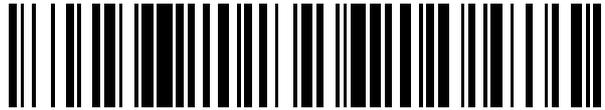


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 582**

51 Int. Cl.:

C09D 167/04 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2006 E 06750834 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 1879971**

54 Título: **Recubrimiento de poli(D,L-lactida) amorfa**

30 Prioridad:

29.04.2005 US 117813

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

29.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PACETTI, STEPHEN D.;
HOSSAINY, SYED FAIYAZ AHMED y
GALE, DAVID C.**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 561 582 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

Recubrimiento de poli(D,L-lactida) amorfa

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere en general a recubrimientos o dispositivos implantables, tales como *stents* o recubrimientos sobre un *stent*, formados de un material que contiene poli(D,L-lactida) amorfa (PDLLA) con una cristalinidad de alrededor de o inferior a 10 %.

10

Descripción de los antecedentes de la técnica

[0002] Aunque los *stents* funcionan bien mecánicamente, perduran los problemas crónicos de la reestenosis y, en menor medida, la trombosis del *stent*. La terapia farmacológica en forma de *stent* liberador de fármacos parece un medio factible de abordar dichos problemas derivados biológicamente. Los recubrimientos poliméricos colocados en el *stent* sirven para actuar tanto como depósito de fármacos como para controlar la liberación del fármaco. Uno de los productos recubiertos de polímero disponibles en el mercado son *stents* fabricados por Boston Scientific. Por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos n.º 5.869.127; 6.099.563; 6.179.817; y 6.197.051, asignadas a Boston Scientific Corporation, describen diversas composiciones para recubrir dispositivos médicos. Dichas composiciones proporcionan a los *stents* descritos en dicho documento una mejora de la biocompatibilidad, y puede que incluyan opcionalmente un agente bioactivo. La patente de los Estados Unidos n.º 6.231.590 de Scimed Life Systems, Inc., describe una composición de recubrimiento, que incluye un agente bioactivo, un material de colágeno o un recubrimiento de colágeno que contiene opcionalmente o que está recubierto de otros agentes bioactivos. Otra técnica anterior relevante se da a conocer en Zhang L. *et al*, *Polymer*, 2, 235-241, 1996 que describe la miscibilidad, cristalización y morfología de mezclas de poli(β -hidroxibutirato)/poli(d,l-lactida).

15

20

25

30

35

[0003] Un paradigma actual en los biomateriales es el control de la absorción de proteínas en la superficie del implante. La absorción de proteínas descontrolada, que conduce a una capa mezclada de proteínas parcialmente desnaturalizadas, es una característica distintiva de los biomateriales actuales a la hora de ser implantados. Una superficie de dicho tipo presenta diferentes sitios de unión celular a partir de proteínas de plasma absorbidas como fibrógeno e inmunoglobulina G. Las plaquetas y las células inflamatorias como los monocitos/macrófagos y neutrófilos se adhieren a dichas superficies. Las situaciones desfavorables se pueden controlar mediante el uso de superficies antiincrustantes. Se trata de materiales que absorben pocas proteínas o ninguna, principalmente debido a sus propiedades superficiales hidrófilas.

40

45

[0004] Otra limitación de los *stents* liberadores de fármacos actuales proviene del hecho de que el *stent* es un cuerpo extraño. El uso de *stents* liberadores de fármacos ha demostrado ser satisfactorio mediante el uso de una liberación controlada de fármacos antiproliferativos o antiinflamatorios para controlar la reestenosis. No obstante, los *stents* liberadores de fármacos todavía presentan una incidencia leve pero cuantificable de trombosis subaguda. Asimismo, los *stents* liberadores de fármacos no han conseguido reducir a cero los niveles de reestenosis, especialmente en subconjuntos de pacientes más problemáticos como los diabéticos o pacientes con vasos pequeños y/o lesiones largas y difusas. Una estrategia a base de biomateriales para mejorar aún más los resultados de los *stents* liberadores de fármacos consiste en el uso de materiales o superficies biobeneficiosos en recubrimientos de *stent*. Un material biobeneficioso es aquel que mejora la biocompatibilidad de un dispositivo al ser antiincrustante, hemocompatible, activamente no trombogénico o antiinflamatorio, todo ello sin depender de la liberación de un agente farmacéuticamente activo.

50

55

60

[0005] El poli(ácido láctico) (PLA) es un material bioabsorbible que lleva mucho tiempo usándose. Uno de los aspectos negativos de usar un material bioabsorbible es las reacciones inflamatorias tardías. Una de las razones que provoca reacciones inflamatorias tardías es una liberación repentina de productos de degradación ácida en un punto tardío. Otra causa es la liberación de cristalitas de polímero en un punto tardío una vez que se ha degradado la fase amorfa del polímero. Se ha documentado ampliamente que la polimerización de D,L-ácido láctico, y durante la degradación de los polímeros resultantes, puede conducir a la formación de estereocomplejos de polímeros de PLA. Dichos estereocomplejos son resultado de la cocrystalización de polímeros o bloques poliméricos de poli(D-ácido láctico) (PDLA) y poli(L-ácido láctico) (PLLA) enantioméricamente puros (véase, por ejemplo, Ikada, Y., *et al.*, *Macromolecules* 20:904-06 (1987)). Estudios han demostrado que dichos estereocomplejos presentan estructuras cristalinas (véase, por ejemplo, Okihara, T., *et al.*, *J. Macromol. Sci. Phys.* B30(1/1):119-140 (1991); Tsuji, H., *et al.*, *Macromolecules* 24:5651-6 (1991)). En consecuencia, el PLA formado por polimerización de D,L-ácidos lácticos que permite la formación de secuencias homólogas de L-ácido láctico y/o D-ácido láctico puede que provoque reacciones inflamatorias tardías.

[0006] La presente invención aborda dichos problemas al proporcionar un material polimérico para recubrir dispositivos implantables.

SUMARIO DE LA INVENCION

5

[0007] En la presente memoria se proporciona un recubrimiento sobre un dispositivo implantable. Unos dispositivos implantables y un *stent*, de acuerdo con las presentes reivindicaciones. El recubrimiento contiene un polímero de PLA amorfo formado por D-ácido láctico y L-ácido láctico, el polímero no está hecho a partir de una mezcla 50/50 de L,L-lactida y D,D-lactida. El polímero de PLA amorfo presenta una cristalinidad de alrededor de 10 % o inferior, alrededor de 5 % o inferior, alrededor de 2 % o inferior, alrededor de 1 % o inferior, alrededor de 0,5 % o inferior, alrededor de 0,2 % o inferior, alrededor de 0,1 % o inferior, alrededor de 0,05 % o inferior, alrededor de 0,01 % o inferior, alrededor de 0,005 % o inferior o alrededor de 0,0001 %. El polímero definido en la presente memoria se usa solo o en combinación con otro polímero biocompatible y/o un material biobeneficioso para formar recubrimientos sobre dispositivos médicos implantables, o para formar ellos mismos los dispositivos médicos implantables. En algunas formas de realización, los recubrimientos o dispositivos médicos incluyen opcionalmente un agente bioactivo. Algunos agentes bioactivos de ejemplo son paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimús, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimús), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (ABT-578), pimecrolimús, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, profármacos de estos, cofármacos de estos y combinaciones de estos. El dispositivo implantable puede implantarse en un paciente para el tratamiento, atenuación, prevención o inhibición de un trastorno como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión crónica total, claudicación, proliferación anastomótica para injertos venosos y artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral o combinaciones de estos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0008] En la presente memoria se proporciona un recubrimiento sobre un dispositivo implantable. El recubrimiento contiene un polímero de PLA amorfo formado por D-ácido láctico y L-ácido láctico, que no está hecho a partir de una mezcla 50/50 de L,L-lactida y D,D-lactida. El polímero de PLA amorfo presenta una cristalinidad de alrededor de 10 % o inferior, alrededor de 5 % o inferior, alrededor de 2 % o inferior, alrededor de 1 % o inferior, alrededor de 0,5 % o inferior, alrededor de 0,2 % o inferior, alrededor de 0,1 % o inferior, alrededor de 0,05 % o inferior, alrededor de 0,01 % o inferior, alrededor de 0,005 % o inferior o alrededor de 0,0001 %. El polímero definido en la presente memoria puede usarse solo o en combinación con otro polímero biocompatible y/o un material biobeneficioso para formar recubrimientos sobre dispositivos médicos implantables, o para formar ellos mismos los dispositivos médicos implantables. En algunas formas de realización, los recubrimientos o dispositivos médicos incluyen opcionalmente un agente bioactivo. Algunos agentes bioactivos de ejemplo son paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimús, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimús), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (ABT-578), pimecrolimús, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, profármacos de estos, cofármacos de estos y combinaciones de estos. El dispositivo implantable puede implantarse en un paciente para tratar o prevenir un trastorno como aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión crónica total, claudicación, proliferación anastomótica para injertos venosos y artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral o combinaciones de estos.

50

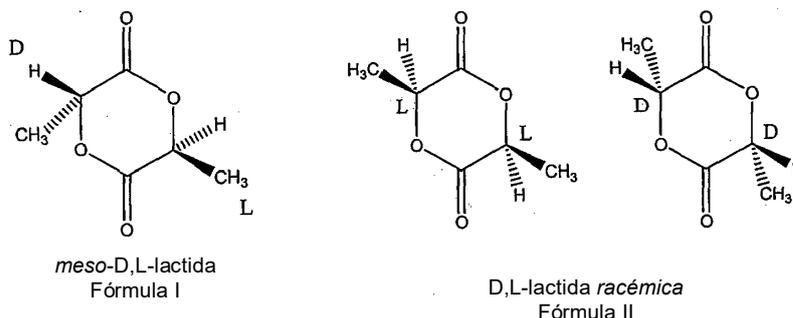
[0009] La cristalinidad del polímero se usa por lo general para definir la morfología de un polímero. El estado cristalino de un material se puede definir de diversas maneras, como por ejemplo, densidad, entalpía o cambio de energía libre en el calentamiento, asociaciones espectroscópicas o presencia de determinados planos de registro en un microscopio. Por ejemplo, en términos de difracción de rayos X, un cristal se define como un orden en 3-D perfecto. Un orden en 3-D perfecto quiere decir que la estructura se repite en todas direcciones, de modo que al describir la estructura localmente (en una unidad en 3-D que se repite), la totalidad de la estructura puede describirse de manera única. En un polímero, la cristalinidad refleja la presencia en las regiones de polímeros de un orden tridimensional que consiste en unidades idénticas que se repiten con la misma orientación. La prueba más directa proviene de estudios de difracción de rayos X en los que la muestra presenta uno o varios picos agudos de difracción, aunque también se usan otros métodos como la determinación de un punto de fusión mediante DSC. La cristalinidad de un polímero depende de la estructura del polímero y de fuerzas intermoleculares, como por ejemplo fuerzas de enlace de hidrógeno o de Van der Waal, de moléculas de polímero. Una buena exposición sobre la cristalinidad en polímeros se encuentra en Odian, George, *Principles of Polymerization*, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991, p.27.

60

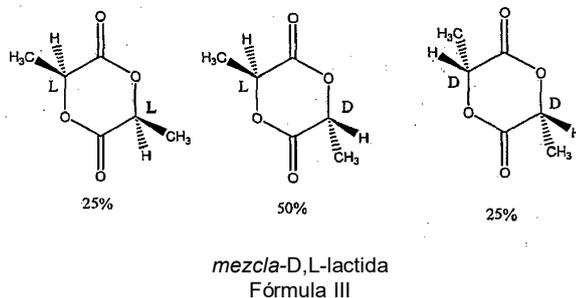
Formación de PLA amorpho

[0010] La formación de estereocomplejos requiere la presencia de secuencias homólogas de L-ácido láctico y D-ácido láctico. Con un determinado conjunto de condiciones, como por ejemplo temperatura, presión, disolvente(s) y concentración, la presencia de un grado mayor de secuencias homólogas de L-lactida y D-lactida en un polímero de PLA provocará por lo general que el PLA presente una tendencia mayor a formar estereocomplejos, generando un polímero de PLA con un grado mayor de cristalinidad. En consecuencia, para formar un polímero de PLA con un grado bajo de cristalinidad, es deseable reducir el grado de secuencias homólogas de L-lactida y D-lactida en un polímero de PLA.

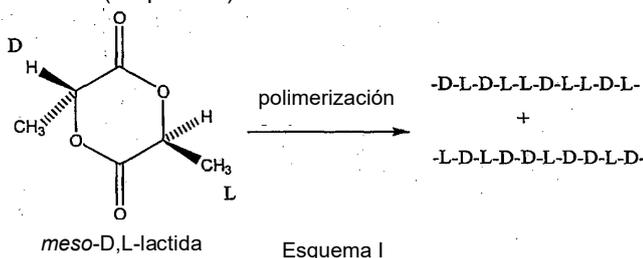
[0011] Los polímeros de PDLLA se sintetizan por lo general por polimerización de D,L-lactida usando octanoato de estaño como catalizador. Existen tres tipos de D,L-lactida, *meso*-D,L-lactida, D,L-lactida *racémica*, y *mezcla*-D,L-lactida (Fórmulas I-III):



y

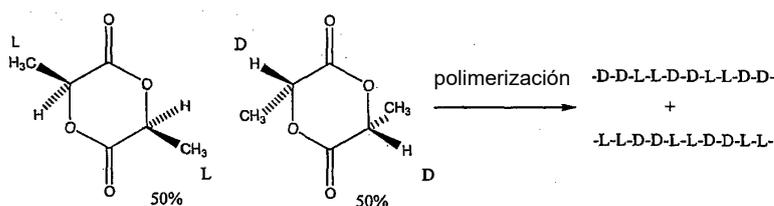


[0012] En una forma de realización de la presente invención, el polímero de PLA amorpho puede sintetizarse por polimerización de una *meso*-lactida (Esquema I):



Al usar *meso*-D,L-lactida, el mayor número de D o L en la secuencia es 2. Por consiguiente, no existen secuencias homólogas con más de 2 D o L en el polímero.

[0013] En otra forma de realización, el polímero de PLA amorpho puede sintetizarse por polimerización de lactida *racémica* (Esquema II):



Esquema II

La distribución de las diversas combinaciones de D-lactida y L-lactida depende de la longitud de la secuencia de polímero, pero es predecible con estadísticas. Por ejemplo, en una secuencia de ocho (8) lactatos, la distribución de todas las D o todas las L se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de lactatos D o L en una secuencia de ocho (8) lactatos

2 en secuencia (L-L/D-D):	12,5 %,
4 en secuencia (L-L-L-L/D-D-D-D):	50 %,
6 en secuencia (D-D-D-D-D/L-L-L-L-L):	25 %,
8 en secuencia (D-D-D-D-D-D-D-D/L-L-L-L-L-L-L):	12,5 %

[0014] En otra forma de realización de la presente invención, el polímero de PLA amorfo puede sintetizarse por polimerización de *mezcla*-D,L-lactida. De acuerdo con las estadísticas de distribución, una mezcla de 50 % de D-lactida y 50 % de L-lactida presenta una distribución de 25 % de D,D-lactida, 50 % de *meso*-D,L-lactida y 25 % de L-lactida (Fórmula III), que es fundamentalmente una mezcla de *meso*-D,L-lactida y D,L-lactida *racémica*. Por tanto, la polimerización de *mezcla*-D,L-lactida generará un polímero de PLA que presente secuencias homólogas de lactatos cuyo número y tamaño en el polímero se encuentren entre aquellos de los polímeros de PLA a partir de la polimerización de *meso*-D,L-lactida y D,L-lactida *racémica*.

[0015] Las D,L-lactida del modo usado en la presente memoria son lactidas cíclicas. La preparación de las lactidas cíclicas está ampliamente documentada en la técnica, y las lactidas cíclicas se elaboran por lo general mediante: (1) policondensación de ácido láctico para crear un poli(ácido láctico) de bajo peso molecular; (2) despolimerización del poli(ácido láctico) aumentando la temperatura y disminuyendo la presión, y (3) destilación de la lactida cíclica formada.

[0016] Las *meso*-D,L-lactidas pueden aislarse de las lactidas cíclicas de acuerdo con los procedimientos expuestos anteriormente. Los momentos dipolares de las D,D/L,L-lactidas y el momento dipolar de la *meso*-D,L-lactida son diferentes. En consecuencia, la *meso*-D,L-lactida puede separarse de las D,D/L,L-lactidas mediante métodos de separación convencionales como por ejemplo destilación, recristalización y/o cromatografía.

[0017] El polímero de PLA amorfo puede usarse para formar un dispositivo implantable como por ejemplo un *stent* o un recubrimiento sobre un dispositivo implantable como un *stent*. En algunas formas de realización, el polímero de PLA amorfo puede usarse solo o en combinación con otro polímero biocompatible, opcionalmente con un material biobeneficioso y/o un agente bioactivo.

Esquemas de recubrimiento

[0018] En algunas formas de realización, la poli(*meso*-D,L-lactida) (*meso*-DLPLA) puede usarse para modular la velocidad de absorción *in vivo* tanto para un recubrimiento como por ejemplo un recubrimiento formado sobre un *stent* liberador de fármacos como un dispositivo completamente absorbible como un *stent*. La composición de *meso*-DLPLA puede oscilar de entre alrededor de 5 % y alrededor de 100 % en el recubrimiento o el dispositivo absorbible. Por ejemplo, la *meso*-DLPLA puede usarse en combinación con poli(D,L-lactida) *racémica* (DLPLA *racémica*) para formar un recubrimiento que presente cualquiera de los siguientes esquemas:

- (1) mezclas de *meso*-DLPLA con DLPLA *racémica*,
- (2) una capa de *meso*-DLPLA como capa externa y una capa de DLPLA *racémica* como capa interna o viceversa para modular la velocidad de absorción del recubrimiento y/o para modular la velocidad de liberación de un fármaco, si lo hubiera, y
- (3) intercalar la *meso*-DLPLA y la DLPLA *racémica*.

[0019] De manera alternativa, la *meso*-DLPLA puede usarse con poli(L-lactida) (LPLA) sindiotáctica para formar un recubrimiento que presente cualquiera de los siguientes esquemas, cada uno de manera independiente o en combinación:

- (1) mezclas de *meso*-DLPLA con LPLA,
- (2) una capa de *meso*-DLPLA como capa externa y una capa de LPLA como capa interna o viceversa para modular la velocidad de absorción del recubrimiento y/o para modular la velocidad de liberación de un fármaco, si lo hubiera, y
- (3) intercalar la *meso*-DLPLA y la DLPLA.

[0020] En algunas formas de realización, la *meso*-DLPLA puede formar una composición con DLPLA *racémica* para formar un recubrimiento con LPLA que presente cualquiera de los siguientes esquemas, cada uno de manera independiente o en combinación:

- (1) mezclas de LPLA con una composición que incluya *meso*-DLPLA y DLPLA *racémica*, y
- (2) una capa que incluya *meso*-DLPLA y DLPLA *racémica* intercalada con una capa que incluya LPLA. La estructura intercalada puede aplicarse bien mediante el recubrimiento de la DLPLA o mediante extrusión.

[0021] En una forma de realización, la *meso*-DLPLA puede formar una composición con poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (LPLA-co-DLPLA) para formar un recubrimiento con LPLA que presente cualquiera de los siguientes esquemas, cada uno de manera independiente o en combinación:

- (1) mezclas de LPLA con una composición que incluya *meso*-DLPLA y LPLA-co-DLPLA, y
- (2) una capa que incluya *meso*-DLPLA y LPLA-co-DLPLA intercalada con una capa que incluya LPLA.

La LPLA sindiotáctica puede sintetizarse a partir de *meso*-lactida mediante un catalizador quirral (véase, por ejemplo, Ovit, T.M., *et al.*, «Stereochemistry of lactide polymerization with chiral catalysts: new opportunities for stereocontrol using polymer exchange mechanisms», *J Am Chem Soc.* 124(7):1316-26 (2002)).

[0022] El recubrimiento que presenta *meso*-poli(D,L-lactida) puede presentar diversas propiedades beneficiosas. Por ejemplo, la inclusión de *meso*-poli(D,L-lactida) aumenta la velocidad de absorción de la matriz polimérica en el recubrimiento, y la inclusión de *meso*-poli(D,L-lactida) aumenta la absorción del agua de la matriz polimérica debido a la ausencia de la estructura en bloque D-D-D o L-L-L en el polímero. Por tanto, al modificar la velocidad de absorción y la absorción del agua de la matriz polimérica, se puede modular la velocidad de liberación de un fármaco encapsulado dentro de la matriz polimérica. Asimismo, el aumento de la velocidad de absorción y la absorción del agua de la matriz polimérica permite que se use un material de partida de alto peso molecular para lograr propiedades mecánicas relevantes en determinadas aplicaciones.

Polímeros biocompatibles que no sean *meso*-DLPLA

[0023] En algunas formas de realización de la presente invención, la *meso*-DLPLA puede usarse en combinación con uno o varios polímeros biocompatibles adicionales que no sean *meso*-DLPLA. El polímero biocompatible adicional puede ser biodegradable (tanto bioerosionable como bioabsorbible) o no degradable, y puede ser hidrófilo u hidrófobo. El hidrófilo se define por presentar un valor δ (cal/cm)^{1/2} (parámetro de solubilidad de Hildebrand) mayor que alrededor de 8,5 (cal/cm)^{1/2}, por ejemplo, un valor δ de alrededor de 8,5 (cal/cm)^{1/2}, alrededor de 9,5 (cal/cm)^{1/2}, alrededor de 10,5 (cal/cm)^{1/2} o alrededor de 11,5 (cal/cm)^{1/2}. El parámetro de solubilidad de Hildebrand es una medida de la densidad energética de cohesión, o de la polaridad de una sustancia.

[0024] Los polímeros biocompatibles representativos incluyen, a modo de ejemplo, poli(esteramida), polihidroxialcanoatos (PHA), poli(3-hidroxialcanoatos) como poli(3-hidroxipropanoato), poli(3-hidroxibutirato), poli(3-hidroxivalerato), poli(3-hidroxihexanoato), poli(3-hidroxihexanoato) y poli(3-hidroxiheptanoato), poli(4-hidroxialcanoato) como poli(4-hidroxibutirato), poli(4-hidroxivalerato), poli(4-hidroxihexanoato), poli(4-hidroxihexanoato), poli(4-hidroxioctanoato) y copolímeros que incluyan cualquiera de los monómeros de 3-hidroxialcanoato o 4-hidroxialcanoato descritos en la presente memoria o mezclas de estos, polipoliésteres, poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), poliglicolida, poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(L-lactida-co-glicolida), policaprolactona, poli(lactida-co-caprolactona), poli(glicolida-co-caprolactona), poli(dioxanona), poli(ortoésteres), poli(anhídridos), poli(carbonatos de tirosina) y derivados de estos, poli(éster de tirosina) y derivados de este, poli(carbonatos de amino), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), polifosfoéster, uretano de polifosfoéster, poli(aminoácidos), policianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), poliuretanos, polifosfacenos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina, polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo como cloruro de polivinilo, éteres de polivinilo como éter de metilo polivinílico, haluros de polivinilideno como cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo como poliestireno, éteres de polivinilo como acetato de polivinilo, copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, como copolímeros de metacrilato de etileno, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, y copolímeros de acetato de etilenvinilo, poliamidas como Nylon 66 y policaprolactama, resinas de alquilo, policarbonatos, polioximetilenos, poliimididas, poliéteres, poli(glicerilsebacato), poli(fumarato de propileno), poli(metacrilato de n-butilo),

poli(metacrilato de sec-butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de terc-butilo), poli(metacrilato de n-propilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de metilo), resinas epoxi, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, acetato de celulosa, butirato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, celulosa de carboximetilo, poliéteres como poli(etilenglicol) (PEG), copoli(éter-ésteres), (p. ej., poli(óxido de etileno/poli(ácido láctico) (PEO/PLA)), óxidos de polialquileno como poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(éster de éter), oxalatos de polialquileno, polifosfacenos, colina de fosforilo, colina, poli(aspirina), polímeros y copolímeros de monómeros que portan hidroxilo como por ejemplo HEMA, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de PEG (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC) y pirrolidona de *n*-vinilo (VP), monómeros que portan ácido carboxílico como ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcoximetacrilato, alcoxiacrilato y metacrilato de 3-trimetilsililpropilo (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG(PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), poldimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensioactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-poli(etilenglicol)), poli(tetrametilenglicol), poli(pirrolidona de vinilo) que actúa como hidroxilo, biomoléculas como colágeno, quitosano, alginato, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrano, dextrina, fragmentos y derivados de ácido hialurónico, heparina, fragmentos y derivados de heparina, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, polisacáridos, elastina, quitosano, alginato y combinaciones de estos. En algunas formas de realización, el polímero puede excluir cualquiera de los polímeros anteriormente mencionados.

[0025] Como se usa en la presente memoria, los términos poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicolida) y poli(L-lactida-co-glicolida) pueden usarse indistintamente con los términos poli(D,L-ácido láctico), poli(L-ácido láctico), poli(D,L-ácido láctico-co-ácido glicólico) y poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico), respectivamente.

Material biobeneficioso

[0026] La *meso*-DLPLA puede formar de manera opcional un dispositivo absorbible, o un recubrimiento, con un material biobeneficioso. La combinación puede mezclarse, combinarse o extenderse en capas independientes. El material biobeneficioso de utilidad en los recubrimientos descritos en la presente memoria puede ser un material polimérico o un material no polimérico. El material biobeneficioso es preferiblemente no tóxico, no antigénico y no inmunógeno. Un material biobeneficioso es aquel que mejora la biocompatibilidad de un dispositivo al ser antiincrustante, hemocompatible, activamente no trombogénico o antiinflamatorio, todo ello sin depender de la liberación de un agente farmacéuticamente activo.

[0027] Los materiales biobeneficiosos representativos incluyen, a título de ejemplo, poliéteres como poli(etilenglicol), copoli(ésteres de éter) (p. ej., poli(óxido de etileno/poli(ácido láctico) (PEO/PLA)), óxidos de polialquileno como poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(éster de éter), oxalatos de polialquileno, polifosfacenos, colina de fosforilo, colina, poli(aspirina), polímeros y copolímeros de monómeros que portan hidroxilo como metacrilato de hidroxietilo (HEMA), metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de poli(etilenglicol) (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC) y pirrolidona de *n*-vinilo (VP), monómeros que portan ácido carboxílico como ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcoximetacrilato, alcoxiacrilato y metacrilato de 3-trimetilsililpropil (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG(PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), poldimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensioactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-poli(etilenglicol)), poli(tetrametilenglicol), poli(pirrolidona de vinilo) que actúa como hidroxilo, biomoléculas como albúmina, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrano, dextrina, ácido hialurónico, fragmentos y derivados de ácido hialurónico, heparina, fragmentos y derivados de heparina, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, polisacáridos, elastina, quitosano, alginato, siliconas, PolyActive™ y combinaciones de estos. En algunas formas de realización, el recubrimiento puede excluir cualquiera de los polímeros anteriormente mencionados.

[0028] El término PolyActive™ se refiere a un copolímero en bloque que presenta bloques flexibles de poli(etilenglicol) y poli(tereftalato de butileno) (PEGT/PBT). Se pretende que PolyActive™ incluya copolímeros AB, ABA, BAB que presenten dichos segmentos de PEG y PBT (p. ej., poli(etilenglicol)-bloque-poli(butilentereftalato)-bloque poli(etilenglicol) (PEG-PBT-PEG).

[0029] En una forma de realización preferida, el material biobeneficioso puede ser un poliéter como por ejemplo poli(etilenglicol) (PEG) u óxido de polialquileno.

Agentes bioactivos

[0030] La *meso*-DLPLA puede formar de manera opcional un dispositivo absorbible o un recubrimiento con uno o varios agentes bioactivos. Dichos agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente

terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Dichos agentes pueden poseer propiedades antiproliferativas o antiinflamatorias, o pueden poseer otras propiedades como agentes antineoplásicos, antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina, antitrombóticos, antimitóticos, antibióticos, antialérgicos, antioxidantes así como agentes citostáticos. Ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados incluyen compuestos sintéticos inorgánicos y orgánicos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácido nucleico de ADN y ARN que presentan actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. 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 receptores, enzimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación, inhibidores o agentes disolventes del coágulo como la estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno, antígenos para la inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovíricos para su uso en terapia génica. Ejemplos de agentes antiproliferativos incluyen rapamicina y sus derivados funcionales o estructurales, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimús) y sus derivados funcionales o estructurales, paclitaxel y sus derivados funcionales y estructurales. Ejemplos de derivados de rapamicina incluyen metilrapamicina (ABT-578), 40-O-(3- hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina. Ejemplos de derivados de paclitaxel incluyen docetaxel. Ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, hidrocóloro de doxorrubicina (p. ej., Adrianiycin[®] de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.) y mitomicina (p. ej., Mutamycin[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Ejemplos de dichos antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forscolina, vapiprost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor de la membrana plaquetaria glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, inhibidores de trombina como por ejemplo Angiomax a (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), bloqueantes cálcicos (como nifedipino), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento fibroblástico (FCF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de la histamina, lovastatina (inhibidor de la reductasa HMG-Co, un fármaco rebajador del colesterol, de nombre comercial Mevacor[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (como aquellos específicos de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la prostaglandina, suramina, bloqueadores de la serotonina, esteroides, inhibidores de la tioproteasa, triazolpirimidina (antagonista del PDGF), óxido nítrico o donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes frente al cáncer, suplementos alimenticios como diversas vitaminas, y una combinación de estos. Ejemplos de agentes antiinflamatorios que incluyen agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos incluyen tacrolimús, dexametasona, clobetasol, combinaciones de estos. 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 agente antialérgico es potasio de permirolast. Otras sustancias o agentes terapéuticos que puede que sean apropiados incluyen interferón alfa, pimecrolimús, mesilato de imatinib, midostaurina, RGD bioactivo y células epiteliales genéticamente modificadas. Las sustancias anteriores también pueden usarse en forma de profármacos o cofármacos de estas. Las sustancias anteriores se encuentran enumeradas a modo de ejemplo y no se pretende que sean limitantes. Son de igual aplicación otros agentes activos que estén actualmente disponibles o que puede que se desarrollen en el futuro.

[0031] La dosis o concentración del agente bioactivo necesario para producir un efecto terapéutico favorable debería ser inferior al nivel en que el agente bioactivo produce efectos tóxicos y superior al nivel en que se obtienen resultados no terapéuticos. La dosis o concentración del agente bioactivo puede depender de factores como las circunstancias concretas del paciente, la naturaleza del traumatismo, la naturaleza del tratamiento deseado, el tiempo que permanece el ingrediente administrado en el sitio vascular y, si se emplean otros agentes activos, la naturaleza y tipo de la sustancia o combinación de sustancias. Las dosis eficaces a nivel terapéutico pueden determinarse empíricamente, por ejemplo mediante la perfusión a vasos de sistemas modelo de animales adecuados y mediante el empleo de métodos inmunohistoquímicos, fluorescentes o de microscopía electrónica para detectar el agente y sus efectos, o mediante la realización de estudios *in vitro* adecuados. Los expertos en la materia entienden los procedimientos estándar de ensayo farmacológico para determinar las dosis.

Ejemplos de dispositivo implantable

[0032] Como se usa en la presente memoria, un dispositivo implantable puede que sea cualquier sustrato médico adecuado que pueda implantarse en un paciente humano o animal. Ejemplos de dichos dispositivos implantables incluyen *stents* autoexpandibles, *stents* de balón expandible, *stents* cubiertos, injertos (p. ej., injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, dispositivos de cierre del foramen oval permeable, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos y cables endocárdicos (p. ej., FINELINE y ENDOTAK, disponibles de Guidant Corporation, Santa Clara, CA). La estructura subyacente del dispositivo puede ser de prácticamente cualquier diseño. El dispositivo puede estar hecho de un material metálico o de una aleación como, a título de ejemplo, aleación de cromo y cobalto (ELGILOY), acero inoxidable (316L), acero inoxidable con

elevado contenido de nitrógeno, como por ejemplo BIODUR 108, aleación de cromo y cobalto L-605, "MP35N", "MP20N", ELASTINITE (Nitinol), tántalo, aleación de níquel y titanio, aleación de platino e iridio, oro, magnesio o combinaciones de estos. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles de Standard Press Steel Co., Jenkintown, PA. "MP35N" consiste en 35 % de cobalto, 35 % de níquel, 20 % de cromo y 10 % de molibdeno. "MP20N" consiste en 50 % de cobalto, 20 % de níquel, 20 % de cromo y 10 % de molibdeno. Los dispositivos elaborados a partir de polímeros bioabsorbibles o bioestables también podrían usarse con las formas de realización de la presente invención. El dispositivo en sí mismo, como por ejemplo un *stent*, también puede estar hecho a partir de los polímeros o mezclas de polímeros descritos en la invención.

Método de uso

[0033] De acuerdo con formas de realización de la invención, puede formarse un recubrimiento o dispositivo de las diversas formas de realización descritas sobre un dispositivo o prótesis implantable, como por ejemplo un *stent*. Para recubrimientos que incluyan uno o varios agentes activos, el agente se mantendrá en el dispositivo médico como por ejemplo un *stent* durante la introducción y expansión del dispositivo, y se liberará a una velocidad deseada y durante un periodo de tiempo predeterminado en el lugar de implantación. De acuerdo con otras formas de realización de la invención, los dispositivos bioabsorbibles o no degradables pueden estar formados de un material que contenga el polímero de Fórmula I. El material puede ser el polímero de Fórmula I o una mezcla de polímero que contenga el polímero de Fórmula I con uno o varios polímeros biocompatibles, opcionalmente con un material biobeneficioso y/o un agente bioactivo, que se encuentran definidos anteriormente.

[0034] Preferiblemente, el dispositivo médico es un *stent*. El *stent* descrito en la presente memoria resulta de utilidad para diversos procedimientos médicos, que incluyen, a modo de ejemplo, el tratamiento de obstrucciones provocadas por tumores en los conductos biliares, esófago, tráquea/bronquios y otros conductos biológicos. Un *stent* que posea el recubrimiento anteriormente descrito resulta de especial utilidad para tratar regiones ocluidas de vasos sanguíneos provocadas por una migración y proliferación anormales o inapropiadas de células de músculo liso, trombosis y reestenosis. Los *stents* puede que se sitúen en una amplia diversidad de vasos sanguíneos, tanto arterias como venas. Ejemplos representativos de lugares incluyen las arterias ilíacas, renales y coronarias.

[0035] Para la implantación de un *stent*, se lleva primero a cabo un angiograma para determinar la colocación apropiada para el tratamiento con *stent*. Un angiograma se realiza normalmente mediante la inyección de un agente de contraste radiopaco a través de un catéter insertado en una arteria o vena mientras se toma una radiografía. A continuación, se avanza un alambre guía por la lesión o el lugar de tratamiento propuesto. Por encima del alambre guía se pasa un catéter de introducción, el cual permite que un *stent* en su forma contraída se inserte en el conducto. El catéter de introducción se inserta o bien de manera percutánea o bien mediante operación quirúrgica en la arteria femoral, arteria braquial, vena femoral o vena braquial, y se avanza al vaso sanguíneo apropiado conduciendo el catéter por el sistema vascular siguiendo indicaciones radioscópicas. A continuación, puede que se expanda un *stent* que presente el recubrimiento anteriormente descrito en la zona de tratamiento deseada. También puede que se utilice un angiograma posterior a la inserción para confirmar la correcta colocación.

EJEMPLOS

[0036] Las formas de realización de la presente invención estarán ilustradas por los siguientes ejemplos teóricos. No debe interpretarse que todos los parámetros y datos limitan indebidamente el alcance de las formas de realización de la invención.

[0037] Aunque se han mostrado y descrito formas de realización concretas de la presente invención, resultará evidente para los expertos en la materia que se pueden hacer cambios y modificaciones sin desviarse de la presente invención en sus aspectos más amplios. Por tanto, las reivindicaciones adjuntas pretenden abarcar dentro de su alcance todos dichos cambios y modificaciones comprendidos en el espíritu y alcance verdaderos de la presente invención.

Ejemplo 1. Síntesis de meso-poli(D, L-lactida)

[0038] A un matraz de 3 cuellos de 500 ml equipado con purga con argón, tubería de vacío, cabeza de destilación corta y agitador mecánico se le añade L-ácido láctico (125 g, y, mol), D-ácido láctico (125 g, y, mol) y óxido de zinc (5 g. Y mol). Se aplica un vacío de 100 mm Hg, y la solución se calienta con agitación a 140 °C durante alrededor de 8 horas para formar un oligómero de ácido láctico al tiempo que se destila el agua formada. La presión se reduce a 2 mm Hg, y la temperatura de la disolución se aumenta hasta alrededor de 210 °C para destilar la lactida formada por despolimerización, que consiste en una mezcla 25/25/50 de L-lactida, D-lactida y

meso-D,L-lactida. Las lactidas formadas se transfieren a otro matraz de 500 ml, y se destilan al vacío a una presión de 1 mm Hg para separar la D,L-lactida *racémica* de la *meso*-D,L-lactida. La *meso*-D,L-lactida también puede separarse de la D,L-lactida *racémica* por recristalización. En general, la D,L-lactida *racémica* cristalizará más rápidamente, dejando la *meso*-D,L-lactida en el licor madre.

5

Ejemplo 2. Síntesis de poli(*meso*-D,L-lactida)

[0039] A un matraz de 3 cuellos de 250 ml, equipado con agitación magnética, vacío y purga con argón se le añade 1,6-hexanediol (14,77 g, 0,125 moles). Por medio de un baño de aceite, el diol se calienta hasta 60 °C, y se agita al vacío durante dos horas para retirar el agua. El matraz se purga con argón y se añade la *meso*-D,L-lactida del Ejemplo 1 (108,0 g, 0,75 moles). Se aplica un vacío con agitación durante otros 30 minutos. Tras la purga con argón, el matraz se calienta hasta 140 °C y se inicia la polimerización mediante adición de 10,8 ml de una disolución al 5 % (p/p) de octanoato de estaño en tolueno seco. Tras agitar durante 24 horas, la disolución de la reacción se enfría y se vierte en 500 ml de metanol frío para precipitar el polímero. El polímero se lava con metanol/éter de petróleo y se seca al vacío.

10

15

Ejemplo 3. Recubrimiento de *stent* con poli(*meso*-D,L-lactida)

[0040] Un artículo médico con dos capas de recubrimiento puede fabricarse para que comprenda everolímús preparando una primera composición y una segunda composición, donde la primera composición puede ser una capa de imprimación que comprenda una matriz de una polilactida, y la segunda composición puede ser una matriz de una polilactida y un agente activo. Una primera composición puede prepararse mezclando la poli(*meso*-D,L-lactida) a un 2 % (p/p) de sólidos en una mezcla 70/30 (p/p) de acetona/ciclohexanona. La primera composición puede pulverizarse en una superficie de un *stent* no recubierto de 12 mm Vision™ (Guidant Corp.) («*stent* de ejemplo») y secarse para formar una imprimación. Una técnica de recubrimiento de ejemplo comprende el recubrimiento por pulverización con una boquilla redonda de 0,014, una presión de alimentación de alrededor de 0,2 atm y una presión de pulverización de alrededor de 1,3 atm, la aplicación de alrededor de 20 µg de recubrimiento seco por pasada hasta alcanzar un peso de recubrimiento seco de alrededor de 80 µg, el secado del recubrimiento a alrededor de 50 °C durante alrededor de 10 segundos entre pasadas y el cocimiento del recubrimiento a alrededor de 80 °C durante alrededor de 1 hora tras la pasada final para formar una capa de imprimación seca con alrededor de 60 µg de sólidos. Puede prepararse una segunda composición mezclando poli(*meso*-D,L-lactida) con everolímús con una razón de peso de 1/2 con 2 % (p/p) de polímeros sólidos en una mezcla 70/30 de acetona/ciclohexanona. Esta disolución se pulveriza en los *stents* imprimados y se seca para formar un recubrimiento de capa de agente. El recubrimiento por pulverización se lleva a cabo con una boquilla de 0,014, una presión de alimentación de alrededor de 0,2 atm y una presión de alimentación de alrededor de 1,3 atm, se aplica alrededor de 20 µg de recubrimiento seco por pasada hasta alcanzar un peso de recubrimiento seco de alrededor de 190 µg, se seca el recubrimiento a alrededor de 50 °C durante alrededor de 10 segundos entre pasadas y se cuece el recubrimiento a alrededor de 50 °C durante alrededor de 1 hora tras la pasada final para formar una capa de agente seca con alrededor de 167 µg de sólidos.

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Recubrimiento para un dispositivo implantable, en el que el recubrimiento comprende una poli(D, L-lactida) (PDLLA) amorfa que presenta un grado de cristalinidad de o por debajo de 10 %, en el que la PDLLA no está hecha a partir de una mezcla 50/50 de L,L-lactida y D,D-lactida, en el que la PDLLA amorfa está preparada por polimerización de *meso*-D,L-lactida y en el que el recubrimiento comprende además un polímero biocompatible seleccionado de entre poli(esteramida), polihidroxicanoatos (PHA), poli(3-hidroxicanoatos), poli(4-hidroxicanoatos), polímeros y copolímeros que comprenden un monómero seleccionado de entre 3-hidroxiopropanoato, 3-hidroxiбутирато, 3-hidroxiуалерато, 3-hidroxiгексаноато, 3-hidroxiгептаноато, 3-hidroxiоктаноато, 4-hidroxiбутирато, 4-hidroxiуалерато, 4-hidroxiгексаноато, 4-hidroxiгептаноато y 4-hidroxiоetanoato, polipoliésteres, poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), poliglicolida, poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(L-lactida-co-glicolida), policaprolactona, poli(lactida-co-caprolactona), poli(glicolida-co-caprolactona), poli(dioxanona), poli(ortoésteres), poli(anhídridos), poli(carbonatos de tirosina) y derivados de estos, poli(éster de tirosina) y derivado de este, poli(carbonatos de imino), poli(ácido glicólico-co- carbonato de trimetileno), polifosfoéster, uretano de polifosfoéster, poli(aminoácidos), policianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), poliuretanos, polifosfacenos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina, polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, como cloruro de polivinilo, éteres de polivinilo, éter de metilo polivinílico, haluros de polivinilideno, poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno), cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo, poliestireno, ésteres de polivinilo, acetato de polivinilo, copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, copolímeros de metacrilato de etilenmetilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, copolímeros de acetato de etilenvinilo, poli(metacrilato de n-butilo), poli(metacrilato de sec-butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de terc-butilo), poli(metacrilato de n-propilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(metacrilato de etilo), poliamidas de poli(metacrilato de metilo), Nylon 66 y policaprolactama, resinas de alquilo, policarbonatos, polioximetilenos, polimididas, poliéteres, poli(glicerilsebacato), poli(fumarato de propileno), resinas epoxi, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, acetato de celulosa, butirato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, celulosa de carboximetilo, poliéteres, poli(éter-ésteres), poli(óxido de etileno-co-ácido láctico) (PEO/PLA), óxidos de polialquileno, poli(óxido de propileno), oxalatos de polialquileno, polifosfacenos, colina de fosforilo, poli(aspirina), polímeros y copolímeros y copolímeros de monómeros que portan hidroxilo, HEMA, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de PEG (PEGA), metacrilato de PEG, 2-metacrililoioxietilfosforilcolina (MPC) y pirrolidona de n-vinilo (VP), monómeros que portan ácido carboxílico, ácido metacrílico (MA), ácido acrílico (AA), alcoximetacrilato, alcxiacrilato y metacrilato de 3-trimetilsililpropilo (TMSPMA), poli(estireno-isopreno-estireno)-PEG (SIS-PEG), poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG(PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), tensioactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-poli(etilenglicol), poli(tetrametilenglicol), poli(pirrolidona de vinilo) que actúa como hidroxi, glicosaminoglicano (GAG), derivados de GAG, siliconas y combinaciones de estos.
2. Recubrimiento según la reivindicación 1, en el que la PDLLA amorfa presenta un grado de cristalinidad de o por debajo de 1 %.
3. Dispositivo implantable que comprende un recubrimiento del modo definido en la reivindicación 1 o 2.
4. Dispositivo implantable según la reivindicación 3 en el que el recubrimiento comprende además un material biobeneficioso.
5. Dispositivo implantable según la reivindicación 4 en el que el material biobeneficioso se selecciona de entre poli(etilenglicol), poli(óxidos de alquileno), colina de fosforilo, 2-metacrililoioxietilfosforilcolina, poli(pirrolidona de vinilo), poli(sulfonato de estireno), conservante de óxido nítrico, péptido anfifílico, polímeros que favorecen la cicatrización, polímeros donantes de NO, ácido hialurónico, fibrina, albúmina, elastina, dextrano, dextrina, polisacáridos, heparina, fullerenos y una combinación de estos.
6. Dispositivo implantable según la reivindicación 3, que comprende además un agente bioactivo.
7. Dispositivo implantable según la reivindicación 6, en el que el agente bioactivo se selecciona de entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimús, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimús), y 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina, ABT-578, pimecrolimús, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, profármacos de estos, cofármacos de estos y una combinación de estos.
8. Dispositivo implantable según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 que es un *stent*.

9. *Stent* absorbible formado de un material que comprende una poli(D,L-lactida) (PDLLA) amorfa que presenta un grado de cristalinidad de o por debajo de 10 % en el que la PDLLA no está hecha a partir de una mezcla 50/50 de L,L-lactida y D,D-lactida.
- 5 10. *Stent* absorbible según la reivindicación 9, en el que la PDLLA amorfa está preparada por polimerización de *meso*-D,L-lactida.
11. *Stent* absorbible según la reivindicación 9 o 10, que comprende además al menos un polímero biocompatible adicional y opcionalmente un material biobeneficioso y/o un agente bioactivo.
- 10 12. Dispositivo implantable del modo definido en la reivindicación 3 para su uso en un método de tratamiento, atenuación, prevención o inhibición de un trastorno seleccionado de entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión crónica total, foramen oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica para injertos venosos y artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral y combinaciones de estos.
- 15 13. *Stent* absorbible del modo definido en la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión crónica total, foramen oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica para injertos venosos y artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral y combinaciones de estos.
- 20 14. Dispositivo implantable que comprende un recubrimiento que comprende:
- 25 (1) una capa de una mezcla de *meso*-DLPLA con DLPLA *racémica*,
 (2) una capa de *meso*-DLPLA como capa externa y una capa de DLPLA *racémica* como capa interna o una capa de DLPLA *racémica* como capa externa y una capa de *meso*-DLPLA como capa interna,
 (3) capas intercaladas de la *meso*-DLPLA y de la DLPLA *racémica*, o
 (4) una combinación de estas.
- 30 15. Dispositivo implantable que comprende un recubrimiento que comprende:
- 35 (1) una capa de una mezcla de *meso*-DLPLA con LPLA,
 (2) una capa de *meso*-DLPLA como capa externa y una capa de LPLA como capa interna o una capa de LPLA como capa externa y una capa de *meso*-DLPLA como capa interna,
 (3) capas intercaladas de la *meso*-DLPLA y de la LPLA, o
 (4) combinaciones de estas.
- 40 16. Dispositivo implantable que comprende un recubrimiento que comprende:
- 45 (1) una capa de una mezcla de LPLA con una composición que incluye *meso*-DLPLA y DLPLA *racémica*,
 (2) una capa que incluye *meso*-DLPLA y DLPLA *racémica* intercalada con una capa que incluye LPLA,
 o
 (3) una combinación de estas.
17. Dispositivo implantable que comprende un recubrimiento que comprende:
- 50 (1) una capa de una mezcla de LPLA con una composición que incluye *meso*-DLPLA y LPLA-co-DLPLA,
 (2) una capa que incluye *meso*-DLPLA y LPLA-co-DLPLA intercalada con una capa que incluye LPLA,
 o
 (3) una combinación de estas.