

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 984**

51 Int. Cl.:

C08L 77/12

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2005** **E 05802167 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 1831310**

54 Título: **Mezclas de polímeros de poli(éster amida)**

30 Prioridad:

06.10.2004 US 960381

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

26.08.2015

73 Titular/es:

ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)

3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054, US

72 Inventor/es:

DESNOYER, JESSICA RENEE;
PACETTI, STEPHEN DIRK y
KLEINER, LOTHAR

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 543 984 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Mezclas de polímeros de poli(éster amida)

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 5 **[0001]** La invención generalmente hace referencia a mezclas de polímeros o copolímeros de poli(éster amida) (PEA) con una temperatura de transición vítrea (T_g) baja y polímeros y copolímeros de PEA con una T_g alta, que son útiles para el revestimiento de un dispositivo implantable como un stent liberador de fármaco.

Descripción de los antecedentes

- 10 **[0002]** Los polímeros de poli(éster amida) son conocidos por sus temperaturas de transición vítrea relativamente bajas. Por ejemplo, co-poli- $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster]- $[N,N'$ -sebacoil-L-lisina bencil éster] $\}$ (PEA-Bz) y co-poli $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster]- $[N,N'$ -sebacoil-L-lisina 4-amino-TEMPO amida] $\}$ (PEA-TEMPO)) tienen una T_g de aproximadamente 23 °C y 33 °C, respectivamente.
- 15 **[0003]** Las complicaciones relacionadas con T_g baja se manifiestan como un control de la velocidad de liberación de fármaco reducido, una velocidad de degradación del polímero aumentada, estabilidad de vida útil reducida y fallos mecánicos del sistema potencialmente aumentados. Los materiales con T_g baja normalmente presentan permeabilidades de fármaco más altas, lo que exige el uso de cantidades mayores de polímero para controlar la velocidad de liberación del fármaco. Además, la T_g baja permite
- 20 que el fármaco se difunda dentro del revestimiento. En otras palabras, la distribución del fármaco en un revestimiento dado puede cambiar con el tiempo hasta que se alcanza un estado de equilibrio, lo que resulta en cambios en la velocidad de liberación. Los materiales de T_g baja también tienden a ser más blandos, pueden ser más adhesivos a balones, y más propensos a fallar durante alteraciones mecánicas como engaste y expansión.
- 25 **[0004]** Los modos de realización de la presente invención proporcionan métodos que abordan a estos problemas.

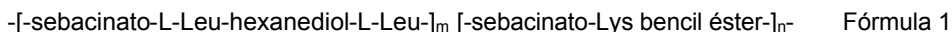
SUMARIO DE LA INVENCION

- 30 **[0005]** Se proporcionan aquí mezclas de polímeros que incluyen polímeros o copolímeros de poli(éster amida) (PEA) con una T_g baja y polímeros o copolímeros de PEA con una T_g alta. Las mezclas de polímeros proporcionadas aquí pueden formar revestimientos que presentan estabilidad, velocidad de liberación de fármaco y características mecánicas mejoradas. Las mezclas de polímeros pueden ajustarse para presentar velocidades de degradación de polímero diferentes de manera que, a medida que aumente la T_g efectiva de la mezcla de polímeros, la velocidad de degradación de la mezcla de polímeros disminuya.
- 35 **[0006]** La mezcla de polímeros de PEA tiene una T_g efectiva por encima de la T_g de PEA-Bz o PEA-TEMPO, y comprende un primer polímero de PEA que tiene una T_g de aproximadamente o por debajo de la T_g de PEA-Bz o T_g de PEA-TEMPO, y un segundo polímero de PEA que tiene una T_g por encima de la T_g de PEA-Bz o T_g de PEA-TEMPO, donde la mezcla de polímeros de PEA comprende un polímero de PEA de cualquiera de las fórmulas 3-7 definidas en la reivindicación 1. Las mezclas de polímeros de PEA
- 40 descritas aquí pueden usarse para revestir un dispositivo implantable o para formar el propio dispositivo implantable, un ejemplo del cual es un *stent*. En algunos modos de realización, las mezclas de polímeros de PEA pueden usarse opcionalmente con un material biobeneficioso y/o opcionalmente un agente bioactivo para revestir un dispositivo implantable. En otros modos de realización, las mezclas de polímero de PEA pueden usarse con uno o más polímeros biocompatibles, que pueden ser un polímero
- 45 biodegradable, bioabsorbible, no degradable o no bioabsorbible.
- [0007]** El dispositivo implantable puede ser un *stent* que puede ser un *stent* metálico, biodegradable o no degradable. El *stent* puede destinarse a la neurovasculatura, vasculatura carotídea, coronaria, pulmonar, aórtica, renal, biliar, iliaca, femoral, poplítea u otra vasculatura periférica. El *stent* puede usarse para tratar o evitar un trastorno como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, perforación o disección
- 50 vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica para injertos artificiales y de vena, obstrucción de los conductos biliares, obstrucción del uréter, obstrucción del tumor o combinaciones de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0008] Se proporcionan aquí mezclas de polímeros que incluyen polímeros y copolímeros de poli(éster amida) (PEA) con una T_g baja y polímeros y copolímeros de PEA con una T_g alta. Las mezclas de polímeros aquí proporcionadas pueden formar revestimientos que presentan estabilidad, velocidad de limitación de fármaco y características mecánicas mejoradas. Las mezclas de polímeros pueden ajustarse para presentar velocidades de degradación de polímero diferentes de manera que, a medida que aumente la T_g efectiva de la mezcla de polímeros, la velocidad de degradación de la mezcla de polímeros disminuya.

[0009] La T_g usada aquí se refiere generalmente a la temperatura a la que los dominios amorfos de un polímero cambian de un estado vítreo frágil a un estado plástico a presión atmosférica. En otras palabras, la T_g corresponde a la temperatura a la cual se produce la aparición de movimiento segmentario en las cadenas del polímero, y es detectable en un gráfico de capacidad calorífica frente a temperatura para un polímero. Cuando se calienta un polímero amorfo o semicristalino, su coeficiente de expansión y capacidad calorífica aumentan a medida que se eleva la temperatura, indicando un movimiento molecular aumentado. A medida que aumenta la temperatura, el volumen molecular real de la muestra permanece constante. Por lo tanto, un coeficiente de expansión más elevado señala un aumento de volumen libre del sistema y una libertad de movimiento aumentada para las moléculas. El término " T_g baja" hace referencia a una T_g de un material de T_g baja (generalmente por debajo de aproximadamente 30 °C), p.ej., la T_g de PEA-Bz, que tiene una estructura de



donde m y n son números enteros positivos independientes que oscilan entre, p.ej. de 1 a 100.000.

[0010] Los polímeros de PEA que forman la mezcla son sustancialmente solubles mutuamente en cuanto a que un polímero tiene una solubilidad de al menos aproximadamente un 1% en peso, al menos aproximadamente un 5% en peso, al menos aproximadamente un 10% en peso, al menos aproximadamente un 20% en peso, al menos aproximadamente un 50% en peso, al menos aproximadamente un 75% en peso, al menos aproximadamente un 90% en peso, o al menos aproximadamente un 99% en peso en el otro polímero y viceversa. En algunos modos de realización, los polímeros de PEA que forman la mezcla pueden ser sustancialmente miscibles termodinámicamente, por ejemplo, los polímeros de PEA que forman la mezcla de polímeros no se separarán en fases en microdominios. En otros modos de realización, los polímeros de PEA que forman la mezcla pueden ser compatibles mecánicamente. Las mezclas compatibles mecánicamente son sistemas compuestos donde las propiedades mecánicas de la mezcla no se degradan o mejoran en comparación con a los componentes individuales que forman la mezcla como resultado de la separación de microfases relativamente uniforme y consistente. Por el contrario, las mezclas mecánicamente incompatibles presentan propiedades mecánicas degradadas en comparación con las propiedades de los componentes individuales como resultado de presentar una gran separación de fases. Las mezclas mecánicamente incompatibles presentan normalmente baja elongación y rotura frágil.

[0011] La mezcla de polímeros de PEA tiene una T_g efectiva igual a o por encima de la T_g de PEA-Bz. Según su uso aquí, el término " T_g efectiva" hace referencia a la T_g de una mezcla de materiales que tienen diferente T_g . En algunos modos de realización, la mezcla de polímeros de PEA tiene una T_g efectiva de aproximadamente 37°C o superior. Sin embargo, elevar la T_g efectiva demasiado resultaría en una pérdida de integridad mecánica y potencialmente una velocidad de liberación de fármaco demasiado baja. Un rango preferido de la T_g efectiva de la mezcla de polímeros de PEA se encuentra en el rango de, por ejemplo, entre aproximadamente 37°C y aproximadamente 75°C. La T_g efectiva de una mezcla de polímeros compatibles termodinámicamente puede calcularse según la fórmula $1/T_{g\text{ mix}} = W_1/T_{g1} + W_2/T_{g2}$, donde $T_{g\text{ mix}}$ es la transición vítrea de la mezcla, mientras que W_1 , W_2 , T_{g1} y T_{g2} son las fracciones de peso y temperaturas de transición vítrea de cada uno de los componentes. Para más de 2 componentes, esta ecuación puede generalizarse como: $1/T_{g\text{ mix}} = \sum W_i/T_{gi}$ donde $\sum$ representa la suma de i componentes. Alternativamente, la fórmula se representa a menudo de la siguiente forma: $T_{g\text{ mix}} = \Phi_1 T_{g1} + \Phi_2 T_{g2}$, donde Φ representa la fracción de volumen de cada componente.

[0012] Las mezclas de polímeros de PEA descritas aquí pueden usarse para revestir un dispositivo implantable o para formar el propio dispositivo implantable, un ejemplo del cual es un *stent*. En algunos modos de realización, las mezclas de polímeros de PEA pueden usarse opcionalmente con un material biobeneficioso y/o opcionalmente un agente bioactivo para revestir un dispositivo implantable. En otros modos de realización, las mezclas de polímeros de PEA pueden usarse con uno o más polímeros biocompatibles, que pueden ser un polímero biodegradable, bioabsorbible, no degradable o no bioabsorbible.

[0013] El dispositivo implantable puede ser un *stent* que puede ser metálico, biodegradable o no degradable. El *stent* puede destinarse a neurovasculatura, vasculatura carotídea, coronaria, pulmonar,

aórtica, renal, biliar, ilíaca, femoral, poplítea u otra vasculatura periférica. El *stent* puede usarse para tratar o evitar un trastorno como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica para injertos artificiales y de vena, obstrucción de los conductos biliares, obstrucción del uréter, obstrucción del tumor, o combinaciones de los mismos.

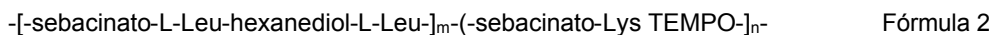
Modificación de polímeros de poli(éster amida) (PEA)

[0014] En algunos modos de realización, pueden formarse polímeros de PEA con una T_g alta modificando un polímero de PEA que tiene al menos un agrupamiento éster y al menos un agrupamiento amida en el esqueleto que tiene una T_g baja. En un modo de realización, el polímero de T_g baja puede ser una PEA que tenga tres elementos básicos: un aminoácido, un diol y un diácido. El diácido es preferiblemente un C2-C12 diácido, alifático o con insaturación. El aminoácido puede ser, por ejemplo, glicina, valina, alanina, prolina, glutamina, metionina, leucina, isoleucina o fenilalanina. Puede incluirse un segundo aminoácido opcional. El segundo aminoácido puede ser, por ejemplo, lisina, tirosina, triptófano, arginina, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, treonina, serina o cisteína. El segundo aminoácido puede contener un grupo lateral para permitir el acoplamiento de compuestos activos farmacológicamente o modificadores de propiedades. Los polímeros de PEA con varias propiedades térmicas pueden prepararse fácilmente variando estos componentes durante la síntesis.

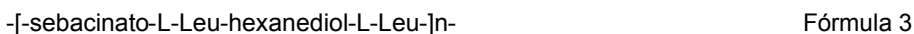
[0015] Generalmente, la disminución de la longitud de cadena de polimetileno del elemento básico diol o diácido aumentará la T_g . Los polímeros de PEA basados en aminoácidos con rotación óptica (p.ej., L-isómeros) tendrán T_g más elevada que aquellos basados en los aminoácidos racémicos correspondientes (D,L-isómeros). Los polímeros de PEA sintetizados a partir de L-aminoácidos ópticamente activos con sustituyentes laterales simétricos (p.ej., valina, leucina, fenilalanina) tendrán T_g más altas que aquellos sintetizados a partir de L-aminoácidos con sustituyentes laterales no simétricos (p.ej., isoleucina). Los aminoácidos con sustituyentes aromáticos (p.ej., fenilalanina) tienden a presentar T_g más elevadas.

[0016] En un modo de realización, el polímero de PEA con una T_g baja puede ser PEA-Bz. PEA-Bz puede modificarse para sustituir un grupo lateral o un grupo del esqueleto del mismo para aumentar la T_g del polímero. A continuación, se describen algunas estrategias de modificación de PEA-Bz para aumentar la T_g .

(1) En PEA-Bz, cuando el éster bencílico que se conjuga al grupo lateral de lisina es reemplazado con TEMPO, la T_g del polímero de PEA resultante, PEA-TEMPO, aumenta en 10 °C. PEA-TEMPO tiene una fórmula de



(2) Eliminar el segundo aminoácido (Lys) opcional de PEA-Bz ($T_g = 23$ °C), que forma



aumenta la T_g del polímero en 14 °C.

(3) Disminuir la longitud de cadena de polimetileno bien del diol o del diácido aumenta en mayor medida la T_g . Por ejemplo, el sebacinato en la PEA de la fórmula 3 puede sustituirse con adipato para formar un polímero de PEA (Fórmula 4A) con una T_g de 38 °C, el hexanediol en la fórmula 3 puede sustituirse con butanediol para formar un polímero de PEA (Fórmula 4B) con una T_g de 47 °C, y ambos el sebacinato o hexanediol en la fórmula 3 pueden sustituirse con adipato y butanediol, respectivamente, para formar un polímero de PEA con una T_g de 45 °C.



(4) El efecto de aminoácidos activos ópticamente, p.ej., un L-isómero, con sustituyentes laterales simétricos, que supuestamente resultaría en polímeros con T_g más altas, depende de las longitudes de cadena de polimetileno del diol y/o diácido. Con dioles y diácidos de longitudes de cadena largas, las T_g de los polímeros de PEA modificados son similares a aquellas del polímero de PEA sin modificar. Por ejemplo, la L-leucina de la Fórmula 3 puede reemplazarse por L-valina para formar una PEA de Fórmula 5A con una T_g de 33 °C o L-fenilalanina para formar un PEA de Fórmula 5B con una T_g de 35 °C.



-[-sebacinato-L-Phe-hexanediol-L-Phe-]_n-

Fórmula 5B

Con dioles y/o diácidos de longitudes de cadena más cortas, pueden obtenerse variaciones más amplias en la T_g. Por ejemplo, la PEA de Fórmula 4C puede modificarse sustituyendo la L-leucina en la fórmula con L-valina o L-fenilalanina para generar PEA de Fórmulas 5C y 5D con T_g de 58 °C y 59 °C, respectivamente. Además, la PEA basado en fenilalanina es semicristalino, presentando una temperatura de fusión (T_m) de 104 °C.

-[-adipato-L-Val-butanediol-L-Val-]_n

Fórmula 5C

-[-adipato-L-Phe-butanediol-L-Phe-]_n

Fórmula 5D

[0017] En otro modo de realización, los polímeros de PEA con una T_g elevada pueden conservar la fracción de lisina de la PEA de las fórmulas 1 o 2, usando diácidos y/o dioles de longitudes de cadena más cortas. A continuación, se aportan algunos ejemplos de estos polímeros de PEA:

-[-adipato-L-Leu-hexanediol-L-Leu-]_m; [-adipato-Lys-R]_n- R = éster bencílico o

TEMPO Fórmula 6A

-[-sebacinato-L-Leu-butanediol-L-Leu-]_m [-sebacinato-Lys-R]_n R = éster bencílico o

TEMPO Fórmula 6B

-[-adipato-L-Leu-butanediol-L-Leu-]_m [-adipato-Lys-R]_n R = éster bencílico o

TEMPO Fórmula 6C

-[-sebacinato-L-Val-hexanediol-L-Val-]_m [-sebacinato-Lys-R]_n- R = éster bencílico o

TEMPO Fórmula 6D

-[-sebacinato-L-Phe-hexanediol-L-Phe-]_m [-sebacinato-Lys-R]_n- R = éster bencílico o

TEMPO Fórmula 6E

-[-adipato-L-Val-butanediol-L-Val-]_m [-adipato-Lys-R]_n- R = éster bencílico o

TEMPO Fórmula 6F

-[-adipato-L-Phe-butanediol-L-Phe-]_m [-adipato-Lys-R]_n- R = éster bencílico o

TEMPO Fórmula 6G

[0018] Los polímeros de PEA que tienen un primer aminoácido y opcionalmente un segundo aminoácido pueden tener diferentes ratios de los dos aminoácidos, que oscilan entre, p.ej., 1/99 o viceversa. Por ejemplo, la ratio de los aminoácidos, lisina y leucina, en las Fórmulas 1, 2 y 6A-G de polímeros de PEA pueden oscilar entre 1/99 y 99/1, p.ej., 1/9, 1/4, 3/7, 2/3, 1/1, 3/2, 7/3, 4/1, o 9/1. El primer y segundo aminoácido puede ser cualquiera de los aminoácidos naturales o aminoácidos no naturales. Los aminoácidos naturales representativos pueden ser, por ejemplo, valina, leucina, fenilalanina, isoleucina, glicina, ácido glutámico, alanina, lisina, tirosina, metionina, ácido aspártico, arginina, serina, treonina, cisteína, asparagina, prolina, triptófano, histidina y combinaciones de los mismos. Los aminoácidos no naturales representativos incluyen, sin carácter limitativo, 2-ciclohexilglicina, ácido 2-amino-3,3-dimetil butírico, 2-fenil glicina, ácido 6-aminocaproico, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminobutírico, ácido 3-amino-3-fenil propiónico y ácido 1-azetidina-3-carboxílico. Puede encontrarse un compendio de aminoácidos no naturales en *ChemFiles, Unnatural Amino Acids Vol.2*, N° 4 y *ChemFiles Unnatural Amino Acids, Vol. 1*, N° 5 publicados por Sigma Aldrich Corporation of St. Louis, MO.

[0019] En otro modo de realización, el polímero de PEA de fórmulas 1 o 2 puede modificarse conjugando un grupo distinto a éster bencílico o TEMPO al bloque de lisina para aumentar la T_g del polímero. Por ejemplo, un alcohol de cadena corta como metanol, etanol o propanol puede usarse en lugar de alcohol bencílico, y el polímero de PEA resultante es

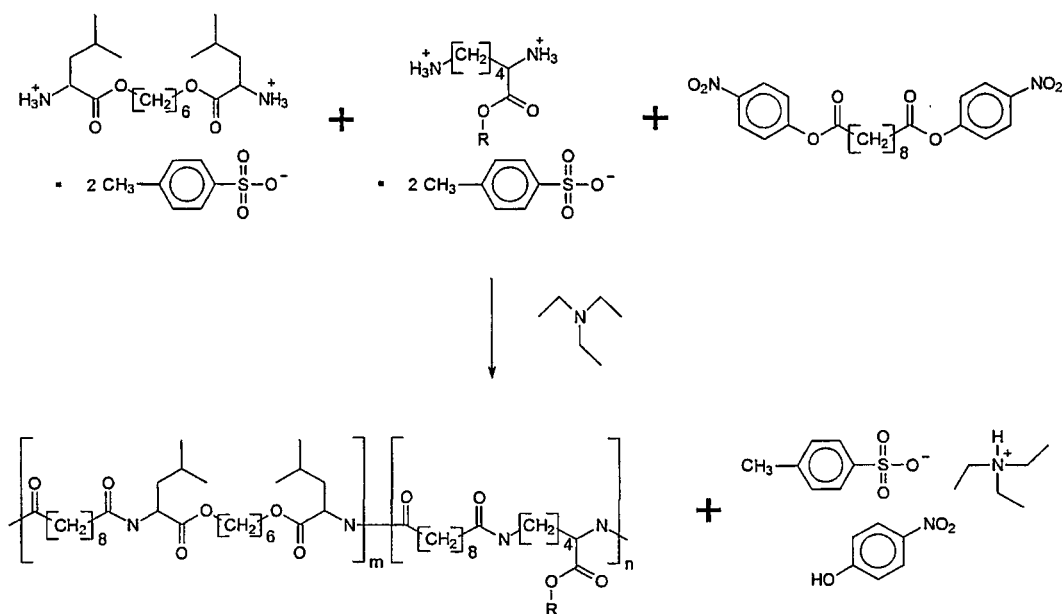
-[-sebacinato-L-Leu-hexanediol-L-Leu-]_m [-sebacinato-Lys R]_n- R = metilo, etilo, o propilo

Fórmula 7

En general, si una fracción o grupo menor a éster bencílico es conjugado al bloque de lisina, el polímero de PEA resultante tendría una T_g más alta que PEA-Bz. Por lo tanto, el polímero de Fórmula 7 donde R es metilo, etilo o propilo se espera que tenga una T_g superior a PEA-Bz.

- 5 **[0020]** Los polímeros de PEA descritos aquí pueden realizarse mediante polimerización por condensación usando, entre otros, subunidades diamino y ácidos dicarboxílicos. La preparación de un ejemplo de estas PEA se muestra en el Esquema I, donde el ácido dicarboxílico se convierte en un derivado de di-p-nitrofenil activo.

Esquema 1

Mezclas de polímeros de PEA

[0021] En un modo de realización, los polímeros de PEA con una T_g alta pueden mezclarse con PEA-Bz o PEA-TEMPO. En un modo de realización, la PEA con una T_g alta no contiene un bloque de lisina. El grupo lateral en el bloque de lisina en PEA-Bz o PEA-TEMPO puede conjugarse a o unirse a otra fracción u otro agente activo.

[0022] En otro modo de realización, la mezcla de PEA puede ser una mezcla de PEA-Bz o PEA-TEMPO que tiene una ratio de lisina a leucina con un segundo PEA-Bz o PEA-TEMPO que tiene una ratio diferente de lisina a leucina. Un ejemplo puede ser una mezcla formada de PEA-Bz o PEA-TEMPO que tiene una ratio de 3/1 del bloque de leucina a bloque de lisina y un PEA-Bz o PEA-TEMPO que tiene una ratio superior de bloque de leucina a bloque de lisina. Una ratio mayor del bloque de leucina al bloque de lisina en PEA-Bz o PEA-TEMPO aumentaría la T_g del polímero.

[0023] En otro modo de realización, la mezcla de PEA puede formarse de PEA que tenga una ratio de 3/1 del bloque de leucina al bloque de lisina con una fracción distinta a alcohol bencílico o TEMPO conjugada a la lisina y un polímero de PEA de las Fórmulas 1 o 2.

[0024] La mezcla de polímero de PEA definida arriba puede incluir además uno o más polímeros biocompatibles, definidos a continuación, que no son polímeros de PEA.

[0025] En algunos modos de realización, los polímeros de PEA modificados y/o PEA-Bz o PEA-TEMPO

pueden mezclarse con uno o más polímeros biocompatibles, que no son polímeros de PEA. Puesto que es deseable contar con una T_g por encima de la T_g de PEA-Bz o PEA-TEMPO, como se ha analizado, cuando se mezcla el polímero biocompatible con PEA-Bz y/o PEA-TEMPO, el polímero biocompatible necesitaría tener una T_g superior a aquella de PEA-Bz o PEA-TEMPO y necesitaría ser sustancialmente miscible, lo cual se ha definido anteriormente, con el PEA-Bz y/o PEA-TEMPO. A continuación, se define el polímero biocompatible.

Polímero biocompatible

[0026] El polímero biocompatible útil para la formación de la mezcla de polímero de PEA aquí definida puede ser cualquier polímero biocompatible conocido en la técnica, que puede ser biodegradable o no degradable.

[0027] Algunos ejemplos representativos de la invención biocompatibles incluyen, sin carácter limitativo, copolímero de etileno-alcohol vinílico (comúnmente conocido por el nombre genérico EVOH o por el nombre comercial EVAL), poli(hidroxivalerato), policaprolactona, poli(láctido-co-glicólido), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poli(ácido glicólico-co-trimetilén carbonato), polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), policianoacrilatos, poli(trimetilén carbonato), poli(iminocarbonato), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, copolímeros de etileno-alfaolefina y poliisobutileno, copolímeros y polímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, como cloruro de polivinilo, éteres de polivinilo, como polivinil metil éter, haluros de polivinilideno, como copolímero u homopolímero basado en fluoruro de vinilideno bajo el nombre comercial Solef™ o Kynar™, por ejemplo, fluoruro de polivinilideno (PVDF) o poli(vinilideno-co-hexafluoropropileno) (PVDF-co-HFP) y cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, polivinilcetonas, polivinil aromáticos, como poliestireno, ésteres de polivinilo, como acetato de polivinilo, copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, como copolímeros de etileno-metil metacrilato, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, y copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamidas, como Nylon 66 y policaprolactama, resinas alquídicas, policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliésteres, poli(sebacato de glicerilo), poli(propileno fumarato), resinas epoxi, poliuretanos, rayón, rayón triacetato, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa, copolímeros de estos polímeros con polietilenglicol (PEG), o combinaciones de los mismos.

[0028] En algunos modos de realización, el polímero biocompatible puede ser poli(orto ésteres), poli(anhídridos), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido glicólico y poli(láctico), poli(L-láctido), (poli(D,L-láctido), poli(glicólido), poli(D,L-láctido-co-glicólido), poli(L-láctido-co-glicólido), poli(fosfoésteres), poli(trimetilén carbonato), poli(oxaésteres), poli(oxaamidas), poli(carbonato de etileno), poli(carbonato de propileno), poli(fosfoésteres), poli(fosfacenos), poli(carbonatos derivados de tirosina), poli(arilatos derivados de tirosina), poli(iminocarbonatos derivados de tirosina), copolímeros de estos polímeros con polietilenglicol (PEG), o combinaciones de los mismos.

[0029] En otros modos de realización, el polímero biocompatible puede excluir cualquiera de uno o más de los polímeros anteriormente indicados.

[0030] El polímero biocompatible puede proporcionar una liberación controlada de un agente bioactivo, si está incluido en el revestimiento y/o si se une el agente bioactivo a un sustrato, que puede ser la superficie de un dispositivo implantable o un revestimiento sobre el mismo. La liberación y administración controlada de agente bioactivo usando un portador polimérico ha sido ampliamente investigada en las últimas décadas (véase, por ejemplo, Mathiowitz, Ed., *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, C.H.I.P.S., 1999). Por ejemplo, los sistemas de administración de fármacos basados en PLA han proporcionado una liberación controlada de numerosos fármacos terapéuticos con diversos grados de éxito (véase, por ejemplo, patente estadounidense nº 5.581.387 de Labrie, et al.). La velocidad de liberación del agente bioactivo puede controlarse, por ejemplo, mediante la selección de un tipo concreto de polímero biocompatible, que puede proporcionar un perfil de liberación deseado del agente bioactivo. El perfil de liberación del agente bioactivo puede controlarse en mayor medida seleccionando el peso molecular del polímero biocompatible y/o la ratio del polímero biocompatible al agente bioactivo. Aquellos expertos en la técnica podrán seleccionar fácilmente un sistema portador usando un polímero biocompatible para proporcionar una liberación controlada del agente bioactivo.

[0031] Un polímero biocompatible preferido es un poliéster, como uno de PLA, PLGA, PGA, PHA, poli(3-hidroxibutirato) (PHB), poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato), poli((3-hidroxivalerato), poli(3-hidroxihexanoato), poli(4-hidroxibutirato), poli(4-hidroxivalerato), poli(4-hidroxihexanoato), y una combinación de los mismos, y policaprolactona (PCL).

Agentes bioactivos

[0032] Las mezclas de polímeros de PEA descritas aquí pueden formar un revestimiento con uno o más agentes bioactivos. Estos agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Estos agentes pueden presentar propiedades antiproliferativas o antiinflamatorias o pueden tener otras propiedades como antineoplásicas, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas, antioxidantes así como agentes citostáticos. Los ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácido nucleico de 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. Otros ejemplos de otros agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos de receptores, enzimas, péptidos de adhesión, 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, oligonucleótidos como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para su uso en terapia génica. Los ejemplos de agentes antiproliferativos incluyen rapamicina y sus derivados funcionales o estructurales, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), y sus derivados funcionales o estructurales, paclitaxel y sus derivados funcionales y estructurales. Los ejemplos de derivados de rapamicina incluyen metil rapamicina (ABT-578), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina. Los ejemplos de derivados de paclitaxel incluyen docetaxel. Los ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen 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 antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, 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, inhibidores de trombina como Angiomax a (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), bloqueadores de los canales del 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, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF), óxido nítrico o donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, mimético de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticancerígenos, suplementos alimenticios como diversas vitaminas, y una combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios que incluyen agentes antiinflamatorios esteroides o no esteroides incluyen tacrolimus, dexametasona, clobetasol, combinaciones de los mismos. Los ejemplos de dicha sustancia citostática incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como captopril (p.ej., Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (p.ej., Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ). Un ejemplo de un agente antialérgico es el potasio de permirolast. Otros agentes o sustancias terapéuticas que pueden ser apropiadas incluyen interferón alfa, RGD bioactivo y células epiteliales modificadas genéticamente. Las sustancias anteriores también pueden usarse en forma de profármacos o cofármacos de los mismos. Las sustancias anteriores se enumeran a modo de ejemplo y no deben considerarse limitativas. Son igualmente aplicables otros agentes activos disponibles actualmente o que puedan desarrollarse en el futuro.

[0033] La dosis 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 dosis 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 cual el ingrediente administrado reside en el lugar vascular; y si se emplean otros agentes activos, la naturaleza y tipo de la sustancia o combinación de sustancias. Las dosis 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 estándares para determinar las dosis son comprendidos por aquellos expertos en la técnica.

Ejemplos de dispositivo implantable

[0034] Según su uso aquí, un dispositivo implantable puede ser cualquier sustrato médico adecuado que pueda implantarse en un paciente humano o veterinario. Ejemplos de dichos dispositivos implantables incluyen *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles por globo, injerto de *stent*, injertos (p.ej., injertos

aórticos), válvulas cardíacas artificiales, derivaciones del líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos y electrodos endocárdicos (p.ej., FINELINE y ENDOTAK, disponibles en Guidant Corporation, Santa Clara, CA). La estructura subyacente del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. El dispositivo puede estar fabricado de un material metálico o una aleación como por ejemplo, sin carácter limitativo, aleación de cobalto-cromo (ELGILLOY), acero inoxidable (316L), acero inoxidable alto en nitrógeno, p.ej., BIODUR 108, aleación de cromo-cobalto L-605, "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tantalito, 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.

Método de uso

[0035] Según los modos de realización de la invención, un revestimiento de los diversos modos de realización descritos puede formarse sobre un dispositivo implantable o prótesis, p.ej., un *stent*. Para revestimientos que incluyen uno o más agentes activos, el agente se conservará en el dispositivo médico como un *stent* durante la administración y expansión del dispositivo y se liberará a una velocidad deseada y durante una duración de tiempo predeterminada en el sitio de implantación. Preferiblemente, el dispositivo médico es un *stent*. Un *stent* que tiene el revestimiento anteriormente descrito es útil para una variedad de procedimientos médicos, que incluyen, a modo de ejemplo, el tratamiento de obstrucciones causadas por tumores en conductos biliares, esófago, tráquea/bronquios y otros conductos biológicos. Un *stent* que tiene el revestimiento anteriormente descrito es especialmente útil para tratar regiones ocluidas de vasos sanguíneos causadas por la migración y proliferación anómala o inapropiada de células musculares lisas, trombosis, y reestenosis. Los *stents* pueden situarse en una amplia variedad de vasos sanguíneos, tanto arterias como venas. Los ejemplos de sitios representativos incluyen arterias ilíacas, renales y coronarias.

[0036] Para la implantación de un *stent*, se lleva a cabo en primer lugar un angiograma para determinar la colocación apropiada para la terapia de *stent*. Normalmente, un angiograma se realiza inyectando un agente de contraste radiopaco a través de un catéter insertado en una arteria o vena mientras se realiza una radiografía. A continuación, se hace avanzar un cable guía a través de la lesión o lugar propuesto de tratamiento. Sobre el cable guía se pasa un catéter de administración, que permite que se inserte un *stent* en su configuración aplastada en el conducto. El catéter de administración se inserta bien de manera percutánea o mediante cirugía en la arteria femoral, arteria braquial, vena femoral, o vena braquial, y se hace avanzar en el vaso sanguíneo apropiado dirigiendo el catéter a través del sistema vascular bajo guía fluoroscópica. A continuación, un *stent* que tiene el revestimiento anteriormente descrito puede expandirse en la zona deseada de tratamiento. También puede utilizarse un angiograma posterior a la inserción para confirmar la colocación apropiada.

EJEMPLOS

[0037] Los modos de realización de la presente invención se ilustrarán mediante el siguiente mediante los siguientes ejemplos expuestos. Los parámetros y datos no deben interpretarse de manera que limiten indebidamente el alcance de los modos de realización de la invención.

Ejemplo 1

[0038] Las mezclas de solución de PEA-Bz y la PEA de la fórmula 3 pueden prepararse según los siguientes procedimientos. Puede prepararse una primera composición mezclando PEA-Bz y la PEA de fórmula 3 en una ratio (p/p) de aproximadamente 1:3 ("mezcla de PEA-Bz"), que resulta en una T_g efectiva de aproximadamente 32°C para la mezcla de PEA-Bz, y a continuación añadiendo aproximadamente 2% (p/p) de la mezcla de PEA-Bz a etanol absoluto. Puede prepararse una segunda composición añadiendo everolimus a la primera composición a una ratio de fármaco sólido:solución de mezcla de PEA-Bz (p/p) de aproximadamente 1:500, que corresponde a una ratio de sólidos de fármaco:polímero PEA en solución de 1:10. Las composiciones anteriores pueden agitarse para acelerar el proceso de disolución.

Ejemplo 2

[0039] Un artículo médico que contiene everolimus compuesto por dos capas puede fabricarse a partir de las composiciones del Ejemplo 1 de la siguiente manera. La segunda composición del Ejemplo 1 es pulverizada sobre la superficie de un *stent* VISION™ de 12 mm desnudo (Guidant Corp.) y secada para formar un revestimiento. Un ejemplo de técnica de revestimiento comprende el revestimiento por pulverización con una boquilla de tipo abanico 0,014, una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm y una presión de atomización de aproximadamente 1,3 atm; aplicar aproximadamente 20 µg de

revestimiento húmedo por pasada; secar el revestimiento a aproximadamente 62°C durante aproximadamente 10 segundos entre pasadas y cocer el revestimiento a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 1 hora tras la pasada final para formar una capa de agente seco. La capa de agente puede comprender aproximadamente 560 µg de la mezcla de PEA-Bz y aproximadamente 56 µg de everolimus. Puede aplicarse una segunda capa de la primera composición del Ejemplo 1 usando la técnica de revestimiento de ejemplo. Esta capa superior puede contener aproximadamente 384 µg de la mezcla de PEA-Bz. El peso total del revestimiento sobre el stent será de aproximadamente 1000 µg.

Ejemplo 3

[0040] Las mezclas de solución de PEA-TEMPO y la PEA de la fórmula 4B pueden prepararse según los siguientes procedimientos. Una primera composición, composición 1, puede prepararse mezclando PEA-TEMPO y la PEA de la fórmula 4B en una ratio (p/p) de 1:1 ("mezcla PEA-TEMPO 1"), que resulta en una T_g efectiva de aproximadamente 39°C para la mezcla de PEA-TEMPO 1, y a continuación añadiendo aproximadamente 2% (p/p) de la mezcla de PEA-TEMPO 1 a etanol absoluto.

[0041] Una segunda composición, composición 2, puede prepararse añadiendo everolimus a la primera composición a una ratio de fármaco sólido:mezcla de solución PEA-TEMPO (p/p) de aproximadamente 1:300, que corresponde a una ratio en sólidos de fármaco:polímero de PEA en solución de aproximadamente 1:6. Las composiciones anteriores pueden agitarse para acelerar el proceso de disolución.

Ejemplo 4

[0042] Las mezclas de solución de PEA-TEMPO y la PEA de la fórmula 5C pueden prepararse según los siguientes procedimientos. Una primera composición, composición 3, que puede prepararse mezclando PEA-TEMPO y la PEA de la fórmula 5C en una ratio (p/p) de aproximadamente 2:2 ("mezcla PEA-TEMPO 2"), lo que resulta en una T_g efectiva de aproximadamente 39°C para la mezcla PEA-TEMPO 2, y a continuación añadiendo 2% (p/p) de la mezcla de PEA-TEMPO 2 a etanol absoluto.

[0043] Una segunda composición, composición 4, puede prepararse añadiendo everolimus a la primera composición a una ratio de fármaco sólido:mezcla de solución PEA-TEMPO (p/p) de aproximadamente 1:300, que corresponde a una ratio en sólidos de fármaco:polímero de PEA en solución de aproximadamente 1:6. Las composiciones anteriores pueden agitarse para acelerar el proceso de disolución.

Ejemplo 5

[0044] Puede fabricarse un artículo médico que contiene everolimus compuesto por dos capas a partir de las composiciones de los Ejemplos 3 o 4 de la siguiente manera. La composición 3 según el Ejemplo 3 o composición 4 según el Ejemplo 4 puede ser pulverizada sobre la superficie de un *stent* VISION™ de 12 mm desnudo (Guidant Corp.) y secada para formar un revestimiento. Una técnica de revestimiento de ejemplo incluye la fase de revestir por pulverización con una boquilla de tipo abanico 0,014, una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm y una presión de atomización de aproximadamente 1,3 atm; aplicar aproximadamente 20 µg de revestimiento húmedo por pasada; secar el revestimiento a aproximadamente 62°C durante aproximadamente 10 segundos entre pasadas y cocer el revestimiento a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 1 hora tras la pasada final para formar una capa de agente seco. La capa de agente puede estar compuesta por aproximadamente 336 µg de la mezcla de PEA-TEMPO 1 según el Ejemplo 3 o la mezcla de PEA-TEMPO 2 según el Ejemplo 4, y aproximadamente 56 µg de everolimus. Puede aplicarse una segunda capa de la composición 1 según el Ejemplo 3 o composición 3 según el Ejemplo 4 usando la técnica de revestimiento de ejemplo. Esta capa superior puede contener aproximadamente 400 µg de la mezcla de PEA-TEMPO 1 o la mezcla de PEA-TEMPO 2. El artículo médico de dos capas puede formarse completamente de mezcla de PEA-TEMPO 1 o mezcla de PEA-TEMPO 2 o combinaciones de las mismas. El peso total del revestimiento sobre el *stent* será de aproximadamente 792 µg.

REIVINDICACIONES

1. Una mezcla de polímeros de poli(éster amida) (PEA) que tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) por encima de la T_g de poli(éster amida bencil éster) (PEA-Bz) o poli(éster amida-TEMPO) (PEA-TEMPO), que comprende:

- 5 un primer polímero de PEA que tiene una T_g inferior a o aproximadamente la T_g de PEA-Bz o T_g de PEA-TEMPO, y
un segundo polímero de PEA que tiene una T_g superior a la T_g de PEA-Bz o T_g de PEA-TEMPO, donde la mezcla de polímero de PEA comprende un polímero de PEA de cualquiera de las fórmulas 3-7:

10	-[-sebacinato-L-Leu-hexanediol-L-Leu-] $_n$ -	Fórmula 3
	-[-adipato-L-Leu-hexanediol-L-Leu-] $_n$ -	Fórmula 4A
	-[-sebacinato-L-Leu-butanediol-L-Leu-] $_n$ -	Fórmula 4B
	-[-adipato-L-Leu-butanediol-L-Leu-] $_n$ -	Fórmula 4C
15	-[-sebacinato-L-Val-hexanediol-L-Val-] $_n$ -	Fórmula 5A
	-[-sebacinato-L-Phe-hexanediol-L-Phe-] $_n$ -	Fórmula 5B
	-[-adipato-L-Val-butanediol-L-Val-] $_n$ -	Fórmula 5C
	-[-adipato-L-Phe-butanediol-L-Phe-] $_n$ -	Fórmula 5D
20	-[-adipato-L-Leu-hexanediol-L-Leu-] $_m$ -[-adipato-Lys-R] $_n$ - TEMPO Fórmula 6A	R= éster bencílico o
	-[-sebacinato-L-Leu-butanediol-L-Leu-] $_m$ -[-sebacinato-Lys-R] $_n$ - o TEMPO Fórmula 6B	R = éster bencílico
25	-[-adipato-L-Leu-butanediol-L-Leu-] $_m$ -[-adipato-Lys-R] $_n$ - bencílico o TEMPO Fórmula 6C	R = éster
	-[-sebacinato-L-Val-hexanediol-L-Val-] $_m$ -[-sebacinato-Lys-R] $_n$ - bencílico o TEMPO Fórmula 6D	R= éster
	-[-sebacinato-L-Phe-hexanediol-L-Phe-] $_m$ -[-sebacinato-Lys-R] $_n$ - o TEMPO Fórmula 6E	R= éster bencílico
30	-[-adipato-L-Val-butanediol-L-Val-] $_m$ -[-adipato-Lys-R] $_n$ - bencílico o TEMPO Fórmula 6F	R= éster
	-[-adipato-L-Phe-butanediol-L-Phe-] $_m$ -[-adipato-Lys-R] $_n$ - bencílico o TEMPO Fórmula 6G	R = éster
35	-[-sebacinato-L-Leu-hexanediol-L-Leu-] $_m$ -[-sebacinato-Lys R] $_n$ - o propilo Fórmula 7	R = metilo, etilo,

2. Una mezcla de polímeros de PEA según la reivindicación 1, que comprende además un polímero no-PEA biocompatible.

3. Una mezcla de polímeros de PEA según la reivindicación 1, donde el primer polímero de PEA o el segundo polímero de PEA comprende dos aminoácidos.

40 4. Una mezcla de polímeros de PEA según la reivindicación 1, donde el primer polímero de PEA o el segundo polímero de PEA comprende al menos un aminoácido no natural.

5. Una mezcla de polímeros de PEA, que comprende un polímero de PEA y un polímero no-PEA biocompatible que tiene una T_g superior a aproximadamente la T_g de PEA-Bz o la T_g de PEA-TEMPO.

6. Una mezcla de polímeros de PEA según la reivindicación 5, donde el polímero no-PEA biocompatible se selecciona del grupo compuesto por poli(orto ésteres), poli(anhídridos), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido glicólico y poli(láctico), poli(L-láctido), poli(D,L-láctido), poli(L-láctido-co-D,L-láctido), poli(L-láctido-co-glicólido), poli(D,L-láctido-co-glicólido), poli(fosfoésteres), poli(trimetilen carbonato), poli(oxaésteres), poli(oxaamidas), poli(carbonato de etileno), poli(carbonato de propileno), poli(fosfoésteres), poli(fosfacenos), poli(carbonatos derivados de tirosina), poli(arilatos derivados de tirosina), poli(iminocarbonatos derivados de tirosina), copolímeros de los mismos con polietilenglicol, combinaciones de los mismos.
7. Un dispositivo implantable provisto con un revestimiento polimérico, donde el revestimiento comprende una mezcla de polímeros según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 4 a la 6.
8. Un revestimiento polimérico adecuado para un dispositivo implantable, donde el revestimiento comprende una mezcla de polímeros según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 4 a la 6.
9. Un dispositivo según la reivindicación 7 o un revestimiento según la reivindicación 8, donde el revestimiento polimérico comprende además un material biobeneficioso.
10. Un dispositivo según la reivindicación 7 o un revestimiento según la reivindicación 8, donde el revestimiento polimérico comprende además un agente bioactivo.
11. Un dispositivo o revestimiento según la reivindicación 10, donde el agente bioactivo se selecciona entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, imitadores de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil(4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina, ABT-578, clobetasol, anticuerpos de captura de células progenitoras, fármacos procicatrizantes, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos, y una combinación de los mismos.
12. El uso de un revestimiento polimérico según se define en la reivindicación 10 en la fabricación de un dispositivo implantable para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica para injertos artificiales y de vena, obstrucción de los conductos biliares, obstrucción del uréter, obstrucción del tumor y combinaciones de los mismos.
13. Un dispositivo implantable según se define en la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica para injertos artificiales y de vena, obstrucción de los conductos biliares, obstrucción del uréter, obstrucción del tumor y combinaciones de los mismos.