

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 326**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10	(2006.01)
A61L 31/16	(2006.01)
A61L 29/08	(2006.01)
A61L 29/12	(2006.01)
A61L 29/16	(2006.01)
A61L 27/34	(2006.01)
A61L 27/44	(2006.01)
C08L 33/08	(2006.01)
C08L 33/10	(2006.01)
C08L 33/12	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2004 E 04715966 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 1603603**

54 Título: **Sistemas de red polimérica para dispositivos médicos y métodos de uso**

30 Prioridad:

28.02.2003 US 451333 P

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

13.03.2015

73 Titular/es:

**BIOINTERACTIONS LTD. (33.3%)
University of Reading, Science & Technology
Centre, Earley Gate, Whiteknights Road
Reading, Berkshire RG6 6BZ, GB;
LUTHRA, AJAY K. (33.3%) y
SANDHU, SHIVPAL SINGH (33.3%)**

72 Inventor/es:

**LUTHRA, AJAY K. y
SANDHU, SHIVPAL S.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 531 326 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).

Sistemas de red polimérica para dispositivos médicos y métodos de uso**Descripción****5 Campo de la invención**

Las invenciones se refieren, en general, al campo de los revestimientos para dispositivos médicos, y ciertas realizaciones se refieren al suministro de fármacos usando los mismos.

10 Antecedentes

Los dispositivos médicos revestidos, tales como, estents, catéteres, cables guía, injertos vasculares y similares, se usan frecuentemente en numerosos procedimientos médicos. La utilidad de estos dispositivos puede potenciarse mediante materiales terapéuticos, de diagnóstico, lubricantes u otros revestidos sobre el dispositivo que puede suministrarse a o liberarse del dispositivo a un sitio específico dentro del paciente. Con el número de procedimientos médicos que utilizan dispositivos médicos tales como estents y catéteres, sería deseable proporcionar dispositivos médicos revestidos que liberen agentes terapéuticos o de diagnóstico dentro de un paciente de una manera controlada.

Una técnica convencional para introducir un fármaco en un revestimiento de dispositivo médico es aplicar el revestimiento al dispositivo, hinchar el revestimiento en un disolvente en presencia de un fármaco que está disuelto en el disolvente, y retirar el disolvente. El hinchado del revestimiento permite que el fármaco interpenetre en el revestimiento, donde permanece después de que el disolvente se retira.

25 Sumario de la invención

De acuerdo con la invención se proporciona un revestimiento para un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1.

El revestimiento comprende un agente terapéutico y puede seleccionarse entre el grupo de agentes de acuerdo con la reivindicación 2.

En este documento se exponen técnicas que incluyen cargar un fármaco en un copolímero antes de que la combinación copolímero-fármaco se revista sobre un dispositivo. Este proceso es ventajoso porque el copolímero y el fármaco pueden depositarse en una capa o serie de capas para formar un revestimiento sobre el dispositivo médico. Los revestimientos contactan de forma íntima con el dispositivo para mejorar la adherencia y otras propiedades útiles cuando el dispositivo está implantado. Adicionalmente, los revestimientos se adaptan más convenientemente a procesos de producción que a procesos alternativos tales como moldear una vaina o envolver una vaina alrededor del dispositivo.

40 **Breve descripción de las figuras**

La Fig. 1 representa en el Cuadro (A) una ilustración de dominios formados por bloques en copolímeros y posibles mecanismos en los Cuadros (B), (C) y (D) de la asociación o arrastre de fármaco terapéutico.

45 La Fig. 2 muestra ejemplos de unidades monoméricas y también indica la Tg de homopolímeros formados a partir de tales unidades.

La Fig. 3 es una vista en sección transversal de una realización de un revestimiento que estaría sobre un dispositivo médico.

50 La Fig. 4 es una vista en sección transversal de una realización alternativa de un revestimiento sobre un dispositivo médico.

La Fig. 5 muestra la liberación de un agente terapéutico a partir de una capa, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 8.

La Fig. 6 muestra la liberación de un agente terapéutico a partir de una capa, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 11.

55 La Fig. 7 muestra la liberación de un agente terapéutico a partir de una capa, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 13.

La Fig. 8 muestra la liberación de un agente terapéutico a partir de una capa, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 18.

60 La Fig. 9 muestra la liberación de un agente terapéutico a partir de una capa, como se describe adicionalmente en los Ejemplos 20 y 21.

Descripción detallada

65 Se describen copolímeros que forman asociaciones con agentes terapéuticos de manera que el complejo copolímero-agente puede usarse en las etapas de procesamiento posteriores, por ejemplo, formando una capa sobre un dispositivo médico.

Las realizaciones de este documento incluyen, por ejemplo, copolímeros que tienen bloques que tienen diferentes temperaturas de transición vítrea (Tg). Los bloques con temperatura de transición vítrea significativamente diferentes típicamente tienen las propiedades químicas que dan como resultado la creación de dominios. Adicionalmente, la asociación de un agente terapéutico con los bloques puede conseguirse con unas Tg que son de al menos aproximadamente 30, 50 o 70° Centígrados (C) diferentes, o dentro de subintervalos de estos intervalos específicos. Además, puede hacerse que la combinación de bloques tenga una Tg promedio que es comparable con la temperatura fisiológica de un paciente que recibe un implante que tiene tal copolímero. De esta manera, puede fabricarse un copolímero con una composición de unidades monoméricas que tienen una Tg promedio que se acerca a la temperatura fisiológica de aproximadamente 37 °C. El cálculo y determinación de la Tg se analiza con más detalle a continuación.

Sin quedar ligado a teoría particular alguna, la formación de bloques puede contribuir a algunas de las propiedades de los polímeros descritos en este documento. En referencia a la Figura 1A, se representa un copolímero 301 con unidades monoméricas 300 y que tiene una Tg que es relativamente baja en comparación con las unidades monoméricas 302 de Tg superior. Las unidades monoméricas se hacen reaccionar para formar copolímeros que pueden incluir bloques. Las unidades monoméricas 300 de baja Tg y unidades monoméricas 302 de alta Tg tienden a formar dominios 303 y 304, respectivamente. Como se analiza más adelante, la descripción de unidades monoméricas que tienen una Tg que es igual a la Tg del homopolímero formado por tal unidad monomérica proporciona algunas aproximaciones útiles para las propiedades de copolímeros 301 y dominios tales como 303, 304. En referencia a un dominio tal como 303, 304 que tiene una Tg que es igual a la Tg del homopolímero formado por tal unidad monomérica también proporciona algunas percepciones útiles. En una perspectiva general, la temperatura de transición vítrea (Tg) de un polímero depende de la geometría de cadena, flexibilidad de cadena y agregados moleculares. Los dominios en un polímero tienen una cierta influencia sobre la Tg, puesto que los dominios afectarán a la geometría de cadena, flexibilidad de cadena y agregados moleculares.

La Figura 1B muestra un copolímero individual 301 con dominios 303 de baja Tg y dominios 304 de alta Tg, siendo los dominios 304 de alta Tg más ordenados, particularmente a una temperatura por debajo de la Tg para los dominios 304 de alta Tg y por encima de los dominios 303 de baja Tg. El agente terapéutico 306 forma una asociación con los dominios 304. Tales asociaciones pueden dirigirse, por ejemplo, por interacciones iónicas, polares o hidrófobas-hidrófilas. A medida que aumenta la temperatura ambiente para acercarse a la Tg de las unidades monoméricas 302, se espera que los dominios 304 tengan mayor movilidad y liberen el agente terapéutico 306 más fácilmente.

La Figura 1C muestra un copolímero 301 con dominios 303 de baja Tg y dominios 304 de alta Tg. La conformación del copolímero 301 encierra el agente terapéutico 308. Tal conformación podría conseguirse en un sólido o un líquido, por ejemplo una capa polimérica. El líquido puede incluir, por ejemplo, un fundido o una composición que contiene agua o un disolvente orgánico.

La Figura 1D muestra una composición 310 que comprende múltiples copolímeros 301. Tal composición podría ser, por ejemplo, un líquido o un sólido, por ejemplo, una capa. Los dominios 304 tienden a formar asociaciones entre sí que permiten que los acontecimientos de unión u otras asociaciones ocurran entre los dominios 304 y el agente terapéutico 306. Como alternativa, los dominios 304 pueden formar conformaciones que tienen microcavidades que contienen agente terapéutico 308. Tales microcavidades pueden formar como resultado de los dominios con los que se asocian y empaquetado alrededor de agentes terapéuticos 308. Como alternativa, una rigidez de dominios 304 puede crear ineficacias de empaquetado que son microcavidades que posteriormente pueden ser ocupadas por el agente terapéutico 308.

Temperatura de transición vítrea y terminología de polímeros

Ciertas realizaciones de copolímeros descritos en este documento se refieren a la propiedad mencionada como Tg. La Tg es la temperatura a la cual un polímero amorfo (o las regiones amorfas en un polímero parcialmente cristalino) cambian de una condición dura y relativamente quebradiza a una condición viscosa o gomosa. Las temperaturas de transición vítrea pueden medirse por métodos tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC) o análisis térmico diferencial. Otras metodologías incluyen coeficiente de expansión de volumen, espectroscopía RMN e índice de refracción. La Tg es una propiedad de un polímero.

Un polímero es una molécula compuesta de subunidades repetidas. Cada subunidad se denomina en este documento unidad monomérica. Los polímeros de solo unas pocas unidades monoméricas en ocasiones se denominan oligómeros. Una unidad monomérica puede ser un producto de reacción de un monómero reactivo, aunque no se limita a este significado. Los monómeros reactivos se hacen reaccionar para formar polímeros de unidades monoméricas. El término polímero incluye los significados de homopolímero, copolímero, terpolímero, copolímero de bloques, copolímero aleatorio y oligómero. La Figura 2 muestra ejemplos de unidades monoméricas y también indica la Tg de homopolímeros formados a partir de tales unidades. Las Tg para otros homopolímeros son: acrilato de polibutilo -49 °C, poli(metacrilato de terc-butilo) 107 °C, poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de isobutilo) 35 °C, poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de metilo) 64 °C, acrilato de polietilo -23 °C, poli(acrilato de 2-etilhexilo) -55 °C y poli(metacrilato de 2-etilhexilo) -10 °C. Las Tg para homopolímeros son conocidas por los

expertos en esta materia y están fácilmente disponibles de fuentes públicas, por ejemplo, del catálogo de ALDRICH, enciclopedias de polímeros y Polysciences Inc Polymer & Monomer Catalog. Y, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 6.653.426 proporciona otros detalles.

- 5 Algunas realizaciones en este documento se refieren a copolímeros que tienen ciertos valores Tg o promedios. A menos que se especifique de otra manera, los valores de Tg promedio deben calcularse en base al peso de las unidades monoméricas. Un método alternativo es calcular un promedio en peso molar. En este documento, cuando se calcula una Tg promedio en peso para una composición que tiene unidades monoméricas, se usa esta fórmula:

$$10 \quad Tg \text{ promedio} = \frac{(W_1Tg_1 + W_2Tg_2 + W_3Tg_3 + \dots W_nTg_n)}{(W_1 + W_2 + W_3 + \dots W_n)}$$

- 15 en la que W1, W2, W3, Wn, indican el peso (por ejemplo, en gramos) de la primera, segunda, tercera y enésima unidad monomérica, respectivamente, y Tg1, Tg2, Tg3 y Tgn son las Tg para los homopolímeros para la primera, segunda, tercera y enésima unidad monomérica, respectivamente. La Tg para un homopolímero varía con el PM hasta aproximadamente 20.000, de manera que una Tg para un homopolímero se considera habitualmente su Tg a o por encima de aproximadamente PM 20.000. Este procedimiento puede usarse para calcular la Tg promedio para una composición de unidades monoméricas que se disponen en un copolímero.

- 20 Otros aspectos de los polímeros se refieren a calcular el peso promedio del polímero. Un método de este tipo es el peso molecular promedio en peso, que se calcula de la siguiente manera: peso de un número de moléculas poliméricas, añadir los cuadrados de estos pesos y después dividir por el peso total de las moléculas. El peso molecular promedio en número es otra manera de determinar el peso molecular de un polímero. Se determina midiendo el peso molecular de n moléculas de polímero, sumando los pesos y dividiendo por n. El peso molecular promedio en número de un polímero puede determinarse, por ejemplo, por osmometría, valoración de grupo terminal y propiedades coligativas.

- 30 Un polímero puede incluir un bloque. Una serie de unidades monoméricas idénticas unidas juntas forman un bloque. Un polímero puede tener ningún bloque o una pluralidad de bloques. Los bloques de un grupo de polímeros o de un polímero pueden quedar asociados entre sí para formar dominios. Las fuerzas termodinámicas pueden impulsar la formación de los dominios, contribuyendo las alteraciones químicas entre los bloques a la fuerza impulsora. Por ejemplo, algunos bloques pueden tender a asociarse entre sí como resultado de las interacciones ión-ión o las fuerzas hidrófobas-hidrófilas. De esta manera, en algunas condiciones, una composición de polímeros que tienen bloques hidrófilos y bloques hidrófobos podría esperarse que formara dominios que tienen bloques hidrófobos y dominios que tienen bloques hidrófilos. Un copolímero es un polímero que tiene al menos dos unidades monoméricas diferentes. Algunos copolímeros tienen bloques, mientras que otros tienen estructuras aleatorias, y algunos copolímeros tienen tanto bloques como regiones de copolímeros de unión aleatorias. Los copolímeros pueden fabricarse a partir de monómeros reactivos, oligómeros, polímeros u otros copolímeros. El copolímero es un término que abarca un oligómero fabricado de al menos dos unidades monoméricas diferentes. El comonómero reactivo es un término que puede incluir más de dos monómeros.

Polímeros, Tg y copolímero con unidades monoméricas que tienen una diferencia predeterminada en la Tg.

- 45 Ciertas realizaciones en este documento se refieren a copolímeros formados a partir de unidades monoméricas que forman homopolímeros que tienen unas Tg que tienen una diferencia seleccionada entre ellos. Las unidades monoméricas en ocasiones se denominan en este documento como que tienen una Tg, por lo cual se entiende la Tg del homopolímero formado por la unidad monomérica. Sin desear quedar ligado a teoría de operación particular alguna, se cree que las diferencias predeterminadas expuestas en este documento contribuyen a la formación de dominios, de manera que se potencian ciertas propiedades poliméricas deseables. Una de estas propiedades es la asociación potenciada de agentes terapéuticos con los dominios. Las interacciones dominio-dominio pueden crear pequeños micro huecos para agentes terapéuticos o pueden formar asociaciones químicas con los agentes terapéuticos que pueden ser asociaciones de unión o interacciones electrostáticas.

- 55 Las diferencias de Tg predeterminadas adecuadas entre unidades monoméricas incluyen al menos aproximadamente 30 °C, al menos aproximadamente 50 °C y al menos aproximadamente 70 °C. Otras diferencias adecuadas en las unidades monoméricas Tg están en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 500 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 300 °C y de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 200 °C. Los expertos en esta materia, después de leer esta divulgación, apreciarán que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de estos intervalos indicados explícitamente.

- 60 La Tg es una indicación indirecta y aproximada de movilidad de bloques o dominios de una composición de copolímeros. Para copolímeros que tienen una asociación química o física no covalente con un agente, podría esperarse que una movilidad mayor o menor de Tg resultara en una liberación más rápida del agente. Otros factores que afectan a la liberación son el tamaño del agente, sus características químicas y la extensión de su asociación con los polímeros alrededor del mismo. Algunas características químicas son, por ejemplo, hidrofilia, forma/tamaño,

5 presencia de cargas y polaridad. La tasa de liberación más deseable de un agente, sin embargo, depende en gran medida de la aplicación. En algunas situaciones se requiere una liberación rápida, algunas requieren una liberación sostenida y algunas requieren un estallido rápido, seguido de una liberación sostenida. Adicionalmente, una pluralidad de agentes pueden asociarse a un polímero o una capa o un revestimiento, de manera que las Tg se ajusten para reflejar la química de los agentes.

10 Cuando los polímeros se depositan en capas, se cree que la velocidad de liberación desde la capa es al menos parcialmente dependiente del tamaño de los dominios, con los dominios más pequeños liberando agentes más rápidamente que los dominios grandes. Como alternativa, puede ser que los dominios tengan formas irregulares y orientaciones que crean microcavidades. Después, los dominios más grandes podrían empaquetarse menos eficazmente en la capa de manera que afecte a la calidad de las microcavidades. Las microcavidades pueden recibir el agente terapéutico, que migra a través de la capa a liberar. Como alternativa, puede ser que los dominios tengan formas y orientaciones irregulares, que pueden hacer que se plieguen en formas tridimensionales en un fundido o una solución para crear microcavidades en la forma plegada que reciben el agente terapéutico. Por todas estas razones, es útil poder fabricar polímeros, por ejemplo, copolímeros a partir de unidades monoméricas que tengan diferencias predeterminadas en las Tg. Adicionalmente, estas consideraciones apuntan a las ventajas de tener sistemas de copolímero que puedan ajustarse para que tengan Tg dentro de ciertos intervalos.

20 Aunque se reconoce que un factor significativo para controlar la liberación del agente es conseguir una Tg promedio particular para aplicaciones de liberación de agente en (o sobre) un cuerpo del paciente, las realizaciones de este documento describen un avance significativo con respecto al control de la liberación y elución del agente basándose en la composición química de las diferentes unidades monoméricas de un copolímero y sus Tg correspondientes. Este uso sofisticado de un diseño de copolímero va más allá del reconocimiento del aspecto significativo de liberación del agente a partir de un polímero que puede conseguirse eligiendo polímeros que tengan Tg por encima o por debajo de un cierto valor.

30 Además de elegir Tg predeterminadas diferenciadas para las unidades monoméricas en un copolímero, otras realizaciones se refieren a elegir conjuntos de unidades monoméricas con ciertas Tg que se refieren a la Tg promedio del conjunto. En algunas realizaciones, es ventajoso elegir una Tg promedio particular. Por ejemplo, pueden fabricarse implantes poliméricos cargados con un agente terapéutico con polímeros o copolímeros que tengan una Tg cercana a la temperatura fisiológica. La Tg de las unidades monoméricas en un polímero proporciona una aproximación de la Tg del polímero resultante. De esta manera, puede elegirse una Tg promedio ponderada de una composición de unidades monoméricas para crear un copolímero que tenga las propiedades deseadas.

35 La Tg ponderada promedio para copolímeros y polímeros como se expone en este documento incluye de aproximadamente -200 °C a aproximadamente 500 °C, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 250 °C, de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. Los expertos en esta materia, después de la lectura de esta divulgación, apreciarán que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de estos intervalos indicados explícitamente.

40 Los expertos habituales en esta materia conocen una amplia diversidad de polímeros, monómeros reactivos y grupos funcionales.

45 Los ejemplos de unidades monoméricas incluyen acrilato de butilo, metacrilato de butilo, metacrilato de hidroxietilo, polietilenglicol, monometacrilato de polietilenglicol, metacrilato de isocianatoetilo, monometacrilato de glicerol, metacrilato de heparina y combinaciones de los mismos. Los monómeros reactivos asociados con estas unidades monoméricas son conocidos por los expertos en esta materia.

50 En algunas realizaciones, los monómeros reactivos pueden ser monómeros bifuncionales, mientras que en otras realizaciones los monómeros pueden ser monómeros trifuncionales o multifuncionales. En realizaciones adicionales, los monómeros reactivos comprenden una combinación de monómeros bifuncionales, trifuncionales y/o multifuncionales.

55 Los ejemplos de grupos funcionales incluyen hidroxilo, amina, acrilato, metacrilato, acrilato de butilo e isocianato.

60 Los polímeros, por ejemplo copolímeros, pueden prepararse por una diversidad de procesos conocidos por los expertos en esta materia. Los polímeros y copolímeros pueden prepararse a partir de, por ejemplo, monómeros reactivos, polímeros, oligómeros, copolímeros y combinaciones de los mismos usando diversos esquemas de reacción. Los ejemplos de esquemas de reacción incluyen polimerización por radicales libres. Las reacciones que forman un polímero pueden, en algunos casos, iniciarse mediante un iniciador. Los ejemplos de iniciadores de polimerización incluyen, por ejemplo, iniciadores térmicos, iniciadores de UV, iniciadores de radicales libres, iniciadores electromagnéticos, catalizadores de polimerización y combinaciones de los mismos. Los iniciadores por radicales libres incluyen, por ejemplo, peróxidos.

65 Algunas realizaciones se refieren a polímeros, por ejemplo, copolímeros que tienen un grupo funcional reactivo. Los métodos de fabricación de tales polímeros incluyen, por ejemplo, el uso de esquemas de reacción que crean los

enlaces que unen las unidades monoméricas sin formar enlaces covalentes con grupos funcionales reactivos. Otro método es derivatizar un polímero después de que se haya formado usando reacciones químicas adicionales para unir un grupo funcional al polímero. Algunos esquemas son una combinación de estos métodos que implican hacer reaccionar un grupo funcional en un polímero para añadir o crear un nuevo grupo funcional reactivo. Muchas de estas reacciones son conocidas por los expertos en la materia.

Algunas realizaciones se refieren a polímeros, por ejemplo, copolímeros, que tienen un cierto peso molecular (PM) o intervalo de PM. En general, los polímeros tienen una distribución de pesos moleculares correspondiente a una colección de cadenas de polímero dentro de la composición. Un PM de polímero normalmente se refiere a su movilidad, su conformación y otras propiedades poliméricas. Algunas realizaciones pueden tener un peso molecular promedio de al menos 2500 para suscitar las propiedades de polímero deseadas.

Algunos polímeros son predominantemente hidrófilos. Tales polímeros, cuando se humedecen con agua, tienen una sensación deslizante para ellos que puede caracterizarse como lubricante. La lubricidad es una cualidad que es útil en algunos dispositivos y en algunas superficies de dispositivos médicos. Una superficie lubricante, por ejemplo, conduce por sí misma a una fácil implantación debido a que la superficie puede contactar con el tejido en un paciente con un mínimo de fricción.

Los polímeros para implantes médicos son preferentemente biocompatibles con el paciente que lo recibe. Los expertos habituales reconocen la calidad de biocompatibilidad apropiada para una situación particular. Por ejemplo, la presencia de lixiviados tóxicos en un implante hace a los materiales no biocompatibles en la mayoría de situaciones. Adicionalmente, una propiedad de poca o esencialmente ninguna inmunogenicidad se reconoce como apropiada para algunas aplicaciones.

Los ejemplos proporcionan diversas realizaciones de polímeros descritos en este documento. Un experto en esta materia, después de leer los ejemplos, podrá adaptar y aplicar los métodos enseñados en los ejemplos para la realización práctica de diversas realizaciones de preparación y uso de los copolímeros descritos en este documento. El Ejemplo 1 describe la preparación del copolímero con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en Tg, específicamente, de metacrilato de 2-hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo. El acrilato de butilo forma un homopolímero de Tg -54 °C, el metacrilato de 2-hidroxietilo forma un homopolímero de Tg 57 °C y el metacrilato butilo forma de un homopolímero de Tg 20 °C; los monómeros reactivos se mezclaron a una relación en peso de 10:11:29, respectivamente. La Tg promedio aproximada de las unidades monoméricas es, por lo tanto, $= [(10)(-54)+(11)(57)+(29)(20)] / (10+11+29)=13$ °C. El Ejemplo 2 muestra una realización alternativa usando las mismas unidades monoméricas a diferentes relaciones en peso. Los Ejemplos 3-6 presentan otras realizaciones alternativas en las que los copolímeros tienen unidades monoméricas con ciertas diferencias en la Tg.

El Ejemplo 6, que describe la preparación de metacrilato de heparina-co-metacrilato de 2-hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo, muestra cómo un anticoagulante unido químicamente puede incorporarse en un copolímero como una de las subunidades monoméricas. A la heparina se le añadió con una unidad funcional reactiva que era polimerizable con monómeros reactivos. La heparina incorporada de esta manera es altamente estable. Pueden incorporarse otros anticoagulantes de una manera similar. Tales anticoagulantes incluyen, por ejemplo, warfarina, hirudina, sulfato de dextrano, ácido hialurónico y derivados de los mismos.

El Ejemplo 9 muestra una preparación de polímeros (por ejemplo, copolímeros) con grupos funcionales reactivos para formar posteriormente enlaces covalentes. En el Ejemplo 9, a un copolímero se le añadió un monómero reactivo. El monómero reactivo está disponible para polimerización y reticulación posterior con otros polímeros. El ejemplo particular usado era poli(metilacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo). Otros ejemplos muestran este copolímero durante su uso. El Ejemplo 18 describe un copolímero que tiene grupos funcionales reactivos que son capaces de reaccionar con nucleófilos para formar un enlace covalente. El copolímero tiene grupos isocianato que pueden formar posteriormente reticulaciones con otros polímeros que tienen grupos funcionales reactivos adecuados. El Ejemplo 19 describe un copolímero que tiene grupos funcionales reactivos que pueden reaccionar con electrófilos para formar un enlace covalente. El Ejemplo 19 describe adicionalmente cómo los copolímeros con electrófilos reactivos pueden reaccionar con polímeros que tienen nucleófilos para formar enlaces covalentes entre ellos y, de esta manera, reticular los polímeros.

Formación de una capa o capas

Los polímeros, por ejemplo, copolímeros, mostrados en este documento pueden usarse para formar un revestimiento. Los revestimientos poliméricos se forman sobre un objeto.

En consecuencia, los revestimientos son distintos de otros tipos de construcción polimérica. Por ejemplo, un manguito, una vaina o membrana requieren cierto mínimo de robustez mecánica para mantener su identidad antes de asociarse con un objeto. Además, un proceso de revestimiento crea una intimidad de contacto entre el revestimiento y el dispositivo que a menudo es deseable; por esta razón, algunos procesos implican revestimientos en lugar de otros procedimientos de fabricación. Además, algunos procesos de revestimiento de un objeto tales como pulverización o inmersión crean propiedades físicas u oportunidades de procesamiento que no están

disponibles en otros procesos. Adicionalmente, las enseñanzas que están relacionadas con dispositivos poliméricos puede que no sean aplicables para revestimientos debido a estas diferencias.

5 Sin embargo, se reconoce que un revestimiento puede tener características variables. De esta manera, un revestimiento puede ser discontinuo con una superficie de algunos puntos y aún mantener su característica como revestimiento. Los revestimientos también pueden formarse de una sola capa o una pluralidad de capas. Los revestimientos y capas pueden tener un espesor variable, composición variable, propiedades químicas variables. Los revestimientos y capas pueden cubrir todo o una parte de una superficie. Las capas pueden, por ejemplo, superponerse unas sobre otras para crear un revestimiento.

10 Los procesos para formar una capa sobre un objeto, por ejemplo, un dispositivo médico, pueden incluir aplicar una composición a un dispositivo por pulverización o inmersión del dispositivo en una composición para formar una capa polimérica. Estos y otros métodos generalmente son conocidos por los expertos en esta materia.

15 Algunas realizaciones de capas se forman preparando una composición de polímeros, por ejemplo, copolímeros y aplicándolos a una superficie.

20 Una capa que recubre una capa que tiene un agente terapéutico puede servir de forma útil para ralentizar la liberación del agente terapéutico en la capa subyacente.

25 Cualquiera de estas capas puede asociarse con un agente terapéutico y puede formarse sobre un dispositivo médico con o sin la presencia de un agente terapéutico. Un agente terapéutico puede asociarse con los componentes de la capa, antes, durante o después de su aplicación a un dispositivo. De esta manera, una capa y un agente terapéutico pueden aplicarse esencialmente de forma simultánea a un dispositivo. Tal aplicación tiene algunas ventajas, por ejemplo, facilidad de fabricación. Por ejemplo, un copolímero puede asociarse con un agente terapéutico y la asociación copolímero-agente terapéutico puede aplicarse a un dispositivo.

30 Como se ha indicado anteriormente, ciertos copolímeros pueden combinarse ventajosamente con un agente terapéutico para conseguir el suministro del agente.

35 Los agentes terapéuticos pueden asociarse con un copolímero antes de que el copolímero se aplique a un dispositivo. El copolímero puede prepararse y después exponerse a una solución que contiene un disolvente para el agente. Se permite que el agente y el copolímero interaccionen, y el agente queda asociado con el copolímero, posiblemente por asociación con dominios o microcavidades, como se ha analizado anteriormente.

40 Los agentes terapéuticos pueden asociarse con una capa después de que la capa se aplique a un dispositivo. Un método es exponer la capa a una mezcla que contiene el agente. La mezcla puede incluir un disolvente relativamente bueno tanto para el agente como para la capa, de manera que la capa se hincha y el agente migra a través del mismo. Cuando el disolvente se retira, el agente se deja en la capa. Los Ejemplos 15 y 16 demuestran este método, y se mostró que eran eficaces para copolímeros como se muestra en este documento.

45 Los Ejemplos proporcionan diversas realizaciones de capas mostradas en este documento. Un experto en esta materia, después de leer los Ejemplos, podrá adaptar y aplicar los métodos mostrados en los Ejemplos para la realización práctica de las diversas realizaciones de fabricación y uso de las capas y otras realizaciones mostradas en este documento. El Ejemplo 8 describe la aplicación de una capa a un dispositivo médico y usa un estent como ejemplo. El copolímero del Ejemplo 1 se aplicó a un estent esencialmente de forma simultánea con un agente terapéutico usando un proceso de pulverización. El agente y el copolímero estaban ambos en el mismo disolvente orgánico. Se cargó de forma eficaz Paclitaxel usando este método. La pulverización se usó también en otros Ejemplos. La capa formada de esta manera está disponible entonces para su uso como un implante o como una base para la adición de capas posteriores.

50 El Ejemplo 10 muestra métodos de aplicación de polímeros (por ejemplo, copolímeros), como se muestra en este documento, sobre dispositivos médicos. Los métodos pueden implicar formar una pluralidad de capas, con una primera capa que se reticula covalentemente a otra capa simultáneamente con o después de la deposición de otras capas. Se usó un estent coronario de acero inoxidable para fines ilustrativos. En esta realización, se depositó una primera capa polimérica reactiva, seguido de una segunda capa polimérica reactiva que contenía un agente terapéutico, y se usó un iniciador que funciona espontáneamente. Ambas capas poliméricas tenían metacrilatos como los grupos funcionales reactivos para la reticulación de las capas entre sí. Este Ejemplo mostró adicionalmente propiedades mecánicas adecuadas para su uso en dispositivos médicos expandibles, tales como estents o globos. El Paclitaxel se cargó eficazmente y se liberó. El Ejemplo 11 es una realización alternativa que demuestra el uso de un iniciador térmico.

65 El Ejemplo 13 se muestra la formación de una pluralidad de capas en un dispositivo médico y métodos de reticulación de las capas. Una primera capa tenía un primer monómero reactivo que se usó para formar enlaces covalentes con una composición de monómeros reactivos que se polimerizaron con el primer monómero reactivo para formar simultáneamente la segunda capa y reticular la segunda capa a la primera capa. El agente terapéutico

se asoció con la capa más externa, pero podría haberse asociado con la capa más interna o ambas capas. El agente terapéutico, en este caso, se cargó en la segunda capa polimerizando la segunda capa en presencia del agente. Este método cargó eficazmente el agente, por ejemplo, véase la Figura 7. El Ejemplo 14 es una realización alternativa de este método que mostró el uso de otro esquema para iniciar la polimerización, en este caso, en presencia de un agente terapéutico. El Ejemplo 16 es similar al Ejemplo 13, pero el agente terapéutico no se introdujo hasta después de la deposición de las capas. Este método se cargó eficazmente el agente.

El Ejemplo 17 muestra un método para revestir un dispositivo médico con una primera capa que es un copolímero que tiene un grupo funcional reactivo reticulado a una segunda capa. La primera capa se ancló a la segunda capa, que contenía un agente terapéutico. El agente terapéutico se aplicó esencialmente de forma simultánea con la segunda capa. El inicio de la polimerización de la segunda capa se realizó después de la deposición de los componentes de la segunda capa, mediante el uso de un iniciador térmico y la aplicación de calor. Podrían usarse iniciadores alternativos. La iniciación y la polimerización esencialmente simultáneas de la segunda capa podrían conseguirse aplicando un iniciador con los componentes de la segunda capa e iniciándolo al mismo tiempo, por ejemplo, aplicando calor a un iniciador térmico, UV a un iniciador de UV o mediante el uso de un iniciador espontáneo.

El Ejemplo 18 demuestra la aplicación de una pluralidad de capas usando un copolímero reactivo en una de las capas. En este caso, la capa aplicada al dispositivo tenía grupos funcionales reactivos capaces de formar enlaces covalentes con nucleófilos. Una composición del copolímero reactivo se pulverizó sobre la superficie para formar una primera capa y después se cubrió con una capa de polímero que se hizo reaccionar con la primera capa. El polímero se eligió para que fuera hidrófilo y lubricante, pero podrían haberse elegido otros polímeros con grupos químicos adecuados para reaccionar con la primera capa. Una realización se realizó sin un agente terapéutico y otra realización se realizó con un agente; en este caso, el agente se añadió después de que se formara la segunda capa. Estos métodos fueron exitosos. Análogamente, podrían haberse usado otros esquemas de iniciación y polimerización, como se muestra en este documento.

El Ejemplo 20 muestra la formación de una pluralidad de capas en un dispositivo. En esta realización, una de las capas tenía un agente terapéutico y la otra capa no. La capa sin el agente se aplicó para ralentizar el agente en la capa donde el agente se había dispuesto inicialmente. La segunda capa de polímero ayudó a controlar la difusión del agente activo hacia el cuerpo. El Ejemplo 21 se realizó con métodos similares, pero las dos capas se reticulan un entre sí. La Figura 9 muestra los perfiles de liberación para estos sistemas.

En referencia a la Figura 3, un revestimiento de red polimérica 100 comprende una primera capa polimérica 101 y monómeros reactivos que pueden reaccionar con una primera capa polimérica 101 para formar una segunda capa 102. En algunas realizaciones, la red polimérica 100 comprende dominios o microcavidades 104 localizadas dentro de la segunda capa 102 de la red polimérica. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos 106 se incorporan en la red polimérica 100. En una realización, los agentes activos 106 están dispuestos en microcavidades 104 de la segunda capa 102. En algunas realizaciones, el tamaño de los dominios o microcavidades puede ser aproximadamente el tamaño, por ejemplo, el peso molecular o dimensiones, de los agentes activos. El tamaño y forma de las microcavidades 104 puede variar también empleando una mezcla o relación de diferentes monómeros reactivos. En algunas realizaciones, la capa polimérica 101 comprende un polímero que es no trombogénico y/o anti-trombogénico. En general, los monómeros reactivos deberían seleccionarse de manera que la red polimérica resultante 100 sea adecuada para aplicaciones médicas.

En algunas realizaciones, los agentes activos 106 pueden ser solubles en agua, mientras que en otras realizaciones los agentes activos 106 pueden ser solubles en disolventes orgánicos. En otras realizaciones, la red polimérica 100 puede comprender una mezcla de agentes activos solubles en agua y solubles en disolvente orgánico. Un experto habitual en la materia reconocerá que los agentes activos adicionales están dentro del alcance de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, los agentes activos 106 se disponen en las cavidades 104 de la red polimérica 100. En una realización, los agentes activos 106 pueden disponerse en las cavidades 104 de la red polimérica 100 disolviendo los agentes activos 106 en un disolvente y después revistiendo la red polimérica 100 con la mezcla de agente activo/disolvente. Una vez que el disolvente se evapora, los agentes activos 106 pueden disponerse en las cavidades 104 de la red polimérica 100. Como alternativa o adicionalmente, los agentes activos 106 pueden disponerse en las cavidades 104 de la red polimérica mezclando los agentes activos 106 con los monómeros reactivos de manera que los agentes activos 106 se dispongan en la segunda capa 102 de la red polimérica 100 a medida que se forma la segunda capa 102.

En algunas realizaciones, los agentes activos 106 pueden liberarse de la red polimérica 100 a través de microcavidades 104 para entrar en contacto con un sitio dentro de un paciente. En general, el perfil de liberación para un agente activo particular puede influirse o variarse, por el tamaño y cantidad de los agentes activos 106 respecto al tamaño, composición y forma de las microcavidades 104 de la red polimérica 100. Como se ha descrito anteriormente, el tamaño y forma de la microcavidad pueden influirse o variarse por la selección particular de los monómeros reactivos y las relaciones relativas de los diferentes monómeros usados para formar la red polimérica

100.

Como se muestra en la Figura 4, en algunas realizaciones, la red polimérica 100 está revestida, o formada, sobre la superficie exterior 201 de un dispositivo médico 202. En algunas realizaciones, la red polimérica 100 comprende microcavidades 104 en las que se disponen los agentes activos 106. El dispositivo médico puede ser cualquier dispositivo médico en el que sería beneficioso tener agentes activos 106 que se liberaran del dispositivo médico durante el uso. Los ejemplos de dispositivos médicos adecuados incluyen catéteres, cables guía, injertos vasculares, estents, injertos de estent y similares.

En algunas realizaciones, para formar el dispositivo médico revestido 200, la primera capa polimérica 101 se aplica a la superficie exterior 201 del dispositivo médico 202. Como se ha indicado anteriormente, la primera capa polimérica 101 debería seleccionarse para que la primera capa polimérica 101 se adhiera a la superficie exterior 201 del dispositivo médico 202. La primera capa polimérica 101 puede ponerse en contacto con una composición de monómero reactivo. La composición de monómero reactivo puede comprender monómeros reactivos y opcionalmente iniciadores de polimerización, catalizadores de polimerización y agentes activos 106. La composición de monómero reactivo puede reaccionar con la primera capa polimérica 101 para formar la segunda capa 102 de la red polimérica 100 sobre el dispositivo médico 202. En algunas realizaciones, los agentes activos 106 pueden introducirse en la red polimérica 100 mediante se forma la red polimérica 100 mezclando los agentes activos 106 con la composición de monómero reactivo.

En otras realizaciones, puede formarse la red polimérica 100 y los agentes activos 106 pueden disponerse en microcavidades 106 de la red polimérica 100 por revestimiento de la red polimerización con una mezcla de disolventes/agentes activos. Una vez que el disolvente se ha evaporado, los agentes activos 106 pueden disponerse en microcavidades 104 de la red polimérica 100. En las realizaciones donde los agentes activos 106 se introducen en las cavidades 104 de la red polimérica 100 a través de un disolvente, puede usarse potencialmente cualquier disolvente que pueda suministrar los agentes activos 106 y que no degrade o reaccione con los agentes activos 106. En general, la elección de un disolvente particular se determinará por los agentes activos específicos 106 que se empleen. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, éteres, acetona, metiletilcetona y combinaciones de los mismos.

Las realizaciones adicionales son la introducción de un copolímero, capa, revestimiento o dispositivo como se muestra en este documento en un paciente, mamífero, ser humano, animal o sistema *in vitro*. Las realizaciones que tienen un agente terapéutico pueden liberar el agente para conseguir una terapia para el tratamiento de una afección médica. Algunas realizaciones en este documento se refieren a capas asociadas con un dispositivo médico. Como alternativa, las capas pueden asociarse con una superficie de un dispositivo médico, o una parte del mismo. Adicionalmente, un implante médico es un tipo de dispositivo que se implanta en un paciente o se coloca sobre un paciente. Un marcapasos y un catéter son implantes, así como un parche de nicotina.

Los dispositivos médicos incluyen, por ejemplo cualquier dispositivo que pueda implantarse, usarse de forma tópica o entrar en contacto con el tejido vivo. Los dispositivos pueden prepararse a partir de plástico, tal como catéteres; a partir de metales, tales como cables guía, estents, bobinas de embolización; a partir de tejido polimérico, tal como injertos vasculares, injertos de estent; otros dispositivos incluyen válvulas cardíacas, desfibriladores cardiovasculares implantables, marcapasos, parches quirúrgicos, parches, suturas, microesferas, biosensores, sensores (implantables, *ex vivo* y analizadores) implantes oculares y lentes de contacto; dispositivos médicos que se fabrican a partir de cerámica, vidrio; estructuras técnicas textiles. Los dispositivos médicos se analizan también, por ejemplo, en las Patentes/Solicitudes de Patente de Estados Unidos Nº 5.464.650; 5.900.246; 6.214.901; 6.517.858; US 2002/0002353; y en las Solicitudes de Patente WO 01/87342 A2; WO 03/024500.

La aplicación de un revestimiento a un dispositivo médico pueda adaptarse a las circunstancias particulares para ese dispositivo. Por ejemplo, con respecto al espesor, la aplicación particular puede indicar lo que es adecuado. Un estent, por ejemplo, debe introducirse a través de un sistema tortuoso de vasos sanguíneos para alcanzar su punto de aplicación en un paciente. Por lo que un revestimiento en el estent debería tener propiedades físicas y espesor adecuados. El espesor de la capa polimérica está dentro de un intervalo en el que una dosis terapéutica se suministra sin impedir los efectos del fármaco y el rendimiento del dispositivo médico, por ejemplo, un estent puede tener una capa polimérica en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 2 μm a aproximadamente 150 μm , o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 300 μm . Otros intervalos de otros dispositivos médicos pueden variar ampliamente, pero algunos intervalos son menor de 3 mm, menor de 1 mm, menor de 0,1 mm, menor de 0,01 mm, 1-100 μm , 10-1000, μm , 1-10.000 μm y 10-500 μm ; las personas expertas habituales en la materia se darán cuenta de que se contemplan todos los valores e intervalos dentro de estos intervalos explícitos y que otros intervalos pueden ser adecuados dependiendo del dispositivo y/o aplicación.

Algunos dispositivos y aplicaciones requieren una capa expandible o flexible. Como se expone en los Ejemplos, se proporcionan realizaciones en este documento que dan flexibilidad y/o expansibilidad. Con respecto a un estent, la mayoría de diseños de los estents requieren una etapa de expansión tras el despliegue en un paciente. Una capa que es expandible para acomodar el despliegue del estent es ventajosa. Con respecto a un globo médico, su uso en el paciente requiere una etapa de expansión; por consiguiente, puede formarse ventajosamente un revestimiento

sobre tal globo para acomodarse esta expansión.

Los estents son dispositivos médicos que proporcionan una estructura para mantener físicamente abierto un tejido mediante despliegue en un tejido; tienen una primera posición que está plegada para introducción en un paciente y una segunda posición durante el despliegue. La segunda posición se expande respecto a la primera posición. Las realizaciones de este documento pueden usarse con un estent o con un dispositivo médico que no es un estent. Una realización de este documento son revestimiento, composición, polímero (por ejemplo, copolímero) como se muestra en este documento que está asociado con al menos una parte de un dispositivo médico, en la que el dispositivo no mantiene físicamente abierto un tejido por despliegue en el tejido. Otra realización es un revestimiento, composición, polímero (por ejemplo, copolímero) como se muestra en este documento que está asociado con al menos una parte de un dispositivo médico, en el que el dispositivo no permite el paso de un fluido a través del mismo, por ejemplo, un marcapasos o un cable de marcapasos.

Una realización en este documento es un dispositivo médico, revestimiento o composición que comprende un copolímero como se muestra en este documento que está asociado con al menos una parte de una porción expandible de un dispositivo médico. Otra realización en este documento es un revestimiento, composición, polímero (por ejemplo, copolímero) como se muestra en este documento que está asociada con al menos una porción de un dispositivo médico que no se expande durante el uso o despliegue del dispositivo.

20 *Agentes terapéuticos*

Los materiales expuestos en este documento pueden asociarse con agentes terapéuticos, incluyendo fármacos, agentes de formación de imágenes, agentes de diagnóstico, agentes profilácticos, agentes hemostáticos, agentes de ingeniería de tejidos, agentes de liberación de óxido nítrico, agentes de terapia génica, agentes para potenciar la curación de heridas y agentes bioactivos. Un agente terapéutico puede mezclarse con un precursor de polímero que está en solución o se dispone en un disolvente, y el polímero puede formarse. Como alternativa, el agente terapéutico puede introducirse después de que el polímero se forme o en un punto intermedio en el proceso de formación del polímero. Ciertas realizaciones incluyen polímeros que se preparan en un primer disolvente y se exponen a un segundo disolvente que contiene el agente terapéutico de manera que al agente terapéutico se carga en el polímero. El término agente terapéutico se usa para incluir, por ejemplo, agentes terapéuticos y/o de diagnóstico y/o agentes que deben liberarse desde un revestimiento.

Los agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, anestésicos, esteroides, anticoagulantes, antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes profilácticos, antibióticos, antivirales, antígenos y anticuerpos. Otros agentes terapéuticos que puedan proporcionarse en o sobre un material de revestimiento de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque sin limitación, agentes anti-trombogénicos tales como heparina, derivados de heparina, uroquinasa y PPACK (clorometilcetona de dextrofenilalanina prolina arginina); los agentes antiproliferativos tales como enoxaprina, angiopeptina o anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de las células de músculo liso, hirudina y ácido acetilsalicílico; agentes antiinflamatorios tales como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina; agentes antineoplásicos/antiproliferativos/anti-mióticos tales como paclitaxel, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina e inhibidores de timidina quinasa; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; agentes anticoagulantes tales como clorometilcetona de D-Phe-Pro-Arg, un compuesto que contiene el péptido RGD, un compuesto que contiene polilisina, heparina, compuestos antitrombina, antagonistas del receptor plaquetario, antitrombina, anticuerpos receptores antiplaquetarios, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores plaquetarios y péptidos antiplaquetarios de garrapata; promotores del crecimiento celular vasculares tales como inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, activadores transcripcionales y promotores traslacionales; inhibidores del crecimiento de las células vasculares tales como inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, represores transcripcionales, represores traslacionales, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; agentes reductores del colesterol; agentes vasodilatadores y agentes que interfieren con mecanismos vasoactivos endógenos. Otros ejemplos de agentes terapéuticos incluyen un fármaco radiofarmacéutico, analgésico, anestésico, un agente anoréxico, un agente antianemia, un agente antiasma, un agente antidiabético, una antihistamina, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antibiótico, un fármaco antimuscarínico, un fármaco antineoplásico, un fármaco antiviral, un fármaco cardiovascular, un simulador del sistema nervioso central, un depresor del sistema nervioso central, un antidepresivo, un antiepiléptico, un agente ansiolítico, un agente hipnótico, un sedante, un fármaco antipsicótico, un bloqueador beta, un agente hemostático, una hormona, un vasodilatador, un vasoconstrictor y una vitamina. Pueden usarse otros agentes terapéuticos, por ejemplo, como se expone en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos N° U.S. 6.214.901; 6.673.385; y 2002/0002353.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico se incorpora covalentemente en una capa. El Ejemplo 10, por ejemplo, muestra una azida de heparina que se fija a una capa. La heparina es un anticoagulante con propiedades de biomaterial favorables. Como alternativa, los macrómeros de heparina pueden usarse como unidades

monoméricas, como polímeros o para formar polímeros como se describe en este documento. Los macrómeros de heparina se describen en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos de cesión común y cedidas con N° de Serie 10/179.453, presentada el 26 de junio de 2002 y 10/750.706, presentada el 5 de enero de 2004, que se incorporan por la presente por referencia en este documento. Otros anticoagulantes que pueden usarse análogamente incluyen, por ejemplo, warfarina, hirudina, sulfato de dextrano, ácido hialúrico, y derivados de los mismos. Pueden usarse otros agentes terapéuticos junto con tales moléculas.

Pueden usarse otros agentes terapéuticos junto con tales moléculas. Otros ejemplos de antiplaquetarios, antifibrina, antitrombina, anticoagulantes incluyen, heparina sódica, heparina de bajo peso molecular, heparinoides, argatrobano, forscolina, vapirost, protaciclina y análogos de protaciclina, clorometilcetona de D-Phe-Pro-Arg (antitrombina sintética), otra antitrombina sintética, inhibidores de trombina sintéticos, dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor plaquetario de glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante e inhibidores de trombina tales como Anigiomax™. Otros ejemplos de antiplaquetarios, antifibrina, antitrombina, anticoagulantes incluyen, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, argatrobano, forscolina, vapirost, protaciclina y análogos de protaciclina, clorometilcetona de D-Phe-Pro-Arg (antitrombina sintética), otra antitrombina sintética, inhibidores de trombina sintéticos, dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor plaquetario de glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante e inhibidores de trombina tales como Anigiomax™. Además, la heparina, warfarina, hirudina, dextrano, sulfato de dextrano, ácido hialurónico, derivados de los mismos y otros anticoagulantes pueden usarse como agentes terapéuticos liberables. Otros ejemplos de antiplaquetarios, antifibrina, antitrombina, anticoagulantes incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, argatrobano, forscolina, vapirost, protaciclina y análogos de protaciclina, clorometilcetona de D-Phe-Pro-Arg (antitrombina sintética), otra antitrombina sintética, inhibidores de trombina sintéticos, dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor plaquetario de glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante e inhibidores de trombina tales como Anigiomax™.

Los agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, los desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 6.214.901 de Chudzik *et al.*, titulada "Bioactive Agent Release Coating". Las realizaciones adicionales de agentes terapéuticos, así como métodos de revestimiento polimérico, monómeros reactivos, disolventes y similares se exponen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.464.650, 5.782.908; 5.900.246; 5.980.972; 6.231.600; 6.251.136; 6.387.379; 6.503.556; y 6.517.858. Las Patentes y Solicitudes de Patente EPO950386, WO 01/01890, WO 01/87342, U.S. 2002/0002353, y las Solicitudes de Patente de Estados Unidos con N° de Serie 10/179.453 presentada el 26 de junio de 2002 y 10/750-706 presentada el 5 de enero de 2004, que se incorporan por la presente por referencia en este documento.

Ejemplos

Los siguientes materiales se adquirieron en Sigma-Aldrich Company: metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, peróxido de benzoílo (40 % en peso, combinación en ftalato de dibutilo), 2-propanol, éter de petróleo (p.e. 100-120 °C), *N,N*-dimetil acetamida, metacrilato de laurilo, monometacrilato de metoxi polietilenglicol (P.M. 550), sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, metacrilato de isocianatoetilo, dimetacrilato de etilenglicol, metiléter de benzoína, poli(cloruro de vinilo-co-acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), dilaurato de dibutil estaño, polivinilpirrolidona (P.M. promedio 1.300.000), clorhidrato de metacrilato de aminoetilo. El 2,2-azobis-(2-metilbutironitrilo) se adquirió en Wako Chemicals. El glicero mono-metacrilato se adquirió en Rohm GmbH. El bis(4-*t*-butil ciclohexil)peroxidicarbonato (Perkadox 16) se adquirió en Akzo Nobel.

Ejemplo 1. Preparación de un copolímero con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en la Tg: metacrilato de 2-hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo.

Se mezclaron juntos metacrilato de 2-hidroxietilo (11 g, 0,085 moles), acrilato de butilo (10 g, 0,078 moles) y metacrilato de butilo (29 g, 0,2 moles). Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, termómetro y purga de nitrógeno se cargó con la solución de monómero anterior y se calentó a 80 °C con agitación. La polimerización se inició con la adición de 2,2'-azobis-(2-metilbutironitrilo) (0,8 g). La reacción se dejó transcurrir durante 30 minutos y después se añadió peróxido de benzoílo (1,15 g) (40 % en peso, combinación en ftalato de butilo). La reacción transcurrió durante 60 minutos más. La temperatura de la reacción se mantuvo a 100 °C +/- 5 °C.

Tras enfriar la mezcla viscosa anterior, se añadió 2-propanol (50 ml) y después se vertió en éter de petróleo (100-120 °C) (800 ml) para precipitar el polímero. El polímero precipitado se lavó dos veces con 300 ml de éter de petróleo. Se añadió 2-propanol (100 ml) para disolver el polímero con calentamiento y agitación. El polímero se concentró a una suspensión viscosa con evaporación de 2-propanol. Se añadió agua (1000 ml) para re-precipitar el polímero. Después de 2 lavados adicionales con agua (1000 ml) el polímero se congeló y después se liofilizó. Rendimiento = 70 % (32 g) Pm = 44.939; Mn = 13.291 Daltons; Pm/Mn = 3,375 (a partir de los datos de GPC).

Ejemplo 2. Preparación de un copolímero con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en la Tg: metacrilato de 2-hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo, relaciones alternativas y Tg promediada en peso.

Se mezclaron juntos metacrilato de 2-hidroxietilo (15 g, 0,115 moles), acrilato de butilo (25 g, 0,195 moles) y metacrilato de butilo (10 g, 0,07 moles), se polimerizó para formar un polímero, el polímero se purificó y se secó, como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento = 70 % (32 g) $P_m = 118.082$; $M_n = 12.460$ Daltons; $P_m/M_n = 9,47$ (a partir de los datos de GPC).

5 *Ejemplo 3. Preparación de un copolímero con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en la T_g : poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo)*

10 Se mezclaron juntos metacrilato de 2-hidroxietilo (20 g, 0,154 moles), acrilato de butilo (30 g, 0,234 moles) y *N,N*-dimetilacetamida (DMA) (15 ml). Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, termómetro y una purga de nitrógeno se cargó con la solución de monómero anterior en DMA y se calentó a 80 °C con agitación. La polimerización se inició con la adición de 2,2'-azobis-(2-metilbutironitrilo) (0,8 g). La reacción se dejó transcurrir durante 30 minutos y después se añadió peróxido de benzoilo (1,15 g) (40 % en peso, combinación en ftalato de butilo). La reacción transcurrió durante 60 minutos más. La temperatura de la reacción se mantuvo a 100 °C +/- 5 °C.

15 Después de enfriar el polímero viscoso anterior, se vertió en agua (1000 ml) para precipitar el polímero. Después de 3 lavados más con agua (1000 ml) el polímero se congeló y después se liofilizó. El polímero liofilizado se disolvió después en 2-propanol (50 ml), se añadió y después se vertió en éter de petróleo a 100-120 °C (800 ml) para precipitar el polímero. El polímero precipitado se lavó dos veces con 300 ml de éter de petróleo. Se añadió 2-propanol (100 ml) para disolver el polímero con calentamiento y agitación. El polímero se concentró a una suspensión viscosa por evaporación de 2-propanol. Se añadió agua (100 ml) para re-precipitar el polímero. Después de 2 lavados más con agua (1000 ml) el polímero se congeló y después se liofilizó. Rendimiento = 35 g (70 %).

20 *Ejemplo 4. Preparación de un copolímero con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en la T_g : poli(metacrilato de hidroxietilo-co-metacrilato de laurilo)*

25 Se mezclaron juntos metacrilato de 2-hidroxietilo (20 g, 0,154 moles), metacrilato de laurilo (30 g, 0,118 moles) y *N,N*-dimetilacetamida (DMA) (15 ml), se polimerizaron para formar un polímero, el polímero se purificó y se secó como se describe en el Ejemplo 3. Rendimiento = 32,5 (65 %).

30 *Ejemplo 5. Preparación de un copolímero con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en la T_g : poli(monometacrilato de polietilenglicol-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo)*

35 Se mezclaron juntos monometacrilato de metoxi(polietilenglicol) (PM = 550) (MPEG550) (5,0 g, 0,009 moles), acrilato de butilo (20 g, 0,117 moles) y metacrilato de butilo (25 g, 0,175 moles). Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, termómetro y una purga de nitrógeno se cargó con la solución de monómero anterior en DMA y se calentó a 80 °C con agitación. Las condiciones de polimerización, las etapas de purificación y el procedimiento de secado se realizaron como se describe en el Ejemplo 3. Rendimiento = 40 g (80 %).

40 *Ejemplo 6. Preparación de un copolímero con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en la T_g y un anticoagulante unido químicamente (heparina): metacrilato de heparina-co-metacrilato de 2-hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo.*

45 El metacrilato de heparina se sintetizó de acuerdo con los procedimientos detallados en la solicitud de patente de cesión común y cedida "Polysaccharide biomaterials and methods of use thereof", PCT/GB02/02940. El metacrilato de heparina (1 g) se disolvió en metacrilato de 2-hidroxietilo (15 g, 0,115 moles). Se añadieron acrilato de butilo (25 g, 0,195 moles), metacrilato de butilo (10 g, 0,07 moles) y dimetilsulfóxido (DMSO) (15 ml) a la solución de metacrilato de heparina/metacrilato de 2-hidroxietilo. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, termómetro y una purga de nitrógeno se cargó con la solución de monómero anterior en DMSO y se calentó a 80 °C con agitación. Las condiciones de polimerización, las etapas de purificación y el procedimiento de secado se realizaron como se ha descrito en el Ejemplo 3. Rendimiento = 35 g (70 %).

50 *Ejemplo 7. Preparación de un copolímero con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en la T_g : Preparación de poli(monometacrilato de glicerol-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo)*

55 Se mezclaron juntos monometacrilato de glicerol (Rohm GmbH) (7,5 g, 0,047 moles), acrilato de butilo (10 g, 0,078 moles) y metacrilato de butilo (32,5 g, 0,228 moles), se polimerizaron para formar un polímero, el polímero se purificó y se secó como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento = 35 g (70 %).

60 *Ejemplo 8. Método de revestimiento de copolímeros con unidades monoméricas de diferencia predeterminada en la T_g asociados con un agente terapéutico sobre un dispositivo médico.*

65 El Ejemplo 8 muestra métodos para aplicar polímeros (por ejemplo, copolímeros) como se muestra en este documento sobre dispositivos médicos. Se usa un estent coronario de acero inoxidable para fines ilustrativos. El

5 copolímero, poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) (1,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (100 ml). A una alícuota de 20 ml de la solución de polímero se le añadió el agente activo Paclitaxel (0,06 g). Se montó un estent coronario de acero inoxidable (18 mm) sobre un mandril rotatorio y se pulverizó aire con la solución anterior de THF que contenía polímero más Paclitaxel. El estent revestido se secó al vacío a 70 °C durante 30 minutos.

10 La carga de Paclitaxel sobre el estent se midió incubando un estent revestido en acetonitrilo (3 ml), agitando con formación de vórtice (30 segundos) y después midiendo la absorbancia a una longitud de onda de 227 nm; la carga de fármaco se interpoló a partir de una curva patrón. La carga de fármaco típica por estent fue de 120 ug +/- 10 %.

15 Los perfiles de liberación de Paclitaxel se realizaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (1,5 ml, pH 7,4) a 37 °C. Se tomaron lecturas a intervalos de 1 hora, 24 horas o 48 horas. La cuantificación de Paclitaxel se realizó sobre HPLC, usando una columna Nucleosil TM 100-5CIS (D.I. 150 mm x 4,6 mm) (Hichrome UK Ltd.); fase móvil 50 % agua:50 % acetonitrilo; caudal de 2,0 ml/min; temperatura de columna 55 °C; absorbancia de detección de 227 nm. La Figura 5 muestra los perfiles de liberación de Paclitaxel a 37 °C a partir de 3 composiciones de polímero diferentes, según se indica. Las personas expertas habituales en esta materia, tras la lectura de esta divulgación, podrán aplicar estos métodos a otros dispositivos médicos. Los polímeros descritos o mostrados en este documento pueden aplicarse todos por separado, en combinación, y con o sin agentes terapéuticos usando estos métodos.

20 *Ejemplo 9. Preparación de polímeros (por ejemplo, copolímeros) con grupos funcionales reactivos para formar enlaces covalentes: poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo-metacrilato).*

25 El Ejemplo 9 muestra métodos para introducir un grupo funcional reactivo en polímeros (por ejemplo, copolímeros). En este caso, el grupo funcional reactivo es un monómero reactivo, específicamente un metacrilato. Los polímeros preparados por los métodos de este Ejemplo pueden usarse, por ejemplo, para formar capas sobre un dispositivo médico o sobre otras capas.

30 El ter-polímero preparado en el Ejemplo 2, poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) (20,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (100 ml, sin estabilizador) en un frasco de vidrio de paredes gruesas de 250 ml con tapón. A esto se le añadieron metacrilato de isocianatoetilo (3,58 g) y dilaurato de dibutilestaño (0,2 g). El tapón se roscó apretado y la solución se agitó durante 3 horas a 60 °C. El THF se evaporó rotatoriamente y el producto se secó al vacío a 40 °C durante 2 horas. La espectroscopía de infrarrojos mostró la desaparición de la vibración de estirado del grupo N=C=O a 2265 cm⁻¹. Se formó un enlace de uretano entre el grupo hidroxilo del polímero y el grupo isocianato del metacrilato de isocianatoetilo.

35 La presencia de grupos metacrilato reactivos en el polímero se demostró disolviendo 10 g del ter-polímero en THF al que se añadió un iniciador de peróxido bis(4-*terc*-butil ciclohexilo peroxidicarbonato) (Perkadox 16) (0,5 g) (Azko Nobel). Una varilla de acero inoxidable se revistió con la solución de polímero, se secó al aire y después se colocó en un horno de vacío a 80 °C durante 30 minutos. La varilla de acero inoxidable revestida se puso en el disolvente 2-propanol durante 5 minutos y se examinó usando microscopía óptica. El polímero se había hinchado con 2-propanol pero no se separó de la varilla de acero inoxidable. Se preparó una muestra similar pero sin calentar al vacío y después se incubó en 2-propano, todo el polímero se disolvió de la varilla de acero inoxidable. Los expertos en esta materia, después de leer esta divulgación, serán capaces de aplicar estos métodos a otros polímeros y podrán incorporar grupos funcionales reactivos como se expone en este documento.

45 *Ejemplo 10. Formación de un revestimiento sobre un dispositivo médico que tiene dos capas de diferente composición química reticuladas covalentemente entre sí.*

50 Este Ejemplo muestra métodos para aplicar polímeros (por ejemplo, copolímeros) como se enseña en este documento, sobre dispositivos médicos. Se usa un estent coronario de acero inoxidable para fines ilustrativos. En esta realización, se deposita una primera capa polimérica reactiva, seguida de una segunda capa polimérica reactiva que contiene un agente terapéutico y se usó un iniciador que funciona espontáneamente.

55 El ter-polímero, poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) (1,5 g) preparado en el Ejemplo 9 que lleva grupos metacrilato se disolvió en THF (100 ml). Después se añadió Perkadox 16 (0,5 g) a la solución anterior. Esta solución de polímero se pulverizó en aire sobre un estent coronario de acero inoxidable (18 mm) hasta que una película fina de polímero envolvió todo el estent. El estent se secó al aire a 30 °C durante 1 hora.

60 A 20 ml de la solución anterior, se le añadió Paclitaxel (0,06 g) y se pulverizó sobre el estent revestido con grupos polímero-metacrilato hasta que se cargaron 120 ug +/- 10 % de Paclitaxel. El estent se colocó en un horno de vacío a 80 °C durante 30 minutos para curar el revestimiento. Los metacrilatos de la primera capa reaccionan con los metacrilatos de la segunda capa, que contiene Paclitaxel, asimismo los metacrilatos en la misma capa reaccionan entre sí para formar la estructura de la capa reticulada que contiene el agente terapéutico. El estent se plisó sobre un catéter de globo y se expandió a un diámetro de 3 mm y la microscopía óptica no mostró grietas o deformaciones. Consistente con estos resultados a partir del Ejemplo 8, la carga de Paclitaxel total en el estent era de 120 ug +/- 10 %.

Ejemplo 11. Realización alternativa de la formación de un revestimiento sobre un dispositivo médico que tiene dos capas de diferente composición química reticuladas covalentemente entre sí.

Se revistió un estent coronario de acero inoxidable (18 mm) como se describe en el Ejemplo 10 excepto que después de pulverizar la segunda capa de polímero, el revestimiento se secó al aire a 30 °C durante 1 hora. El iniciador se inició térmicamente. El estent revestido después se pulverizó con metacrilato de heparina (0,5 % p/w en 2-propanol) que contenía el iniciador Perkadox 16 (0,2 % p/w). El estent revestido se colocó después al vacío a 80 °C durante 30 minutos para reticular el revestimiento y enlazar químicamente la heparina al revestimiento. El estent se colocó después en solución saturada de cloruro sódico durante 30 segundos a 40 °C, para descomplejar la heparina del cloruro de benzalconio y se lavó con agua. El estent se tiñó con azul de toluidina y una coloración morada intensa era indicativa de que la heparina estaba presente. La coloración morada era homogénea por todo el estent cuando se examinó con microscopía óptica. Los estents se pulverizaron con los revestimientos anteriores, después se pulverizaron con complejo benzalconio-heparina (que no contenía metacrilato) y después se colocaron en una solución saturada de cloruro sódico durante 30 segundos a 40 °C, para descomplejar la heparina del cloruro de benzalconio; cuando se tiñeron con azul de toluidina, estos no mostraron coloración morada. La actividad de heparina sobre el estent se midió usando un ensayo cromogénico de anti-factor Xa modificado. Se encontró que la actividad de la heparina era de 0,8 unidades/ml de equivalencia. La carga de Paclitaxel era de 120 ug +/- 10 %.

La Figura 6 muestra la liberación de Paclitaxel en solución salina fisiológica tamponada con fosfato a 37 °C a partir de estents que contenían una red de polímero y una red de polímero con heparina unida químicamente. Los resultados demuestran que la incorporación de heparina sobre el polímero de suministro de fármaco tiene poco efecto sobre el perfil de suministro de Paclitaxel.

Ejemplo 12. Incorporación de azida heparina sobre la red de polímero de suministro de fármaco

Este Ejemplo demuestra el uso de fotopolimerización para reticular covalentemente dos capas entre sí. La azida de heparina se sintetizó de acuerdo con los ejemplos en la Solicitud de Patente "Polysaccharide biomaterials and methods of use thereof", Solicitudes de Patente de Estados Unidos con N° de Serie 10/179.453, presentada el 26 de junio de 2002, véase también la Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de Serie 10/750.705, presentada el 5 de enero de 2004. Un estent coronario de acero inoxidable (18 mm) se revistió como se ha descrito en el Ejemplo 10, excepto que después de pulverizar la segunda capa de polímero, el revestimiento se secó al aire a 30 °C durante 1 hora. El estent revestido anterior se pulverizó después con azida de heparina (0,5 % p/v en 2-propanol) y después se expuso a luz UV a partir de una lámpara de arco de mercurio de presión media durante 2 minutos, para unir químicamente la heparina al revestimiento a través del grupo azida. El estent se colocó entonces en un horno de vacío a 80 °C durante 30 minutos, de manera que los monómeros reactivos libres se polimerizaron de esta manera usando el iniciador térmico. El estent después se colocó en una solución saturada de cloruro sódico durante 30 segundos a 40 °C para descomplejar la heparina del cloruro de benzalconio y después se lavó con agua. El estent se tiñó con azul de toluidina y una coloración morada intensa era indicativa de que la heparina estaba presente. La coloración morada era homogénea por todo el estent cuando se examinó por microscopía óptica. La actividad de heparina en el estent se midió usando un ensayo cromogénico anti-factor Xa modificado. Se encontró que la actividad de heparina era de 0,7 unidades/ml de equivalencia. La carga de Paclitaxel era de 120 ug +/- 10 %. El perfil de liberación de Paclitaxel desde el estent era muy similar al perfil del Ejemplo 11.

Ejemplo 13. Revestimiento de un dispositivo médico con una primera capa que tiene un grupo funcional reactivo que está reticulado a grupos funcionales en una segunda capa que se polimeriza sobre la primera capa

Este Ejemplo muestra la formación de una pluralidad de capas sobre un dispositivo médico y métodos de reticulación de las capas. Los agentes terapéuticos están asociados con la capa más externa. El copolímero como se ha preparado en el Ejemplo 9, poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) (1,5 g) se disolvió en tetrahidrafurano (THF) (100 ml) y se disolvió Perkadox 16 (0,5 g) en la solución anterior. Esta solución se pulverizó al aire sobre un estent coronario de acero inoxidable (18) hasta que una película fina de polímero envolvió todo el estent. El estent se secó al aire a 30 °C durante 1 hora.

Al THF (20 ml) se le añadió Paclitaxel (0,06 g), monometacrilato de metoxi(polietilenglicol) (PM = 2000) (0,25 g), metacrilato de laurilo (0,5 g), metacrilato de butilo (4,0), dimetacrilato de etilenglicol (0,92) y Perkadox 16 (0,10 g). El estent se pulverizó al aire con la solución de monómero anterior hasta que se consiguió una carga de Paclitaxel de 120 ug +/- 10 %. El revestimiento se curó en un horno a 80 °C con una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La Figura 7 muestra la liberación de Paclitaxel desde el estent en solución salina fisiológica tamponada con fosfato a 37 °C, donde los monómeros reactivos se habían unido entre sí para formar una red polimérica reticulada.

Ejemplo 14. Realización alternativa de un revestimiento de un dispositivo médico con una primera capa que tiene un grupo funcional reactivo que está reticulada a grupos funcionales sobre una segunda capa que está polimerizada sobre la primera capa.

En este Ejemplo, los monómeros que contenían el agente activo (Paclitaxel) se reticularon y curaron en una red polimérica mediante el uso de luz UV. Como en el Ejemplo 13, todas las condiciones eran las mismas excepto que

se usó un iniciador UV, éter metílico de benzoína, en lugar de Perkadox. Después de pulverizar al estent con monómeros que contenían Paclitaxel y éter metílico de benzoína sobre el mandril rotatorio, el estent se expuso a luz UV a partir de una lámpara de arco mercurio de presión media en una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 10 minutos. El estent se examinó usando microscopía óptica. Los monómeros se curaron para formar una película de red reticulada que contenía el agente activo, Paclitaxel.

Ejemplo 15. Carga de la capa o capas con un agente terapéutico

Este Ejemplo muestra un método para cargar un agente terapéutico en un revestimiento o ciertas capas. En este método, las capas se depositaron sin el agente terapéutico y se cargaron después de que las capas se asegurasen al dispositivo. La introducción de un agente terapéutico (Paclitaxel) en las capas se realizó hinchando las capas reticuladas con un disolvente más el agente, Paclitaxel. El ter-polímero como se preparó en el Ejemplo 9, poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) (1,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (100 ml), y se disolvió Perkadox 16 (0,5 g) en la solución anterior. La solución de polímero se pulverizó al aire sobre un estent coronario de acero inoxidable (18) hasta que una película fina de polímero envolvió todo el estent. El estent se secó al aire a 80 °C durante 1 hora. El estent se colocó en una solución 80/20 de 20 ml de 2-propanol/THF que contenía Paclitaxel (0,2 g) durante 2 minutos. El estent se retiró y se secó al aire a 60 °C durante 30 minutos. Se encontró que la carga de Paclitaxel era de 80 ug +/- 10 %. Por lo tanto, el revestimiento reticulado hinchado en la solución anterior, permitió la absorción de Paclitaxel en la red de polímero y atrapándolo cuando se secó al aire a 60 °C.

Ejemplo 16. Realización alternativa de la carga de una capa o capas con un agente terapéutico

Este Ejemplo muestra otro método para introducir un agente en un revestimiento en una capa o capas después de que este se forme. Se siguieron los métodos descritos en el Ejemplo 13, excepto que la composición de monómeros reactivos no contenía Paclitaxel. El revestimiento se curó a 80 °C en un horno en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El estent se colocó en una solución 80/20 de 20 ml de 2-propanol/THF que contenía Paclitaxel (0,2 g) durante 2 minutos. El estent se retiró y se secó al aire a 60 °C durante 3 minutos. Se encontró que la carga de Paclitaxel era de 130 ug +/- 10 %.

Ejemplo 17. Método para revestir un dispositivo médico con un revestimiento que tiene un agente terapéutico y una primera capa con un grupo funcional reactivo reticulado a una segunda capa.

Este Ejemplo muestra un método para cubrir un dispositivo con una primera capa que es reticulable a una segunda capa. En este caso, la segunda capa es un copolímero que tiene un agente terapéutico. Se disolvió poli(cloruro de vinil-co-acetato de vinilo-co-alcohol vinílico) (20 g) en THF anhidro (100 ml sin estabilizador) en un frasco de vidrio de paredes gruesas de 250 ml con tapón. A esto se le añadió metacrilato de isocianatoetilo (4,23 g) y dilaurato de dibutylestano (0,2 g). El tapón se roscó fuerte y la solución se agitó durante 3 horas a 60 °C. Como en el Ejemplo 9, el polímero se procesó y se caracterizó por infrarrojos, y se ensayó funcionalmente para la actividad de metacrilato, mostrando que el isocianato se había reticulado al alcohol vinílico del polímero anterior formando una unión uretano. Este polímero después se disolvió en THF para dar una solución al 2 % p/v que contenía Perkadox (0,2 % p/v) y se pulverizó sobre un lado de un disco de acero inoxidable con un diámetro de 11 mm, que tenía un área superficial similar a un estent coronario de 18 mm. El disco revestido después se secó al aire a 30 °C durante 1 hora. Se disolvió poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) (1,5 g) que llevaba grupos metacrilato, véase el Ejemplo 9, en tetrahidrofurano (THF) (100 ml), que contenía Perkadox 16 (0,5 g). A una alícuota de 20 ml de esta solución se le añadió Paclitaxel (0,6 g) y se pulverizó al aire sobre el disco hasta que se consiguió una carga de 120 ug +/- 10 %. El revestimiento se curó a 80 °C en un horno de vacío. El perfil de liberación de Paclitaxel se determinó como se ha descrito previamente (no mostrado) y era similar al obtenido en la Figura 6.

Ejemplo 18. Método alternativo para revestir un dispositivo médico con un revestimiento que tiene un agente terapéutico y una primera capa con un grupo funcional reactivo reticulado a una segunda capa.

Este Ejemplo muestra otro método para laminar un dispositivo con una primera capa que es reticulable a una segunda capa. Se prepara un copolímero reactivo que tiene grupos funcionales reactivos y se usa para la primera capa. En este Ejemplo, el copolímero reactivo lleva grupos isocianato.

Preparación de poli(metacrilato de isocianatoetilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo)

En esta realización, el método implica la preparación de poli(metacrilato de isocianatoetilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo). Se mezclaron juntos metacrilato de isocianatoetilo (20 g, 0,129 moles), acrilato de butilo (20 g, 0,156 moles) y metacrilato de butilo (10 g, 0,07 moles). Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, termómetro y una purga de nitrógeno se cargó con la solución de monómero anterior y se calentó a 80 °C con agitación. La polimerización se inició con la adición de 2,2'-azobis-(2-metilbutironitrilo) (0,8 g). La reacción se dejó transcurrir durante 30 minutos, y después se añadió peróxido de benzoilo (1,15 g) (40 % en peso, combinación en ftalato de dibutilo). La reacción transcurrió durante 60 minutos

más. La temperatura de la reacción se mantuvo a 100 °C +/- 5 °C. Tras enfriar la mezcla viscosa anterior, se añadió THF (sin estabilizador) (50 ml) y después se vertió en éter de petróleo (100-120 °C) (500 ml) para precipitar el polímero. El polímero precipitado se lavó dos veces con 300 ml de éter de petróleo y después se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 2 horas. Rendimiento = 40 g (80 %). La espectroscopía de infrarrojos mostró una marcada vibración de estirado del grupo N=C=O a 2265 cm⁻¹.

Revestimiento

Se preparó una solución al 1,5 % p/v en THF del polímero anterior y se pulverizó al aire sobre un lado de un disco de acero inoxidable, con un diámetro de 11 mm, que tenía un área superficial similar a un estent coronario de 18 mm. El disco revestido después se secó al aire a 40 °C durante 30 minutos. Se disolvió polivinilpirrolidona (PVP) (PM promedio = 1.300.000) (1 g) en 2-propanol (100 ml) y se pulverizó sobre el disco hasta que se consiguió un revestimiento uniforme y se secó en un horno a 80 °C durante 5 horas. El disco se sumergió en agua y se hizo altamente humectable, además la superficie era lubricante. La lubricidad no disminuyó ni siquiera después de un frotado repetido y vigoroso entre el pulgar y el índice. Estos resultados indican que la capa más externa estaba unida covalentemente a la capa más interna.

Otro disco se trató también de una manera similar pero esta vez se añadió Paclitaxel a la PVP (0,04 g de Paclitaxel en 20 ml de PVP al 1 % p/v en 2-propanol) y se secó en un horno a 80 °C durante 5 horas. Se determinó que la carga de Paclitaxel era de 120 ug +/- 10 % y la Figura 8 muestra un perfil de liberación rápida cuando se ensayó en solución salina fisiológica tamponada con fosfato a 37 °C.

Ejemplo 19. Preparación de polímero que lleva grupos amina como primera capa para unir químicamente una segunda capa polimérica que contiene agente activo y de esta manera formar una red polimérica.

Preparación de poli(clorhidrato de metacrilato de aminoetilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo)

Se mezclaron juntos clorhidrato de metacrilato de 2-aminoetilo (10 g, 0,06 moles), acrilato de butilo (20 g, 0,156 moles), metacrilato de butilo (20 g, 0,14 moles) y *N,N*-dimetilacetamida (DMA) (20 ml). Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, termómetro y una purga de nitrógeno se cargó con la solución de monómero anterior y se calentó a 80 °C con agitación. La polimerización se inició con la adición de 2,2'-azobis-(2-metilbutironitrilo) (0,8 g). La reacción se dejó transcurrir durante 30 minutos, y después se añadió peróxido de benzoilo (1,15 g) (40 % en peso combinado en ftalato de dibutilo). La reacción transcurrió durante 60 minutos más. La temperatura de la reacción se mantuvo a 100 °C +/- 5 °C. Después de enfriar el polímero viscoso anterior, se vertió en 2-propanol (50 ml) y después se añadió al agua (1000 ml) para precipitar el polímero. El polímero se lavó 3 veces más (3x1000 ml de agua) y después se congeló y se liofilizó. El polímero se procesó (purificación adicional) como se ha descrito en el Ejemplo 3. Rendimiento = 33 g (66 %).

Revestimiento

Se disolvieron 1,5 g del polímero anterior en 2-propanol y se pulverizaron sobre un estent coronario de acero inoxidable (18 mm) y después se secaron a 80 °C durante 1 hora. El estent revestido se sumergió en hidróxido sódico al 0,1 % p/v en una solución de agua/metanol (72:25) para formar la base libre de la porción metacrilato de aminoetilo del polímero. El estent se lavó en agua y se secó a 60 °C durante 30 minutos. El estent se pulverizó al aire con metacrilato de isocianatoetilo al 0,2 % en metanol y se secó en un horno a 50 °C durante 10 minutos. El estent se lavó con metanol acuoso (50:50) para retirar el metacrilato de isocianatoetilo no reaccionado y se secó a 50 °C durante 5 minutos. La segunda capa del polímero que contenía el agente activo se pulverizó sobre el estent como se ha descrito en el Ejemplo 10.

Ejemplo 20. Revestimiento con una pluralidad de capas, con una segunda capa aplicada a una primera capa para liberación lenta de un agente terapéutico desde la primera capa.

Este Ejemplo muestra la formación de una pluralidad de capas sobre un dispositivo. En esta realización, una de las capas tiene un agente terapéutico y la otra capa no. La capa sin el agente se aplica para liberar lentamente el agente en la capa cuando el agente se dispone inicialmente. La segunda capa de polímero ayuda a controlar la difusión del agente activo en el volumen. A partir del Ejemplo 8, se revistió polímero más Paclitaxel sobre el estent. Una segunda capa del polímero de poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) (1,5 % p/v) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) y se pulverizó sobre la primera capa de polímero que contenía Paclitaxel y se secó a 80 °C durante 30 minutos.

Ejemplo 21. Realización alternativa de un revestimiento con una pluralidad de capas, con una segunda capa aplicada a una primera capa para ralentizar la liberación de un agente terapéutico desde la primera capa.

En este Ejemplo, el agente terapéutico está en la primera capa de polímero. Y, la primera capa y la segunda capa llevan grupos funcionales reactivos que pueden reaccionar para reticular las dos capas de polímero. La segunda capa de reticulante ayuda a controlar adicionalmente la liberación del agente terapéutico, en este caso, Paclitaxel.

ES 2 531 326 T3

Todas las condiciones son idénticas al Ejemplo 20 excepto que el polímero usado para la primera y segunda capa es a partir del Ejemplo 9 y se había añadido Perkadox 16 (iniciador) al revestimiento curado a 80 °C al vacío durante 30 minutos. La Figura 9 muestra el perfil de liberación de Paclitaxel a partir de estos dos sistemas en solución salina fisiológica tamponada con fosfato a 37 °C.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Un revestimiento para un dispositivo médico para suministrar un agente terapéutico, comprendiendo el revestimiento una capa que tiene una composición asociada con al menos una porción del dispositivo, en el que la composición comprende el agente terapéutico asociado con un copolímero que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 2500, en el que el copolímero se selecciona del grupo que consiste en poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo), poli(metacrilato de hidroxietilo-co-metacrilato de laurilo), poli(monometacrilato de polietilenglicol-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo), poli(metacrilato de heparina-co-metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo), poli(monometacrilato de glicerol-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo), poli(clorhidrato de metacrilato de amino-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isocianatoetilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) y poli(monometacrilato de metoxi (polietilenglicol)-co-metacrilato de laurilo-co-metacrilato de butilo-co-dimetacrilato de etilenglicol).
2. El revestimiento de la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico es un miembro del grupo que consiste en agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, anestésicos, esteroides, anticoagulantes, antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, antibióticos, antivirales, anticuerpos, agentes antitrombogénicos tales como heparina, derivados de heparina, uroquinasa y PPACK (clorometilcetona de dextrofenilalanina prolina arginina); agentes antiproliferativos tales como enoxaprina, angiopeptina, anticuerpos capaces de bloquear la proliferación de las células de músculo liso, hirudina, ácido acetilsalicílico; agentes antiinflamatorios, dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina; 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina e inhibidores de timidina quinasa; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; agentes anticoagulantes, clorometilcetona de D-Phe-Pro-Arg y un compuesto que contiene el péptido RGD, heparina, compuestos antitrombina, antagonistas del receptor plaquetario, antitrombina, anticuerpo receptores antiplaquetarios, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores plaquetarios, péptidos antiplaquetarios; promotores del crecimiento de las células vasculares, inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, activadores transcripcionales, promotores traslacionales; inhibidores del crecimiento de células vasculares, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, represores transcripcionales, represores traslacionales, inhibidores de replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, agentes reductores del colesterol; agentes vasodilatadores, agentes que interfieren con mecanismos vasoactivos endógenos, un producto radiofarmacéutico, un fármaco analgésico, un agente anestésico, un agente anoréxico, un agente anti-anemia, un agente anti-asma, un agente antidiabético, una antihistamina, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antibiótico, un fármaco antimuscarínico, un fármaco antineoplásico, un fármaco antiviral, un fármaco cardiovascular, un estimulador del sistema nervioso central, un depresor del sistema nervioso central, un antidepresivo, un antiepiléptico, un agente ansiolítico, un agente hipnótico, un sedante, un fármaco antipsicótico, un bloqueador beta, un agente hemostático, una hormona, un vasodilatador, un vasoconstrictor y una vitamina.
3. El revestimiento de la reivindicación 1 en el que el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en un dispositivo implantable, un dispositivo usado tópicamente en un paciente, un dispositivo que entra en contacto con tejido vivo, un catéter; un cable guía, una bobina de embolización; un injerto vascular, una válvula cardíaca, un desfibrilador cardiovascular implantable, un marcapasos, un parche quirúrgico, una sutura, una microesfera, un biosensor, un sensor implantable, un sensor *ex vivo*, un implante ocular y una lente de contacto; y un soporte de ingeniería tisular.
4. El revestimiento de la reivindicación 1 en el que el copolímero se prepara y posteriormente se asocia con el agente terapéutico.
5. El revestimiento de la reivindicación 1 en el que el copolímero se asocia con al menos una porción del dispositivo por pulverización del agente terapéutico y el copolímero sobre el dispositivo médico, o sumergiendo el dispositivo médico en una mezcla del agente terapéutico y el copolímero.
6. El revestimiento de la reivindicación 1 en el que el dispositivo médico es un estent coronario y el revestimiento tiene una pluralidad de capas con una segunda capa aplicada a una primera capa para ralentizar la liberación del agente terapéutico desde la primera capa, en el que la primera capa se forma a partir de una solución de poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo) y paclitaxel; y en el que la segunda capa se forma a partir poli(metacrilato de hidroxietilo-co-acrilato de butilo-co-metacrilato de butilo).

60

65

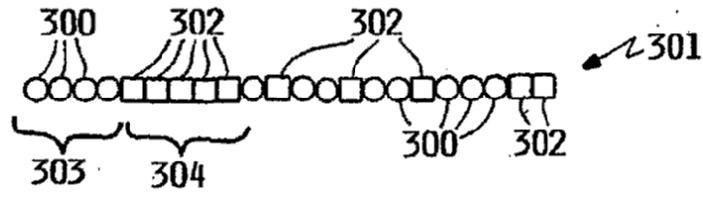


FIG. IA

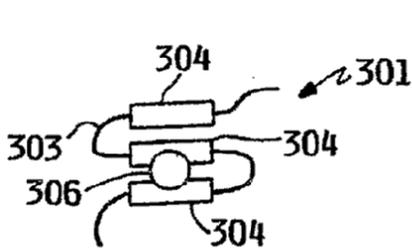


FIG. IB

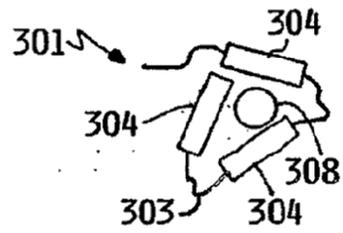


FIG. IC

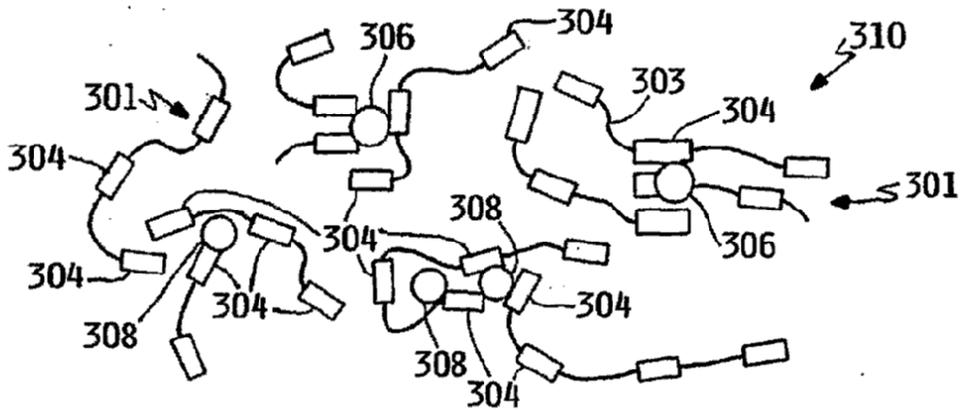


FIG. ID

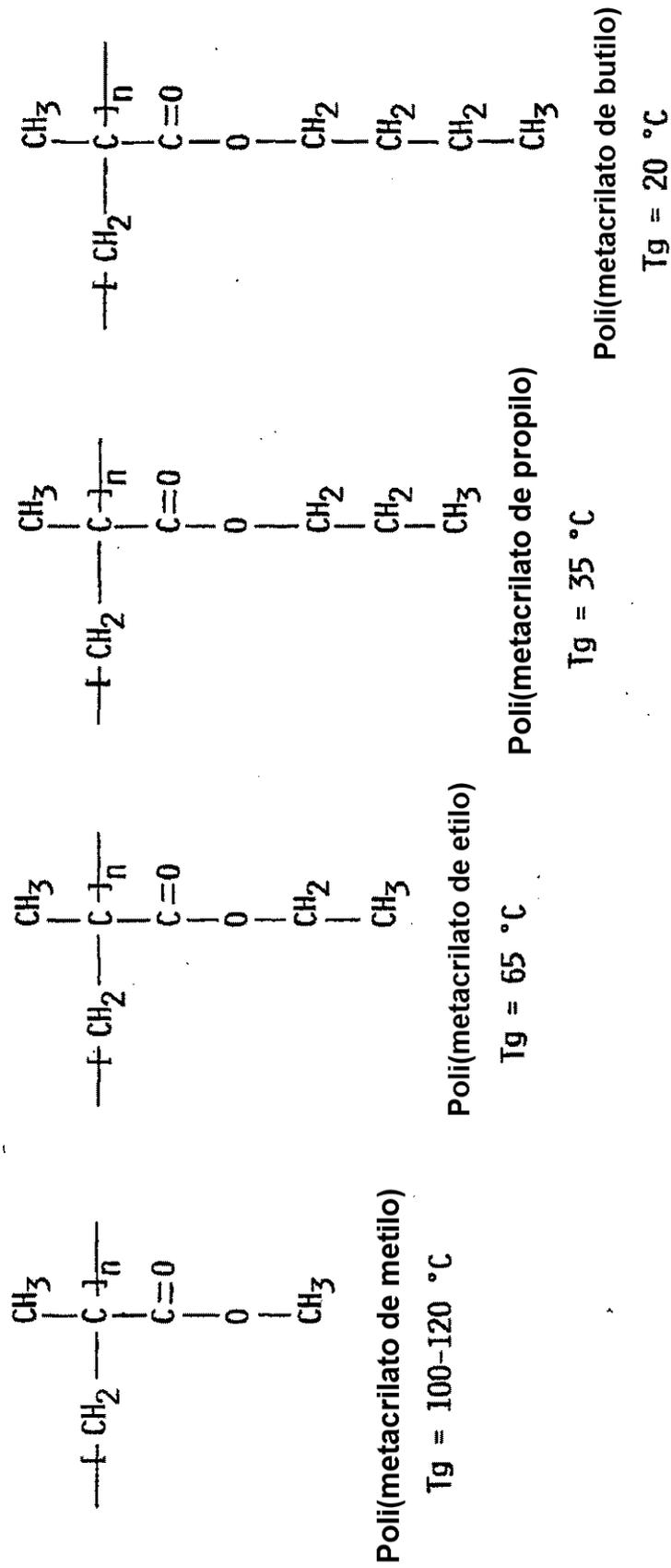


FIG. 2

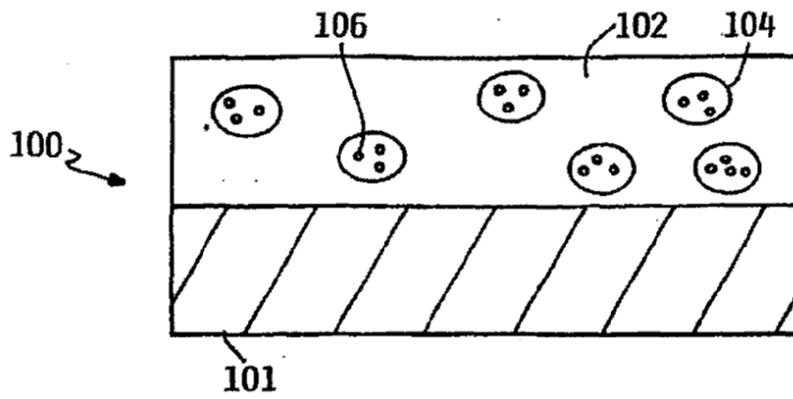


FIG. 3

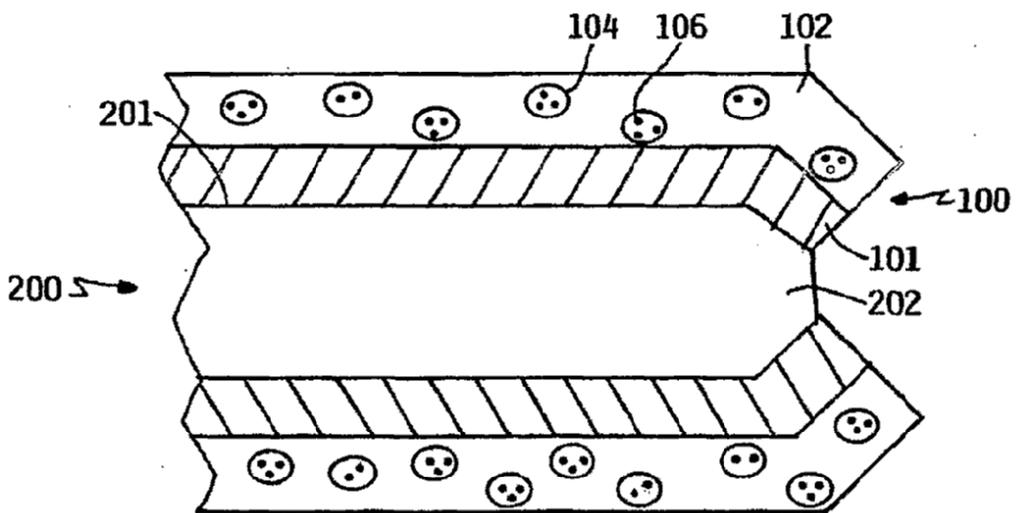
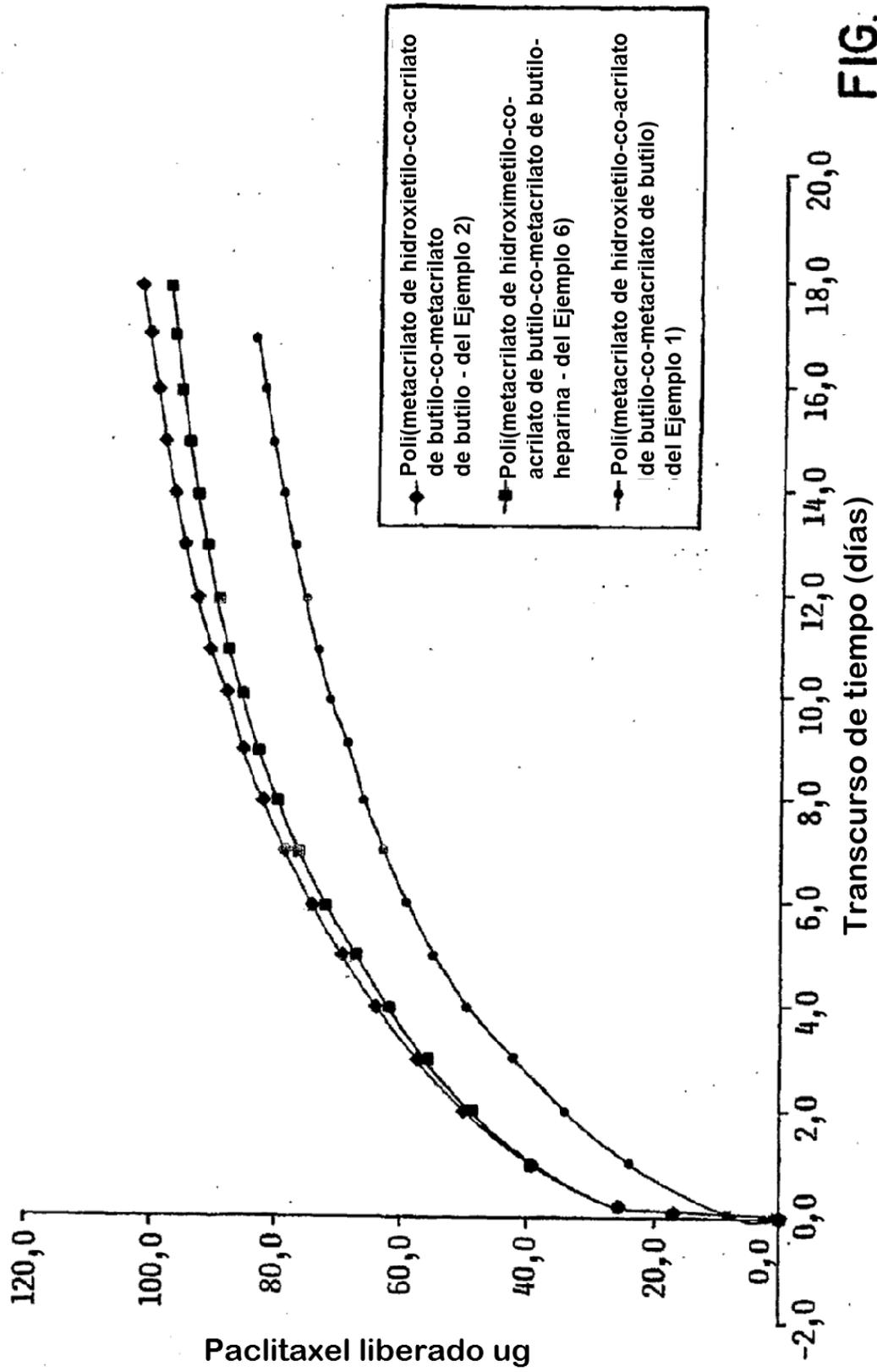


FIG. 4



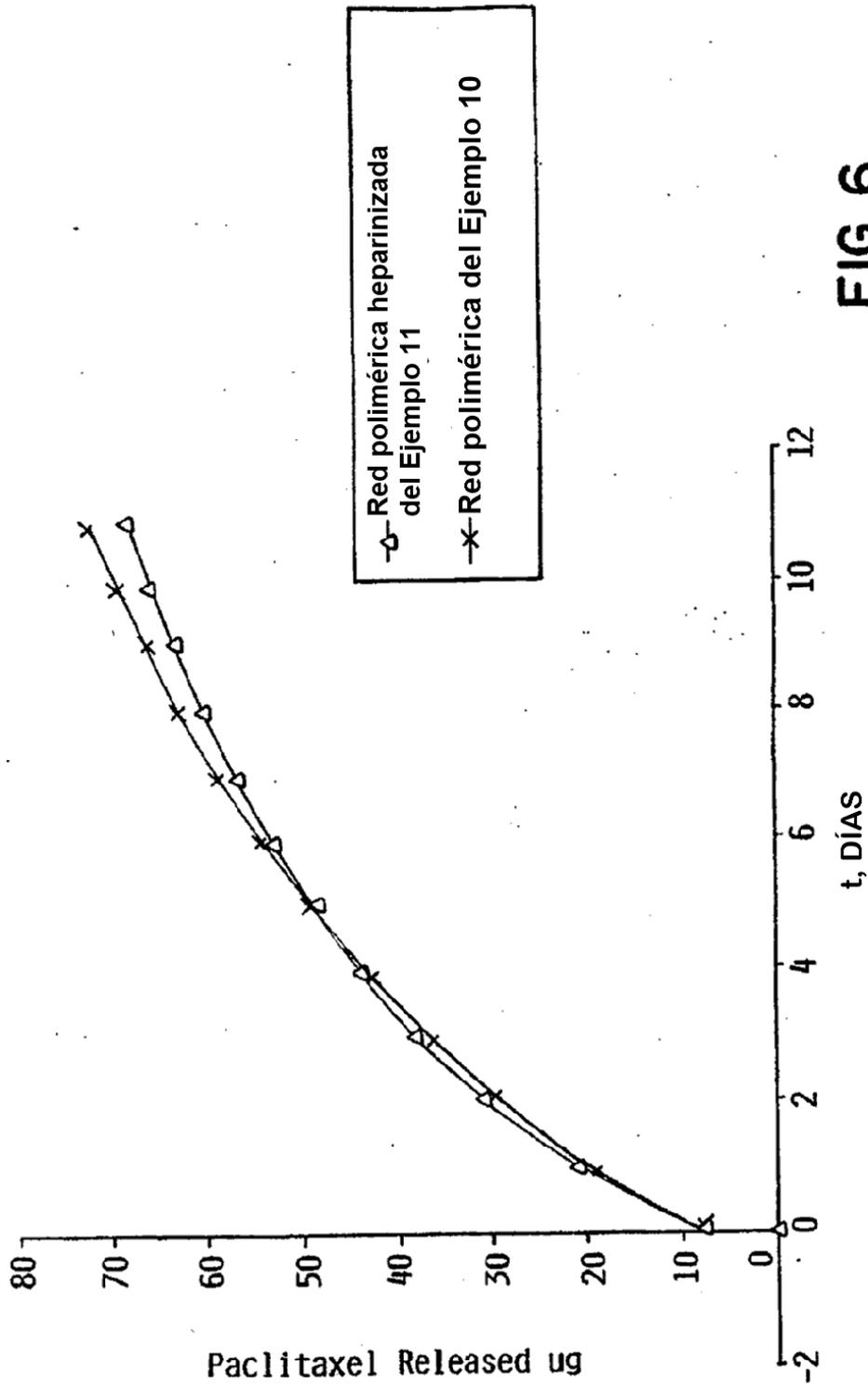


FIG. 6

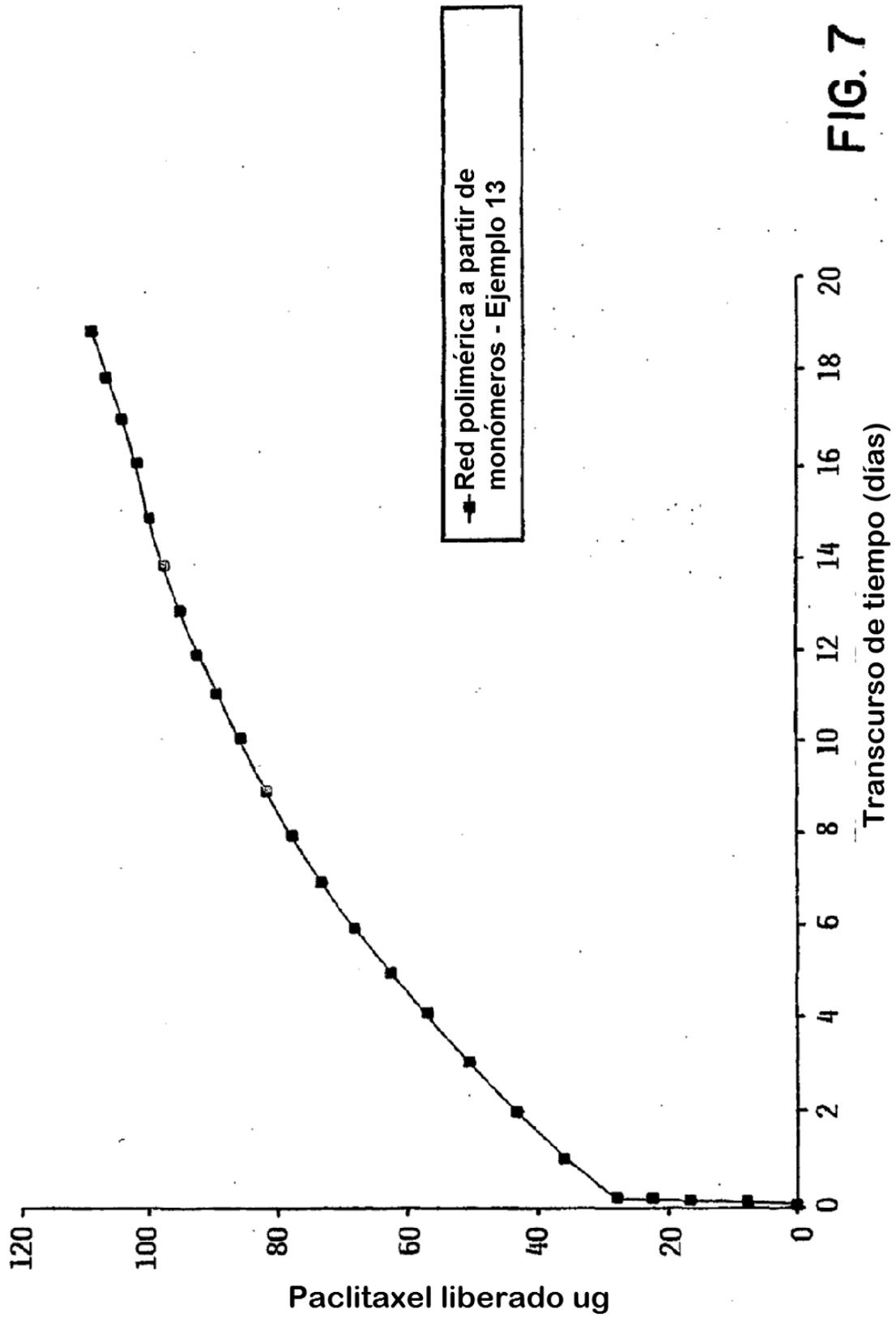


FIG. 7

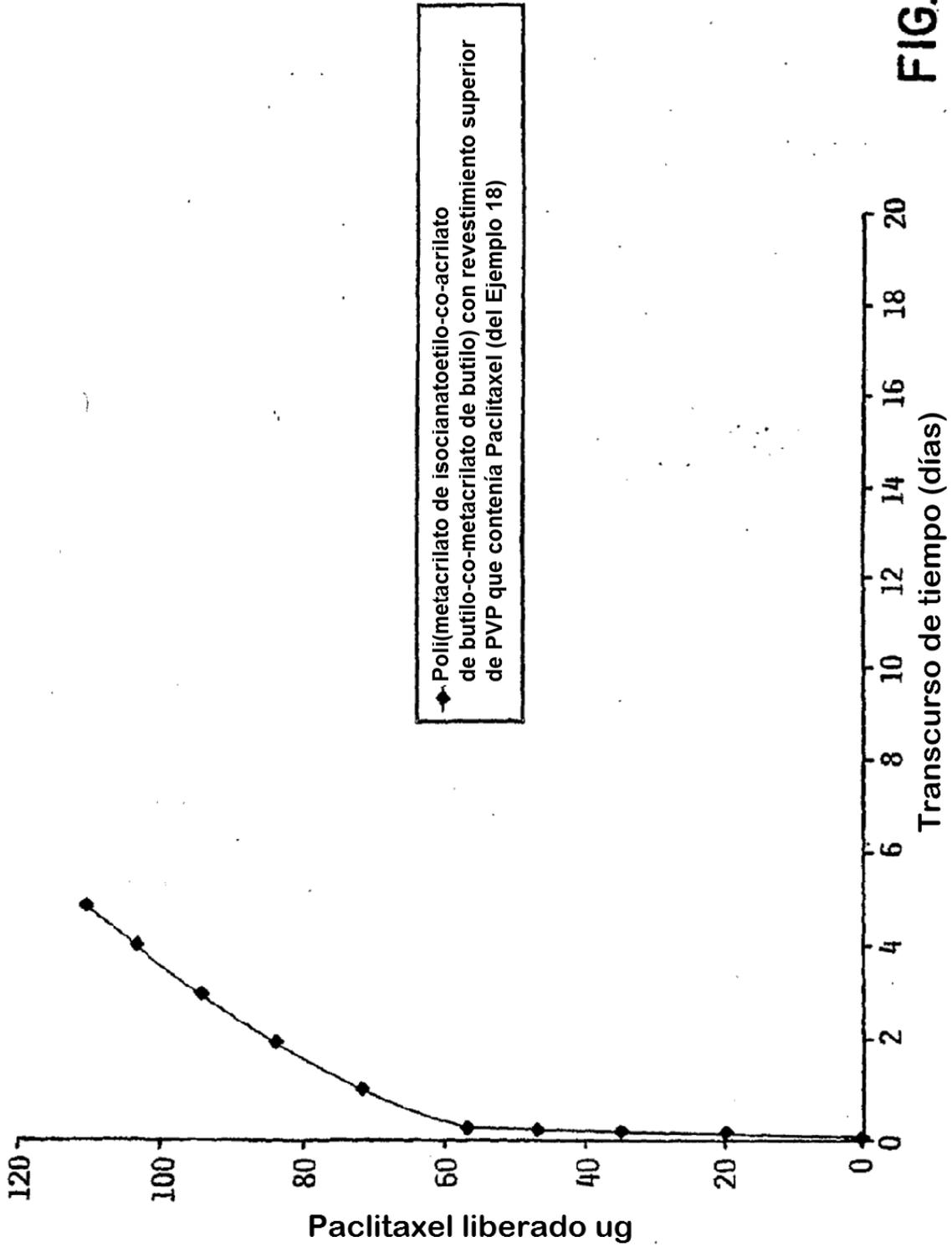


FIG. 8

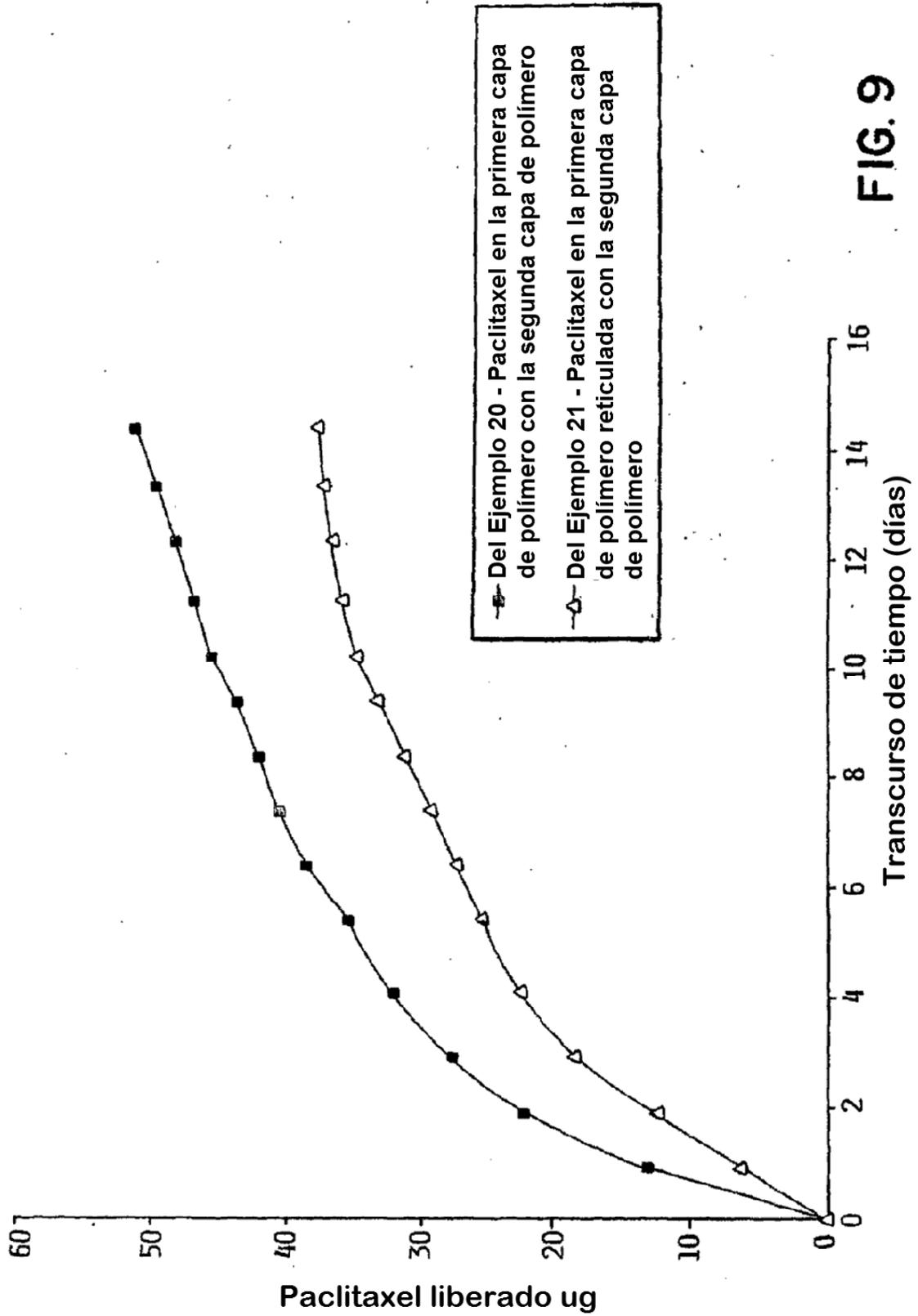


FIG. 9