requerido para indicar consistentemente que el plural de varios aspectos de esta invención se incluye con el singular, cualquier referencia al singular implica el plural y viceversa, a no ser que se especifique expresamente lo contrario; por ejemplo, “un agente bioactivo” o “el

agente bioactivo" hará referencia a un único agente bioactivo o a una pluralidad de agentes bioactivos; "un polímero" o "el polímero" hará referencia a un único polímero o a una pluralidad de polímeros; un "revestimiento" o "el revestimiento" hará referencia a un único revestimiento o a una pluralidad de revestimientos, etc.

Composiciones de mezcla polimérica

5 **[0035]** La presente invención proporciona una composición de mezcla polimérica utilizada para un dispositivo médico de revestimiento, particularmente un dispositivo médico implantable como un stent. Un ejemplo de stent 100 se representa en la FIG.1. En algunos modos de realización, un stent puede incluir un diseño o red de elementos estructurales interconectados o pilares 105. Los pilares 105 del stent 100 incluyen caras o superficies luminales 110, caras o superficies abluminales 115 y caras o superficies laterales 120. Los modos de realización aquí publicados no están limitados a stents, o al diseño de stent particular, ilustrado en la FIG. 1. Los modos de realización son fáciles de aplicar a otros diseños y otros dispositivos.

15 **[0036]** A medida que se implantan los stents en el cuerpo, los stents deben esterilizarse. Pueden utilizarse diversas técnicas para esterilizar dispositivos médicos. Dichos procesos son bien conocidos en la técnica. Para los dispositivos médicos en general, puede utilizarse una cantidad de métodos de esterilización como mediante autoclave, tratamiento con óxido de etileno e irradiación, incluyendo sin carácter limitativo, tanto irradiación gamma como irradiación de haz de electrón (e-beam). La mayoría de, sino todos, estos procesos pueden incluir una temperatura elevada.

20 **[0037]** Para los dispositivos médicos implantables, como los stents, se suele utilizar la esterilización por óxido de etileno. La esterilización por óxido de etileno se elabora pulverizando con o sumergiendo el dispositivo en óxido de etileno, o exponiendo el dispositivo al óxido de etileno gaseoso para obtener un SAL deseado. Sin embargo, los tiempos de ciclo son largos debido a la necesidad de asegurar que el óxido de etileno alcanza todas las áreas que requieren esterilización, particularmente para dispositivos complejos y de esperar a la disipación del óxido de etileno en los elementos esterilizados. Para acelerar este proceso, pueden utilizarse temperaturas elevadas, pero las temperaturas elevadas pueden tener un impacto negativo en el producto.

25 **[0038]** Por ejemplo, la esterilización por óxido de etileno de un stent revestido generalmente incluye un calentamiento por encima de 50°C a niveles de humedad que alcanzan hasta un 100 % en periodos de unas cuantas horas hasta 24 horas. Un ciclo de óxido de etileno típico tendría una temperatura en la cámara sellada que llegaría hasta por encima de 50°C en las primeras 3-4 horas entonces y oscilaría entre 40°C y 50°C durante 17-18 horas mientras que la humedad alcanzaría el pico al 100 % y se mantendría por encima del 80 % durante 30 el tiempo de fluctuación del ciclo. El tiempo y la temperatura de exposición varían con el tipo de dispositivo esterilizado y el SAL deseado.

35 **[0039]** Cualquier revestimiento aplicado sobre un stent debe ser capaz de funcionar tras someterse a las tensiones de la esterilización por óxido de etileno y a la tensión mecánica y la temperatura elevada (alrededor de 70°C durante un tiempo limitado) de engaste. Las FIGs 2A – 2D ilustran el efecto de la esterilización por óxido de etileno sobre un revestimiento de PLGA 72/25, ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) con una relación molar de láctido a ácido glicólico de 75 a 25, sobre un revestimiento base de la misma composición. Según se muestra en las imágenes SEM, el revestimiento ha sido deformado. Se cree que la deformación es debida a la absorción de óxido de etileno y/o de agua, lo que disminuye la T_g y permite al polímero fluir ya que no existe cristalinidad para proporcionar una integridad mecánica. Se piensa que la absorción de agua y/o la absorción del 40 óxido de etileno disminuyen la T_g para que esté por debajo de la temperatura de esterilización.

45 **[0040]** Someter el stent a la esterilización mediante la exposición a óxido de etileno suele llevar a la absorción, o captación, de óxido de etileno y/o de agua por el revestimiento. Para muchos materiales poliméricos, las moléculas pequeñas como el óxido de etileno y/o agua pueden actuar como plastificantes, disminuyendo la T_g del polímero. Además, la absorción y consecuente desorción de agua puede deformar el revestimiento debido a la expansión y contracción del revestimiento.

50 **[0041]** La plastificación hace referencia a la adición de una segunda T_g inferior y un material de peso molecular generalmente inferior a un polímero. El efecto consiste en disminuir la T_g de la mezcla y generalmente también transformar un material duro quebradizo en un material suave similar a la goma. De acuerdo con el modelo libre de volumen, el plastificante, que es la segunda T_g más baja y generalmente de un material de peso molecular inferior, añadido al polímero, tiene un volumen libre superior. La adición de material de volumen libre superior al polímero aumenta el "volumen libre" de la mezcla y permite una movilidad de cadena del polímero mayor, disminuyendo así la T_g . Una vista alternativa basada en un modelo de red similar al usado por Flory y Huggins, es que la T_g termodinámica real es el punto cero de entropía de configuración. Así, en este modelo, la T_g más baja que resulta de la adición de una segunda molécula más pequeña es debida a un número mayor de 55 configuraciones potenciales de las cadenas de polímero con la presencia de la molécula más pequeña cuando se compara con el número de configuraciones potenciales sólo con las moléculas de polímero de cadena larga.

Por lo tanto, con independencia a la explicación teórica para plastificación, la absorción tanto de moléculas de agua como de óxido de etileno o de ambas, que son más pequeñas al polímero, tenderían a permitir una movilidad de cadena de polímero mayor y como resultado, una T_g inferior.

5 **[0042]** Por lo tanto, en algunos modos de realización la absorción de agua medida como porcentaje en peso del agua en el revestimiento durante el proceso de esterilización por óxido de etileno, puede limitarse no a más del 15 %. En otros modos de realización, el % en peso del agua en el revestimiento, que incluye la composición de mezcla del polímero, puede ser de entre aproximadamente 0,1 % a 15 %, aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 %, desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 7 %, o desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 6 %. En algunos modos de realización, el aumento en el contenido de agua que
10 ocurre durante la esterilización por óxido de etileno, puede ser entre el 10 % o menos, aproximadamente 5 % o menos, o aproximadamente 0,5 % o menos. En algunos modos de realización, el contenido de agua (% en peso) del revestimiento tras la esterilización por óxido de etileno puede ser de hasta 15 %, hasta 10 %, hasta 7 % o hasta 6 %.

15 **[0043]** La absorción de agua y/o de óxido de etileno influye en la T_g del revestimiento o de la mezcla de polímero. También es conocido que las regiones cristalinas en un polímero actúan como enlaces cruzados físicos que dependen de la temperatura. El enlace cruzado de un polímero aumenta la temperatura de transición vítrea, aumenta el módulo y la dureza y disminuye la extensión de la deformación por fluencia, o flujo viscoso. Así, en algunos modos de realización, el aumento en la T_g debido a la inclusión de dominios cristalinos, que actúan como enlaces cruzados físicos, y/o la reducción de la absorción de agua y/o reducción de absorción del óxido de etileno, puede resultar en el revestimiento incluyendo la composición de mezcla del polímero, con una T_g efectiva que es aproximadamente 25°C o mayor, aproximadamente 30°C o mayor, aproximadamente 35°C o mayor, aproximadamente 40°C o mayor, aproximadamente 45°C o mayor, aproximadamente 50°C o mayor o aproximadamente 55°C o mayor. En otros modos de realización, la composición de mezcla de polímero utilizada en el revestimiento puede elegirse para asegurarse de que la absorción de agua y/o la absorción de óxido de etileno están limitadas y la T_g efectiva que también puede estar afectada opcionalmente por los dominios cristalinos actuando como enlaces cruzados físicos, medidos bajo las condiciones de esterilización (con el mismo nivel de plastificación debido al agua y/o al óxido de etileno), permanece por encima de la temperatura más alta alcanzada en la esterilización, o se mantiene por encima de la temperatura alcanzada en la esterilización durante aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 60 % o aproximadamente el 50 % del tiempo durante la esterilización.
20
25
30

[0044] En algunos modos de realización, la composición de mezcla de polímero utilizada en el revestimiento limita la absorción de agua y/o la absorción de óxido de etileno, a una cantidad tal que la T_g efectiva en las regiones amorfas, medida con la plastificación equivalente a la alcanzada en la esterilización por óxido de etileno, no disminuye menos de 30°C. En otros modos de realización, la disminución en la T_g efectiva que ocurre durante la esterilización por óxido de etileno puede ser de aproximadamente 15°C, aproximadamente 10°C, aproximadamente 5°C, o aproximadamente 20°C. Según se ha descrito arriba, el efectivo preferido aquí se define como la T_g en las regiones amorfas, o la T_g más baja distinta si hay más de una T_g presente.
35

[0045] En otros modos de realización, la disminución en la T_g efectiva puede ser mayor a 30°C, y/o la T_g efectiva puede estar por debajo de la mayor temperatura alcanzada tanto en la esterilización de óxido de etileno o la operación de engaste, pero el porcentaje en peso del polímero que exhibe esta T_g efectiva es lo suficientemente bajo como para que las propiedades mecánicas no se vean impactadas significativamente. En otros modos de realización, la T_g baja efectiva, que es una más baja que la temperatura más alta, o la temperatura media, alcanzada tanto en la esterilización por óxido de etileno como en la operación de engaste, se compensa tanto por los dominios de polímero cristalino como por los dominios de polímero amorfo que muestran una T_g por encima de la temperatura de la temperatura más alta, o temperatura media, alcanzada tanto en la esterilización por óxido de etileno como en la operación de engaste.
40
45

[0046] En otros modos de realización adicionales tanto el aumento en la T_g debido a la inclusión de dominios cristalinos que actúan como enlaces cruzados físicos, junto con la reducción de la absorción de agua y/o la reducción de absorción de óxido de etileno durante la esterilización, puede resultar en un revestimiento que no pierde la integridad mecánica, o no pierde la integridad mecánica sustancial, tras el engaste y la esterilización por óxido de etileno. En algunos modos de realización, la integridad mecánica puede ser mejor para un revestimiento incluyendo una mezcla de polímero de uno de los varios modos de realización de la presente invención comparado con un revestimiento que utiliza únicamente el polímero amorfo de la mezcla de polímero arriba mencionada. En algunos modos de realización, la integridad mecánica del revestimiento se determina a partir de la observación de imágenes SEM.
50
55

[0047] En los varios modos de realización, el tamaño de los dominios de polímero cristalino puede variar. En algunos modos de realización los dominios de polímero cristalino pueden ser de tamaño esencial o sustancialmente uniforme, mientras que en otros modos de realización, los dominios cristalinos pueden variar

ampliamente en tamaño para que algunos dominios sean aproximadamente 10 veces, aproximadamente 8 veces, o aproximadamente 5 veces el tamaño de dominio que representa el tamaño mediano de los dominios cristalinos (determinado por un número medio). En algunos modos de realización, la distribución de tamaño de los dominios cristalinos puede ser alta. En algunas regiones, la polidispersidad de los tamaños de región cristalina puede ser baja mientras que en otros modos de realización la polidispersidad puede ser alta.

[0048] En algunos modos de realización de la presente invención, el revestimiento incluyendo la composición de mezcla de polímero, incluye un gran número de pequeños dominios de cristalinidad y no unos cuantos dominios cristalinos grandes. Por lo tanto, en algunos modos de realización, los dominios cristalinos pueden distribuirse de manera uniforme o sustancialmente uniforme, a través de un revestimiento que incluye la composición de mezcla de polímero. En otros modos de realización, la cristalinidad de polímero puede distribuirse de manera no uniforme a través de la composición de polímero, o a través del revestimiento que incluye la composición de mezcla de polímero. En algunos modos de realización, los dominios cristalinos de polímero pueden distribuirse de una manera que evita la ruptura del revestimiento. Se cree que un número mayor de dominios cristalinos más pequeños que se distribuyen más o menos de manera uniforme evitará mejor la ruptura. Se cree que un número mayor de dominios cristalinos más pequeños distribuidos más o menos de manera uniforme o aproximadamente uniforme es preferible a un número menor de dominios más grandes y/o una distribución menos uniforme de dominios.

[0049] En algunos modos de realización, el % en peso de cristalinidad de polímero puede ser de aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 50 % del revestimiento. En otros modos de realización, el % en peso de la cristalinidad de polímero puede ser desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 50 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 40 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 35 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 20 %, aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 35 %, aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 30 %, aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 25 %, aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 20 %, aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 35 %, aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 30 %, aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 25 %, desde aproximadamente 3 % hasta aproximadamente 18 %, o desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % del revestimiento. En otros modos de realización adicionales, el % en peso de la cristalinidad de polímero puede ser de aproximadamente 15 % hasta aproximadamente 25 %, o aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 45 %, o aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 35 %, o en otros modos de realización desde aproximadamente 3 % hasta aproximadamente 12 % del revestimiento.

[0050] En otros modos de realización adicionales, los dominios o fases de polímero cristalino pueden medirse como un porcentaje en peso del polímero en el revestimiento, en lugar del porcentaje en peso del revestimiento. Por lo tanto, en algunos modos de realización, aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 50 % en peso del polímero en el revestimiento pueden ser dominios de polímero cristalino. En otros modos de realización, el % en peso de la cristalinidad de polímero puede ser de aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 50 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 40 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 35 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 20 %, aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 35 %, aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 30 %, aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 25 %, desde aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 20 %, aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 35 %, aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 30 %, aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 25 %, desde aproximadamente 3 % hasta aproximadamente 18 %, o desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % del polímero total, que es parte del revestimiento. En otros modos de realización, el % en peso de cristalinidad de polímero puede ser desde aproximadamente 15 % hasta aproximadamente 25 %, o aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 45 %, o aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 35 %, o en otros modos de realización de aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 35 %, o en otros modos de realización desde aproximadamente 3 % hasta aproximadamente 12 % del polímero total que es parte del revestimiento. En los modos de realización arriba mencionados, el peso total del polímero se determina como la suma de todos los polímeros, tanto polímeros semi-cristalinos como amorfos, en el revestimiento.

[0051] La cantidad total de cristalinidad en el revestimiento, o de la composición de mezcla de polímero, es una función del % de cristalinidad en el polímero semi-cristalino, y el % del revestimiento que es polímero semi-cristalino, o el % de cristalinidad en el polímero semi-cristalino y el % total del polímero que es polímero semi-cristalino. Por lo tanto, el % de cristalinidad en el polímero semi-cristalino puede variar entre 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, hasta 99 %.

[0052] El % de cristalinidad puede variar con el tamaño de los dominios cristalinos. En algunos modos de realización, los dominios cristalinos pueden ser tales que no existen, o muy pocos, dominios cristalinos tocando o adyacentes los unos a los otros. En algunos modos de realización, la combinación del tamaño de los dominios cristalinos, la distribución de los dominios cristalinos y el porcentaje en peso de la cristalinidad del polímero en el revestimiento puede ser tal que la fase cristalina está por debajo del límite o umbral de percolación y por lo tanto, los dominios cristalinos no forman una fase continua. En otros modos de realización, el porcentaje en peso de la cristalinidad de polímero en el revestimiento puede elegirse para que la fase cristalina esté por encima del límite o umbral de percolación.

[0053] En algunos modos de realización, los dominios cristalinos de polímero pueden exhibir una T_m mayor a las temperaturas más altas alcanzadas en la esterilización, o que exceda la temperatura alcanzada en el procedimiento de esterilización durante al menos un 80 %, al menos un 70 %, al menos un 60 %, o al menos un 50 %, del periodo de tiempo de la esterilización. Por lo tanto, en algunos modos de realización, la T_m de los dominios cristalinos de polímero puede ser de aproximadamente 65°C o mayor, aproximadamente 70°C o mayor, aproximadamente 75°C o mayor, aproximadamente 80°C o mayor, aproximadamente 85°C o mayor, aproximadamente 90°C o mayor, aproximadamente 95°C o mayor, aproximadamente 100°C o mayor, aproximadamente 110°C o mayor, aproximadamente 120°C o mayor.

[0054] En otros modos de realización, una alta cristalinidad puede permitir una disminución mayor en la T_g efectiva. En algunos modos de realización, la disminución en la T_g efectiva puede ser de aproximadamente 30°C o más, y/o la T_g efectiva puede estar por debajo de la temperatura más alta alcanzada tanto en la esterilización por óxido de etileno o la operación de engaste, pero la combinación del porcentaje en peso de la cristalinidad de polímero ante el tamaño de los dominios cristalinos de polímero está por encima del umbral de percolación (aproximadamente 15 % hasta 20 % o mayor) y los dominios cristalinos tienen una T_m mayor a la temperatura más alta alcanzada en la esterilización, y/o que excede la temperatura alcanzada en la operación de engaste. Por lo tanto, la región cristalina es continua, o semi-continua y esto limita el impacto de la disminución en la T_g de las regiones amorfas así como limita la absorción total del agua y/o del óxido de etileno debido a la difusividad en las regiones junto con el aumento de tiempo necesario para disolver estas regiones cristalinas.

[0055] Debido al impacto del agua y/o del óxido de etileno sobre la T_g , la absorción de agua y/o de óxido de etileno puede afectar las propiedades mecánicas. En algunos modos de realización, la mezcla de polímero utilizada para el revestimiento puede elegirse para limitar la absorción de agua y/o de óxido de etileno para que el módulo de almacenamiento de cizalladura dinámica, G' , sea al menos un factor de aproximadamente 10, al menos un factor de aproximadamente 8, al menos un factor de aproximadamente 6, al menos un factor de aproximadamente 4, o al menos un factor de aproximadamente 2, mayor al módulo de pérdida de cizalladura dinámica, G'' , cuando ambos se miden en el intervalo viscoelástico lineal, y en una frecuencia de oscilación de 0,01, 0,1, 1, 10 o 100 radianes/segundo. En algunos modos de realización, la absorción de agua y/o de óxido de etileno puede estar limitada para que G'' sea aproximadamente 2×10^4 Pa o menor cuando se mide con la frecuencia de oscilación de 0,01, 0,1, o 1 radianes/segundo durante el procedimiento de esterilización de óxido de etileno o las condiciones que simulan el impacto de la esterilización (temperatura y plastificación son comparables a aquellas alcanzadas en la esterilización). En algunos modos de realización, la combinación del impacto de la cristalinidad en las propiedades mecánicas, junto con el impacto de la cristalinidad en la absorción del óxido de etileno y/o agua, puede resultar en un valor de G' de aproximadamente 7×10^4 Pa o mayor, aproximadamente 8×10^4 Pa o mayor, aproximadamente 9×10^4 Pa o mayor, aproximadamente 1×10^5 Pa o mayor, aproximadamente $1,5 \times 10^5$ Pa o mayor, o aproximadamente 2×10^5 Pa o mayor.

[0056] En algunos modos de realización, el polímero utilizado para el revestimiento puede elegirse para limitar la absorción de agua y/o de óxido de etileno para que el módulo de almacenamiento de cizalladura dinámica, G' , medida en el intervalo viscoelástico lineal en 0,01 radianes/segundo y bajo las condiciones de plastificación y la temperatura alcanzada en el procedimiento de esterilización de óxido de etileno, se encuentra en la región gomosa o de meseta extendida de la parcela de G' versus frecuencia.

[0057] El polímero semi-cristalino puede ser ácido poli(L-láctico) (PLLA). El ácido poli(L-láctico) tiene una T_g de aproximadamente 55°C y una T_m de 140°C. La cristalinidad del PLLA varía entre un pequeño % hasta aproximadamente 65 % y el PLLA se considera generalmente hidrófobo. Otros polímeros incluyen ácido poli(D-láctico)(PDLA). El ácido poli (D-láctico) tiene una T_g de aproximadamente 55°C y una T_m de 140°C. La cristalinidad de PDLA varía de un pequeño % hasta aproximadamente 65 % y el PDLA también se considera

5 generalmente hidrófobo. Otros polímeros incluyen poli (L-Láctido-glicólido) copolímero (PLLGA) comprendiendo al menos un 70 % L-láctido. Un ejemplo específico podría ser PLLGA 82/18 conteniendo un porcentaje molar 82 de L-láctido y 18 % de %molar de glicólido. De manera alternativa, puede utilizarse un poli (D,L-Láctido-Glicólido) copolímero (PLGA) 82/18. Otro polímero semi-cristalino que puede utilizarse es poli(L-láctido-glicólido-caprolactona) (PLLA-GA-CL).

10 **[0058]** El polímero amorfo, o sustancialmente amorfo, es poli (D,L-Láctido-Glicólido) copolímero (PLGA), copolímeros bloque de polietilenglicol y ácido poli(D,L-láctico)(PEG-PLA), copolímeros bloque del polietilenglicol y ácido poli(láctido-co-glicólico)(PEG-PLGA) y los poli(D,L-láctido-glicólido-caprolactona)terpolímeros. Para el poli (D,L-Láctido-Glicólido) copolímero amorfo (PLGA), la relación molar de D,L-láctido a glicólido puede oscilar entre 10:90, 20:80, 25:75, 40:60, 50:50, 60:50, 75:25, 80:20 o 90:10.

[0059] Una clase de polímeros amorfos particularmente preferidos es la clase de poli(láctido-glicólido-caprolactona)terpolímeros. Estos polímeros son amorfos, o sustancialmente amorfos y tienen una T_g en el intervalo de -40 hasta 50°C. Los copolímeros son hidrófobos.

15 **[0060]** En todos los polímeros comprendiendo tanto D-láctido como L-láctido la relación de los dos diastereómeros podría variar entre 0-100, siendo por ejemplo 0,10, 0,50, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99,5, 99,9 o cualquier otra relación. En cualquiera de los polímeros anteriormente mencionados el D-láctido o el L-láctido podrían reemplazarse alternativamente con meso-láctido.

20 **[0061]** De acuerdo con la invención, la relación media en peso de peso molecular es de 75.000 a 300.000, desde aproximadamente 75.000 hasta aproximadamente 150.000, desde aproximadamente 100.000 hasta aproximadamente 200.000, desde aproximadamente 100.000 hasta aproximadamente 250.000, desde aproximadamente 150.000 hasta aproximadamente 300.000, desde aproximadamente 200.000 hasta aproximadamente 300.000, o desde aproximadamente 200.000 hasta aproximadamente 350.000, tanto para los polímeros semi-cristalinos como para los amorfos, o sustancialmente amorfos.

25 **[0062]** En los varios modos de realización de la invención presente, el % en peso del polímero semi-cristalino en la mezcla de polímero que se utiliza en un revestimiento puede variar entre 5 % hasta aproximadamente 75 %. En algunos modos de realización, el % en peso de polímero semi-cristalino en el polímero total, que es la suma de todos los polímeros amorfos y todo el polímero semi-cristalino, puede oscilar entre aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 25 %, aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 20 %, aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 20 %, desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 30 %, desde aproximadamente 30 % hasta aproximadamente 50 %, desde aproximadamente 45 % hasta aproximadamente 75 % y desde aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 75 %.

35 **[0063]** En los varios modos de realización, la suma de mezcla de polímero y el fármaco, puede ser, por % en peso del revestimiento, aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % hasta aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % hasta aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % hasta aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 80 %, aproximadamente 60 % hasta aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % hasta aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % hasta aproximadamente 80 %, aproximadamente 70 % hasta aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % hasta aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % hasta aproximadamente 80 %, aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 95 %, aproximadamente 90 % hasta aproximadamente 90 %, aproximadamente 90 % hasta aproximadamente 100 % y aproximadamente 95 % hasta aproximadamente 100 %.

45 **[0064]** Según se comenta abajo, los agentes activos también pueden añadirse al revestimiento. La relación de fármaco al polímero total, que es la suma de todos los polímeros amorfos y todos los polímeros semi-cristalinos, puede oscilar entre aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:5. En algunos modos de realización, la relación de fármaco a polímero puede estar entre estas relaciones, o la relación de fármaco a polímero puede ser aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:4, o cualquier relación entre estas relaciones especificadas. En algunos modos de realización, la dosis de fármaco puede ser baja para que la relación de

fármaco a polímero sea menor que aproximadamente 1:5 como aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8 o aproximadamente 1:10, o menor. En otros casos, la relación fármaco a polímero puede ser mayor a 1:1, que es hasta aproximadamente 4:3 o 3:2 o mayor.

Agentes activos

5 **[0065]** En algunos modos de realización, el dispositivo implantable descrito aquí puede incluir opcionalmente al menos un agente activo. Un dispositivo implantable, como un stent, puede diseñarse para un suministro localizado de un agente terapéutico. Un dispositivo implantable con medicación puede estar construido en parte, p.ej., revistiendo el dispositivo con un material de revestimiento conteniendo un agente activo. El cuerpo del dispositivo también puede contener un agente activo.

10 **[0066]** Los ejemplos de agentes bioactivos adecuados incluyen, sin carácter limitativo, compuestos sintéticos inorgánicos y orgánicos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácidos nucleicos ADN y ARN con actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas anti sentido que se unen a ADN complementario para inhibir la transcripción y ribozimas. Algunos ejemplos diferentes de otros agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos de receptor, 15 enzimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación de sangre, inhibidores y agentes de disolución de coágulo, como un activador de tejido plasminógeno o estreptoquinasa, antígenos para la inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para usar en terapia genética.

20 **[0067]** En ciertos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable puede incluir al menos un agente bioactivo seleccionado de las sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antimióticas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Un fármaco antiinflamatorio puede ser un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), o puede utilizarse una combinación de antiinflamatorio esteroideo y no esteroideo.

25 **[0068]** Además, los agentes bioactivos pueden ser otros agentes diferentes a los antiproliferativos o antiinflamatorios. En algunos modos de realización, dichos agentes diferentes pueden utilizarse en combinación con agentes antiproliferativos o antiinflamatorios, y/o uno o más de cada uno de los antiinflamatorios y antiproliferativos puede incluirse en un dispositivo. Estos agentes bioactivos diferentes pueden tener otras propiedades como propiedades antineoplásicas, antimitóticas, citostáticas, antiplaquetarias, anticoagulantes, 30 antifibrinas, antitrombinas, antibióticas, antialérgicas y/o antioxidantes.

[0069] Otros agentes bioactivos que pueden utilizarse incluyen interferona alfa, células epiteliales genéticamente modificadas y dexametasona. Otro tipo de agente activo es un fármaco o agente "procuración", que en el contexto de un dispositivo implantable contactando con la sangre, hace referencia a un fármaco o agente que 35 tiene la propiedad de estimular o mejorar la reendotelialización del lumen arterial para fomentar la curación del tejido vascular.

[0070] En un modo de realización más específico, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable, o revestimiento, de la invención comprende al menos un agente bioactivo seleccionado de entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, dismutasas de superóxido, imitadores de dismutasa de superóxido, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, 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, imatinib mesilato, midostaurina, clobetasol, dexametasona, acetato de dexametasona, ácido fenofibrico, fenofibrato, anticuerpos que capturan células progenitoras, fármacos procuración, cRGD, 45 profármacos de los mismo, cofármacos de los mismos y una combinación de los mismos. En un modo de realización particular, el agente bioactivo es everolimus. En otro modo de realización específico, el agente bioactivo es zotarolimus. En otro modo de realización específico, el agente bioactivo es un fármaco limus combinado con otro tipo de fármaco. En otro modo de realización específico, el agente bioactivo es un fármaco limus combinado con un fármaco antiinflamatorio. Un "fármaco limus" es un fármaco incluido en el grupo de sirolimus y sus derivados, como por ejemplo sin carácter limitativo, everolimus, tacrolimus, biolimus y 50 zotarolimus.

[0071] Los agentes bioactivos precedentes se listan como ejemplo y no pretenden ser limitadores. Otros agentes bioactivos que están actualmente disponibles o que pueden desarrollarse en el futuro son igualmente aplicables.

Construcción de revestimiento

[0072] En algunos modos de realización, un revestimiento incluyendo la composición de mezcla de polímero se dispone sobre un dispositivo implantable (p.ej., un stent) según se describe aquí en una capa de acuerdo con cualquier diseño de revestimiento. La FIG.3 es una representación gráfica de múltiples revestimientos sobre un sustrato. El revestimiento puede ser una estructura multicapa sobre un sustrato. El revestimiento puede ser una estructura multicapa que incluye, con referencia a la FIG.3, al menos una capa de reserva (2) y opcionalmente cualquiera o más de los siguientes: una capa base (1) que se aplica directamente sobre el sustrato (6) y está debajo de la capa de reserva y una capa de control de liberación (3) sobre la capa de reserva, con una capa superior opcional (4) y una capa de acabado opcional (5).

[0073] La capa de reserva también se denomina “capa matriz” o “matriz de fármaco” y puede ser una capa fármaco-polímero incluyendo al menos un polímero (capa fármaco-polímero) o, de manera alternativa, una capa de fármaco libre de polímero. En algunos modos de realización, un revestimiento de la invención puede incluir dos o más capas de reserva arriba descritas, cada una de las cuales puede incluir un agente activo aquí descrito. De manera similar, en algunos modos de realización puede existir más de una capa base, capa superior, capa de control de liberación y/o capa de acabado. En algunos modos de realización existen capas de revestimiento adicionales no específicamente etiquetadas o identificadas como arriba. Por ejemplo dos o más capas de reserva cada una incluyendo un fármaco pueden estar separadas por una capa intermedia para limitar la interacción entre los dos fármacos durante la fabricación y el almacenaje.

[0074] Cada capa del revestimiento de stent puede disponerse sobre el dispositivo implantable (p.ej., un stent) disolviendo o dispersando la composición de mezcla de polímero, opcionalmente con uno o más polímeros diferentes y/u otros aditivos, en un solvente o una mezcla de solventes (donde el solvente es un líquido o un fluido), y disponiendo la solución de revestimiento resultante sobre el stent mediante procedimientos como la pulverización o inmersión del stent en la solución. Dichos procedimientos de revestimiento son conocidos en la técnica. Tras disponer la solución sobre el stent, el solvente se extrae, o se extrae sustancialmente mediante evaporación. Cuando el solvente se extrae, lo que queda esencialmente, o el resto, es el material sólido que forma una capa, película o revestimiento sobre la superficie del dispositivo médico implantable, tanto directa como indirectamente. El proceso de secado puede acelerarse si el secado se lleva a cabo a una temperatura elevada y/o con la adición de un flujo de aire, otro gas o fluido, sobre o por el dispositivo para aumentar la transferencia de masa del solvente.

[0075] El revestimiento de dispositivo médico implantable completo (como un stent) puede ser opcionalmente recocido a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 150°C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 180 minutos, si se desea, para permitir la cristalización del revestimiento de polímero, y/o para mejorar la estabilidad termodinámica a largo plazo del revestimiento.

[0076] Para incorporar un agente bioactivo (p.ej., un fármaco en la capa de reserva, el fármaco puede combinarse con la solución o dispersión de polímero, o puede prepararse una solución o dispersión del fármaco en un solvente y después la solución o dispersión del fármaco, opcionalmente incluyendo un polímero, se dispone sobre el dispositivo implantable según se describe arriba.

[0077] La capa de fármaco-polímero puede aplicarse directa o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie de stent para servir como reserva para al menos un agente bioactivo (p.ej., un fármaco) que se incorpor a la capa de reserva. La capa base opcional puede aplicarse entre el stent y la reserva para mejorar la adhesión de la capa de polímero-fármaco al stent. La capa superior opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de reserva y puede servir como una membrana para limitar la velocidad que ayuda a controlar la velocidad de liberación del fármaco. En un modo de realización, la capa superior puede estar esencialmente libre de cualquier agente o fármaco bioactivo. Si se utiliza la capa superior, la capa de acabado opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa superior para un control mayor de la velocidad de liberación del fármaco y para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin la capa superior, la capa de acabado puede depositarse directamente sobre la capa de reserva. Cualquiera de las capas puede opcionalmente incluir uno o más fármacos.

[0078] En algunos modos de realización, la capa de fármaco-polímero, o cualquier otra capa aquí descrita, puede cubrir toda, o sustancialmente toda la superficie del dispositivo médico implantable. Es decir la superficie, tanto desnuda como revestida previamente, se reviste o cubre por completo, o esencialmente por completo. En otros modos de realización, sólo alguna parte de la superficie como aproximadamente 30 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 % o aproximadamente 80 %, puede revestirse. En algunos modos de realización, una parte de la superficie del dispositivo puede revestirse de manera selectiva (directa o indirectamente) como una superficie abluminal puede revestirse de manera selectiva o una superficie luminal puede revestirse de manera selectiva.

[0079] Los varios modos de realización de la presente invención incluyen un revestimiento que incluye una composición de mezcla de polímero con un intervalo de grosor sobre un dispositivo implantable. En ciertos modos de realización, el revestimiento que se deposita sobre al menos una parte del dispositivo implantable tiene un grosor de \leq aproximadamente 30 micrones, o \leq aproximadamente 20 micrones, o \leq aproximadamente 10 micrones, o \leq aproximadamente 5 micrones, o \leq aproximadamente 3 micrones. Estas dimensiones se aplican a cada una de las capas individuales si más de una capa se deposita sobre la superficie del dispositivo médico, tanto directa como indirectamente.

[0080] El fármaco puede liberarse en virtud de la degradación, disolución y/o erosión de la(s) capa(s) formando el revestimiento, o mediante la migración (difusión) del fármaco a través de la composición de mezcla de polímero en la(s) capa(s) hacia un vaso sanguíneo o tejido. El agente activo puede liberarse mediante cualquier número de mecanismos, incluyendo, sin carácter limitativo, cualquiera, o cualquier combinación de los mecanismos de liberación arriba mencionados y además, pueden liberarse mediante otros mecanismos no específicamente mencionados, pero conocidos en la técnica, como, sin carácter limitativo, la liberación debido a efectos osmóticos.

[0081] En un modo de realización, cualquiera o todas las capas del revestimiento de dispositivo médico implantable, o revestimiento de stent, puede realizarse con un revestimiento que incluye una composición de mezcla de polímero según se describe aquí. En algunos modos de realización la capa puede tener la propiedad de ser biológicamente degradable/erosionable/absorbible/reabsorbible mientras que en otros modos de realización, la capa puede tener la propiedad de ser un polímero no degradable/bioestable. En algunos modos de realización, la capa puede incluir polímeros u otros materiales que también son degradables como algunos polímeros y/o materiales que son bioestables. En otro modo de realización, la capa superior del revestimiento puede limitarse a un revestimiento incluyendo una composición de mezcla de polímero, que incluye un modo de realización de la composición de mezcla de polímero según se define arriba. En algunos modos de realización, el polímero o polímeros en una capa particular puede ser el mismo, o diferente a aquellos en cualquiera de las otras capas. En algunos modos de realización, la capa del exterior u otra bioabsorbible también puede ser bioabsorbible y degradarse de manera similar o más rápida hacia la capa interior. En algunos modos de realización, la capa interna puede ser bioabsorbible y la capa en el exterior puede ser biodegradable y degradarse a una velocidad similar o más lenta, en dichos modos de realización, los productos de la degradación de la capa interna pueden difundirse a través de la capa exterior. Cualquier capa de un revestimiento puede contener cualquier cantidad de composición de mezcla de polímero según se describe aquí. En algunos modos de realización, cualquier capa de un revestimiento de stent también puede contener cualquier cantidad de un polímero no degradable, o una mezcla de más de uno de dichos polímeros, pero puede ser que ni el polímero no degradable se mezcle con un polímero bioabsorbible, ni que ninguna capa debajo de la capa no degradable incluya un polímero bioabsorbible. En otros modos de realización, una capa puede incluir tanto el polímero no degradable como degradable, pero en tales cantidades que los productos del polímero degradado pueden difundirse a través del polímero no degradable restante en la capa, y/o difundirse a través de cualquier capa en la parte superior de la capa dada. En algunos modos de realización, un polímero y/o capa bioabsorbible puede estar debajo de una capa no degradable y/o debajo de una capa que incluye tanto un polímero o material degradable o no degradable y los productos de la degradación del polímero degradable se difunden a través de la capa no degradable.

[0082] Los ejemplos no limitadores de los polímeros bioabsorbibles y polímeros biocompatibles incluyen poli(N-vinil pirrolidona); polidioxanona; poliortoésteres; polianhídridos; ácido poli(glicólico); poli(glicólico ácido-co-trimetileno carbonato); poli(fosfoésteres); poli fosfoésteres uretanos; poli(aminoácidos); poli(trimetileno carbonato); poli(iminocarbonatos); co-poli(éter-ésteres); oxalatos de polialquileno; polifosfacenos; biomoléculas; p.ej., fibrina, fibrinógeno, celulosa, celofán, almidón, colágeno, ácido hialurónico y derivados de los mismos (p.ej.,

acetato de celulosa, butirato de celulosa, butirato acetato de celulosa, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, celulosa carboximetil), poliuretano, poliésteres, policarbonatos, poliuretanos, poli(L-láctico-ácido-co-caprolactona) (PLLA-CL), poli(D-láctico ácido-co-caprolactona)(PDLA-CL), poli(D,L-láctico ácido-co-caprolactona) (PDLLA-CL), ácido poli(D,L-láctico ácido-glicólico)” (PLGA), ácido poli(L-láctico ácido-glicólico) (PLLGA), poli(D-láctico ácido-co-glicólido-co-caprolactona) (PDLAGA-CL), poli(L-láctico ácido-co-glicólido-co-caprolactona) (PLLA-GA-CL), poli(D,L-láctico ácido-co-glicólido-co-caprolactona) (PDLLA-GA-CL), poli(glicólido-co-caprolactona) (PGA-CL), o cualquier polímero de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

[0083] Los ejemplos no limitadores de polímeros no degradables incluyen metilmetacrilato, etilmetacrilato, butilmetacrilato, 2-etilhexilmetacrilato, butilmetacrilato, 2-etilhexilmetacrilato, laurilmetacrilato, hidroxil etil metacrilato, polietilenglicol (PEG) acrilato, PEG metacrilato, 2-metacrililoixietilfosforilcolina (MPC) y n-vinil pirrolidona, ácido metacrílico, ácido acrílico, hidroxipropil metacrilato, hidroxipropil metacrilamida, 3-trimetil-silil-propil metacrilato y copolímeros de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

[0084] Cualquier polímero, tanto aleatorio, de injerto o copolímero bloque, incluyendo cualquiera, uno o más, de los polímeros en la lista arriba (y/o los monómeros constituyentes de los polímeros en la lista superior), independientemente de qué otro polímero, polímeros o monómeros comprenden el copolímero y sin importar el otro polímero, polímeros o monómeros están especialmente listados aquí, también se abarcan en la presente invención. Varios modos de realización de la presente invención también incluyen polímeros de enlace cruzado y de enlace no cruzado.

[0085] Todos los modos de realización también incluyen componentes adicionales como, sin carácter limitativo, agentes lubricantes, rellenos, agentes plastificantes, surfactantes, diluyentes, agentes de liberación de molde, agentes que actúan como portadores o aglomerantes de agentes activos, agentes antiadherentes, agentes antiespumantes, modificadores de viscosidad, antioxidantes, niveles potencialmente residuales de solventes y potencialmente cualquier otro agente que ayude en, o sea deseable en, el procesamiento del material y/o sea útil o deseable como un componente del producto final. Los surfactantes pueden utilizarse para la preparación de una dispersión de polímero y/o fármaco en un solvente o fluido.

Método para tratar o prevenir trastornos

[0086] Un dispositivo implantable de acuerdo con la presente invención puede utilizarse para tratar, evitar, mitigar, reducir o diagnosticar varias afecciones o trastornos, o para proporcionar un efecto procuración. Los ejemplos de dichas afecciones o desórdenes incluyen, sin carácter limitativo, aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica de vena e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosa, obstrucción del conducto biliar, obstrucción de uréter y obstrucción de tumor. En algunos modos de realización, la afección médica vascular o afección vascular es una enfermedad de arteria coronaria (CAD) y/o una enfermedad vascular periférica (PVD).

[0087] Una parte del dispositivo implantable o todo el dispositivo en sí mismo puede formarse del material, que es la composición de mezcla de polímero que opcionalmente incluye uno o más agentes activos, según se describe aquí. Por ejemplo, el material puede ser un revestimiento dispuesto sobre al menos una parte del dispositivo.

[0088] Pese a que varios modos de realización de la invención han especificado un stent, el revestimiento puede aplicarse sobre dispositivos médicos implantables en general, como, sin carácter limitativo, stents, injertos, stents-injertos, catéteres, guías y electrodos, clips, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. Otras aplicaciones particulares incluyen dispositivos oclusivos temporales, sellantes e injertos, o cualquier dispositivo médico en el que un revestimiento polimérico es necesario, útil o ventajoso. Con respecto a cualquier referencia al stent, los stents pueden tener como objetivo cualquier vaso en el cuerpo, incluyendo neurológico, carotideo, injerto de vena, coronario, aórtico, renal, ilíaco, femoral, vasculatura poplítea y las vías de la uretra.

EJEMPLOS

[0089] Los ejemplos establecidos abajo son sólo a efectos ilustrativos y no pretenden en ningún sentido limitar la invención. Los ejemplos siguientes se dan para ayudar al entendimiento de la invención, pero debe entenderse que la invención no se limita a los materiales o procedimientos particulares de los ejemplos.

Ejemplo 1:

[0090] Para una dosis deseada de área de superficie de 100 ug/cm³ de Everolimus para un stent pequeño (12mm) VISION™ (*Advanced Cardiovascular Systems*) se prepararon los siguientes revestimientos. El primer paso fue revestir el exterior del stent con aproximadamente 55µg de una base que era un polímero amorfo PLGA con una relación molar de láctido a glicólido de 75/25 y se pulverizó a partir de una solución (2 % en peso de sólidos) de una mezcla de acetona y cetona metil-isobutilo a una relación de 9:1. El stent se curó o situó en un horno, a 140° C durante 30 minutos. Entonces, el PLGA 50/50 se mezcla con PLLA semi-cristalino a una relación 90:10 peso:peso en cloroformo. A la mezcla de polímero en solvente, se añadió el fármaco Everolimus. El 1 % en peso de la solución (o dispersión) PLGA/PLLA/Everolimus se pulverizó sobre el stent y el solvente se extrajo. La cantidad de material adicional depositado sobre el stent era de aproximadamente 112 µg de los que aproximadamente 56µg era fármaco, Everolimus, y el equilibrio es la composición de mezcla de polímero. El stent se horneó entonces a 50°C durante 2 horas. El grosor total se estima en aproximadamente 3-4 µm. Después del engaste del stent sobre un catéter de balón para el suministro y de colocar el ensamblaje completo en el embalaje final, el stent se esterilizó en óxido de etileno. El SEM se elaboró tras una prueba de uso, que consiste en colocar el stent en una arteria simulada, expandiendo el stent a un diámetro nominal y sujetando el stent para que haga fluir PBS, agua desionizada, o suero a 37°C durante 1 hora. PBS es un buffer, solución salina fosfatada, comúnmente usada en bioquímica que contiene cloruro de sodio, fosfato de sodio y fosfato de potasio. La concentración normalmente es isotónica con el cuerpo humano.

[0091] Las FIGs. 4A – 4D son imágenes SEM del revestimiento tras la esterilización. Según se ve al comparar las FIGs. 4A – 4D con las FIGs. 2A – 2D, el uso de uno de los modos de realización de la mezcla de polímero de la presente invención mejora la apariencia del revestimiento.

Ejemplo 2

[0092] Para una dosis deseada por área de superficie de 100 ug/cm³ de Everolimus para un stent pequeño (12 mm) VISION™ (*Advanced Cardiovascular Systems*) se prepararon los siguientes revestimientos. El primer paso consistía en revestir el exterior del stent con aproximadamente 55µg de una base de polímero amorfo PLGA con una relación molar de láctido a glicólido de 75/25 y se pulverizó a partir de una solución de una mezcla de acetona y cetona metil-isobutil a una relación de 9:1. El stent se curó, o colocó en un horno, a 140°C durante 30 minutos. Entonces, el PLGA 75/25 se mezcló con PLLA semi-cristalino a una relación 90:10 peso:peso en cloroformo. A la mezcla de polímero en solvente se añadió el fármaco, Everolimus. El 1 % en peso de la solución (o dispersión) PLGA/PLLA/Everolimus se pulverizó sobre el stent y el solvente se extrajo. La cantidad de material adicional depositado sobre el stent fue aproximadamente 112 µg de los que 56µg eran fármaco, Everolimus y el equilibrio es la composición de mezcla de polímero. El stent se horneó entonces a 50°C durante 2 horas. El grosor se estima aproximadamente de 3-4 µm. Después del engaste del stent en un catéter de balón para el suministro y la colocación del ensamblaje completo en el envase final, el stent se esterilizó en óxido de etileno. El SEM se elaboró después como prueba de uso (descrito arriba en el Ejemplo 1).

[0093] Las figuras 5A – 5C son imágenes SEM del revestimiento tras la esterilización. Según se ve al comparar las FIGs. 5A – 5C con las FIGs. 2A – 2D, el uso de uno de los modos de realización de la mezcla de polímero de la presente invención mejora la apariencia del revestimiento.

Ejemplo 3 (ejemplo posible de la preparación del revestimiento):

[0094] Este ejemplo posible es una ilustración de cómo formular un modo de realización ejemplar de un revestimiento de la presente invención.

[0095] Para una dosis deseada por área de superficie de 100 ug/cm³ de Everolimus para un stent pequeño (12 mm) VISION™ (*Advanced Cardiovascular Systems*) se prepararon los siguientes revestimientos. El primer paso consiste en revestir el exterior del stent con aproximadamente 55µg de una base que es polímero amorfo PLGA con una relación molar de láctido a glicólido de 75/25 y se pulverizó a partir de una solución de una mezcla de acetona y cetona metil-isobutil a una relación 9:1. El stent se curó, o situó en un horno, a 140°C durante 30 minutos. Entonces, PLGA 50/50 se mezcló con PLLA semi-cristalino a una relación 75/25 peso (PLLA):peso(PLGA) en cloroformo. A la mezcla de polímero en solvente se añadió el fármaco Everolimus. La solución se pulverizó sobre el stent. La cantidad de material adicional depositada sobre el stent es

aproximadamente 112 µg de los que 56 µg son fármaco, Everolimus, y el equilibrio es la composición de mezcla de polímero. El stent entonces se hornea a 50°C durante 2 horas. El grosor se estima aproximadamente a 3 µm.

Ejemplo 4 (ejemplo posible de preparación de revestimiento):

5 **[0096]** Este ejemplo posible es una ilustración de cómo formular un modo de realización ejemplar de un revestimiento de la presente invención.

10 **[0097]** Para una dosis deseada por área de superficie de 100 ug/cm³ de Everolimus para un stent pequeño (12mm) VISION™ (Advanced Cardiovascular Systems) se preparó el siguiente revestimiento. El primer paso consiste en revestir el exterior del stent con aproximadamente 55µg de una base que es polímero amorfo PLGA con una relación molar de láctido a glicólido de 75/25 y se pulverizó a partir de una solución de una mezcla de acetona y metil-isobutil cetona a una relación de 9:1. El stent se curó o situó en un horno, a 140°C durante 30 minutos. Entonces, el PLGA 75/25 se mezcló con PLLA semi-cristalino a una relación 50:50 peso:peso en cloroformo. A la mezcla de polímero en solvente, se añadió el fármaco Everolimus. La cantidad de material adicional depositada sobre el stent es de aproximadamente 168 µg de los que 56 µg son fármaco, Everolimus, y el equilibrio es la composición de mezcla de polímero. El stent se horneó entonces a 50°C durante 2 horas. El grosor se estima a 4 µm aproximadamente.

Ejemplo 5 (ejemplo posible de preparación de revestimiento):

[0098] Este ejemplo posible es una ilustración de cómo formular un modo de realización ejemplar de un revestimiento de la presente invención.

20 **[0099]** Para una dosis deseada por área de superficie de 100 ug/cm³ de Everolimus para un stent pequeño (12mm) VISION™ (Advanced Cardiovascular Systems) se prepararon los siguientes revestimientos. El primer paso consiste en revestir el exterior del stent con aproximadamente 55µg de una base que es polímero amorfo PLGA con una relación molar de láctido a glicólido de 75/25 y se pulverizó a partir de una solución de una mezcla de acetona y cetona metil-isobutil a una relación 9:1. El stent se curó o situó en un horno, a 140°C durante 30 minutos. Entonces, PLGA 75/25 se mezcló con PLLGA semi-critaslino (82/18) a una relación 50:50 peso:peso en cloroformo. A la mezcla de polímero en solvente se añadió el fármaco Everolimus. La cantidad de material adicional depositado sobre el stent es de aproximadamente 168 µg de los que aproximadamente 56 µg son fármaco, Everolimus, y el equilibrio es la composición de mezcla de polímero. El stent se horneó entonces a 50°C durante 2 horas. El grosor se estima aproximadamente a 4 µm.

30 **[0100]** Pese a que se han mostrado y descrito modos de realización particulares de la presente invención, resultará obvio para aquellos especialistas en la técnica que pueden llevarse a cabo cambios y modificaciones sin alejarse de esta invención en sus aspectos generales.

REIVINDICACIONES

....

1. Un revestimiento que comprende:
una composición de mezcla de polímero, la composición de mezcla de polímero comprendiendo:
un polímero semi-cristalino con un media en peso de peso molecular de entre 75.000 y 300.000;
5 un polímero amorfo, o sustancialmente amorfo, con una media en peso de peso molecular entre
75.000 y 300.000 y donde el polímero amorfo o sustancialmente amorfo se selecciona del grupo que
consiste en ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA), ácido polietilenglicol-bloque-poli(D,L-
láctico) (PEG-PLA), ácido polietilenglicol-bloque-poli(D,L-láctico co-ácido-glicólico) (PEG-PLGA),
terpolímeros de poli(láctido-glicólido-caprolactona) y combinaciones de los mismos;
10 donde
el polímero semicristalino se encuentra entre 2 % y 75 % en peso de la suma del polímero semi-
cristalino y el amorfo o sustancialmente amorfo;

donde

la temperatura de transición vítrea efectiva del revestimiento es – 60°C o mayor;
15 la transición de fusión de una región de polímero cristalino, o al menos una transición de fusión de una
región de polímero cristalino si hay más de una transición de fusión de polímero, es 70°C o mayor;

el revestimiento comprende 0,5 % a 50 % en peso de cristalinidad de polímero; y la temperatura de
transición vítrea efectiva es la temperatura de transición vítrea medida antes de la exposición a la
esterilización con óxido de etileno y, si se observa más de una temperatura de transición vítrea para la
mezcla, entonces la temperatura de transición vítrea efectiva es la más baja de las dos o varios valores
20 de temperatura de transición vítrea más claramente observables.
2. El revestimiento de la reivindicación 1, donde el polímero semi-cristalino se selecciona del grupo que
consiste en ácido poli(D-láctico) (PDLA), ácido poli(L-láctico) (PLLA), ácido poli (L-láctico ácido-co-
glicólico) (PLLGA), ácido poli(L-láctico-co-glicólido-co-caprolactona) (PLLA-GA-CL) y combinaciones de
25 los mismos.
3. El revestimiento de la reivindicación 1, donde el polímero amorfo o sustancialmente amorfo, es ácido
poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA).
4. El revestimiento de la reivindicación 3, donde el ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) se
selecciona del grupo que consiste en ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) 50/50, ácido
30 poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) 75/25, ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) 90/10
y combinaciones de los mismos.
5. El revestimiento de la reivindicación 1, donde el polímero amorfo, o sustancialmente amorfo, es un
terpolímero poli(láctido-glicólido-caprolactona).
6. El revestimiento de la reivindicación 1, donde el revestimiento comprende del 1 % al 35 % en peso de
35 cristalinidad del polímero.
7. El revestimiento de la reivindicación 1, donde el revestimiento comprende del 2 % al 30 % en peso de
cristalinidad del polímero.
8. El revestimiento de la reivindicación 1, donde el módulo de pérdida de cizalladura dinámica cuando se
mide en el intervalo viscoelástico lineal a una frecuencia de oscilación de 1 radián/segundo es 2×10^4 o
40 menor.
9. El revestimiento de la reivindicación 1, con el revestimiento comprendiendo además un fármaco.
10. El revestimiento de la reivindicación 9, el fármaco estando seleccionado del grupo que consiste en
everolimus, zotarolimus, dexametasona y combinaciones de los mismos.
11. Un dispositivo médico implantable comprendiendo el revestimiento de acuerdo con la reivindicación 1.
- 45 12. El dispositivo de la reivindicación 11, donde el polímero semi-cristalino en el revestimiento se selecciona
del grupo que consiste en ácido poli(D-láctico) (PDLA), ácido poli(L-láctico) (PLLA), ácido poli(L-láctico
ácido-co-glicólico) (PLLGA), poli (L-láctico ácido-co-glicólido-co-caprolactona) (PLLA-GA-CL) y
combinaciones de los mismos.
- 50 13. El dispositivo de la reivindicación 11, donde el polímero amorfo, o sustancialmente amorfo, en el
revestimiento es ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA).

14. El dispositivo de la reivindicación 13, donde el ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico (PLGA) Se selecciona del grupo que consiste en ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) 50/50, ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) 75/25, ácido poli(D,L-láctico ácido-co-glicólico) (PLGA) 90/10 y combinaciones de los mismos.
- 5 15. El dispositivo de la reivindicación 11, donde el polímero amorfo, o sustancialmente amorfo, en el revestimiento es un terpolímero poli(láctido-glicólido-caprolacto).
16. El dispositivo de la reivindicación 11, donde el revestimiento comprende del 1 % al 35 % en peso de cristalinidad de polímero.
17. El dispositivo de la reivindicación 11, donde el revestimiento comprende del 2 % al 30 % en peso de cristalinidad de polímero.
- 10 18. El dispositivo de la reivindicación 11, donde el módulo de pérdida de cizalladura dinámica del revestimiento, cuando se mide en el intervalo viscoelástico lineal a una frecuencia de oscilación de 1 radián/segundo, es 2×10^4 o menos.
19. Un dispositivo médico implantable comprendiendo un revestimiento:
- 15 el revestimiento comprendiendo:
- una composición de mezcla de polímero, la composición de mezcla de polímero comprendiendo:
- un polímero semi-cristalino con una media en peso de peso molecular de entre 75.000 a 300.000;
- un polímero amorfo, o sustancialmente amorfo, con una media en peso de peso molecular de entre 75.000 y 300.000;
- 20 donde
- el polímero semi-cristalino está entre el 2 % y el 75 % en peso de la suma del polímero semi-cristalino y del amorfo, o sustancialmente amorfo.
- 25 el polímero semi-cristalino se selecciona del grupo que consiste en ácido poli(D-láctico) (PDLA), ácido poli(L-láctico) (PLLA), ácido poli(L-láctico ácido-co-glicólico)(PLLGA), poli(L-láctico ácido-co-glicólido-co-caprolactona) (PLLA-GA-CL) y combinaciones de los mismos,
- y el polímero amorfo, o sustancialmente amorfo, se selecciona del grupo que consiste en poli(D,L-láctido-glicólido), terpolímero poli(láctido-glicólido-caprolactona) y combinaciones de los mismos,
- donde
- 30 la temperatura de transición vítrea efectiva del revestimiento es -60°C o mayor; el revestimiento comprende del 0,5 % al 50 % en peso de cristalinidad de polímero;
- el revestimiento tiene un contenido en agua del 10 % o menos tras la esterilización; y
- la temperatura de transición vítrea efectiva es la temperatura de transición vítrea medida antes de la exposición a la esterilización por óxido de etileno y, si se observa más de una temperatura de transición vítrea para la mezcla, entonces la temperatura de transición vítrea efectiva es la más baja de las dos o
- 35 varios valores de temperatura de transición vítrea más claramente observables.

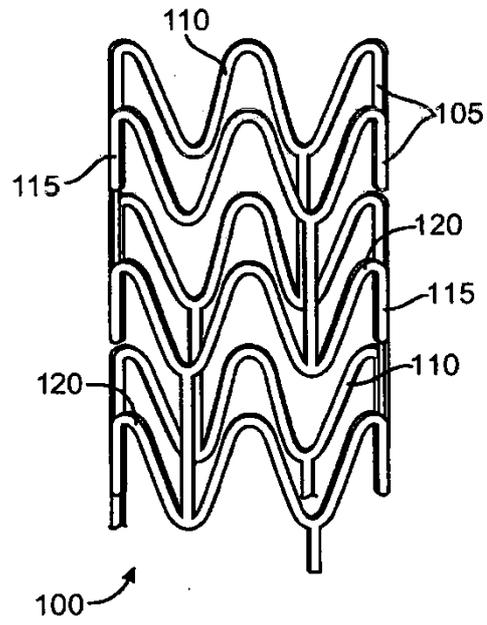


FIG. 1

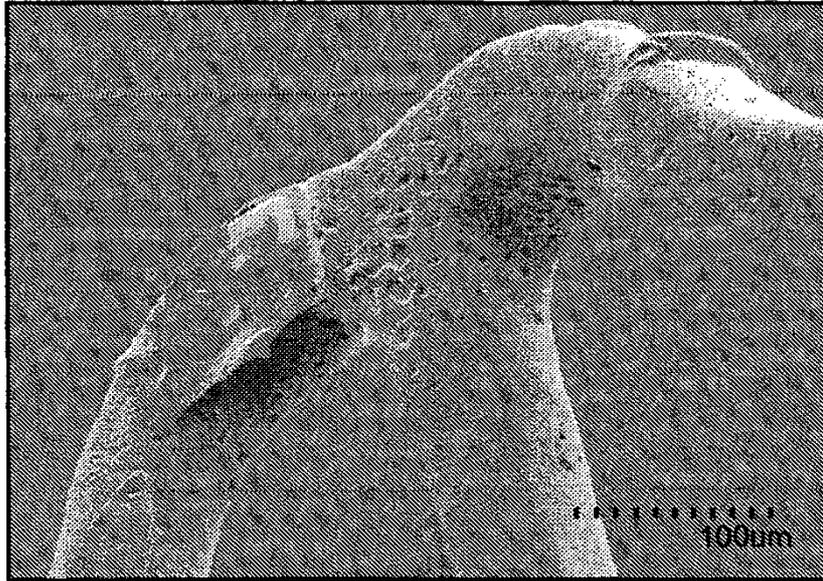


FIG . 2A

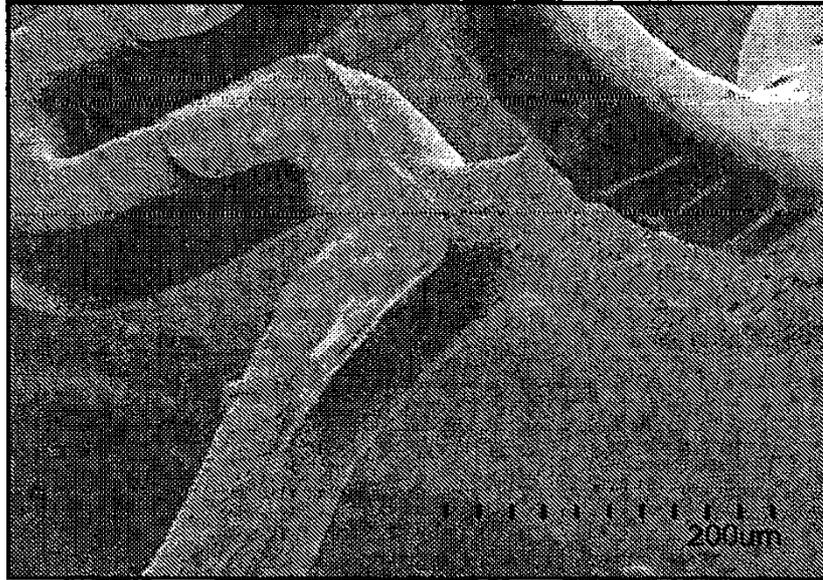


FIG. 2B

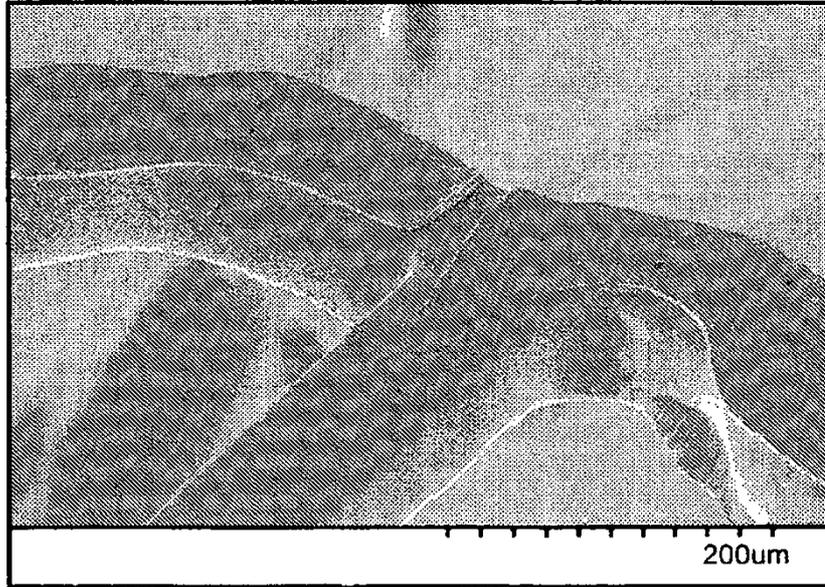


FIG. 2C

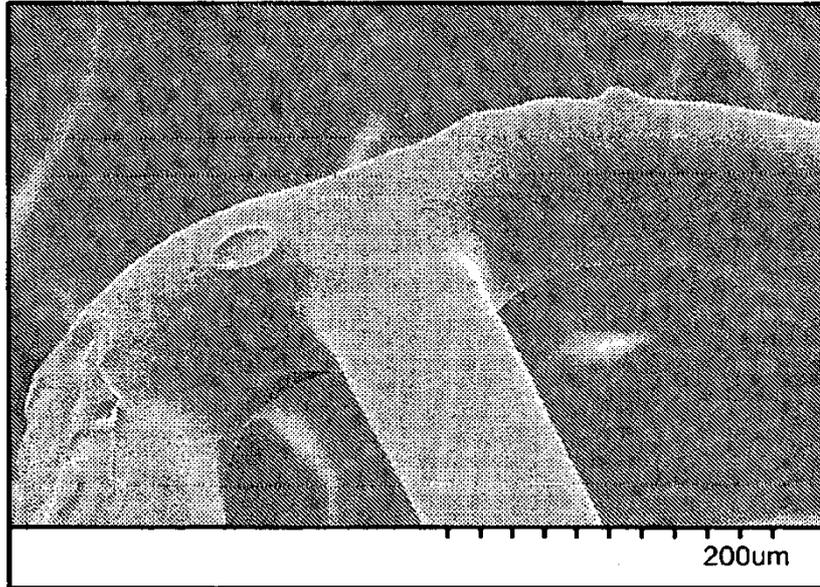


FIG. 2D

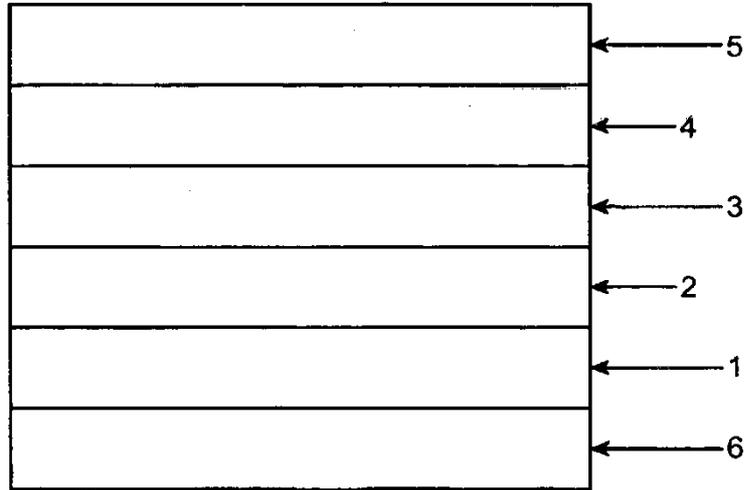


FIG. 3

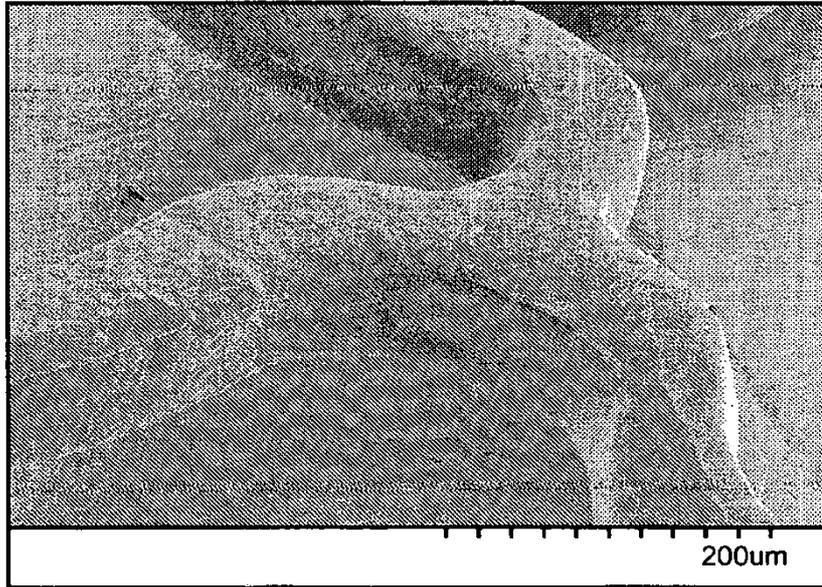


FIG. 4A

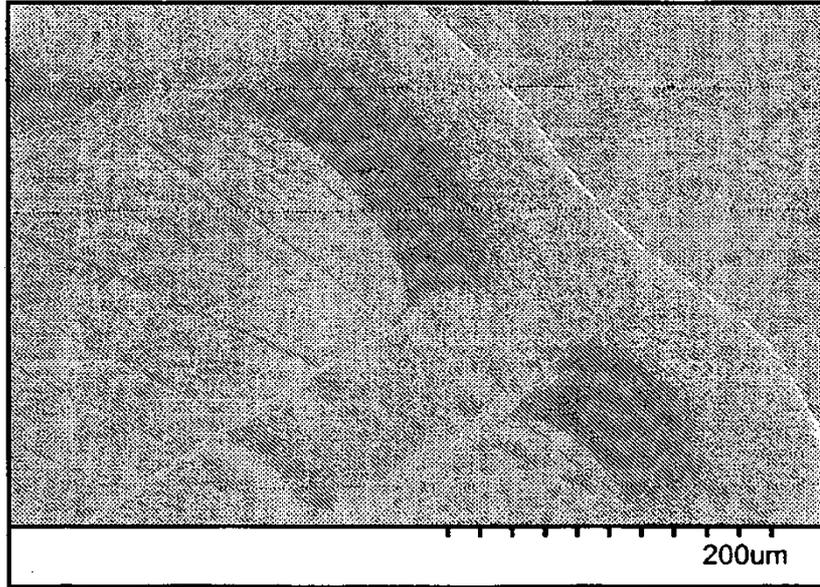


FIG. 4B

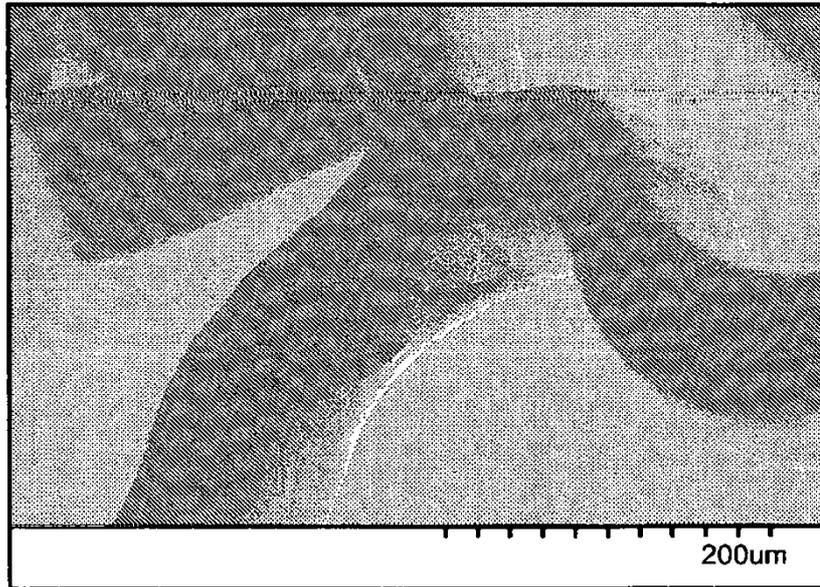


FIG. 4C

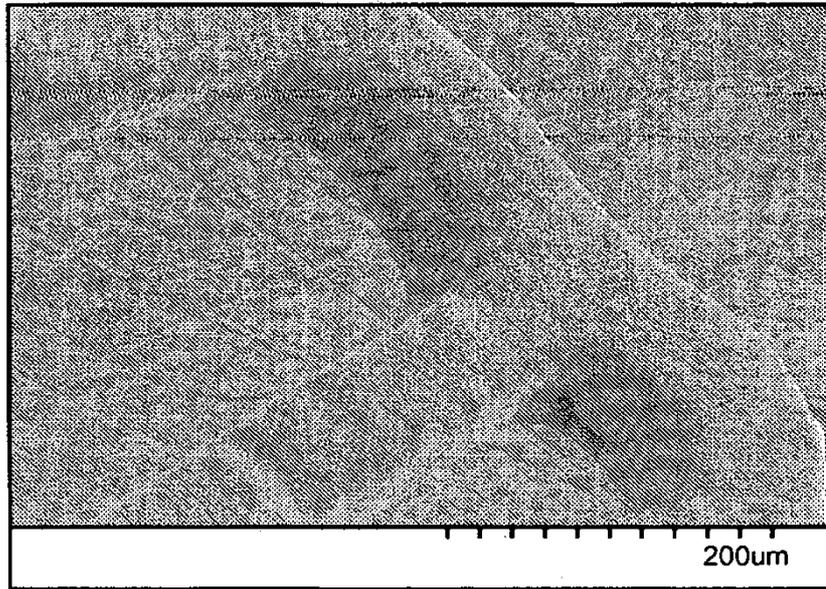


FIG. 4D

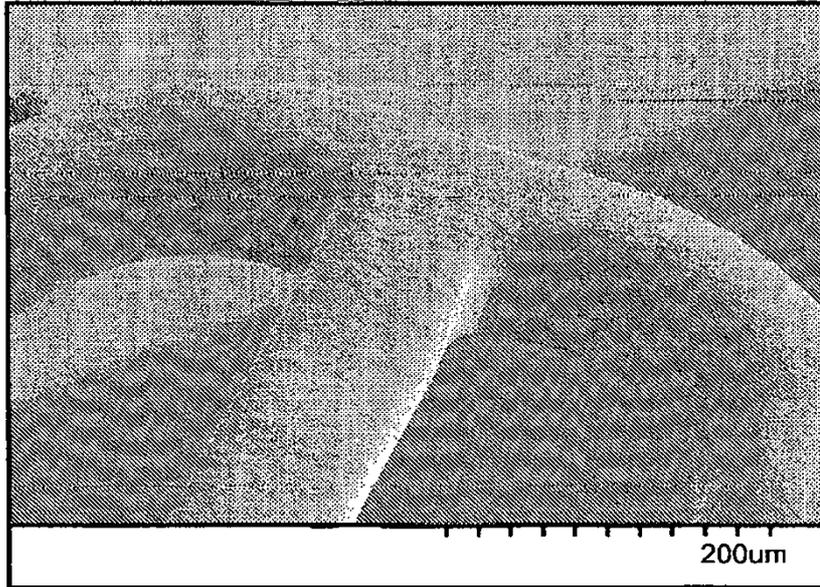


FIG. 5A

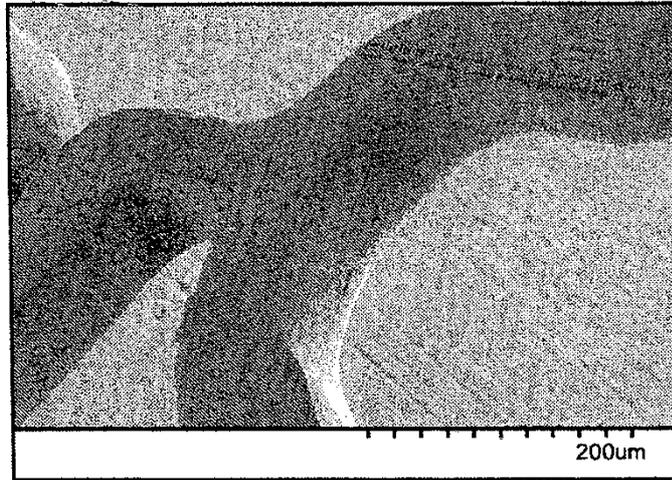


FIG. 5B

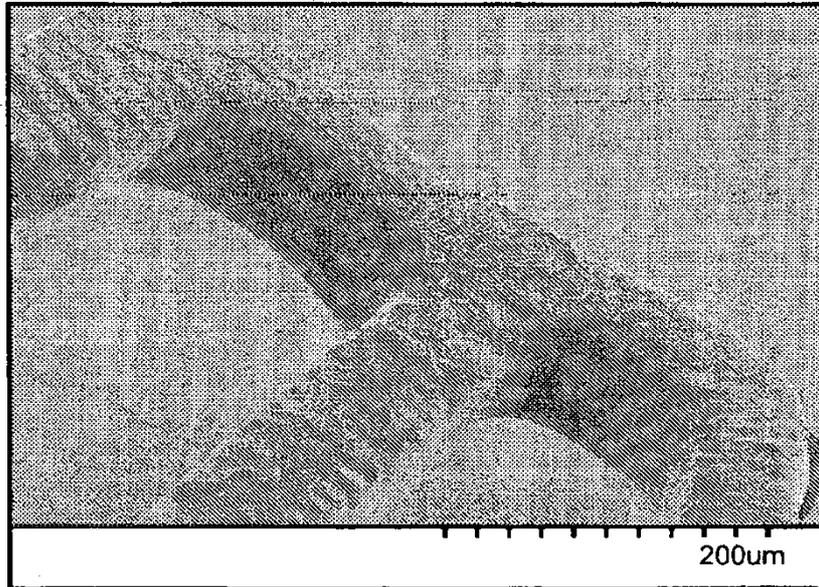


FIG. 5C