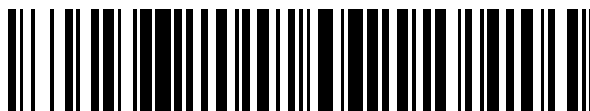


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 806**

51 Int. Cl.:

C09D 133/12 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
C08L 71/02 (2006.01)
C08L 33/10 (2006.01)
C08L 33/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2004** **E 04760782 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014** **EP 1626753**

54 Título: **Recubrimientos de estents que comprenden aditivos hidrófilos**

30 Prioridad:

08.05.2003 US 431711

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PACETTI, STEPHEN D. y
TANG, YIWEN

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 526 806 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

Recubrimientos de estents que comprenden aditivos hidrófilos

ANTECEDENTES

1. Campo de la invención

- 5 [0001] Esta invención se refiere a dispositivos médicos implantables tales como estents. Más particularmente, la invención se refiere a materiales que se pueden utilizar para recubrir estents.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 [0002] En el campo de la tecnología médica, frecuentemente es necesario administrar fármacos de forma local. Para proporcionar una concentración eficaz en la zona a tratar, la administración sistémica de medicación le produce al paciente a menudo efectos secundarios adversos o tóxicos. La administración local es un método de tratamiento preferido puesto que se administran niveles totales de medicación menores en comparación con las dosis sistémicas, pero se concentran en una zona específica. Para el tratamiento de lesiones vasculares, los estents se pueden modificar con un recubrimiento polimérico para proporcionar capacidades de administración de fármacos a nivel local.

- 15 [0003] Ejemplos de polímeros que se pueden utilizar para recubrir estents u otros dispositivos implantables incluyen polímeros hidrófobos, por ejemplo, poli(met)acrilatos, tales como poli(metacrilato de *n*-butilo) (PBMA, por sus siglas en inglés) y copolímeros o terpolímeros con unidades derivadas de metacrilato de *n*-butilo (BMA, por sus siglas en inglés). Los recubrimientos basados en PBMA y BMA pueden proporcionar un control efectivo de la proporción de liberación de un fármaco desde un estent. Además, los polímeros basados en PBMA y BMA son biocompatibles, tienen una buena adhesión a la superficie del estent subyacente, se procesan fácilmente y poseen buenas propiedades físicas y mecánicas tales como capacidad para resistir la elongación, la compresión y la cizalladura a la que se somete el estent durante el engarzado sobre el catéter, la administración a la zona de la lesión, y la expansión.

- 25 [0004] No obstante, las propiedades de los recubrimientos de estents basados en PBMA y BMA se pueden mejorar. Por ejemplo, la permeabilidad de tales recubrimientos puede ser demasiado baja, particularmente para los fármacos con pesos moleculares más altos, conllevando un suministro potencialmente insuficiente del fármaco en la zona enferma. Se desea una capacidad para regular mejor la proporción de liberación a través de los recubrimientos. La presente invención proporciona tales recubrimientos.

- 30 [0005] US 6 120 90A describe un dispositivo médico recubierto con una red interpenetrada de polímeros de hidrogel. US 2002/0133183 se refiere a dispositivos médicos recubiertos. US 5 902 631 describe un gradiente de lubricidad para dispositivos médicos. US 6 110 483 se refiere a hidrogel adherente flexible y a recubrimientos con fármacos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0006]

- 35 Las Figuras 1-3 son micrografías ópticas de recubrimientos según varios modos de realización de la presente invención.
La Figura 4 es un gráfico que ilustra la cinética de la liberación *in vitro* de un fármaco a través de un recubrimiento de estent de la presente invención.

SUMARIO

- 40 [0007] Se proporciona un dispositivo médico implantable que comprende un recubrimiento, el recubrimiento incluye una mezcla o un eas un polímero hidrófobo que comprende una cadena macromolecular y al menos un compuesto polimérico hidrófilo que comprende una cadena macromolecular, en el que las cadenas macromoleculares del polímero hidrófobo y del compuesto hidrófilo forman un sistema físicamente enredado o interpenetrado, en el que el polímero hidrófobo tiene un peso molecular medio en número (M_n) de 50 000 a 45 1 000 000 Daltons y en el que el compuesto hidrófilo tiene un M_n de 5000 a 100 000 Daltons. El polímero hidrófobo puede incluir poli(met)acrilatos, polímeros de vinilo, poliolefinas, polímeros halogenados, polímeros con grupos uretano, polibutirales, nailon, siliconas, policarbonato o polisulfona. El compuesto polimérico hidrófilo puede incluir polialquilenglicoles, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, quitosano, glucosaminoglucanos, dextrano, dextrina, sulfato de dextrano, acetato de celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietilcelulosa, celulósicos, polipéptidos, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poliacrilamida, poli(acrilimida), poli(etileno amina), poli(alil amina), poli(vinil pirrolidona), poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, éteres alquílicos de polivinilo, tensioactivos de copolímero de bloque tetrafuncionales no-iónicos, gelatina, colágeno, albúmina, quitina, heparina, elastina, fibrina, y mezclas de los mismos.

[0008] En un modo de realización, el polímero hidrófobo es poli(met)acrilato y el compuesto hidrófilo es polialquilenglicol. Ejemplos del poli(met)acrilato incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de *n*-propilo), poli(metacrilato de *iso*propilo), poli(metacrilato de *n*-butilo), poli(metacrilato de *iso*-butilo), poli(metacrilato de terc-butilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de etilo), poli(acrilato de *n*-propilo), poli(acrilato de *iso*propilo), poli(acrilato de *n*-butilo), poli(acrilato de *isobut*ilo), y mezclas de los mismos. Ejemplos del polialquilenglicol incluyen poli(etilen glicol), poli(óxido de etileno), poli(propilen glicol), poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno), poli(trimetilen glicol), poli(tetrametilen glicol), y mezclas de los mismos.

[0009] Se proporciona un método de fabricación de un recubrimiento para un dispositivo médico implantable, el método comprende formar un recubrimiento sobre el dispositivo, incluyendo el recubrimiento una mezcla de al menos un polímero hidrófobo que comprende una cadena macromolecular y al menos un compuesto polimérico hidrófilo que comprende una cadena macromolecular, en el que las cadenas macromoleculares del polímero hidrófobo y del compuesto hidrófilo forman un sistema físicamente enredado o entrelazado, en el que el polímero hidrófobo tiene un peso molecular medio en número (M_n) de 50 000 a 1 000 000 Daltons, y en el que el compuesto hidrófilo tiene un M_n de 5000 a 100 000 Daltons.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] Un recubrimiento para un dispositivo médico implantable, tal como un estent, puede incluir, una capa de imprimación opcional, una capa de fármaco-polímero, y una capa de recubrimiento final opcional. La capa de fármaco-polímero se puede aplicar directamente sobre al menos una parte de la superficie del estent para servir como reservorio para un agente activo o un fármaco que se incorpora en la capa de fármaco-polímero. Se puede aplicar una capa de imprimación opcional entre el estent y la capa de fármaco-polímero para mejorar la adhesión de la capa de fármaco-polímero al estent. Se puede aplicar una capa de recubrimiento final opcional sobre al menos una parte de la capa de fármaco-polímero para reducir la proporción de liberación del fármaco desde el reservorio.

[0011] La capa de recubrimiento final, si se utiliza, es la capa más externa del recubrimiento del estent. Si no se utiliza la capa de recubrimiento final, la capa de fármaco-polímero es la capa más externa del recubrimiento del estent. La capa de fármaco-polímero y/o la capa de recubrimiento final del recubrimiento del estent pueden incluir al menos un polímero hidrófobo. Para regular una proporción de liberación del fármaco desde la capa de fármaco-polímero, el/los polímero(s) hidrófobo(s) se pueden mezclar o combinar físicamente con al menos un aditivo polimérico hidrófilo para formar un sistema de polímero en el que las cadenas macromoleculares del polímero hidrófobo y el aditivo hidrófobo están físicamente enredadas, miscibles y/o interpenetradas. Este sistema de polímero puede ser, en un modo de realización, la región o la capa más externa del recubrimiento.

[0012] En lo sucesivo, el polímero hidrófobo también se denomina "polímero", y el aditivo polimérico hidrófilo también se denomina "aditivo". El término "físicamente enredados" se define en lo sucesivo como una composición de polímero/aditivo en la que ni el polímero ni el aditivo forman un dominio de fase separado teniendo un tamaño superior a aproximadamente 100 nanómetros, tal como un tamaño superior a aproximadamente 200 nanómetros, por ejemplo, superior a aproximadamente 300 nanómetros. El tamaño del dominio se determina mediante la dimensión lineal más grande de la partícula del dominio, por ejemplo, mediante el diámetro de una partícula en caso de que las partículas de dominio sean esferas. La definición de "físicamente enredados" también incluye una condición de que una vez que el polímero y el aditivo se han enredado físicamente, no se desenredan, sino que permanecen físicamente enredados durante la duración del servicio del recubrimiento o hasta que el fármaco se ha liberado del recubrimiento.

[0013] El polímero hidrófobo y el aditivo hidrófobo se definen en lo sucesivo como "miscibles" si el termograma de la mezcla de polímero/aditivo no muestra sustancialmente transiciones termales atribuibles ya sea al polímero esencialmente puro o al aditivo esencialmente puro. El termograma se puede obtener mediante un método estándar de análisis termal que los expertos habituales en la materia conocen, por ejemplo, mediante el método de calorimetría diferencial de barrido.

[0014] El término "interpenetrada" se define como el sistema de polímero/aditivo en el que el polímero y el aditivo forman una red polimérica interpenetrada (IPN, por sus siglas en inglés). En el presente documento se adopta la definición de la IPN utilizada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés). La IUPAC describe la IPN como un polímero que comprende dos o más redes que están al menos parcialmente entrelazadas a una escala molecular, para formar enlaces tanto químicos como físicos entre las redes. Las redes de una IPN no se pueden separar a menos que se rompan los enlaces químicos. Dicho de otro modo, una estructura de IPN representa dos o más redes poliméricas que están en parte entrecruzadas químicamente y en parte enredadas físicamente.

[0015] Para definir los términos "hidrófobo" e "hidrófilo" para los propósitos de la presente invención, se puede utilizar uno de los dos criterios. Según un criterio, un componente del sistema de polímero/aditivo (es decir, el polímero o el aditivo) se puede clasificar por el valor de la absorción de agua en equilibrio del componente. Sea cual sea el componente del sistema de polímero/aditivo que tiene el mayor valor de absorción de agua en equilibrio a temperatura ambiente se considera hidrófilo y el otro componente se considera hidrófobo. Si se utilizan más de dos componentes en el sistema de polímero/aditivo, entonces cada uno se puede clasificar por

orden de su valor de absorción de agua en equilibrio. En un modo de realización, el polímero se considera hidrófobo si tienen una absorción de agua en equilibrio inferior a 10 % en masa a temperatura ambiente, y el aditivo se considera hidrófilo si tiene una absorción de agua en equilibrio a temperatura ambiente de 10 % en masa o superior.

- 5 **[0016]** Según otro criterio, un componente del sistema de polímero/aditivo se puede clasificar por el valor del parámetro de solubilidad de Hildebrand δ del componente. El término

[0017] “Parámetro de solubilidad de Hildebrand” se refiere a un parámetro que mide la cohesión de una sustancia y se determina como sigue:

$$\delta = (\Delta E/V)^{1/2}$$

10

donde δ es el parámetro de solubilidad, $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$; ΔE es la energía de vaporización, cal/mol ; y V es el volumen molar, cm^3/mol .

- 15 **[0018]** Sea cual sea el componente del sistema de polímero/aditivo que tiene menor valor de δ en comparación con el valor de δ del otro componente de la mezcla se designa como un componente hidrófobo, y el otro componente con mayor valor de δ se designa como hidrófilo. Si se utilizan más de dos componentes en la mezcla, entonces cada uno se puede clasificar por orden de su valor de δ . En un ejemplo de modo de realización, el valor de δ que define el límite entre los componentes hidrófobos e hidrófilos del sistema de polímero/aditivo puede ser de aproximadamente $10,7 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$.

- 20 **[0019]** Las sustancias hidrófobas normalmente presentan un valor de δ bajo. En un modo de realización, un componente del sistema de polímero/aditivo que es “hidrófobo” puede presentar un parámetro de solubilidad de Hildebrand inferior a aproximadamente $10,7 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$. Un componente del sistema de polímero/aditivo que es “hidrófilo” puede presentar un parámetro de solubilidad superior a aproximadamente $10,7 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$.

- 25 **[0020]** Para preparar la mezcla de polímero/aditivo, el polímero se puede mezclar con el aditivo y la mezcla se puede disolver en un solvente o en un sistema que comprende una mezcla de solventes. El término “disuelto” significa que la mezcla de polímero/aditivo, cuando se combina con un solvente o una mezcla de solventes adecuados, es capaz de formar un sistema que se puede aplicar sobre un estent mediante una técnica común, tal como pulverización o inmersión. Los expertos en la materia pueden seleccionar el solvente o una mezcla de solventes dependiendo, entre otros factores, de la naturaleza del polímero y del aditivo.

- 30 **[0021]** La solución de polímero/aditivo se puede aplicar entonces sobre el estent mediante una técnica comúnmente conocida por los expertos habituales en la materia, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión, seguido de secado, por ejemplo, mediante cocción. La solución de polímero/aditivo se puede utilizar para formar la capa de recubrimiento final y/o la capa de fármaco-polímero del recubrimiento del estent.

- 35 **[0022]** La concentración de masa combinada del polímero y del aditivo en la solución de polímero/aditivo puede estar comprendida entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 %, por ejemplo, aproximadamente 2 %. Una relación entre el polímero hidrófobo y el aditivo polimérico hidrófilo en la solución de polímero/aditivo puede estar comprendida entre aproximadamente 99:1 y aproximadamente 9:1, tal como entre aproximadamente 74:1 y aproximadamente 14:1, más estrechamente entre aproximadamente 49:1 y aproximadamente 19:1. Por ejemplo, para una solución de polímero/aditivo que contiene aproximadamente 2 % en masa de polímero hidrófobo, la concentración del aditivo polimérico hidrófilo puede estar comprendida entre aproximadamente 0,04 y
- 40 aproximadamente 0,1 % en masa de la masa total de la solución.

- 45 **[0023]** La solución de polímero/aditivo se puede preparar mediante diversos métodos alternativos. Por ejemplo, el polímero hidrófobo y el aditivo polimérico hidrófilo se pueden disolver por separado para obtener una solución de polímero hidrófobo y una solución de aditivo polimérico hidrófilo, seguido de la combinación de las dos soluciones para formar la solución de polímero/aditivo. De forma alternativa, el polímero hidrófobo se puede disolver en primer lugar para formar la solución de polímero hidrófobo, seguido de la adición del aditivo polimérico hidrófilo a la solución de polímero hidrófobo para formar la solución de polímero/aditivo. Como otra alternativa, el aditivo se puede disolver en primer lugar para formar la solución de aditivo seguido de la adición del polímero para formar la solución de polímero/aditivo.

- 50 **[0024]** Ejemplos de polímeros hidrófobos incluyen los poli(met)acrilatos. El término “poli(met)acrilatos” se refiere tanto a los polimetacrilatos como a los poliácrlatos. Ejemplos de poli(met)acrilatos que se pueden utilizar incluyen homo- y copolímeros de metacrilato de butilo, por ejemplo PBMA, poli(fluoruro de vinilideno-co metacrilato de butilo) o poli(metacrilato de metilo-co-metacrilato de butilo). Ejemplos representativos de otros polímeros hidrófobos que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención incluyen los siguientes polímeros y mezclas de los mismos:

- 55 (a) poli(met)acrilatos distintos de polimetacrilatos basados en PBMA o BMA, tales como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de *n*-propilo), poli(metacrilato de *isopropilo*),

poli(metacrilato de *iso*-butilo), poli(metacrilato de terc-butilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de etilo), poli(acrilato de *n*-propilo), poli(acrilato de *iso*-propilo), poli(acrilato de *n*-butilo), y poli(acrilato de *iso*-butilo);

(b) polímeros de vinilo tales como poli(etileno-co-alcohol vinílico), por ejemplo, poli(etileno-co-alcohol vinílico) con un contenido molar de unidades derivadas de etileno de al menos 44 %, poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(acetato de vinilo), poliestireno, poli(estireno-co-*iso*-butileno), terpolímeros poli(estireno-co-etileno-co-butieno-co-estireno), y terpolímeros poli(estireno-co-butadieno-co-estireno);

(c) poliolefinas, por ejemplo, polipropileno atáctico;

(d) polímeros halogenados (por ejemplo, fluorados o clorados) tales como poli(fluoruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno), polihexafluoropropeno, poli(hexafluoropropeno-co-fluoruro de vinilideno), poli(etileno-co-hexafluoropropeno), diversos grados de TEFLON amorfo (incluyendo politetrafluoroetileno) disponible de E.I. Du Pont de Nemours & Co., poli(cloruro de vinilo), y poli(cloruro de vinilideno);

(e) polímeros con grupos uretano, tales como poliéter uretano, poliéster de uretano, poliuretanoas, policarbonato de uretano, y silicona de uretano; y

(f) polibutirales, nailon, siliconas, policarbonato y polisulfona.

[0025] Ejemplos representativos de aditivos poliméricos hidrófilos que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención incluyen ácido hialurónico, sulfato de condroitina, quitosano, glucosaminoglucanos, dextrano, dextrina, sulfato de dextrano, acetato de celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietilcelulosa, celulósicos, poli(etilen glicol) (PEG), poli(óxido de etileno), poli(propilen glicol), PLURONIC, TETRONIC, poli(trimetilen glicol), poli(tetrametilen glicol), polipéptidos, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(acrilamida, poli(acrilimida, poli(etileno amina), poli(alil amina), poli(vinil pirrolidona), poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, éteres alquílicos de polivinilo tales como poli(vinilmetil éter) o poli(viniletil éter), gelatina, colágeno, albúmina, quitina, heparina, elastina, fibrina, y mezclas de los mismos. PLURONIC es un nombre comercial de un poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno). TETRONIC es un nombre comercial de una familia de tensioactivos de copolímero de bloque tetrafuncionales no iónicos. PLURONIC y TETRONIC están disponibles de BASF Corp. de Parsippany, Nueva Jersey.

[0026] Para lograr el enredo físico del polímero hidrófobo y el aditivo polimérico hidrófilo, se pueden mezclar conjuntamente al menos un polímero y al menos un aditivo en un sistema de solvente común que incluye al menos un solvente muy volátil, seguido de la aplicación de la solución sobre un estent, por ejemplo, mediante pulverización. Como se utiliza en el presente documento, "solvente muy volátil" significa un solvente que tiene una presión de vapor superior a 30 Torr a temperatura ambiente. Ejemplos de solventes muy volátiles incluyen acetona y metil etil cetona. De forma alternativa, para enredar físicamente el polímero hidrófobo y el aditivo polimérico hidrófilo, el polímero y el aditivo se pueden mezclar en la masa fundida, y después aplicarse al estent desde la masa fundida, por ejemplo mediante recubrimiento por cortina.

[0027] Una manera de formar un sistema interpenetrado del polímero hidrófobo y el aditivo polimérico hidrófilo es mezclando el polímero y el aditivo en un solvente, o en una mezcla de solvente, en el que ambos componentes son solubles. La solución se puede aplicar sobre un estent, por ejemplo, mediante pulverización, seguido de la eliminación del solvente mediante secado. Para el polímero y el aditivo que son capaces de formar un sistema interpenetrado, se espera que los polímeros y el aditivo se interpenetren mientras están todavía en solución, y se mantengan interpenetrados tras la eliminación del solvente.

[0028] De forma alternativa, para formar un sistema interpenetrado del polímero hidrófobo y el aditivo polimérico hidrófilo, se pueden seleccionar el polímero y el aditivo, que se pueden polimerizar según dos mecanismos diferentes. Por ejemplo, el componente hidrófobo puede ser un carbonato uretano que se polimeriza mediante reacciones de condensación entre isocinato y grupos hidroxilo, mientras que el aditivo hidrófilo puede ser poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) que polimeriza mediante un mecanismo de radicales libres. Los monómeros se pueden disolver en un sistema de solvente común, aplicado al estent, y entonces polimerizarse directamente sobre el estent.

[0029] Como otra manera alternativa de formar un sistema interpenetrado del polímero hidrófobo y el aditivo polimérico hidrófilo, se puede seleccionar un aditivo y un polímero de alto peso molecular, teniendo cada componente grupos reactivos o asociativos que pueden interactuar con los grupos reactivos o asociativos del otro componente. Por ejemplo, tal aditivo hidrófilo como PEG terminado en hidroxilo se puede mezclar con un poliuretano hidrófobo de alto peso molecular con grupos isocinato activos a lo largo de la cadena principal. El aditivo y el polímero se pueden mezclar en solución, pulverizar sobre un estent, seguido de coacción. Aunque a veces los dos componentes pueden ser no miscibles, los enlaces covalentes entre ellos todavía pueden prevenir la fase de separación.

[0030] Para facilitar la formación de un sistema enredado y/o interpenetrado de polímero hidrófobo-aditivo polimérico hidrófilo, el polímero y el aditivo se pueden seleccionar de tal manera que las longitudes de las cadenas del polímero y del aditivo, como se determina por el grado de polimerización, promuevan el enredo y/o la interpenetración de las macromoléculas del polímero y el aditivo. El término "grado de polimerización" se refiere a un número de unidades monoméricas repetitivas en una sola macromolécula. Las longitudes de las cadenas que promueven la formación de una red enredada y/o interpenetrada pueden ser tales que la longitud de contorno del aditivo hidrófilo está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 10 % y

aproximadamente 100 % de la longitud de contorno del polímero hidrófobo, por ejemplo, entre 50 % y 100 %, tal como 80 %. El término "longitud de contorno" se refiere a la longitud combinada de todos los enlaces a lo largo de la cadena principal de una macromolécula. La longitud de contorno se puede aproximar como el grado de polimerización multiplicado por el número de enlaces de la unidad de repetición. Se puede utilizar una longitud de enlace media de aproximadamente 1,4 Å para realizar el cómputo. El siguiente ejemplo se puede utilizar para ilustrar cómo se pueden elegir los pesos moleculares del polímero y del aditivo para lograr una relación adecuada entre las longitudes de contorno del polímero y del aditivo.

[0031] El PBMA con un peso molecular medio en número (M_n) de aproximadamente 200 000 tiene un grado de polimerización de 1408 y tiene 2 enlaces en la cadena principal del polímero por unidad de repetición. Por consiguiente, una longitud de contorno de una macromolécula de PBMA es de aproximadamente 3940 Å. Un aditivo hidrófilo adecuado para lograr el enredo puede ser PEG con longitudes de contorno de entre aproximadamente 394 Å y aproximadamente 3940 Å. El PEG tiene 3 enlaces por unidad de repetición, de manera que para un PEG con longitudes de contorno de entre aproximadamente 394 Å y aproximadamente 3940 Å, el grado de polimerización correspondiente está aproximadamente entre 131 y 1313, y el M_n correspondiente está entre aproximadamente 5780 y aproximadamente 57 800.

[0032] Generalmente, el M_n del polímero hidrófobo puede estar comprendido entre aproximadamente 50 000 y 1 000 000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 100 000 Daltons. El peso molecular del aditivo hidrófilo puede estar comprendido entre aproximadamente 5000 y aproximadamente 100 000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 40 000 Daltons. Si se utiliza el PBMA como el polímero hidrófobo, el peso molecular del PBMA puede estar comprendido entre aproximadamente 100 000 y aproximadamente 300 000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 200 000 Daltons. Si se utiliza el PEG como el aditivo hidrófilo mezclándolo con PBMA, el peso molecular del PEG puede estar comprendido entre aproximadamente 10 000 y aproximadamente 60 000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 20 000 Daltons.

[0033] Los modos de realización de la presente invención se describen en relación con un estent, por ejemplo, estents autoexpandibles o de globo expandible; no obstante, también se pueden recubrir otros dispositivos médicos implantables. Ejemplos de tales dispositivos implantables incluyen injertos de estents, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, derivaciones del líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos, y sondas endocárdicas (por ejemplo, FINELINE y ENDOTAK, disponibles de Guidant Corp. de Santa Clara, California). La estructura subyacente del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. El dispositivo puede estar hecho de un material metálico o una aleación, tal como, pero sin carácter limitativo, aleación de cromo y cobalto (ELGILOY), acero inoxidable (316L), "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tantalio, aleación de titanio y níquel, aleación de platino e iridio, oro, magnesio, o combinaciones de los mismos. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles de Standard Press Steel Co. de Jenkintown, Pennsylvania. "MP35N" consiste en 35 % de cobalto, 35 % de níquel, 20 % de cromo, y 10 % de molibdeno. "MP20N" consiste en 50 % de cobalto, 20 % de níquel, 20 % de cromo, y 10 % de molibdeno. Los dispositivos hechos de polímeros bioabsorbibles o bioestables también podrían utilizarse con los modos de realización de la presente invención. El propio dispositivo puede hacerse en su totalidad o en parte de las mezclas poliméricas descritas.

[0034] Para la capa de fármaco-polímero, el recubrimiento puede incluir un agente activo o un fármaco. El fármaco puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico en un paciente. El fármaco puede incluir péptidos, proteínas, oligonucleótidos, fármacos de moléculas pequeñas y similares. El fármaco se podría diseñar, por ejemplo, para inhibir la actividad de las células musculares lisas vasculares. Puede estar dirigido a inhibir la migración y/o la proliferación anormal o inapropiada de células musculares lisas para inhibir la reestenosis.

[0035] Ejemplos de fármacos incluyen sustancias antiproliferativas tales como actinomicina D, o derivados y análogos de los mismos (fabricados por Sigma-Aldrich de Milwaukee, Wisconsin, o COSMEGEN disponible de Merck). Sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁, y actinomicina C₁. El agente activo también puede pertenecer al género de sustancias antineoplásicas, antiinflamatorias, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antifibrina, antitrombinas, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Ejemplos de dichos antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen paclitaxel (por ejemplo, TAXOL® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxel (por ejemplo, Taxotere®, de Aventis S.A., Frankfurt, Alemania), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina (por ejemplo, Adriamycin® de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (por ejemplo, Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Ejemplos de dichos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antifibrina, y antitrombinas incluyen sodio heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante, e inhibidores de trombina tales como Angiomax™ (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.). Ejemplos de dichos agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen angiotensina, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina tales como captopril (por ejemplo, Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ); bloqueadores de los canales de calcio (tales

como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), aceite de pescado (ácido graso omega 3) antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fármaco que disminuye el colesterol, nombre comercial Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tales como los específicos para receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF), y donantes de óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es permirolast potásico. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen alfa-interferón, células epiteliales modificadas genéticamente, tacrolimus, dexametasona, y rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de la misma, tales como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocida por el nombre comercial de EVEROLIMUS disponible de Novartis), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina.

[0036] El peso molecular del fármaco puede influir en la elección de los pesos moleculares del polímero y del aditivo, así como en las relaciones entre el polímero y el aditivo, puesto que se espera que la proporción de liberación de los fármacos con pesos moleculares más altos sea inferior en comparación con la proporción de liberación de los fármacos con pesos moleculares más bajos. A fin de ilustrarlo, cuando el sistema de recubrimiento final de PBMA/PEG se utiliza en conjunción con EVEROLIMUS (con un peso molecular de 958 Daltons), el M_n de PBMA puede estar comprendido entre aproximadamente 90 000 Daltons y aproximadamente 300 000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 190 000 Daltons y el M_n de PEG puede estar comprendido entre aproximadamente 6000 Daltons y aproximadamente 20 000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 18 000 Daltons, y la relación de masa entre PBMA y PEG puede estar comprendida entre aproximadamente 49:1 y aproximadamente 9:1, por ejemplo, aproximadamente 20:1. A su vez, en el caso del estradiol (con peso molecular de 272), el M_n de PBMA puede estar comprendido entre aproximadamente 150 000 Daltons y aproximadamente 900 000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 300 000 Daltons y el M_n de PEG puede estar comprendido entre aproximadamente 10 000 Daltons y aproximadamente 50 000 Daltons, por ejemplo, aproximadamente 30 000 Daltons, y la relación de masa entre PBMA y PEG puede estar comprendida entre aproximadamente 99:1 y aproximadamente 25:1, por ejemplo, aproximadamente 49:1.

[0037] Mediante los siguientes ejemplos se ilustran de forma adicional los modos de realización de la presente invención.

Ejemplo 1

[0038] Se preparó una primera solución de polímero, conteniendo la solución:

- (a) aproximadamente 5% en masa de poli(metacrilato de *n*-butilo) (PBMA) con M_n de aproximadamente 154 000; y
- (b) el resto, mezcla de solvente de acetona y ciclohexanona, teniendo la mezcla una relación de masa entre acetona y ciclohexanona de aproximadamente 4:1.

[0039] Se preparó una segunda solución de polímero, conteniendo la solución:

- (a) aproximadamente 5% en masa de poli(etilen glicol) (PEG) con M_n de aproximadamente 18 000; y
- (b) el resto, mezcla de solvente de acetona y ciclohexanona, teniendo la mezcla una relación de masa entre acetona y ciclohexanona de aproximadamente 4:1.

[0040] La primera solución de polímero se combinó con la segunda solución de polímero para preparar una solución de PBMA/PEG. Se seleccionó la cantidad de las soluciones del primer y el segundo polímero para obtener la solución de PBMA/PEG con una relación de masa entre PBMA y PEG de aproximadamente 49:1.

[0041] La solución de PBMA/PEG se colocó en un portaobjetos de vidrio, y se eliminó el solvente secándolo a temperatura ambiente seguido de cocción a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente una hora. Como resultado, en el portaobjetos de vidrio se formó una película de polímero adherida. Se tomó una micrografía óptica de la película de PBMA/PEG seca con luz polarizada transmitida, como se muestra en la Figura 1. Bajo dicha luz, los polímeros amorfos aparecen oscuros y los polímeros cristalinos aparecen brillantes. Como se observa de la Figura 1, el sistema de PBMA/PEG aparece oscuro de forma uniforme mostrando una buena miscibilidad de PBMA y PEG. La Figura 1 no muestra que el PEG forma una fase separada.

Ejemplo 2

[0042] Se preparó una solución de PBMA/PEG como se describe en el Ejemplo 1, a excepción de que la relación de masa entre PBMA y PEG en la solución de PBMA/PEG fue de aproximadamente 19:1. Se formó una película de polímero sobre un portaobjetos de vidrio fuera de la solución de PBMA/PEG como se describe en el Ejemplo 1. Se tomó una micrografía óptica de la película de PBMA/PEG seca como se describe en el Ejemplo 1. La micrografía se muestra en la Figura 2. Como se observa de la Figura 2, el sistema de PBMA/PEG aparece uniforme en su mayor parte, con cierta cantidad de la fase cristalina formada por PEG representada por puntos brillantes en la micrografía.

Ejemplo 3

[0043] Se preparó una solución de PBMA/PEG como se describe en el Ejemplo 1, a excepción de que la relación de masa entre PBMA y PEG en la solución de PBMA/PEG fue de aproximadamente 10:1. Se formó una película de polímero sobre un portaobjetos de vidrio fuera de la solución de PBMA/PEG como se describe en el Ejemplo 1. Se tomó una micrografía óptica de la película de PBMA/PEG seca como se describe en el Ejemplo 1. La micrografía se muestra en la Figura 3. Como se observa de la Figura 3, el sistema de PBMA/PEG incluye áreas cristalinas visibles. En comparación con la película descrita en el Ejemplo 2, la película que se muestra en la Figura 3 incluye una cantidad más sustancial de la fase cristalina formada por PEG.

Ejemplo 4

[0044] Se preparó una primera composición mezclando los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en masa de poli(etileno-co-alcohol vinílico) (EVAL, por sus siglas en inglés); y
- (b) el resto, solvente DMAC.

[0045] La primera composición se aplicó sobre la superficie de un estent desnudo de 18 mm VISION (disponible de Guidant Corp.) pulverizándola y se secó para formar una capa de imprimación. Se utilizó un recubridor de pulverización, con una boquilla de abanico de 0,014 mantenida a aproximadamente 60 °C con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm (aproximadamente 3 psi) y una presión de atomización de aproximadamente 1,3 atm (aproximadamente 20 psi). Se aplicaron aproximadamente 70 µg del recubrimiento húmedo. El recubrimiento húmedo se horneó a aproximadamente 140 °C durante aproximadamente 2 horas, produciendo una capa de imprimación seca.

[0046] Se preparó una segunda composición mezclando los siguientes componentes:

- (a) aproximadamente 2,0 % en masa de EVAL;
- (b) aproximadamente 1,6 % en masa de EVEROLIMUS; y
- (c) el resto, solvente DMAC.

[0047] La segunda composición se aplicó sobre la capa de imprimación seca para formar una capa de fármaco-polímero, utilizando la misma técnica de pulverización y el mismo equipo utilizado para aplicar la capa de imprimación. Se aplicaron aproximadamente 300 µg del recubrimiento húmedo, seguido de secado, por ejemplo, mediante horneado como se describe anteriormente. La capa de fármaco-polímero contenía aproximadamente 130 µg de EVEROLIMUS.

[0048] Se preparó una tercera composición mezclando los siguientes componentes:

- (a) aproximadamente 2 % en masa de PBMA con M_n de aproximadamente 154 000; y
- (b) aproximadamente 0,1 % en masa de PEG con M_n de aproximadamente 18 000; y
- (c) el resto, un 1:1 mediante mezcla de masa de solventes, acetona y ciclohexanona.

[0049] La tercera composición se aplicó sobre la capa de fármaco-polímero seca, para formar una capa de recubrimiento final, utilizando la misma técnica de pulverización y el mismo equipo utilizado para aplicar las capas de imprimación y de fármaco-polímero. Se aplicaron aproximadamente 200 µg del recubrimiento húmedo, seguido de secado, por ejemplo, mediante horneado como se describe anteriormente. La cantidad final de recubrimiento final seco fue de aproximadamente 50 µg.

[0050] La cinética de la liberación de EVEROLIMUS *in vitro* se estudió cromatográficamente (HPLC = cromatografía líquida de alta presión). Para estudiar la cinética, se recubrieron 3 estents como se describe anteriormente en este Ejemplo. Los resultados de este estudio se ilustran mediante la gráfica que se muestra en la Figura 4. Se midió la cantidad de EVEROLIMUS liberada de un recubrimiento de un estent con el recubrimiento final de PBMA-PEG (curva 1). La media de los datos obtenidos de los tres estents se utilizó para trazar la curva 1. Como control, se utilizaron dos estents de control idénticos, a excepción de que el recubrimiento final incluía solo PBMA puro en vez de PBMA-PEG. La curva de control 2 se trazó utilizando la media de los datos obtenidos de los dos estents de control. Como se observa de la Figura 4, la proporción de liberación de EVEROLIMUS a través del recubrimiento final de PBMA-PEG es aproximadamente el doble que la proporción de liberación a través del recubrimiento final de PBMA.

Ejemplo 5

[0051] Se pueden formar una capa de imprimación y una capa de fármaco-polímero como se describe en el Ejemplo 4, pero en lugar de EVEROLIMUS, se puede utilizar rapamicina. Se puede preparar entonces una composición de recubrimiento final mezclando los siguientes elementos:

- (a) aproximadamente 2 % en masa de PBMA con M_n de aproximadamente 154 000; y
- (b) aproximadamente 0,05 % en masa de PEG con M_n de aproximadamente 18 000; y

- (c) aproximadamente 0,05 % en masa de poli(propilen glicol) (PPG) con M_n de aproximadamente 40 000; y
- (c) el resto, un 1:1 mediante mezcla de masa de solventes, acetona y ciclohexanona.

[0052] Si se desea, se puede utilizar poli(tetrametilen glicol) (PTMG) en la composición del recubrimiento final en vez de PPG. El M_n de PTMG también puede ser de aproximadamente 40 000. En vez de PPG también se puede utilizar opcionalmente una mezcla de PPG/PTMG con cualquier relación entre PPG y PTMG. En este ejemplo, en la composición del recubrimiento final la relación de masa entre PEG y PPG es 1:1. Si se desea, la cantidad de PPG o PTMG, o una mezcla de los mismos, puede ser de hasta aproximadamente el doble de la cantidad de PEG. Opcionalmente, todo el PEG de la composición del recubrimiento final se puede sustituir por PPG o PTMG, o por una mezcla de los mismos.

[0053] La composición del recubrimiento final se puede aplicar sobre la capa de fármaco-polímero seca, para formar una capa de recubrimiento final, utilizando la misma técnica de pulverización y el mismo equipo utilizado para aplicar las capas de imprimación y de fármaco-polímero. Se pueden aplicar aproximadamente 200 µg del recubrimiento húmedo, seguido de secado, por ejemplo, mediante horneado como se describe anteriormente. La cantidad final del recubrimiento final seco puede ser de aproximadamente 50 µg.

Ejemplo 6

[0054] Se pueden formar una capa de imprimación y una capa de fármaco-polímero sobre un estent como se describe en el Ejemplo 4. Se puede preparar entonces una composición de recubrimiento final mezclando los siguientes componentes:

- (a) entre aproximadamente 1,0 % en masa y aproximadamente 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 1,9 % en masa de poli(hexafluoropropeno-co-fluoruro de vinilideno) (PHFP-VDF, por sus siglas en inglés) con M_n de aproximadamente 125 000.
- (b) entre aproximadamente 0,04 % en masa y aproximadamente 0,8 % en masa, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % en masa de copolímero F127 PLURONIC; y
- (c) el resto, una mezcla de solventes, incluyendo la mezcla de solventes acetona y ciclohexanona en una relación de masa de aproximadamente 1:1.

[0055] F127 PLURONIC es un copolímero de tres bloques poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno) difuncional que termina en grupos hidroxilo primarios. F127 PLURONIC tiene un M_n de aproximadamente 12 600.

[0056] La composición del recubrimiento final se puede aplicar sobre la capa de fármaco-polímero seca, para formar una capa de recubrimiento final, utilizando la misma técnica de pulverización y el mismo equipo utilizado para aplicar las capas de imprimación y de fármaco-polímero. Se pueden aplicar aproximadamente 200 µg del recubrimiento húmedo, seguido de secado, por ejemplo, mediante horneado como se describe anteriormente. La cantidad final del recubrimiento final seco puede ser de aproximadamente 50 µg.

Reivindicaciones

1. Dispositivo médico implantable que comprende un recubrimiento, incluyendo el recubrimiento
 - una mezcla de al menos un polímero hidrófobo que comprende una cadena macromolecular y al menos un compuesto polimérico hidrófilo que comprende una cadena macromolecular,
 - en el que las cadenas macromoleculares del polímero hidrófobo y del compuesto hidrófilo forman un sistema físicamente enredado o interpenetrado.
 - en el que el polímero hidrófobo tiene un peso molecular medio en número (M_n) de 50 000 a 1 000 000 Daltons, y
 - en el que el compuesto hidrófilo tiene un M_n de 5000 a 100 000 Daltons.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un estent.
3. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polímero hidrófobo presenta un parámetro de solubilidad de Hildebrand inferior a aproximadamente $10,7 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$.
4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polímero hidrófobo presenta una absorción de agua en equilibrio de menos de aproximadamente 10 % en masa a temperatura ambiente.
5. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el al menos un polímero hidrófobo comprende poli(met)acrilatos, polímeros de vinilo, poliolefinas, polímeros halogenados, polímeros con grupos uretano, polibutirales, nailon, siliconas, policarbonato o polisulfona.
6. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que los polímeros de vinilo se seleccionan de entre poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(acetato de vinilo), poliestireno, poli(estireno-co-*isobut*ileno), terpolímeros poli(estireno-co-etileno-co-butileno-co-estireno), terpolímeros poli(estireno-co-butadieno-co-estireno), y mezclas de los mismos.
7. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que la poliolefina es polipropileno atáctico.
8. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que los polímeros halogenados se seleccionan de entre poli(fluoruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno), polihexafluoropropeno, poli(hexafluoropropeno-co-fluoruro de vinilideno), poli(etileno-co-hexafluoropropeno), politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), y mezclas de los mismos.
9. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que los polímeros con grupos uretano se seleccionan de entre poliéter uretano, poliéster de uretano, poliuretanoureas, policarbonato de uretano, silicona de uretano y mezclas de los mismos.
10. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el compuesto polimérico hidrófilo se selecciona de entre polialquilenglicoles, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, quitosano, glucosaminoglucanos, dextrano, dextrina, sulfato de dextrano, acetato de celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietilcelulosa, celulósicos, polipéptidos, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(acrilamida), poli(acrilimida), poli(etileno amina), poli(alil amina), poli(vinil pirrolidona), poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, éteres alquílicos de polivinilo, tensioactivos de copolímero de bloque tetrafuncionales no-iónicos, gelatina, colágeno, albúmina, quitina, heparina, elastina, fibrina, y mezclas de los mismos.
11. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polímero hidrófobo es poli(met)acrilato y el compuesto hidrófilo es polialquilenglicol.
12. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 5 y 11, en el que el/los poli(met)acrilato(s) se selecciona(n) de entre poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de *n*-propilo), poli(metacrilato de *isopropilo*), poli(metacrilato de *n*-butilo), poli(metacrilato de *iso*-butilo), poli(metacrilato de *terc*-butilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de etilo), poli(acrilato de *n*-propilo), poli(acrilato de *isopropilo*), poli(acrilato de *n*-butilo), poli(acrilato de *isobutilo*), y mezclas de los mismos.
13. Dispositivo según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que el/los polialquilenglicol(es) se seleccionan de entre poli(etilen glicol), poli(óxido de etileno), poli(propilen glicol), poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno), poli(trimetilen glicol), poli(tetrametilen glicol), y mezclas de los mismos.
14. Dispositivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que la relación entre el polímero hidrófobo y el compuesto polimérico hidrófilo está comprendida entre 99:1 y 9:1.
15. Dispositivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que el recubrimiento comprende adicionalmente un fármaco.

16. Dispositivo según la reivindicación 15, en el que el fármaco se selecciona de entre rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, y combinaciones de los mismos.
- 5 17. Dispositivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que la relación entre el polímero hidrófobo y el compuesto polimérico hidrófilo está comprendida entre 74:1 y 14:1.
18. Dispositivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que la relación entre el polímero hidrófobo y el compuesto polimérico hidrófilo está comprendida entre 49:1 y 19:1.
19. Dispositivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que el polímero hidrófobo es poli(metacrilato de butilo) y el compuesto hidrófilo es polietilenglicol.
- 10 20. Método de fabricación de un recubrimiento para un dispositivo médico implantable, que comprende formar un recubrimiento sobre el dispositivo, incluyendo el recubrimiento
- 15 una mezcla de al menos un polímero hidrófobo que comprende una cadena macromolecular y al menos un compuesto polimérico hidrófilo que comprende una cadena macromolecular, en el que las cadenas macromoleculares del polímero hidrófobo y del compuesto hidrófilo forman un sistema físicamente enredado o interpenetrado. en el que el polímero hidrófobo tiene un peso molecular medio en número (M_n) de 50 000 a 1 000 000 Daltons, y en el que el compuesto hidrófilo tiene un M_n de 5000 a 100 000 Daltons.
21. Método según la reivindicación 20, en el que el dispositivo es un estent.
- 20 22. Método según la reivindicación 20, en el que el polímero hidrófobo presenta un parámetro de solubilidad de Hildebrand inferior a aproximadamente $10,7 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$.
23. Método según la reivindicación 20, en el que el polímero hidrófobo presenta una absorción de agua en equilibrio de menos de aproximadamente 10 % en masa a temperatura ambiente.
- 25 24. Método según la reivindicación 20, en el que el al menos un polímero hidrófobo comprende poli(met)acrilatos, polímeros de vinilo, poliolefinas, polímeros halogenados, polímeros con grupos uretano, polibutirales, nailon, siliconas, policarbonato o polisulfona.
- 30 25. Método según la reivindicación 24, en las que el/los poli(met)acrilato(s) se selecciona(n) de entre poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de *n*-propilo), poli(metacrilato de *iso*propilo), poli(metacrilato de *n*-butilo), poli(metacrilato de *iso*-butilo), poli(metacrilato de terc-butilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de etilo), poli(acrilato de *n*-propilo), poli(acrilato de *iso*propilo), poli(acrilato de *n*-butilo), poli(acrilato de *isobutilo*), y mezclas de los mismos.
- 35 26. Método según la reivindicación 24, en el que los polímeros de vinilo se seleccionan de entre poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(acetato de vinilo), poliestireno, poli(estireno-co-*isobutileno*), terpolímeros poli(estireno-co-etileno-co-butileno-co-estireno), terpolímeros poli(estireno-co-butadieno-co-estireno), y mezclas de los mismos.
27. Método según cualquiera de las reivindicaciones de la 20 a la 26, en el que el recubrimiento se forma mezclando dicho polímero hidrófobo y dicho compuesto polimérico hidrófilo en un sistema de solvente, comprendiendo el sistema de solvente un solvente que presenta una presión de vapor superior a 30 Torr a temperatura ambiente, y aplicando la solución resultante sobre el dispositivo.

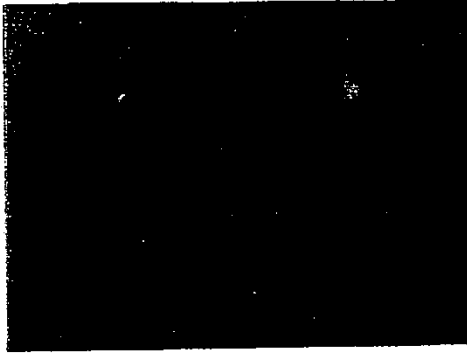


FIG. 1

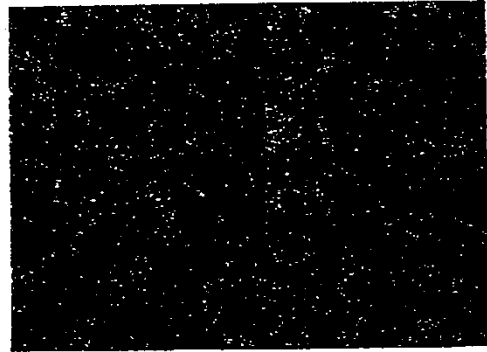


FIG. 2

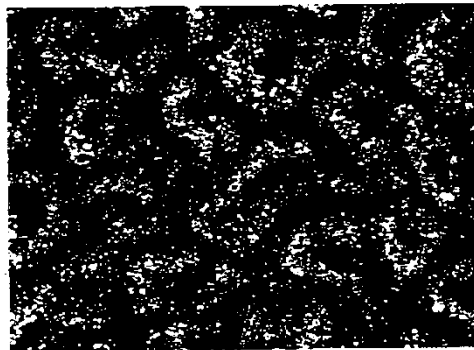
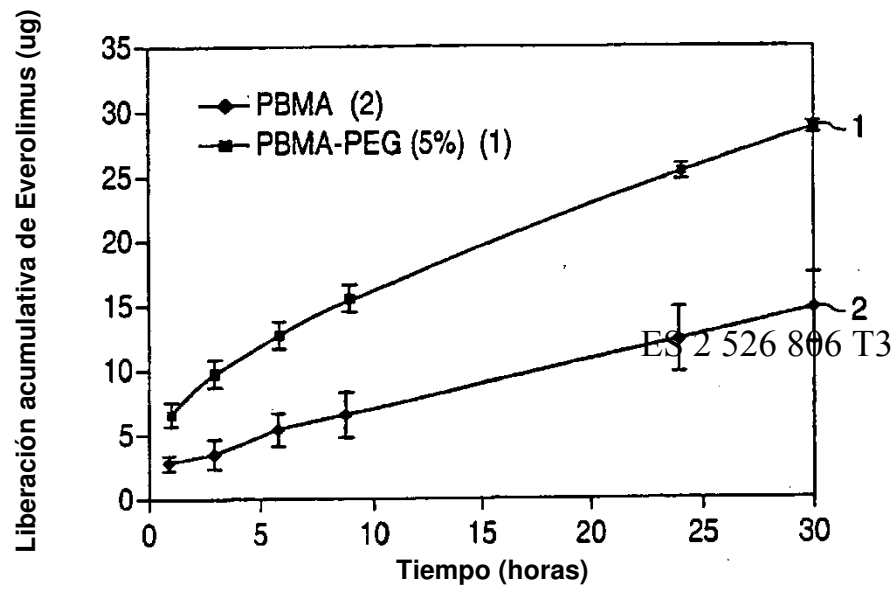


FIG. 3

**FIG. 4**