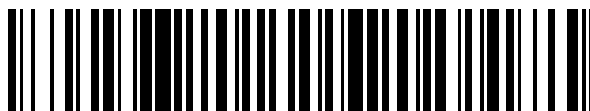


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 252**

51 Int. Cl.:

C08F 220/06 (2006.01)

C08F 220/12 (2006.01)

C08F 220/28 (2006.01)

C09D 133/10 (2006.01)

C09D 133/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2007 E 07796654 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2046848**

54 Título: **Copolímeros aleatorios de metacrilatos y acrilatos**

30 Prioridad:

06.07.2006 US 483304

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

12.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GLAUSER, THIERRY

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 531 252 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

Copolímeros aleatorios de metacrilatos y acrilatos

CAMPO DE LA INVENCION

5 **[0001]** Esta invención hace referencia generalmente a un dispositivo médico implantable como se describe en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

10 **[0002]** Las oclusiones de vasos sanguíneos se tratan comúnmente potenciando mecánicamente el flujo sanguíneo en los vasos afectados, como mediante el empleo de un stent. Los stents se usan no solo para la intervención mecánica sino también como vehículos para proporcionar una terapia biológica. Para llevar a cabo una administración controlada de un agente activo en medicación de stent, el stent puede recubrirse con un revestimiento polimérico biocompatible. El revestimiento polimérico biocompatible puede funcionar como capa permeable o como portador para permitir la administración controlada del agente.

15 **[0003]** Aunque los stents funcionan bien de manera mecánica, permanecen los problemas crónicos de reestenosis y, en menor medida, trombosis del stent. La terapia farmacológica en forma de un stent que administra fármacos parece ser un medio viable para abordar estos problemas. Los revestimientos poliméricos situados sobre el stent sirven para actuar como depósito del fármaco y para controlar la liberación del fármaco. Uno de los productos revestidos con polímero disponible en el mercado es un stent fabricado por Boston Scientific. Por ejemplo, las patentes estadounidenses nº 5.869.127, 6.099.563, 6.179.817 y 6.197.051, cedidas a Boston Scientific Corporation, describen diversas composiciones para revestir dispositivos médicos. Estas composiciones proporcionan a los stents allí descritos una biocompatibilidad aumentada y pueden incluir de manera opcional un agente bioactivo. La patente estadounidense nº 6.231.590 de Scimed Life Systems, Inc., describe una composición de revestimiento, que incluye un agente bioactivo, un material de colágeno o un revestimiento de colágeno que opcionalmente contiene otros agentes bioactivos o está revestido con ellos.

25 **[0004]** La naturaleza de los polímeros de revestimiento desempeña un papel importante en la definición de las propiedades de superficie de un revestimiento. Por ejemplo, la integridad del revestimiento depende en gran medida de la naturaleza del polímero que forma el revestimiento. Por ejemplo, un material de revestimiento amorfo con T_g muy baja puede presentar un comportamiento reológico inaceptable con una perturbación mecánica como plegado, expansión con balón, etc. Por otro lado, un material de revestimiento altamente cristalino o con T_g alta introduce rotura frágil en las zonas de alta tensión del patrón de stent.

30 **[0005]** Por lo tanto, se necesitan materiales poliméricos que puedan adaptarse para satisfacer la necesidad de un revestimiento sobre un dispositivo médico.

[0006] El polímero y método de producir el polímero descrito aquí tratan los problemas descritos anteriormente.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 **[0007]** Se han descrito copolímeros aleatorios de metacrilatos o acrilatos. Estos copolímeros aleatorios son capaces de impartir buenas propiedades físicas y mecánicas (p.ej., integridad del revestimiento) a un revestimiento sobre un dispositivo médico. Además, estos copolímeros aleatorios incluyen unidades hidrofóbicas e hidrofílicas en el esqueleto (*backbone*) y pueden proporcionar una liberación controlada de un agente bioactivo hidrofílico, un agente bioactivo hidrofóbico o ambos desde un revestimiento. Por lo tanto, estos copolímeros pueden usarse para formar un revestimiento sobre un dispositivo implantable, que puede incluir opcionalmente un agente bioactivo.

45 **[0008]** En algunos modos de realización, el agente bioactivo hidrofóbico puede ser cualquiera entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, imitadores de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de la rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(NI-tetrazolil)-rapamicina (ABT-578), γ -hiridun, clobetasol, mometasona, pimecrolimus, mesilato de imatinib o midostaurina, o profármacos, cofármacos o combinaciones de estos. En algunos modos de realización, el agente bioactivo hidrofílico puede ser un péptido (p.ej., RGD, cRGD o miméticos de los mismos) o un fármaco que porta una carga.

50 **[0009]** En algunos modos de realización, el copolímero aleatorio puede permitir que un péptido hidrofílico se disuelva en un solvente orgánico, lo cual es importante para formar un revestimiento que incluya el péptido

mediante revestimiento por pulverizado.

[0010] Un dispositivo médico que presenta un revestimiento que incluye el copolímero aleatorio que tiene las características aquí descritas puede usarse para tratar, prevenir o mejorar una afección médica como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción de los conductos biliares, obstrucción de la uretra, obstrucción tumoral y combinaciones de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] Se han descrito copolímeros aleatorios de metacrilatos y acrilatos. Estos copolímeros aleatorios son capaces de impartir buenas propiedades físicas y mecánicas (p.ej., integridad del revestimiento) a un revestimiento sobre un dispositivo médico. Además, estos copolímeros aleatorios incluyen unidades hidrofóbicas e hidrofílicas en el esqueleto (*backbone*) y pueden proporcionar una liberación controlada de un agente bioactivo hidrofílico, un agente bioactivo hidrofóbico o ambos desde un revestimiento. Por lo tanto, estos copolímeros pueden usarse para formar un revestimiento sobre un dispositivo implantable, que puede incluir opcionalmente un agente bioactivo.

[0012] En algunos modos de realización, el agente bioactivo hidrofóbico puede ser cualquiera entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, imitadores de superóxido dismutasa, 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-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (ABT-578), γ -hiridun, clobetasol, mometasona, pimecrolimus, mesilato de imatinib o midostaurina o profármacos, cofármacos o combinaciones de estos. En algunos modos de realización, el agente bioactivo hidrofílico puede ser un péptido (p.ej., RGD, cRGD o miméticos de los mismos) o un fármaco que porta una carga.

[0013] En algunos modos de realización, el copolímero aleatorio puede permitir que un péptido hidrofílico se disuelva en un solvente orgánico, lo cual es importante para formar un revestimiento que incluye el péptido mediante revestimiento por pulverizado.

[0014] Un dispositivo médico que tiene un revestimiento que incluye el copolímero aleatorio que presenta las características descritas aquí puede usarse para tratar, prevenir o mejorar una afección médica como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción de los conductos biliares, obstrucción de la uretra, obstrucción tumoral y combinaciones de los mismos.

[0015] En algunos modos de realización, el copolímero aleatorio incluye al menos dos de (a) unidades derivadas de acrilato o metacrilato de alquilo, (b) unidades derivadas de metacrilato o acrilato de alcoxilalquilo, y (c) unidades derivadas de un metacrilato o acrilato hidrofílico. El acrilato o metacrilato de alquilo puede incluir cualquier grupo arilalquilo (p.ej., fenilalquilo), alquilo cíclico o alquilo de cadena ramificada o lineal de C1-C20. El acrilato o metacrilato de alcoxilalquilo puede incluir un grupo alcoxi que tiene grupo fenilo, alquilo cíclico o alquilo de cadena ramificada o lineal de C1-C20. El metacrilato o acrilato hidrofílico puede incluir cualquier grupo arilo (p.ej., fenilo), alquilo cíclico, alquilo de cadena ramificada o lineal que porte uno o más grupos hidrofílicos como grupos hidroxilo, carboxílico, sulfonato, amina o tiol, grupos que portan una carga como colina o fosforilcolina, o grupos que portan zwitteriones.

[0016] En algunos modos de realización, el copolímero aleatorio puede presentar una fórmula con un ratio de peso de monómeros de la siguiente manera: aproximadamente 0 - 0,7 el metacrilato o acrilato de alquilo, aproximadamente 0 - 0,9 el metacrilato o acrilato de alcoxilalquilo, y aproximadamente 0 - 0,2 el metacrilato o acrilato hidrofílico que presenta un peso molecular medio en número (M_n) en el intervalo de entre aproximadamente 80 kDa y aproximadamente 250 kDa. En algunos modos de realización, el copolímero aleatorio incluye unidades de un ratio de peso de aproximadamente 0 - 0,7 metacrilato de metilo (MMA), aproximadamente 0 - 0,9 metacrilato de metoxietilo (MOEMA), y aproximadamente 0 - 0,2 metacrilato de hidroxietilo (HEMA) que tienen un M_n en el intervalo de entre aproximadamente 80 kDa y aproximadamente 250 kDa.

[0017] En algunos modos de realización, el copolímero aleatorio puede presentar unidades derivadas de un monómero de vinilo hidrofóbico o hidrofílico que tiene una fórmula general de $(R_1)(R_2)C=CH_2$ donde R_1 y R_2 no son grupos hidrógeno. En un modo de realización, el monómero hidrofóbico puede ser cualquier metacrilato o monómero de metacrilato fluorado. De manera alternativa, los monómeros hidrofóbicos pueden ser acrilato o

monómeros de acrilato fluorado. Como otra alternativa, los monómeros hidrofóbicos pueden ser 2-fenilacrilato o 2-fenilacrilamida. El grupo éster en estos monómeros hidrofóbicos pueden tener un grupo alquilo de cadena corta que van desde C1 a C6. Los ejemplos de monómero de metacrilato fluorado son metacrilato de 1H, 1H,2H,2H-heptadecafluorodecilo, metacrilato de 1H,1H,3H-hexafluorobutilo. Los monómeros hidrofílicos puede ser cualquier monómero de vinilo que tienen uno o más grupos hidrofílicos, metacrilamida o acrilamida. Algunos ejemplos de los grupos hidrofílicos son grupo(s) pirrolidona, grupo(s) ácido carboxílico, grupo(s) sulfona, grupo(s) ácido sulfónico, grupo(s) amino, grupo(s) alcoxi, grupo(s) amida, grupo(s) éster, grupo(s) acetato, grupo(s) polietilenglicol, grupo(s) poli(propilenglicol), grupo(s) poli(tetrametilenglicol), grupo(s) poli(óxido de alquileo), grupo(s) hidroxilo o un sustituyente que porta una carga y/o cualquiera de grupo(s) pirrolidona, grupo(s) ácido carboxílico, grupo(s) sulfona, grupo(s) ácido sulfónico, grupo(s) amino, grupo(s) alcoxi, grupo(s) amida, grupo(s) éster, grupo(s) acetato, grupo(s) polietilenglicol, grupo(s) poli(propilenglicol), grupo(s) poli(tetrametilenglicol), grupo(s) poli(óxido de alquileo) y grupo(s) hidroxilo. Algunos monómeros hidrofílicos de ejemplo son vinilpirrolidona, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, metil vinil éter, alquil vinil éter, alcohol vinílico, ácido metacrílico, ácido acrílico, acrilamida, N-alquil acrilamida, hidroxipropilmetacrilamida, acetato de vinilo, metacrilato de 2-sulfoetilo, acrilato de 3-sulfopropilo, metacrilato de 3-sulfopropilo y PEG-metacrilato. Algunos sustituyentes de ejemplo que portan una carga pueden ser, por ejemplo, colina, fosforilcolina, clorhidrato de 2-aminoetil metacrilato, clorhidrato de N-(3-aminopropil)metacrilamida, metacrilato de 2-N-morfolinoetilo, ácido vinilbenzoico, ácido vinilsulfónico y sulfonatos de estireno.

[0018] El copolímero aleatorio descrito aquí puede sintetizarse usando métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, D. Braun, et al., *Polymer Synthesis: Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments*. 3ª Ed., Springer, 2001; Hans R. Kricheldorf, *Handbook of Polymer Synthesis*, Marcel Dekker Inc., 1992; G. Odian, *Principles of Polymerization*, 3ª ed. John Wiley & Sons, 1991). Por ejemplo, pueden utilizarse métodos de radicales libres para producir el polímero (véase, por ejemplo, D. Braun, et al., *Polymer Synthesis: Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments*. 3ª Ed., Springer, 2001; Hans R. Kricheldorf, *Handbook of Polymer Synthesis*, Marcel Dekker Inc., 1992).

Polímero biocompatible

[0019] El copolímero aleatorio descrito arriba puede usarse para formar un revestimiento sobre un dispositivo implantable, por ejemplo, un stent. El copolímero aleatorio puede usarse solo o en combinación con otro polímero. Tales otros polímeros pueden ser homo- o copolímeros (copolímeros aleatorios o en bloque) y pueden ser biodegradable (tanto biodegradables como bioabsorbibles) o no degradables. Los polímeros biocompatibles representativos incluyen, sin carácter limitativo, poli(éster amida), polihidroxialcanoatos (PHA), poli(3-hidroxialcanoatos) como poli(3-hidroxipropanoato), poli(3-hidroxibutirato), poli(3-hidroxi valerato), poli(3-hidroxihexanoato), poli(3-hidroxihexanoato) y poli(3-hidroxioctanoato), poli(4-hidroxialcanoato) como poli(4-hidroxibutirato), poli(4-hidroxi valerato), poli(4-hidroxihexanoato), poli(4-hidroxihexanoato), poli(4-hidroxioctanoato) y copolímeros que incluyen cualquiera de los monómeros 3-hidroxialcanoato o 4-hidroxialcanoato descritos aquí o mezclas de los mismos, poli(D,L-láctido), poli(L-láctido), poliglicólido, poli(D,L-láctido-co-glicólido), poli(L-láctido-co-glicólido), policaprolactona, poli(láctido-co-caprolactona), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(dioxanona), poli(orto ésteres), poli(carbonato de trimetileno), poli(anhídridos), poli(tirosina carbonatos) y derivados de los mismos, poli(tirosina éster) y derivados del mismo, poli(imino carbonatos), poli(ácido glicólico-co-trimetileno carbonato), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), policianoacrilatos, poli(iminocarbonato), poliuretanos, polifosfacenos, siliconas, poliésteres, polioleofinas, poliisobutileno y copolímeros etileno-alfaolefina, copolímeros y polímeros acrílicos, copolímeros y polímeros de haluro de vinilo, como cloruro de polivinilo, éteres de polivinilo, como polivinil metil éter, haluros de polivinilideno, como cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo, como poliestireno, ésteres de polivinilo, como acetato de polivinilo, copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, como copolímeros de etileno-metil metacrilato, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, y copolímeros de etileno-vinil acetato, poliamidas, como Nylon 66 y policaprolactama, resinas alquídicas, policarbonatos, polioximetilenos, poliiimidias, poliéteres, poli(sebacato de glicerilo), poli(propileno fumarato), poli(n-butyl metacrilato), poli(sec-butyl metacrilato), poli(isobutyl metacrilato), poli(tert-butyl metacrilato), poli(n-propil metacrilato), poli(isopropil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(metil metacrilato), resinas epoxi, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, carboximetil celulosa, poliéteres como polietilenglicol (PEG), copoli(éter-ésteres) (p.ej., PEO/PLA), óxidos de polialquileo como poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(éter éster), oxalatos de polialquileo, polifosfacenos, fosforilcolina, colina, poli(aspirina), polímeros y copolímeros de hidroxilo que portan monómeros como HEMA, hidroxipropil metacrilato (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de PEG (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacrilatoiloxietilfosforilcolina (MPC) y n-vinilpirrolidona (VP), ácido carboxílico que porta monómeros como ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcoximetacrilato, alcoxiacrilato y 3-trimetilsililpropil metacrilato (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensoactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-polietilenglicol),

poli(tetrametilenglicol), poli(vinilpirrolidona) funcionalizada con hidroxilo, biomoléculas como colágeno, quitosano, alginato, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrán, dextrina, fragmentos y derivados de ácido hialurónico, heparina, fragmentos y derivados de heparina, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, polisacárido, elastina, quitosano, alginato o combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el revestimiento de sustrato descrito aquí puede excluir cualquiera de los polímeros mencionados anteriormente.

[0020] Según su uso aquí, los términos poli(D,L-láctido), poli(L-láctido), poli(D,L-láctido-co-glicólido) y poli(L-láctido-co-glicólido) pueden usarse de manera intercambiable con los términos poli(D,L-ácido láctico), poli(L-ácido láctico), poli(D,L-ácido láctico-co-ácido glicólico), o poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico), respectivamente.

[0021] En algunos modos de realización, la capa de base o revestimiento de sustrato incluye preferiblemente un fluoropolímero como un polímero Solef™ (p.ej., PVDF-HFP).

[0022] En algunos modos de realización, el revestimiento de sustrato puede incluir además un material biobeneficioso. El material biobeneficioso puede ser polimérico o no polimérico. El material biobeneficioso es preferiblemente sustancialmente no tóxico, no antigénico o no inmunogénico. Un material biobeneficioso es aquel que potencia la biocompatibilidad de un dispositivo siendo no ensuciante, hemocompatible, activamente no trombogénico o antiinflamatorio, todo ello sin depender de la liberación de un agente farmacéuticamente activo.

[0023] Los materiales biobeneficiosos representativos incluyen, sin carácter limitativo, poliéteres como polietilenglicol, copoli(éter-ésteres) (p.ej., PEO/PLA), óxidos de polialquileno como poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(éter éster), oxalatos de polialquileno, polifosfacenos, fosforilcolina, colina, poly(aspirin), polímeros y copolímeros de monómeros que portan hidroxilo como metacrilato de hidroxietilo (HEMA), metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de polietilenglicol (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacrilato de hidroxietilfosforilcolina (MPC) y *n*-vinilpirrolidona (VP), ácido carboxílico que porta monómeros como ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcóximetacrilato, alcóxiacrilato y 3-trimetilsililpropil metacrilato (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensoactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-polietilenglicol), poli(tetrametilenglicol), poli(vinilpirrolidona) funcionalizada con hidroxilo, biomoléculas como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrán, dextrina, ácido hialurónico, fragmentos y derivados de ácido hialurónico, heparina, fragmentos y derivados de heparina, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, polisacárido, elastina, quitosano, alginato, siliconas, PolyActive™ y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el revestimiento de sustrato puede excluir cualquiera de los polímeros mencionados anteriormente.

[0024] El término PolyActive™ hace referencia a un copolímero en bloque que tiene bloques polietilenglicol y poli(tereftalato de butileno) (PEGT/PBT) flexibles. PolyActive™ pretende incluir copolímeros AB, ABA, BAB que tienen tales segmentos de PEG y PBT (p.ej., polietilenglicol-bloque-poli(tereftalato de butileno)-bloque-polietilenglicol (PEG-PBT-PEG)).

[0025] En un modo de realización preferido, el material biobeneficioso puede ser un poliéter como polietilenglicol (PEG) u óxido de polialquileno.

Agentes bioactivos

[0026] En algunos modos de realización, el copolímero en bloque descrito aquí puede usarse, opcionalmente con uno o más agentes bioactivos, para formar un revestimiento sobre un dispositivo médico. Estos agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Estos agentes pueden tener propiedades antiproliferativas o antiinflamatorias o pueden tener otras propiedades como propiedades antineoplásicas, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombóticos, antimitóticos, antibióticos, antialérgicos o antioxidantes. Además, estos agentes pueden ser agentes citostáticos, agentes que fomentan la cicatrización del endotelio, o agentes que fomentan la unión, migración y proliferación de células endoteliales al tiempo que atenúan la proliferación de células musculares lisas. Los ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos, y secuencias de ácido nucleico de ADN y ARN terapéuticas que tienen actividad terapéutica, profiláctica o de diagnóstico. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido, que se unen a ADN complementario para inhibir la transcripción, y ribozimas. Otros ejemplos de agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos de receptores, enzimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación sanguínea, inhibidores o agentes disolventes de coágulos, como estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno, antígenos para inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para su uso en terapia génica. Los ejemplos de agentes antiproliferativos incluyen rapamicina y sus derivados estructurales o funcionales, 40-*O*-(2-hidroxy)etil-rapamicina (everolimus), y sus derivados estructurales o funcionales,

paclitaxel y sus derivados estructurales y funcionales. Los ejemplos de derivados de rapamicina incluyen ABT-578, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina. Los ejemplos de derivados de paclitaxel incluyen docetaxel. Los ejemplos de antineoplásicos y/o antimetabólicos incluyen metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina (p.ej., Adriamycin® de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (p.ej. Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Los ejemplos de dichos antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatrobán, froskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de la prostaciclina, dextrán, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante, inhibidores de la trombina como Angiomax (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), bloqueadores de los canales del calcio (como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un fármaco reductor del colesterol, nombre comercial Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (como aquellos específicos para receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, en inglés)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (antagonista de PDGF), superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticancerígenos, suplementos alimenticios como diversas vitaminas, y una combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios que incluyen agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos incluyen biolimus, tacrolimus, dexametasona, clobetasol, corticoesteroides o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de tales sustancias citostáticas incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como captopril (p.ej., Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (p.ej. Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ). Un ejemplo de un agente antialérgico es potasio de permirolast. Otros agentes o sustancias terapéuticas que pueden ser apropiadas incluyen interferona alfa, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina y células epiteliales modificadas genéticamente. Las sustancias anteriores pueden usarse también en forma de profármacos o cofármacos de los mismos. Las sustancias anteriores también incluyen metabolitos de los mismos y/o profármacos de los metabolitos. Las sustancias anteriores se enumeran a modo de ejemplo y no pretenden ser limitativas. Otros agentes activos que se encuentran disponibles actualmente o que pueden desarrollarse en el futuro son igualmente aplicables.

[0027] La dosis o concentración del agente bioactivo exigido para producir un efecto terapéutico favorable debería ser menor que el nivel al que el agente bioactivo produce efectos tóxicos y mayor que el nivel al que no se obtienen resultados terapéuticos. La dosis o concentración del agente bioactivo puede depender de factores como las circunstancias particulares del paciente, la naturaleza del trauma, la naturaleza de la terapia deseada, el tiempo durante el que el ingrediente administrado reside en el sitio vascular y si se emplean otros agentes activos, la naturaleza y tipo de la sustancia o combinación de sustancias. Las dosis terapéuticamente efectivas pueden determinarse de manera empírica, por ejemplo, mediante infusión de vasos de sistemas de modelos animales adecuados y usando métodos inmunohistoquímicos, de microscopía electrónica o fluorescente para detectar el agente y sus efectos o llevando a cabo estudios *in vitro* adecuados. Los procedimientos de pruebas farmacológicas estándar para determinar la dosis son comprendidos por aquellos expertos en la técnica.

Ejemplos de dispositivos implantables

[0028] Según su uso aquí, un dispositivo implantable puede ser cualquier sustrato médico adecuado que pueda implantarse en un paciente humano o veterinario. Los ejemplos de tales dispositivos implantables incluyen stents autoexpandibles, stents expandibles con balón, stent-injertos, injertos (p.ej., injertos aórticos), prótesis de válvula de corazón (p.ej., válvulas cardíacas artificiales) o injertos vasculares, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos, catéteres, cables endocárdicos (p.ej., FINELINE y ENDOTAK, disponibles de Guidant Corporation, Santa Clara, CA) y dispositivos que facilitan la anastomosis como conectores anastomóticos. La estructura subyacente del dispositivo puede ser de prácticamente cualquier diseño. El dispositivo puede incluir un material metálico o una aleación como, sin carácter limitativo, aleación de cromo-cobalto (ELGILOY), acero inoxidable (316L), acero inoxidable con alto contenido de nitrógeno, p.ej., BIODUR 108, aleación de cromo y cobalto L-605, "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tántalo, aleación de níquel y titanio, aleación de platino e iridio, oro, magnesio o combinaciones de los mismos. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales de aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co., Jenkintown, PA. "MP35N" consta de 35% cobalto, 35% níquel, 20% cromo y 10% molibdeno. "MP20N" consta de 50% cobalto, 20% níquel, 20% cromo y 10% molibdeno. Los dispositivos hechos de polímeros bioabsorbibles o bioestables podrían usarse también con los modos de realización de la presente invención. Por ejemplo, el dispositivo puede ser un stent bioabsorbible.

Método de uso

[0029] Según los modos de realización de la invención, un dispositivo médico según su uso aquí puede ser un stent, por ejemplo. Para un dispositivo que incluye uno o más agentes activos, el agente se retendrá en el dispositivo como un stent durante la administración y expansión del dispositivo, y se liberará a una velocidad deseada y durante una duración de tiempo predeterminada en el sitio del implante.

5 **[0030]** Preferiblemente, el dispositivo es un stent. El stent descrito aquí se usa para una variedad de procedimientos médicos, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento de obstrucciones causadas por tumores en los conductos biliares, esófago, tráquea/bronquios y otros conductos biológicos. Un stent que tiene el revestimiento arriba descrito es especialmente útil para tratar regiones ocluidas de vasos sanguíneos provocado por la migración anormal o inapropiada y proliferación de células musculares lisas, trombosis y reestenosis. Los stents
10 pueden situarse en una amplia gama de vasos sanguíneos, tanto arterias como venas. Los ejemplos representativos de sitios incluyen arterias ilíaca, renal y coronaria.

[0031] Para la implantación de un stent, se lleva a cabo primero una angiografía para determinar la posición apropiada para la terapia de stent. Una angiografía se realiza normalmente inyectando un agente de contraste radiopaco a través de un catéter insertado en una arteria o vena a medida que se toma una radiografía. A
15 continuación, se hace avanzar una sonda a través de la lesión o sitio propuesto de tratamiento. Se pasa por la sonda un catéter de administración que permite que se inserte un stent en configuración plegada en el conducto. El catéter de administración se inserta bien de manera percutánea o mediante cirugía en la arteria femoral, la arteria braquial, la vena femoral o vena braquial, y se hace avanzar en el vaso sanguíneo apropiado conduciendo el catéter a través del sistema vascular bajo guía fluoroscópica. A continuación, un stent que tiene el
20 revestimiento arriba descrito puede expandirse en el área deseada de tratamiento. Puede utilizarse una angiografía tras la inserción para confirmar la posición apropiada.

Ejemplo

[0032] Una serie de copolímeros aleatorios que incluyen unidades de un ratio de peso de aproximadamente 0 - 0,7 metacrilato de metilo (MMA), aproximadamente 0 - 0,9 metacrilato de metoxietilo (MOEMA) y
25 aproximadamente 0 - 0,2 metacrilato de hidroxietilo (HEMA) que tienen un M_n en el intervalo de aproximadamente 80 kDa y aproximadamente 250 kDa se pulveriza sobre Vision Stents (3x18 mm) disponible en Guidant Corporation, Santa Clara, CA) mediante pulverización de 2% en peso de soluciones del copolímero y fármaco (F:P (ratio de fármaco:polímero) = 1:5; 1:3; 1:2) en acetona/dimetilformamida (DMF) (4:1). La microscopía electrónica de barrido (SEM) del revestimiento antes y después de expansión en húmedo mostró
30 una buena integridad del revestimiento en todos los casos. Los mejores resultados se obtuvieron con polímeros que contienen un alto porcentaje de MOEMA y HEMA. Estos revestimientos se sometieron a ensayo para su velocidad de liberación, contenido total y pureza. La velocidad de liberación en suero porcino era proporcional al contenido de MOEMA, variando entre 1 y 10% en el tercer día tras el implante.

35

40

45

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable que comprende un revestimiento que comprende:

un copolímero aleatorio que comprende unidades derivadas de:

- (a) metacrilato de metilo,
- (b) metacrilato de metoxietilo, y
- (c) metacrilato de 2-hidroxietilo;

donde el metacrilato de metilo está presente en un ratio de peso de los monómeros totales de hasta 0,7, donde el metacrilato de metoxietilo está presente en un ratio de peso de los monómeros totales de hasta 0,9, y donde el metacrilato de 2-hidroxietilo está presente en un ratio de peso de los monómeros totales de hasta 0,2, y

donde el revestimiento comprende además un fármaco hidrofílico y/o fármaco hidrofóbico, donde el revestimiento proporciona una liberación controlada del fármaco hidrofílico y/o el fármaco hidrofóbico.

2. El dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, donde el copolímero aleatorio tiene un peso molecular medio en número (M_n) en el intervalo de entre 80 kDa y 250 kDa.

3. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, donde el fármaco hidrofóbico se selecciona entre el grupo que consta de paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazol)rapamicina (ABT-578), γ -hirudina, clobetasol, mometasona, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, y combinaciones de estos.

4. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, donde el fármaco hidrofílico es un péptido o un fármaco que porta una carga.

5. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 4, donde el fármaco hidrofílico es RGD o cRGD.

6. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, donde el fármaco hidrofóbico es everolimus.

7. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, donde el dispositivo médico es un stent.

8. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 7, donde el stent es bioabsorbible.

9. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, que comprende además un polímero biocompatible.

10. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, que comprende además un material biobeneficioso.

11. Un dispositivo médico implantable según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso para tratar, prevenir o mejorar una afección médica seleccionada entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación o vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica para injertos de vena y artificiales, obstrucción de los conductos biliares, obstrucción de la uretra y obstrucción tumoral.