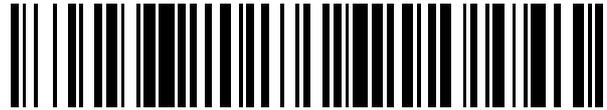


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 326**

51 Int. Cl.:

C08F 293/00 (2006.01)
C09D 153/00 (2006.01)
C08L 53/00 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2004 E 13160528 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2607395**

54 Título: **Copolímeros en bloque de acrilatos y metacrilatos con fluoroalquenos**

30 Prioridad:

14.11.2003 US 714111

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

17.07.2015

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054-2807, US**

72 Inventor/es:

CLAUDE, CHARLES, D.

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 541 326 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).

DESCRIPCIÓN

Copolímeros en bloque de acrilatos y metacrilatos con fluoroalquenos

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5 **[0001]** Esta invención hace referencia generalmente a un copolímero en bloque fluorado y no fluorado y composición formada a partir de los mismos útiles para el recubrimiento de un dispositivo implantable como un *stent* liberador de fármacos.

Descripción de los antecedentes

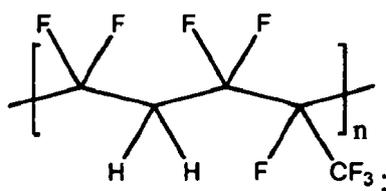
10 **[0002]** Las oclusioniones de los vasos sanguíneos se tratan comúnmente mejorando de forma mecánica el flujo sanguíneo en los vasos afectados, por ejemplo, empleando un *stent*. Los *stents* se usan no solo para la intervención mecánica, sino también como vehículos para proporcionar terapia biológica. Para llevar a cabo una liberación controlada de un agente activo en la medicación del *stent*, el *stent* puede recubrirse con un recubrimiento polimérico biocompatible. El recubrimiento polimérico biocompatible puede funcionar bien como una capa permeable o un portador para permitir la liberación controlada del agente.

15 **[0003]** Los polímeros fluorados, como poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno), se han usado para formar recubrimientos de *stent* liberador de fármacos (DES, por sus siglas en inglés) y pueden controlar de forma eficaz la liberación de agentes farmacéuticos desde un *stent*. Los recubrimientos de DES formados de estos polímeros fluorados también presentan excelentes propiedades mecánicas y son biocompatibles y biológicamente inertes. Sin embargo, los polímeros de olefinas fluoradas son muy hidrofóbicos y pueden presentar temperaturas de transición vítrea bajas. Una hidrofobicidad demasiado alta del recubrimiento polimérico en un DES a menudo reduce la permeabilidad del recubrimiento y, por tanto, ralentiza el índice de liberación de un fármaco en el recubrimiento hasta un nivel no deseable.

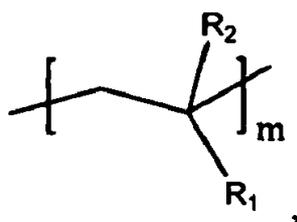
20 **[0004]** El polímero y métodos de producción del polímero aquí revelados abordan los problemas arriba descritos.

SUMARIO DE LA INVENCION

25 **[0005]** Se revela aquí un copolímero en bloque fluorado que comprende un bloque fluorado y al menos un bloque no fluorado en el que el bloque fluorado tiene la siguiente estructura:



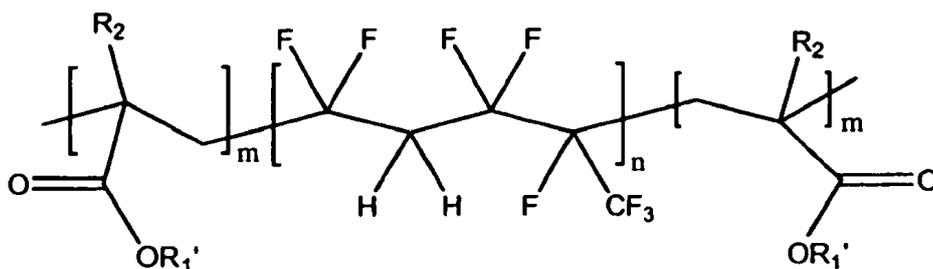
donde el bloque no fluorado presenta la siguiente estructura:



donde R₁ se selecciona entre el grupo compuesto por -CH₃, -CH₂CH₃,

- CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -fenil, -naftil, -COOR₃, y -CONR₃R₄; donde R₂ se selecciona entre el grupo compuesto por -H, -CH₃, -CH₂CH₃,
 - CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -fenil, y -naftil; y donde R₃ y R₄ se seleccionan entre el grupo compuesto por -CH₃, -CH₂CH₃,
- 5
- CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, y -PEG. El bloque no fluorado del polímero proporciona respuestas vasculares mejoradas y/o una permeabilidad mejorada para la liberación controlada de agentes farmacéuticos.

[0006] En un modo de realización concreto, el copolímero en bloque fluorado tiene una estructura de las siguientes:



10

donde R₁' se selecciona entre el grupo compuesto por -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, y -PEG,

donde R₂ se selecciona entre el grupo compuesto por -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -fenil y -naftil.

15

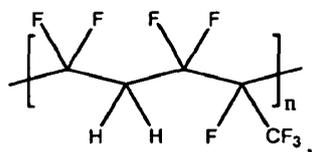
[0007] De acuerdo con la invención, el copolímero en bloque puede formar una composición de recubrimiento para recubrir un dispositivo implantable y/o un recubrimiento formado del mismo para controlar el índice de liberación de un agente bioactivo. El copolímero en bloque de la invención puede formarse mediante polimerización del bloque no fluorado en presencia de un catalizador de cobre, como un catalizador de ATRP (polimerización radical por transferencia de átomo) (véase, por ejemplo, Matyjaszewski, K. *Controlled Radical Polymerization*; American Chemical Society: Washington, D.C., 1998; Vol. 685; Honigfort, M. E.; Brittain, W. J.; Bosanac, T.; Wilcox, C. S. *Polym. Prepr.* 2002, 43, 561), y un macrómero dihalo fluorado.

20

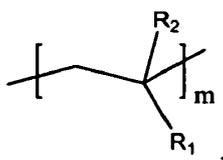
[0008] El copolímero en bloque fluorado de la invención puede usarse para formar una composición de recubrimiento que comprende el copolímero en bloque fluorado solo o en combinación con otro material o polímero, opcionalmente con un agente bioactivo. La composición de recubrimiento así formada puede aplicarse sobre un dispositivo implantable como un DES. El índice de liberación del agente bioactivo en el DES puede controlarse ajustando la hidrofobicidad del copolímero en bloque fluorado usando un grupo hidrofílico como etilenglicol o polietilenglicol.

25

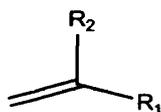
[0009] También se presenta un método para sintetizar un copolímero en bloque que comprende un bloque fluorado donde el bloque fluorado tiene la siguiente estructura:



35 y al menos un bloque que tiene la siguiente estructura:



que comprende copolimerizar un monómero que presenta la estructura de



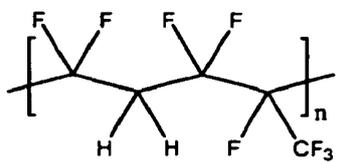
5 en presencia de un macrómero dihalo,

donde R₁ se selecciona entre el grupo compuesto por -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -fenil, -naftil, -COOR₃, y -CONR₃R₄;

10 donde R₂ se selecciona entre el grupo compuesto por -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -fenil, y -naftil;

donde R₃ y R₄ se seleccionan entre el grupo compuesto por -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, y -PEG; y

15 donde el macrómero dihalo es un macrómero funcionalizado en los dos extremos con dos grupos halo seleccionados entre dos de cloro, dos de bromo, dos de yodo o una combinación de los mismos; y que presenta la siguiente estructura:



DESCRIPCIÓN BREVE DE LA FIGURA

20 **[0010]** La Figura 1 es un esquema para producir un copolímero en bloque que tiene bloques no fluorados que portan grupos pendientes etilenglicol hidrofílicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 **[0011]** Se proporciona un copolímero en bloque que comprende un bloque fluorado y un bloque no fluorado y el método para producir el copolímero en bloque. También se proporciona aquí un recubrimiento sobre un dispositivo implantable que comprende el copolímero en bloque y opcionalmente un agente bioactivo y el método para usar el dispositivo implantable.

Copolímero en bloque fluorado

30 **[0012]** Un bloque de polímero no fluorado puede incorporarse a una poliolefina fluorada para formar un copolímero en bloque que comprende un bloque no fluorado y un bloque fluorado. El bloque no fluorado proporciona al polímero respuestas vasculares mejoradas y/o una permeabilidad mejorada que es deseable para la liberación controlada de agentes bioactivos.

Bloques fluorados

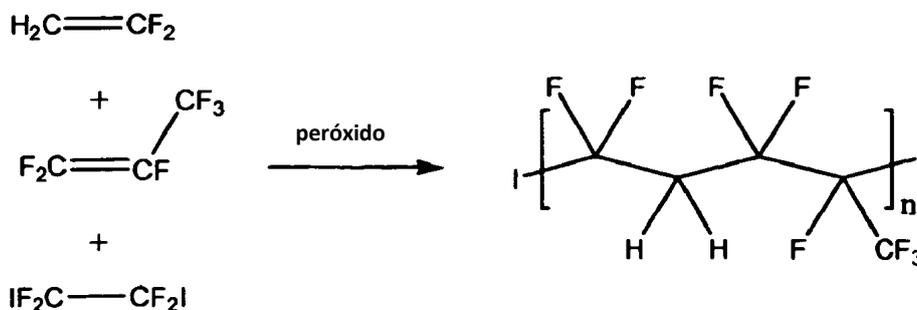
35 **[0013]** De acuerdo con un aspecto de la invención, el copolímero en bloque fluorado puede sintetizarse a través de un macrómero fluorado donde los dos extremos del macrómero están funcionalizados con dos grupos halo que pueden ser dos de cloro, dos de bromo, dos de yodo o una combinación de los mismos. Por ejemplo, los dos grupos halo pueden ser dos grupos yodo. El macrómero fluorado funcionalizado puede usarse entonces como un macroiniciador para formar un copolímero en bloque con monómeros no fluorados. El término macrómero fluorado hace referencia a una poli(fluoroolefina). Según su uso aquí, el término poli(fluoroolefina) se usa de manera intercambiable con el término poli(fluoroalqueno).

40 **[0014]** En un modo de realización, el macrómero fluorado dihalógeno puede ser una poli(olefina fluorada) que porta dos grupos halógeno en ambos extremos. Este macrómero fluorado dihalo puede sintetizarse fácilmente mediante polimerización de una olefina fluorada o una mezcla de una olefina fluorada en presencia de un dihaluro y un peróxido (Ying, et al., *Polym. Preprints* 39(2):843(1998); Zhang, et al., *Polymer* 40:1341 (1999); y Modena, et al., *J. fluorine Chem.* 4315(1989)). Por ejemplo, un macrómero

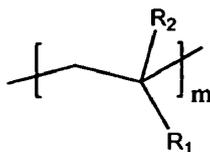
fluorado diyodo que tiene como unidad que se repite $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)-$ puede sintetizarse fácilmente mediante polimerización de una mezcla de fluoruro de vinilideno y 1,1,2,3,3,3-hexafluoropropileno en presencia de un peróxido y 1,2-diyodo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Esquema 1) (Ying, et al., *Polym. Preprints* 39(2):843 (1998); Zhang, et al., *Polymer* 40:1341 (1999); y Modena, et al., *J. fluorine Chem.* 43 15 (1989)).

5

Esquema 1

*Bloques no fluorados*

- 10 **[0015]** Los materiales o polímeros útiles como los bloques no fluorados descritos aquí incluyen cualquier polímero o macrómero que tenga la siguiente estructura:

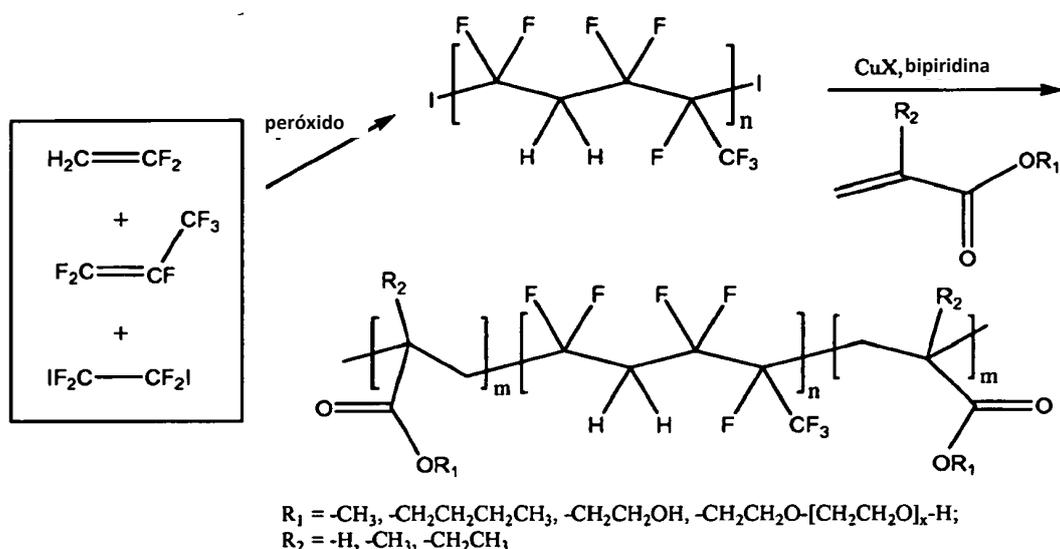


- 15 y donde R_1 y R_2 tienen el significado descrito arriba, que puede unirse directamente a un macrómero fluorado aquí descrito o polímeros o macrómeros que puedan funcionalizarse para unir uno o más grupos funcionales como hidroxilo, amino, halo y carboxilo y otros grupos de enlace.

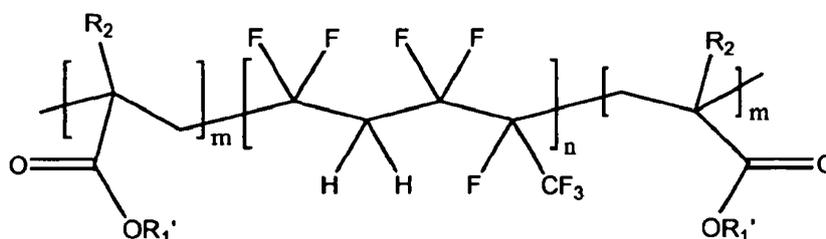
- 20 **[0016]** En otro modo de realización, el bloque no fluorado puede incorporarse al bloque fluorado mediante polimerización de un compuesto no saturado, por ejemplo, acrilato o metacrilato usando un catalizador como un catalizador de cobre en presencia de un macrómero fluorado dihalo. Por ejemplo, un copolímero en bloque con un bloque prefluorado puede producirse a partir de monómeros que incluyen fluoruro de vinilideno, hexafluoropropileno, tetrafluoroetileno y otras olefinas fluoradas en presencia de un dihaluro fluorado bajo condiciones de polimerización por radicales libres estándar (Ying et al., 1998; Zhang et al., 1999; y Modena et al., 1989; *supra*) para formar un macrómero dihalo fluorado que puede sufrir polimerización con un compuesto no saturado por medio de un catalizador de ATRP, como se muestra en el Esquema 2 (Perrier, et al., *Tetrahedron Lett* 58 4053 (2002); Jo, et al., *Polym Bull* (Berlin) 44:1 (2002)).

25

Esquema 2



- 5 **[0017]** El macrómero dihalo fluorado puede usarse para unir el macrómero a muchos otros tipos de polímeros. Por ejemplo, los grupos dihalo pueden sustituirse por muchos grupos funcionales, por ejemplo, grupos funcionales que porten una carga negativa o parcialmente negativa. El macrómero dihalo fluorado puede formarse en un metalo-macrómero; lo que puede ser útil para el enlace del macrómero con otro bloque o polímero biocompatible.
- 10 **[0018]** Como se muestra en el Esquema 2, pueden producirse numerosos polímeros diferentes. Por ejemplo, además de variaciones de los sustituyentes como R_1 y R_2 en el Esquema 2, la proporción del bloque fluorado al bloque no fluorado puede variar, llevando a la formación de copolímeros en bloque que tienen diferentes niveles de hidrofobicidad y permeabilidad con diferentes propiedades mecánicas y superficiales. Por ejemplo, siguiendo el método mostrado en el Esquema 2, los copolímeros en bloque de la invención que comprenden el bloque fluorado y bloques no fluorados de monómeros hidrofílicos como metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, o acrilato de polietilenglicol pueden ser sintetizados. Los monómeros con funcionalidades hidroxilábiles pueden protegerse con un grupo protector (Pg), que puede escindirse al completar la reacción (Figura 1). El grupo protector puede ser, por ejemplo, t-butil-dimetilsilano o trimetilsilano que pueden después desprotegerse en rendimientos estequiométricos con hidrólisis ácida.
- 15
- 20 **[0019]** En otro modo de realización, el copolímero en bloque tiene una fórmula de la estructura siguiente:



- 25 donde R_1' es $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{PEG}$; y donde R_2 es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$.

Composiciones de copolímeros en bloque fluorados

[0020] El copolímero en bloque fluorado descrito arriba puede usarse para formar composiciones de recubrimiento para recubrir un dispositivo implantable, por ejemplo, un *stent*. El copolímero en bloque fluorado puede usarse solo o en combinación con otro polímero. Para su uso en recubrimientos de DES, la composición puede incluir un agente bioactivo.

5 *Agentes bioactivos*

[0021] El agente bioactivo puede ser cualquier agente que sea biológicamente activo, por ejemplo, un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Los ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácidos nucleicos de ARN y ADN que tengan actividades terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que se unen a ADN complementario para inhibir la transcripción y ribozimas. Los compuestos con un amplio rango de peso molecular pueden ser encapsulados, por ejemplo, entre 100 y 500.000 gramos o mol por mol. Los ejemplos de materiales adecuados incluyen proteínas como anticuerpos, ligandos de receptores, y enzimas, péptidos como péptidos de adhesión, sacáridos y polisacáridos, fármacos orgánicos e inorgánicos sintéticos y ácidos nucleicos. Los ejemplos de materiales que pueden encapsularse incluyen enzimas, factores de coagulación de la sangre, inhibidores o agentes disolventes de coágulos como estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno; antígenos para inmunización; hormonas y factores de crecimiento; polisacáridos como heparina; oligonucleótidos como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para su uso en terapia génica. Los agentes de diagnóstico representativos son agentes detectables por rayos x, fluorescencia, imágenes de resonancia magnética, radioactividad, ultrasonido, tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés) y tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). Los agentes de diagnóstico de ultrasonido son normalmente un gas como aire, oxígeno o perfluorocarburos.

[0022] En caso de liberación controlada, pueden incorporarse una gran variedad de agentes bioactivos diferentes a un dispositivo de liberación controlada. Estos incluyen macromoléculas hidrofóbicas, hidrofílicas y de alto peso molecular como proteínas. El compuesto bioactivo puede incorporarse a un recubrimiento polimérico en un porcentaje de carga de entre 0,01% y 70% en peso, más preferiblemente entre 1% y 35% en peso.

[0023] En un modo de realización, el agente bioactivo puede ser para inhibir la actividad de células de músculo liso vascular. Más específicamente, el agente bioactivo puede dirigirse a inhibir la migración y/o proliferación anormal o inapropiada de células del músculo liso para la inhibición de reestenosis. El agente bioactivo puede incluir también cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, el agente bioactivo puede ser para mejorar la curación de una herida en un sitio vascular o mejorar las propiedades elásticas y estructurales del sitio vascular. Los ejemplos de agentes activos incluyen sustancias antiproliferativas como actinomicina D o derivados y análogos de la misma (fabricado por Sigma-Aldrich 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233; o COSMEGEN disponible a través de Merck). Los sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁. El agente bioactivo puede también recaer en el género de sustancias antineoplásicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Los ejemplos de dichos antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen paclitaxel (p.ej. TAXOL[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxel (p.ej. Taxotere[®], de Aventis S.A., Frankfurt, Alemania) metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, doxorubicina hidrocloreto (p.ej. Adriamycin[®] de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.) y mitomicina (p.ej. Mutamycin[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Los ejemplos de dichos antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrán, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante e inhibidores de trombina como Angiomax[®] (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.). Los ejemplos de dichos agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como captopril (p.ej., Capoten[®] y Capozide[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (p.ej., Prinivil[®] y Prinzide[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ); bloqueadores del canal de calcio (como nifedipina), colchicina, antagonistas de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fármaco reductor del colesterol, marca Mevacor[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (como aquellos específicos para receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolpirimidina (un antagonista de PDGF) y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es el potasio de permolast. Otras sustancias o agentes

terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, tacrolimus, dexametasona, y rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de la misma, como 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina (conocido como everolimus, disponible en Novartis como Certican™), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina. Las sustancias anteriores se enumeran a modo de ejemplo y no deben considerarse limitativas. También son igualmente aplicables otros agentes activos disponibles actualmente o que puedan desarrollarse en el futuro.

[0024] La dosificación o concentración del agente bioactivo necesaria para producir un efecto terapéutico favorable debería ser inferior al nivel al que el agente bioactivo produce efectos tóxicos y superior al nivel al que se obtienen resultados no terapéuticos. La dosificación o concentración del agente bioactivo necesaria para inhibir la actividad celular deseada de la región vascular puede depender de factores como las circunstancias concretas del paciente; la naturaleza del trauma; la naturaleza de la terapia deseada; el tiempo durante el que el ingrediente administrado reside en el sitio vascular; y si se emplean otros agentes activos, la naturaleza y tipo de las sustancias o combinación de sustancias. Las dosificaciones terapéuticas efectivas pueden determinarse de forma empírica, por ejemplo, infundiendo los vasos de sistemas modelo de animales adecuados y usando métodos inmunohistoquímicos, fluorescentes o microscopía electrónica para detectar el agente y sus efectos, o llevando a cabo estudios *in vitro* adecuados. Los procedimientos de pruebas farmacológicas convencionales para determinar las dosificaciones son comprendidas por aquellos con experiencia en la técnica.

Métodos de uso de la composición de recubrimiento

[0025] La composición de recubrimiento puede aplicarse sobre cualquier dispositivo implantable mediante cualquier proceso de recubrimiento establecido, p.ej., un proceso de atomización (spray). Generalmente, el proceso de recubrimiento implica disolver o suspender la composición en un solvente para formar una solución o una suspensión de la composición de recubrimiento, y después aplicar la solución o suspensión a un dispositivo implantable, como un *stent*.

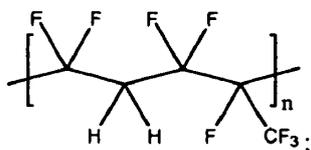
[0026] Según su uso aquí, un dispositivo implantable puede ser cualquier sustrato médico adecuado que pueda implantarse en un paciente humano o veterinario. Un ejemplo de dispositivo implantable es un *stent*, como un DES. Los ejemplos de *stents* incluyen *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles de balón y *stents* recubiertos. Otros ejemplos de dispositivos implantables incluyen injertos (p.ej., injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, derivaciones del líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos y electrodos endocárdicos (p.ej., FINELINE y ENDOTAK, disponibles a partir de Guidant Corporation, Santa Clara, CA). La estructura subyacente del dispositivo puede ser de casi cualquier diseño. El dispositivo puede estar fabricado de un material metálico o una aleación como por ejemplo, sin carácter limitativo, aleación de cobalto-cromo (ELGILOY), acero inoxidable (316L), acero inoxidable alto en nitrógeno, p.ej., BIODUR 108, aleación de cromo-cobalto L-605, "MP35N," "MP20N," ELASTINTTE (Nitinol), tántalo, aleación de titanio-níquel, aleación de platino-iridio, oro, magnesio o combinaciones de los mismos. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co., Jenkintown, PA. "MP35N" está compuesto por 35% cobalto, 35% níquel, 20% cromo y 10% molibdeno. "MP20N" está compuesto por 50% cobalto, 20% níquel, 20% cromo y 10% molibdeno. Los dispositivos fabricados a partir de polímeros bioestables o bioabsorbibles también podrían usarse con los modos de realización de la presente invención.

[0027] El dispositivo implantable descrito aquí puede usarse para tratar cualquier afección médica, por ejemplo, un trastorno vascular en un animal, como un ser humano. Las afecciones médicas representativas que pueden tratarse usando el dispositivo implantable aquí descrito incluyen, sin carácter limitativo, cáncer, reestenosis, placa vulnerable, trombosis o inflamación.

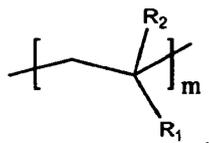
[0028] Aunque se han descrito y mostrado modos de realización concretos de la presente invención, será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que pueden realizarse cambios y modificaciones sin salir de esta invención en sus aspectos más amplios. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas deben englobar dentro su alcance todos estos cambios y modificaciones pues recaen dentro del verdadero alcance y espíritu de esta invención.

Reivindicaciones

1. Un copolímero en bloque comprendiendo un bloque fluorado y al menos un bloque no fluorado, donde el bloque fluorado tiene la siguiente estructura:



5 donde el bloque no fluorado tiene la siguiente estructura:

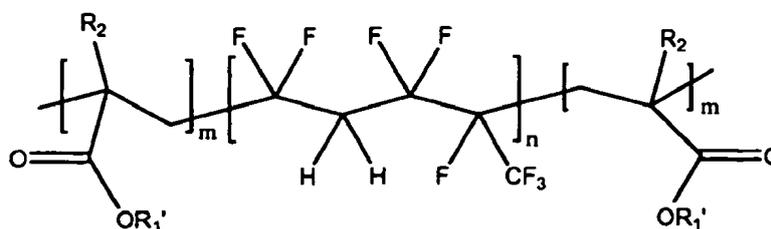


donde R₁ se selecciona del grupo compuesto por -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -fenil, -naftil, -COOR₃, o -CONR₃R₄;

10 donde R₂ se selecciona del grupo compuesto por -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -fenil y -naftil; y

donde R₃ y R₄ se seleccionan del grupo compuesto por -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, y -PEG.

15 2. El copolímero en bloque de la reivindicación 1, que tiene una fórmula de la siguiente estructura:



donde R₁' se selecciona del grupo compuesto por -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, y -PEG,

20 donde R₂ se selecciona del grupo compuesto por -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -fenil y -naftil.

3. El copolímero en bloque de la reivindicación 2 donde R₁' es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, o -PEG, y

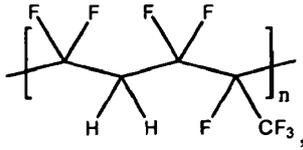
25 donde R₂ es -H o -CH₃.

4. Una composición de recubrimiento polimérica que comprende un copolímero en bloque según la definición en cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

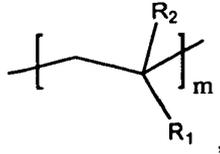
5. La composición de recubrimiento de la reivindicación 4, que comprende además un agente bioactivo.

30 6. La composición de recubrimiento de la reivindicación 5, donde el agente bioactivo se selecciona del grupo compuesto por tacrolimus, dexametasona, rapamicina, everolimus, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina.

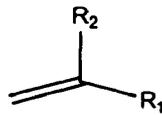
7. Un método de síntesis de un copolímero en bloque que comprende un bloque fluorado en el que el bloque fluorado tiene la siguiente estructura:



y al menos un bloque que tiene la siguiente estructura:



que comprende copolimerizar un monómero que tiene la estructura de



5

en presencia de un macrómero dihalo,

donde R_1 se selecciona del grupo compuesto por $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, -fenil, -naftil, $-COOR_3$, o $-CONR_3R_4$;

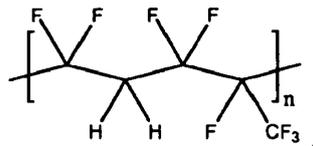
10

donde R_2 se selecciona del grupo compuesto por $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, -fenil y -naftil;

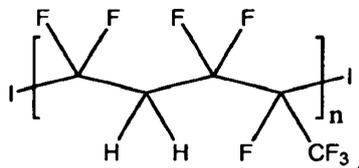
donde R_3 y R_4 se seleccionan del grupo compuesto por $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, y -PEG; y

15

donde el macrómero dihalo es un macrómero funcionalizado en los dos extremos con dos grupos halo seleccionados de entre dos cloro, dos bromo, dos yodo o una combinación de los mismos; y que tiene la siguiente estructura:



8. El método de la reivindicación 7, donde el macrómero dihalo tiene una estructura de:



20