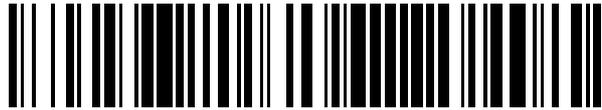


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 567**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2009 E 09729399 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2276517**

54 Título: **Un revestimiento que comprende una red interpenetrante de poli(etilenglicol)-poli(lactida-glicolida-caprolactona)**

30 Prioridad:

**11.04.2008 US 101866**

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

**23.03.2016**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.  
(100.0%)**

**3200 Lakeside Drive  
Santa Clara, CA 95054-2807, US**

72 Inventor/es:

**TROLLSAS, MIKAEL O.;  
LIM, FLORENCIA y  
HOSSAINY, SYED FAIYAZ AHMED**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 564 567 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

Un revestimiento que comprende una red interpenetrante de poli(etilenglicol)-poli(lactida-glicolida-caprolactona)

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

5 **[0001]** La presente invención se refiere a revestimientos para dispositivos de administración de fármacos, tales como *stents* vasculares administradores de fármacos, y métodos para fabricar y utilizar los mismos.

2. Descripción del estado de la técnica

10 **[0002]** La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es un procedimiento para tratar las enfermedades cardíacas. Un ensamblaje de catéter que tiene una parte con un balón se introduce de manera percutánea en el interior del sistema cardiovascular de un paciente a través de la arteria braquial o femoral. Se hace avanzar el ensamblaje de catéter a través de la vasculatura coronaria hasta que se coloca la parte con el balón a lo largo de la lesión oclusiva. Una vez que se encuentra en una posición a lo largo de la lesión, el balón se hincha hasta un tamaño predeterminado para comprimir radialmente contra la placa aterosclerótica de la lesión con el fin de remodelar la pared del lumen. A continuación, el balón se deshincha hasta un perfil más pequeño para permitir que el catéter se retire de la vasculatura del paciente.

15 **[0003]** Un problema asociado con el procedimiento anterior incluye la formación de colgajos intimaes o revestimientos arteriales rasgados que pueden colapsar y ocluir el conducto después de desinflar el balón. Además, se pueden desarrollar trombosis y reestenosis de la arteria en el transcurso de varios meses después del procedimiento, lo cual puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una intervención quirúrgica de *bypass*. Con el fin de reducir la oclusión parcial o total de la arteria por el colapso del revestimiento arterial y con el fin de reducir las posibilidades de desarrollar trombosis y reestenosis, se implanta un *stent* en el lumen para mantener la permeabilidad vascular.

20 **[0004]** Los *stents* se utilizan no solo como una intervención mecánica, sino también como un vehículo para proporcionar terapia biológica. Como intervención mecánica, los *stents* actúan como andamiajes, sirviendo para mantener físicamente abierta y, si se desea, expandir la pared del conducto. Normalmente, los *stents* son capaces de comprimirse, de manera que se puedan insertar a través de pequeños vasos sanguíneos mediante catéteres y, a continuación, expandirse hasta un diámetro mayor una vez se encuentren en la ubicación deseada. Entre los ejemplos en la literatura de patentes que describen *stents* que se han aplicado en procedimientos de ACTP se incluyen los *stents* ilustrados en la patente estadounidense n.º 4.733.665 concedida a Palmaz, la patente estadounidense n.º 4.800.882 concedida a Gianturco y la patente estadounidense n.º 4.886.062 concedida a Wiktor.

25 **[0005]** La terapia biológica se puede conseguir medicando los *stents*. Los *stents* medicados proporcionan la administración local de una sustancia terapéutica en el lugar afectado. Con el fin de proporcionar una concentración efectiva en el lugar tratado, la administración sistemática de dicha medicación produce a menudo efectos secundarios adversos o tóxicos para el paciente. La administración local es un método de tratamiento preferido, ya que se administran niveles totales de medicación menores en comparación con las dosis sistémicas, pero se concentran en un lugar específico. Por lo tanto, la administración local produce menos efectos secundarios y consigue más resultados favorables. Un método propuesto para medicar *stents* implica la utilización de un portador polimérico como revestimiento sobre la superficie de un *stent*. Se aplica en el *stent* una solución que incluye un disolvente, un polímero disuelto en el disolvente, y una sustancia terapéutica dispersa en la mezcla. Se deja que el disolvente se evapore, dejando sobre la superficie del *stent* un revestimiento del polímero y la sustancia terapéutica impregnada en el polímero.

35 **[0006]** La administración local de agentes terapéuticos mediante *stents* ha mostrado algunos resultados favorables en la reducción de la reestenosis. No obstante, las propiedades de los revestimientos de los *stents* se pueden mejorar. Por ejemplo, en un revestimiento de administración de fármacos de ácido poliláctico o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), se ha observado una separación de fases del fármaco y los polímeros, lo cual puede producir un nivel indeseado de control de la liberación del fármaco. Por lo tanto, se necesitan materiales que proporcionen una mejor manera de controlar la liberación de fármacos y mejorar la integridad del revestimiento después del procesamiento a alta temperatura, tal como esterilización EtO y engarce del *stent*.

40 **[0007]** US2006/160985 y US2004/224001 describen composiciones de revestimientos para *stents* que comprenden redes interpenetrantes ("IPN, por sus siglas en inglés") de polímeros tales como PEG y/o copolímeros de poliéster.

45 **[0008]** Los modos de realización de la presente invención descritos a continuación tratan los problemas y las necesidades identificados anteriormente.

50

## SUMARIO

**[0009]** De conformidad con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para fabricar un revestimiento para un dispositivo médico implantable. El método comprende la formación de un revestimiento sobre el dispositivo, comprendiendo el revestimiento una red interpenetrante (IPN) o semi-IPN, en el que la IPN o semi-IPN comprende poli(etilenglicol) (PEG) y un copolímero de poliéster alifático, en el que el copolímero de poliéster alifático comprende poli(lactida-co-glicolida-co-caprolactona) (PLGACL), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), o poli(butileno succinato). El revestimiento se puede formar mediante varios métodos. En algunos modos de realización, la formación de un revestimiento comprende entrecruzar el PEG y/o el copolímero de poliéster alifático. En otros modos de realización, la formación de un revestimiento comprende entrecruzar el PEG y/o el copolímero de poliéster alifático con un agente de entrecruzamiento bifuncional o multifuncional. En algunos modos de realización, el copolímero de poliéster alifático puede comprender una insaturación electrónica, y la formación de un revestimiento comprende entrecruzar el copolímero de poliéster alifático.

**[0010]** En algunos modos de realización, el copolímero de poliéster alifático puede comprender D,L-lactida o L-lactida. En algunos modos de realización, el copolímero de poliéster alifático puede comprender glicolida (GA). En algunos modos de realización, el copolímero de poliéster alifático puede comprender poli(L-lactida-co-glicolida-co-caprolactona) (PLGACL) o poli(D,L-lactida-co-glicolida-co-caprolactona) (PDLA-GA-CL). Cuando la IPN o semi-IPN comprende lactida y glicolida, la lactida y la glicolida pueden tener diferentes proporciones molares, por ejemplo, una proporción molar de lactida con respecto a glicolida que va de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, tal como 75:25.

**[0011]** La IPN o semi-IPN puede comprender varios niveles de PEG. En algunos modos de realización, la IPN o semi-IPN comprende de 1 % a 40 % de PEG en masa de la IPN o la semi-IPN. En algunos modos de realización, la IPN o semi-IPN comprende de 2 % a 25 % de PEG en masa de la IPN o la semi-IPN. En algunos modos de realización adicionales, la IPN o semi-IPN comprende de 2 % a 10 % de PEG en masa de la IPN o la semi-IPN.

**[0012]** El revestimiento puede incluir además un agente bioactivo tal como un fármaco. El agente bioactivo y la IPN o la semi-IPN pueden tener diferente proporción fármaco:polímero (F:P) en peso. Ejemplos de dichas proporciones del agente bioactivo con respecto a la IPN o la semi-IPN pueden ser de 1:1 a 1:5. Ejemplos del agente bioactivo son paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donadores de óxido nítrico, superóxido dismutasas, imitadores de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), biolimus, tacrolimus, dexametasona, acetato de dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (ABT-578), zotarolimus, 42-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (Biolimus A9 (Biosensors International, Singapur)),  $\gamma$ -hirudina, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, o combinaciones de los mismos.

**[0013]** El dispositivo implantable puede ser cualquier dispositivo implantable. Un ejemplo del dispositivo implantable es un *stent* o un *stent* bioabsorbible.

**[0014]** De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo médico implantable que comprende un revestimiento como se define anteriormente. Los modos de realización del revestimiento son como se describe anteriormente.

**[0015]** De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método, y el método comprende implantar un dispositivo implantable. Los modos de realización del dispositivo implantable son como se describe anteriormente.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0016]**

Las Figuras 1A-1F muestran imágenes de un microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de revestimientos formados por una red interpenetrante de poli(etilenglicol)-poli(lactida-co-glicolida). La Figura 2 muestra los perfiles de la tasa de liberación de everolimus de revestimientos formados a partir de varias composiciones de IPN de PEG-PLGA.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0017]** De conformidad con un aspecto de la presente invención, se proporciona un revestimiento sobre un dispositivo implantable. El revestimiento incluye un agente bioactivo y una red interpenetrante (IPN) o una semi-IPN que comprende polietilenglicol (PEG) y al menos un poliéster alifático, donde el copolímero de poliéster alifático comprende poli(lactida-co-glicolida-co-caprolactona) (PLGACL), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), o poli(butileno succinato). La IPN o semi-IPN atrapa el fármaco y minimiza la erosión de la mayor parte de la matriz del polímero y proporciona, por lo tanto, una liberación de orden cero del fármaco mediante erosión controlada.

**[0018]** En algunos modos de realización, la IPN o semi-IPN es poli(lactida-co-glicolida-co-caprolactona) (PLGACL) (PEG/PLGACL-IPN) o una red semiinterpenetrante de PEG y PLGACL (PEG/PLGACL-semi-IPN). Un revestimiento formado por dicha IPN o semi-IPN puede tener propiedades de revestimiento o de liberación de fármacos ajustables. Por ejemplo, variando la proporción de PEG y PLGACL, así como las proporciones de lactida con respecto a glicolida y caprolactona en el sistema polimérico, se puede controlar la tasa y la duración de la liberación de fármacos. Además, se puede adaptar la composición variable del PEG y el PLGA para conferir elasticidad al revestimiento con el fin de conseguir una buena integridad del revestimiento y para controlar la degradación del material del revestimiento. Las unidades de lactida en la IPN o semi-IPN también causan que el revestimiento sea más robusto para el procesamiento a alta temperatura tal como esterilización EtO y engarce del *stent*. (VÉASE EL GRÁFICO SOBRE LA TASA DE LIBERACIÓN PARA TRES MUESTRAS DIFERENTES DE IPN).

**[0019]** En algunos modos de realización, la IPN o semi-IPN se puede construir utilizando PEG-co-poli(butileno succinato) y PLGA o se puede construir utilizando PEG-co-PLGA con PLGA.

**[0020]** La IPN o semi-IPN descrita en el presente documento puede tener diferentes concentraciones de PEG. El PEG es un polímero hidrófilo antiincrustante. Por lo tanto, el PEG en la IPN o semi-IPN confiere un grado de hidrofiliidad y una propiedad de antiincrustamiento que está relacionada de manera directa con el contenido de PEG en la IPN o semi-IPN. Generalmente, una IPN o semi-IPN puede tener un contenido de PEG de 1 % a 40 % en masa, preferiblemente 2 % a 25 % en masa, y más preferiblemente 2 % a 10 % en masa, del peso total de la IPN o semi-IPN.

**[0021]** El polímero de poliéster confiere hidrofobicidad, resistencia mecánica y elasticidad a una IPN o semi-IPN. Los polímeros de poliéster tienen diferente índice de degradación. Generalmente, en comparación con la lactida, la glicolida confiere un índice de degradación relativamente más rápido al poliéster. Una IPN o semi-IPN con un contenido de glicolida mayor se degrada por lo general más rápido, mientras que una IPN o semi-IPN con un contenido de lactida mayor es por lo general más elástica. Por lo tanto, cuando una IPN o semi-IPN incluye tanto glicolida como lactida, la proporción molar de lactida con respecto a glicolida puede ser de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %. La lactida puede ser rac-lactida, una mezcla de D-lactida y L-lactida o L-lactida o D-Lactida.

**[0022]** La IPN o semi-IPN se puede incluir en una capa de revestimiento sobre un dispositivo implantable sola o con un agente bioactivo como una capa de reservorio de fármacos o matriz de administración de fármacos. En algunos modos de realización, un revestimiento que incluye la IPN o semi-IPN descrita en el presente documento puede incluir una capa de imprimación amorfa para mejorar la adhesión del revestimiento a la superficie del dispositivo implantable que tiene el revestimiento. En algunos modos de realización, la capa de imprimación amorfa puede ser bioabsorbible o no absorbible. En algunos modos de realización, la capa de imprimación puede estar formada por poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PDLGA) con una proporción molar de lactida con respecto a glicolida de 75:25.

**[0023]** Como se utiliza en el presente documento, el término IPN se refiere a una red de polímero que comprende dos o varios polímeros que están entrelazados al menos de manera parcial en una escala molecular pero no unidos de manera covalente entre sí y no pueden separarse a menos que se rompan los enlaces químicos. En general, las tres condiciones de idoneidad de una IPN son: (1) los dos polímeros se sintetizan y/o se entrecruzan en presencia del otro, (2) los dos polímeros tienen cinética similar, y (3) los dos polímeros no tienen una separación de fases drástica. El término "semi-IPN" se refiere a una red de polímeros de dos o varios polímeros en la que al menos un polímero está entrecruzado y al menos un polímero no está entrecruzado.

**[0024]** La formación de una IPN o semi-IPN se puede conseguir mediante métodos bien documentados. En general, la formación de una IPN implica el entrecruzamiento de polímeros en el constructo de la IPN mediante el entrecruzamiento de los grupos funcionales en los polímeros con o sin un agente de entrecruzamiento. Por ejemplo, el entrecruzamiento entre las cadenas del polímero puede producirse utilizando un agente de enlace o un agente de entrecruzamiento bifuncional o multifuncional. El agente de entrecruzamiento provocará que los polímeros se entrecrucen, formando de esta manera la IPN o semi-IPN. En algunos modos de realización, el entrecruzamiento se puede producir mediante el curado de un revestimiento a una temperatura elevada que comprenda polímeros curables. Una temperatura elevada, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una temperatura superior a la temperatura ambiente.

**[0025]** Los agentes de enlace útiles para la formación de una IPN o semi-IPN descrita en el presente documento pueden ser cualquier molécula que tenga dos o varios grupos funcionales. Dichos grupos funcionales incluyen, pero sin carácter limitativo, hidroxilo, tiol, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, amino, aldehídos, isocianato, compuestos con dos grupos insaturados tales como diacrilato, dimetacrilato o compuestos con dos grupos vinilo o dos grupos alilo. Ejemplos de agentes de enlace incluyen, pero sin carácter limitativo, glutaraldehído, N,N'-metilbisacrilamida (BisAAM), etc.

Definiciones

**[0026]** Cuando proceda, se aplicarán las definiciones de algunos términos utilizados a lo largo de la descripción de la presente invención como se proporcionan a continuación.

5 **[0027]** Los términos “biológicamente degradable” (o “biodegradable”), “biológicamente erosionable” (o “bioerosionable”), “biológicamente absorbible” (o “bioabsorbible”) y “biológicamente reabsorbible” (o “bioreabsorbible”), en referencia a polímeros y revestimientos, se utilizan indistintamente y se refieren a polímeros y revestimientos que son capaces de degradarse, disolverse y/o erosionarse por completo o sustancialmente por completo con el tiempo cuando se exponen a condiciones fisiológicas y el cuerpo puede reabsorberlos, absorberlos y/o eliminarlos de manera gradual, o que se pueden degradar en fragmentos que  
10 pueden pasar a través de la membrana del riñón de un animal (por ejemplo, un humano), por ejemplo, fragmentos que tienen un peso molecular de aproximadamente 40 000 Daltons (40 kDa) o menos. El proceso de descomposición y absorción final y eliminación del polímero o del revestimiento puede producirse mediante, por ejemplo, hidrólisis, procesos metabólicos, oxidación, procesos enzimáticos, erosión de volumen o de superficie, y similares. En cambio, un polímero o un revestimiento “bioestable” se refiere a un polímero o revestimiento que no  
15 es biodegradable.

**[0028]** Cuando se hace referencia a revestimientos de *stents* o polímeros que forman dichos revestimientos de *stents* “biológicamente degradables”, “biológicamente erosionables”, “biológicamente absorbibles” y “biológicamente reabsorbibles”, se entiende que después de que el proceso de degradación, erosión, absorción y/o reabsorción se haya completado o se haya completado de manera sustancial, no quedará ningún  
20 revestimiento o quedará sustancialmente poco revestimiento sobre el *stent*. Cuando se utilizan los términos “degradable,” “biodegradable,” o “biológicamente degradable” en la presente solicitud, estos pretenden incluir en líneas generales polímeros o revestimientos biológicamente degradables, biológicamente erosionables, biológicamente absorbibles, y biológicamente reabsorbibles.

**[0029]** Las “condiciones fisiológicas” se refieren a las condiciones a las que se expone un implante en el interior del cuerpo de un animal (por ejemplo, un humano). Las condiciones fisiológicas incluyen, pero sin carácter limitativo, la temperatura corporal “normal” de esa especie de animal (aproximadamente 37 °C para un humano) y un medio acuoso de fuerza iónica fisiológica, pH y enzimas. En algunos casos, la temperatura corporal de un animal concreto puede estar por encima o por debajo de la que se consideraría la temperatura corporal “normal” de esa especie de animal. Por ejemplo, la temperatura corporal de un humano puede estar por encima o por  
30 debajo de aproximadamente 37 °C en algunos casos. El alcance de la presente invención abarca dichos casos en los que las condiciones fisiológicas (por ejemplo, la temperatura corporal) de un animal no se consideran “normales”. En el contexto de un dispositivo implantable en contacto con la sangre, un fármaco o agente “preparador” se refiere a un fármaco o agente que tiene la propiedad de favorecer o mejorar la reendotelización del lumen arterial para favorecer la reparación del tejido vascular.

**[0030]** Los términos “polímero” y “polimérico” se refieren a compuestos que son el producto de una reacción de polimerización. Estos términos incluyen homopolímeros (es decir, polímeros obtenidos polimerizando un tipo de monómero mediante polímeros de cadena o de condensación), copolímeros (es decir, polímeros obtenidos polimerizando dos o varios tipos diferentes de monómeros mediante polímeros de cadena o de condensación), polímeros de condensación (polímeros obtenidos a partir de polimerización por condensación), terpolímeros, etc.,  
40 incluyendo polímeros aleatorios (mediante polímeros de cadena o de condensación), alternados (mediante polímeros de cadena o de condensación), de bloque (mediante polímeros de cadena o de condensación), de injerto, dendríticos, entrecruzados y cualquier otra variación de los mismos.

**[0031]** Como se utiliza en el presente documento, el término “implantable” se refiere a la característica de ser implantable en un mamífero (por ejemplo, un ser humano o paciente) que cumple los requisitos mecánicos, físicos, químicos, biológicos y farmacológicos de un dispositivo proporcionados por las leyes y las regulaciones de una agencia gubernamental (por ejemplo, la Agencia de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (U.S. FDA, por sus siglas en inglés)) de manera que el dispositivo sea seguro y efectivo para utilizarse como se indica en el dispositivo. Como se utiliza en el presente documento, un “dispositivo implantable” puede ser cualquier sustrato adecuado que se puede implantar en un animal humano o no humano. Ejemplos de dispositivos  
50 implantables incluyen, pero sin carácter limitativo, *stents* auto expandibles, *stents* expandibles con balón, *stents* coronarios, *stents* periféricos, *stents* cubiertos, catéteres, otros dispositivos tubulares expandibles para diferentes lúmenes u orificios del cuerpo, injertos, injertos vasculares, injertos arteriovenosos, injertos de *bypass*, marcapasos y desfibriladores, cables y electrodos para los anteriores, válvulas cardíacas artificiales, clips anastomóticos, dispositivos de cierre arterial, dispositivos de cierre de foramen oval permeable, *shunts* de líquido cefalorraquídeo, y partículas (por ejemplo, partículas liberadoras de fármacos, micropartículas y nanopartículas). Los *stents* pueden destinarse a cualquier vaso del cuerpo, incluyendo la vasculatura neurológica, carótida, de injertos venosos, coronaria, aórtica, renal, ilíaca, femoral y poplítea, y los conductos uretrales. Un dispositivo implantable se puede diseñar para la administración localizada de un agente terapéutico. Un dispositivo implantable medicado se puede construir en parte, por ejemplo, revistiendo el dispositivo con un material de  
55

revestimiento que contenga un agente terapéutico. El cuerpo del dispositivo puede contener también un agente terapéutico.

**[0032]** Un dispositivo implantable se puede fabricar con un revestimiento que contenga de manera parcial o total un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable, o una combinación de los mismos. Un dispositivo implantable en sí también se puede fabricar de manera parcial o total a partir de un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable, o una combinación de los mismos.

**[0033]** Como se utiliza en el presente documento, un material que se describe como una capa o una película (por ejemplo, un revestimiento) “colocada sobre” un sustrato indicado (por ejemplo, un dispositivo implantable) se refiere a, por ejemplo, un revestimiento del material depositado de manera directa o indirecta sobre al menos una parte de la superficie del sustrato. Depositar de manera directa significa que el revestimiento se aplica directamente a la superficie expuesta del sustrato. Depositar de manera indirecta significa que el revestimiento se aplica a una capa intermedia que se ha depositado de manera directa o indirecta sobre el sustrato. En algunos modos de realización, el término una “capa” o una “película” excluye una película o una capa formada sobre un dispositivo no implantable.

**[0034]** En el contexto de un *stent*, “administración” se refiere a la introducción y al transporte del *stent* a través de un lumen corporal hasta una región, tal como una lesión, en un vaso sanguíneo que requiere tratamiento. “Despliegue” corresponde a la expansión del *stent* en el interior del lumen en la región tratada. La administración y el despliegue de un *stent* se consiguen posicionando el *stent* alrededor de un extremo de un catéter, insertando el extremo del catéter a través de la piel dentro de un lumen corporal, haciendo avanzar el catéter en el lumen corporal hasta un lugar de tratamiento deseado, expandiendo el *stent* en lugar de tratamiento y retirando el catéter del lumen.

**[0035]** En general, se puede determinar la hidrofobicidad de un polímero utilizando el parámetro de solubilidad de Hildebrand  $\delta$ . El término “parámetro de solubilidad de Hildebrand” se refiere a un parámetro que mide la cohesión de una sustancia. El parámetro  $\delta$  se determina de la siguiente manera:

$$\delta = (\Delta E/V)^{1/2}$$

donde  $\delta$  es el parámetro de solubilidad,  $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ ;  
 $\Delta E$  es la energía de vaporización,  $\text{cal}/\text{mol}$ ; y  
 $V$  es el volumen molar,  $\text{cm}^3/\text{mol}$ .

**[0036]** Sea cual sea el polímero de la mezcla de polímeros que tenga un valor de  $\delta$  inferior en comparación con el valor de  $\delta$  del otro polímero de la mezcla, éste se designa como un polímero hidrofóbico, y el polímero con el valor de  $\delta$  superior se designa como hidrofílico. Si se utilizan más de dos polímeros en la mezcla, entonces cada uno puede clasificarse por orden de su valor de  $\delta$ . Para la práctica de la presente invención, el valor de  $\delta$  de un polímero concreto es intrascendente para la clasificación de un polímero como hidrofóbico o hidrofílico, siempre y cuando la diferencia en los valores de  $\delta$  de los dos polímeros sea suficiente para permitir que el polímero hidrofílico migre o brote a la superficie. En un modo de realización de ejemplo, el valor de  $\delta$  que define el límite entre los componentes hidrofóbicos e hidrofílicos de la mezcla de polímeros puede ser de aproximadamente  $11 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ .

#### Agentes biológicamente activos

**[0037]** En algunos modos de realización, el dispositivo implantable descrito en el presente documento puede incluir de manera opcional al menos un agente biológicamente activo (“bioactivo”). El al menos un agente bioactivo puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico para un paciente.

**[0038]** Ejemplos de agentes bioactivos adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, compuestos sintéticos inorgánicos y orgánicos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácido nucleico del ADN y ARN que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. Las secuencias del ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que se unen al 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 de disolución de coágulos tales como estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno, antígenos para la inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos tales como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para utilizarse en la terapia génica. Los agente bioactivos se podrían diseñar, por ejemplo, para inhibir la actividad de las células de los músculos lisos vasculares. Podrían destinarse a inhibir la migración y/o la proliferación anormal o inapropiada de las células de los músculos lisos para inhibir la reestenosis.

**[0039]** En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, el dispositivo implantable puede incluir al menos un agente

biológicamente activo seleccionado de entre sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antimetabólicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes.

**[0040]** Un agente antiproliferativo puede ser un agente proteico natural tal como una citotoxina o una molécula sintética. Ejemplos de sustancias antiproliferativas incluyen, pero sin carácter limitativo, actinomicina D o derivados y análogos de la misma (fabricados por Sigma-Aldrich, o COSMEGEN disponibles en Merck) (sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I<sub>1</sub>, actinomicina X<sub>1</sub> y actinomicina C<sub>1</sub>); todos los taxoides tales como taxoles, docetaxel y paclitaxel y derivados de los mismos; todos los fármacos olimus tales como antibióticos macrólidos, rapamicina, everolimus, inhibidores de mTOR mediado por FKBP-12, biolimus, perfenidona y combinaciones de los mismos. Se incluyen como ejemplos los siguientes derivados de rapamicina: 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (nombre comercial everolimus de Novartis), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus, fabricado por los laboratorios Abbott) y combinaciones de los mismos. Un fármaco antiinflamatorio puede ser un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o una combinación de los mismos. Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios incluyen, pero sin carácter limitativo, alclufenaco, alclometasona dipropionato, algestona acetónido, alfa amilasa, amcinafal, amcinafida, amfenaco sódico, clorhidrato de amiprilosa, anakinra, anriolac, anitrazafeno, apazona, balsalazida disódico, bendazaco, benoxaprofeno, bencidamina clorhidrato, bromelinas, broperamol, budesonida, carprofeno, cicloprofeno, cintazone, cliprofeno, clobetasol, propionato de clobetasol, clobetasona butirato, clopirac, propionato de cloticasona, acetato de cormetasona, cortodoxona, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, acetato de dexametasona, dexametasona dipropionato, diclofenac potásico, diclofenac sódico, diflorasona diacetato, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, dimetilsulfóxido, drocinonida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, epirizol, etodolaco, etofenamato, felbinaco, fenamola, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fendosal, fempipalona, fentiazaco, flazalona, fluazacort, ácido flufenámico, flumizola, acetato de flunisolida, flunixin, flunixin meglumina, fluocortina butilo, fluorometolona acetato, flucuzona, flurbiprofeno, fluretófeno, fluticasona propionato, furaprofeno, furobufeno, halcinónida, propionato de halobetasol, acetato de halopredona, ibufenaco, ibuprofeno, ibuprofeno aluminio, ibuprofeno piconol, ilonidap, indometacina, indometacina sódica, indoprofeno, indoxol, intrazol, acetato de isoflupredona, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, clorhidrato de lofemizol, lomoxicam, loteprednol etabonato, meclofenamato sódico, ácido meclofenámico, dibutirato de meclorisona, ácido mefenámico, mesalamina, meseclazona, suleptanato de metilprednisolona, momiflumato, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, naproxol, nimazona, olsalazina sódica, orgoteína, orpanoxina, oxaprozina, oxifenbutazona, clorhidrato de paranilina, pentosano polisulfato sódico, glicerato de fenbutazona sódica, pirfenidona, piroxicam, piroxicam cinamato, piroxicam olamina, piroprofeno, prednazato, prifelona, ácido prodólico, procuazona, proxazol, citrato de proxazol, rimexolona, romazarit, salcolex, salnacedina, salsalato, cloruro de sanguinario, seclazona, sermetacina, sudoxicam, sulindaco, suprofen, talmetacina, talniflumato, talosalato, tebufelona, tenidap, tenidap sódico, tenoxicam, tesicam, tesimida, tetridamina, tiopinaco, tixocortol pivalato, tolmetina, tolmetina sódica, triclónida, triflumidato, zidometacina, zomepiraco sódico, aspirina (ácido acetilsalicílico), ácido salicílico, corticosteroides, glucocorticoides, tacrolimus, pimecorlimus, y combinaciones de los mismos.

**[0041]** De manera alternativa, el agente antiinflamatorio puede ser un inhibidor biológico de moléculas de señalización proinflamatorias. Los agentes biológicos antiinflamatorios incluyen anticuerpos contra dichas moléculas de señalización inflamatorias biológicas.

**[0042]** Además, los agentes bioactivos pueden ser distintos de agentes antiproliferativos o antiinflamatorios. Los agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico. En algunos modos de realización, dichos agentes se pueden utilizar en combinación con agentes antiproliferativos o antiinflamatorios. Estos agentes bioactivos también pueden tener propiedades antiproliferativas y/o antiinflamatorias o pueden tener otras propiedades tales como propiedades antineoplásicas, antimetabólicas, citostáticas, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y/o antioxidantes.

**[0043]** Ejemplos de antineoplásicos y/o antimetabólicos incluyen, pero sin carácter limitativo, paclitaxel (por ejemplo, TAXOL® disponible en Bristol-Myers Squibb), docetaxel (por ejemplo, Taxotere® de Aventis), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, doxorubicina clorhidrato (por ejemplo, Adriamycin® de Pfizer), y mitomicina (por ejemplo, Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb).

**[0044]** Ejemplos de agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombina que pueden tener también propiedades citostáticas o antiproliferativas incluyen, pero sin carácter limitativo, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante, inhibidores de trombina tales como ANGIOMAX (de Biogen), bloqueadores de los canales de calcio, (por ejemplo, nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), aceite de pescado (por ejemplo, ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un

fármaco reductor del colesterol que inhibe la HMG-CoA reductasa, marca comercial Mevacor® de Merck), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, aquellos específicos para los 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, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticancerígenos, suplementos dietéticos tales como diferentes vitaminas, y una combinación de los mismos.

**[0045]** Ejemplos de sustancias citostáticas incluyen, pero sin carácter limitativo, angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como captopril (por ejemplo, Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb), cilazapril y lisinopril (por ejemplo, Prinivil® y Prinzide® de Merck).

**[0046]** Ejemplos de agentes antialérgicos incluyen, pero sin carácter limitativo, potasio de permirrolast. Ejemplos de sustancias antioxidantes incluyen, pero sin carácter limitativo, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil(4-amino-TEMPO). Otros agentes bioactivos incluyen antiinfecciosos tales como agentes antivirales; analgésicos y combinaciones de analgésicos; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos, agentes antiasmáticos; anticonvulsivantes; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; preparaciones contra la migraña; antináuseas; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de la xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales de calcio y beta-bloqueadores tales como pindolol y antiaritmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores que incluyen vasodilatadores coronarios generales; vasodilatadores periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, que incluyen descongestionantes; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; lipoproteínas derivadas de forma natural o modificadas genéticamente; y agentes reductores reestenoiicos.

**[0047]** Otros agentes biológicamente activos que se pueden utilizar incluyen interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, tacrolimus y dexametasona.

**[0048]** Un fármaco o agente "proreparador", en el contexto de un dispositivo implantable en contacto con la sangre, se refiere a un fármaco o agente que tienen la propiedad de favorecer o mejorar la reendotelización del lumen arterial para favorecer la reparación del tejido vascular. La(s) parte(s) de un dispositivo implantable (por ejemplo, un *stent*) que contiene(n) un fármaco o agente proreparador puede(n) atraer, unir y finalmente ser encapsuladas por células endoteliales (por ejemplo, células progenitoras endoteliales). La atracción, la unión y la encapsulación de las células reducirá o evitará la formación de émbolos o trombos debido a la pérdida de las propiedades mecánicas que podría producirse si el *stent* se encapsuló de manera insuficiente. La reendotelización mejorada puede favorecer la endotelización a una velocidad mayor que la pérdida de propiedades mecánicas del *stent*.

**[0049]** El fármaco o agente proreparador se puede dispersar en el cuerpo del andamiaje o sustrato de polímero bioabsorbible. El fármaco o agente proreparador también se puede dispersar dentro de un revestimiento de polímero bioabsorbible sobre una superficie de un dispositivo implantable (por ejemplo, un *stent*).

**[0050]** Las "células progenitoras endoteliales" se refieren a células primitivas formadas en la médula ósea que pueden introducirse en el torrente sanguíneo y dirigirse a zonas de lesión de los vasos sanguíneos para ayudar a reparar el daño. Las células progenitoras endoteliales circulan por la sangre periférica humana de adultos y se movilizan desde la médula ósea por citocinas, factores de crecimiento y condiciones isquémicas. El daño vascular se repara mediante mecanismos de angiogénesis y vasculogénesis. Las células progenitoras endoteliales circulantes contribuyen a la reparación de los vasos sanguíneos dañados principalmente mediante un mecanismo de vasculogénesis.

**[0051]** En algunos aspectos, el fármaco o agente proreparador puede ser un agente de unión de células endoteliales (EDC, por sus siglas en inglés). En algunos modos de realización, el agente de unión-EDC puede ser una proteína, un péptido o un anticuerpo, que puede ser, por ejemplo, un colágeno de tipo 1, un fragmento de péptido 23 conocido como fragmento Fv monocatenario (scFv A5), una proteína de membrana de unión endotelial vascular (VE, por sus siglas en inglés)-cadherina, y combinaciones de los mismos. Se ha observado que el colágeno de tipo 1, cuando se une a la osteopontina, favorece la adhesión de las células endoteliales y modula su viabilidad mediante la regulación a la baja de las vías apoptóticas. S.M. Martin, *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 70A:10-19 (2004). Las células endoteliales se pueden dirigir de manera selectiva (para la administración dirigida de inmunoliposomas) utilizando scFv A5. T. Volkel, *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1663:158-166 (2004). Se ha observado que la proteína de membrana de unión endotelial vascular (VE, por sus siglas en inglés)-cadherina se une a las células endoteliales y regula a la baja la apoptosis de las células endoteliales. R. Spagnuolo, *et al.*, *Blood*, 103:3005-3012 (2004).

**[0052]** En un aspecto concreto, el agente de unión-EDC puede ser el fragmento activo de osteoporina, (Asp-Val-Asp-Val-Pro-Asp-Gly-Asp-Ser-Leu-Ala-Tyr-Gly). Otros agentes de unión-EDC incluyen, pero sin carácter

limitativo, anticuerpos EPC (célula epitelial), secuencias de péptidos RGD, miméticos de RGD y combinaciones de los mismos.

**[0053]** En aspectos adicionales, el fármaco o agente proreparador puede ser una sustancia o agente que atraiga y una las células progenitoras endoteliales. Las sustancias o agentes representativos que atraen y unen las células progenitoras endoteliales incluyen anticuerpos tales como CD-34, CD-133 y receptor vegf tipo 2. Un agente que atrae y une células progenitoras endoteliales puede incluir un polímero que tenga grupos donantes de óxido nítrico.

**[0054]** Los anteriores agentes biológicamente activos se enumeran a modo de ejemplo y no pretenden ser limitativos. Se pueden aplicar igualmente otros agentes biológicamente activos que estén actualmente disponibles o que se puedan desarrollar en el futuro.

**[0055]** En un modo de realización más específico, opcionalmente en combinación con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, el dispositivo implantable de la invención comprende al menos un agente biológicamente activo seleccionado de entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, donadores 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*-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-*O*-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-*O*-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-*O*-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos que capturan células progenitoras, fármacos proreparadores y una combinación de los mismos. En un modo de realización particular, el agente bioactivo es everolimus. En otro modo de realización específico, el agente bioactivo es clobetasol.

**[0056]** Una clase alternativa de fármacos serían p-para- $\alpha$ -agonistas para el transporte de lípidos aumentado, los ejemplos incluyen fenofibrato.

**[0057]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, el al menos un agente biológicamente activo no puede ser específicamente uno o varios de cualquiera de los fármacos o agente bioactivos descritos en el presente documento.

#### Construcción del revestimiento

**[0058]** De conformidad con algunos aspectos de la invención, opcionalmente en combinación con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, un revestimiento colocado sobre un dispositivo implantable (por ejemplo, un *stent*) puede incluir un polímero semicristalino descrito en el presente documento en una capa de conformidad con cualquier diseño de un revestimiento. El revestimiento puede ser una estructura multicapa que incluya al menos una capa de reservorio, que es la capa (2) descrita a continuación, y puede incluir cualquiera de las siguientes capas (1), (3), (4) y (5) o una combinación de las mismas:

(1) una capa de imprimación; (opcional)

(2) una capa de reservorio (también denominada "capa matriz" o "matriz de fármacos"), que puede ser una capa de fármaco-polímero que incluya al menos un polímero (capa de fármaco-polímero) o, de manera alternativa, una capa de polímeros sin fármacos:

(3) una capa de control de liberación (también denominada "capa limitante") (opcional);

(4) una capa de revestimiento superior; y/o (opcional);

(5) una capa de revestimiento de acabado. (opcional).

**[0059]** En algunos aspectos, un revestimiento de la invención puede incluir dos o más capas de reservorio descritas anteriormente, cada una de las cuales puede incluir un agente bioactivo descrito en el presente documento.

**[0060]** Cada capa de un revestimiento de *stent* puede colocarse sobre el dispositivo implantable (por ejemplo, un *stent*) disolviendo el polímero semicristalino, opcionalmente con uno o varios polímeros, en un disolvente, o una mezcla de disolventes, y colocando la solución de revestimiento resultante sobre el *stent* pulverizándolo o sumergiéndolo en la solución. Después de colocar la solución sobre el *stent*, el revestimiento se seca dejando que se evapore el disolvente. El proceso de secado se puede acelerar si el secado se lleva a cabo a una temperatura elevada. El revestimiento completo del *stent* se puede templar de manera opcional a una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 150 °C, por ejemplo, 80 °C, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 60 minutos, si se desea, para permitir la cristalización del revestimiento del polímero, y/o para mejorar la estabilidad termodinámica del revestimiento.

**[0061]** Con el fin de incorporar un agente bioactivo (por ejemplo, un fármaco) en una capa de reservorio, el fármaco se puede combinar con la solución de polímero que se coloca sobre el dispositivo implantable como se describe anteriormente. De manera alternativa, si se estima conveniente, se puede realizar un reservorio sin polímeros. Para fabricar un reservorio sin polímeros, el fármaco se puede disolver en un disolvente o mezcla de

disolventes adecuados, y la solución con fármaco resultante se puede colocar sobre el dispositivo implantable (por ejemplo, *stent*) pulverizando el *stent* o sumergiéndolo en la solución que contiene fármacos.

5 **[0062]** En vez de introducir un fármaco mediante una solución, el fármaco se puede introducir como un sistema coloide, tal como una suspensión en una fase de disolvente apropiada. Para realizar la suspensión, el fármaco se puede dispersar en la fase de disolvente utilizando técnicas convencionales utilizadas en química coloidal. Dependiendo de varios factores, por ejemplo, la naturaleza del fármaco, los expertos en la materia pueden seleccionar el disolvente para formar la fase de disolvente de la suspensión, así como la cantidad del fármaco a dispersar en la fase de disolvente. Opcionalmente, se puede añadir un tensioactivo para estabilizar la suspensión. La suspensión se puede mezclar con una solución de polímero y la mezcla se puede colocar sobre el *stent* como se describe anteriormente. De manera alternativa, la suspensión de fármacos se puede colocar sobre el *stent* sin mezclarse con la solución de polímero.

10 **[0063]** La capa de fármaco-polímero se puede aplicar de manera directa o indirecta sobre al menos una parte de la superficie del *stent* para servir como reservorio para al menos un agente bioactivo (por ejemplo, fármaco) que se incorpora en la capa de reservorio. La capa de imprimación opcional se puede aplicar entre el *stent* y el reservorio para mejorar la adhesión de la capa de fármaco-polímero al *stent*. La capa de revestimiento superior opcional se puede aplicar sobre al menos una parte de la capa de reservorio y sirve como membrana limitante que ayuda a controlar la tasa de liberación del fármaco. En un modo de realización, la capa de revestimiento superior puede esencialmente no contener agentes bioactivos o fármacos. Si se utiliza la capa de revestimiento superior, se puede aplicar la capa de revestimiento de acabado opcional sobre al menos una parte de la capa de revestimiento superior para controlar de manera adicional la tasa de liberación de fármacos y para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin la capa de revestimiento superior, se puede depositar la capa de revestimiento de acabado directamente sobre la capa de reservorio.

15 **[0064]** La esterilización de un dispositivo médico recubierto implica generalmente un proceso para la inactivación de micropatógenos. Dichos procesos se conocen bien en la técnica. Algunos ejemplos son haz de electrones, esterilización ETO e irradiación. La mayoría de estos procesos, si no todos, pueden implicar una temperatura elevada. Por ejemplo, la esterilización ETO de un *stent* recubierto implica generalmente el calentamiento por encima de 50 °C a niveles de humedad que llegan hasta el 100 % durante periodos de unas pocas horas hasta 24 horas. Un ciclo ETO normal aplicaría la temperatura en la cámara cerrada para alcanzar temperaturas tan altas como por encima de los 50 °C en las primeras 3-4 horas después y fluctuar entre 40 °C a 50 °C durante 17-18 horas mientras que la humedad alcanzaría el máximo al 100 % y se mantendría por encima del 80 % durante el tiempo de fluctuación del ciclo.

20 **[0065]** El proceso de liberación de un fármaco a partir de un revestimiento que tiene tanto la capa de revestimiento superior como la capa de revestimiento de acabado incluye al menos tres etapas. En primer lugar, el polímero de la capa de revestimiento superior absorbe el fármaco en la interfaz de la capa de fármaco-polímero/capa de revestimiento superior. A continuación, el fármaco se esparce a través de la capa de revestimiento superior utilizando el volumen vacío entre las macromoléculas del polímero de la capa de revestimiento superior a modo de vías para la migración. A continuación, el fármaco llega a la interfaz de la capa de revestimiento superior/capa de acabado. Finalmente, el fármaco se esparce a través de la capa de revestimiento de acabado de manera similar, llega a la superficie exterior de la capa de revestimiento de acabado y se desorbe de la superficie exterior. En este punto, el fármaco se libera en el vaso sanguíneo o en el tejido circundante. Por consiguiente, una combinación de la capa de revestimiento superior y la capa de revestimiento de acabado, si se utilizan, puede servir como una barrera limitante. El fármaco se puede liberar debido a la degradación, la disolución y/o la erosión de la(s) capa(s) que forma(n) el revestimiento, o mediante la migración del fármaco a través de la(s) capa(s) polimérica(s) semicristalina(s) a un vaso sanguíneo o tejido.

25 **[0066]** Cualquiera de las capas o todas las capas del revestimiento del *stent* se pueden hacer de un polímero semicristalino descrito en el presente documento, que tiene de manera opcional las propiedades de ser un polímero biológicamente degradable/erosionable/absorbible/reabsorbible, no degradable/bioestable, o una combinación de los mismos. En otro modo de realización, la capa más exterior del revestimiento se puede limitar a un polímero semicristalino como se define anteriormente.

30 **[0067]** Con el fin de ilustrar con más detalle, en un revestimiento de *stent* que tiene las cuatro capas descritas anteriormente (es decir, la imprimación, la capa de reservorio, la capa de revestimiento superior y la capa de revestimiento de acabado), la capa más exterior es la capa de revestimiento de acabado, que puede estar hecha de un polímero semicristalino descrito en el presente documento y que tiene opcionalmente las propiedades de ser biodegradable, o bioestable, o de mezclarse con un polímero amorfo. Teniendo las capas restantes (es decir, la imprimación, la capa de reservorio y la capa de revestimiento superior) de manera opcional las propiedades de ser biodegradables, o bioestables, o de mezclarse con un polímero amorfo. El polímero o los polímeros de una capa concreta pueden ser los mismos o diferentes a los de cualquiera de las otras capas, siempre y cuando la capa de la parte exterior de otra bioabsorbible sea preferiblemente también bioabsorbible y se degrade de manera similar o más rápida con respecto a la capa interior. Como otro ejemplo, el revestimiento puede incluir una única capa de matriz que comprenda un polímero descrito en el presente documento y un fármaco.

- 5 **[0068]** Si no se utiliza una capa de revestimiento de acabado, la capa de revestimiento superior puede ser la capa más exterior y debe estar hecha de un polímero semicristalino descrito en el presente documento y que tenga de manera opcional las propiedades de ser biodegradable, o bioestable, o de mezclarse con un polímero amorfo. En este caso, las capas restantes (es decir, la imprimación y la capa de reservorio) también pueden de manera opcional fabricarse con un polímero semicristalino descrito en el presente documento y que tengan de manera opcional las propiedades de ser biodegradables, o bioestables, o de mezclarse con un polímero amorfo. El polímero o los polímeros de una capa concreta pueden ser los mismos o diferentes a los de cualquiera de las otras capas, siempre y cuando la parte exterior de otra bioabsorbible sea preferiblemente también bioabsorbible y se degrade de manera similar o más rápida con respecto a la capa interior.
- 10 **[0069]** Si no se utiliza ni una capa de revestimiento de acabado ni una capa de revestimiento superior, el revestimiento del *stent* podría tener solo dos capas, la imprimación y el reservorio. En tal caso, el reservorio es la capa más exterior del revestimiento del *stent* y debe estar hecha de un polímero semicristalino descrito en el presente documento y que tenga de manera opcional las propiedades de ser biodegradable, o bioestable, o de mezclarse con un polímero amorfo. La imprimación también se puede fabricar de manera opcional con un
- 15 polímero semicristalino descrito en el presente documento y de manera opcional uno o varios polímeros biodegradables, polímeros bioestables, o una combinación de los mismos. Las dos capas pueden estar hechas de los mismos o diferentes polímeros, siempre y cuando la capa de la parte exterior de otra bioabsorbible sea preferiblemente también bioabsorbible y se degrade de manera similar o más rápida con respecto a la capa interior.
- 20 **[0070]** Cualquier capa de un revestimiento puede contener cualquier cantidad de un polímero semicristalino descrito en el presente documento y que tenga de manera opcional las propiedades de ser biodegradable, o bioestable, o de mezclarse con un polímero amorfo. Ejemplos no limitantes de polímeros bioabsorbibles y polímeros biocompatibles incluyen poli(N-vinilpirrolidona); polidioxanona; poliortoésteres; polianhídridos; poli(ácido glicólico); poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno); polifosfoésteres; polifosfoéster uretanos; poli(aminoácidos); poli(trimetilencarbonato); poli(iminocarbonatos); co-poli(éter-ésteres); polialquileno oxalatos; polifosfacenos; biomoléculas, por ejemplo, fibrina, fibrinógeno, celulosa, celofán, almidón, colágeno, ácido hialurónico, y derivados de los mismos (por ejemplo, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, y carboximetilcelulosa), poliuretano; poliésteres, policarbonatos, poliuretanos, poli(L-ácido láctico-co-caprolactona) (PLLA-CL), poli(D-ácido láctico-co-caprolactona) (PDLA-CL), poli(DL-ácido láctico-co-caprolactona) (PDLLA-CL), poli(D-ácido láctico-ácido glicólico) (PDLA-GA), poli(L-ácido láctico-ácido glicólico) (PLLA-GA), poli(DL-ácido láctico-ácido glicólico) (PDLLA-GA), poli(D-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) (PDLA-GA-CL), poli(L-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) (PLLA-GA-CL), poli(DL-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) (PDLLA-GA-CL), poli(glicolida-co-caprolactona) (PGA-CL), o cualquier copolímero de los mismos.
- 30 **[0071]** Cualquier capa de un revestimiento de *stent* puede contener también cualquier cantidad de un polímero no degradable, o una mezcla de más de uno de dichos polímeros siempre y cuando no se mezcle con un polímero bioabsorbible o ninguna capa debajo de la capa no degradable comprenda un polímero bioabsorbible. Ejemplos no limitantes de polímeros no degradables incluyen metilmetacrilato, etilmetacrilato, butilmetacrilato, 2-etilhexilmetacrilato, laurilmetacrilato, hidroxietilmetacrilato, polietilenglicol (PEG) acrilato, PEG metacrilato, 2-metacrilatoiloxietilfosforicolina (MPC, por sus siglas en inglés) y n-vinilpirrolidona, ácido metacrílico, ácido acrílico, hidroxipropilmetacrilato, hidroxipropilmetacrilamida, 3-trimetilsilil propil metacrilato, y copolímeros de los mismos.
- 40

#### Método de fabricación de un dispositivo implantable

- 45 **[0072]** Otros aspectos de la invención, opcionalmente en combinación con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, explican un método de fabricación de un dispositivo implantable. En una exposición, el método comprende la formación del dispositivo implantable con un material que contiene un polímero o copolímero biodegradable o bioestable.

- 50 **[0073]** Según el método, una parte del dispositivo implantable o el dispositivo entero en sí se puede formar con el material que contiene un polímero o copolímero biodegradable o bioestable. El método puede depositar un revestimiento con un intervalo de grosor sobre un dispositivo implantable. En ciertos modos de realización, el método deposita sobre al menos una parte del dispositivo implantable un revestimiento que tiene un grosor de  $\leq$  aproximadamente 30 micras, o  $\leq$  aproximadamente 20 micras, o  $\leq$  aproximadamente 10 micras, o  $\leq$  aproximadamente 5 micras.

- 55 **[0074]** En determinados aspectos, el método se utiliza para fabricar un dispositivo implantable seleccionado de entre *stents*, injertos, *stents* cubiertos, catéteres, cables y electrodos, clips, *shunts*, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. En un modo de realización específico, el método se utiliza para fabricar un *stent*.

**[0075]** Para formar un dispositivo implantable formado a partir de un polímero, un polímero o copolímero que incluya opcionalmente al menos un agente bioactivo descrito en el presente documento se puede formar en un constructo de polímero, tal como un tubo o una lámina que se pueda enrollar o unir para formar un constructo tal como un tubo. Se puede fabricar entonces un dispositivo implantable a partir del constructo. Por ejemplo, se

puede fabricar un *stent* a partir de un tubo mecanizando por láser un patrón en el tubo. En otro modo de realización, se puede formar un constructo de polímero a partir del material polimérico de la invención utilizando un aparato de moldeo por inyección.

5 **[0076]** Ejemplos no limitantes de polímeros, que pueden ser o no ser los polímeros semicristalinos definidos anteriormente, que se pueden utilizar para fabricar un dispositivo implantable incluyen poli(N-acetilglucosamina) (quitina), quitosano, poli(hidroxivalerato), poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poliortoéster, polianhídrido, poli(L-ácido láctico-co-caprolactona) (PLLA-CL), poli(D-ácido láctico-co-caprolactona) (PDLA-CL), poli(DL-ácido láctico-co-caprolactona) (PDLLA-CL), poli(D-ácido láctico-ácido glicólico) (PDLA-GA), poli(L-ácido láctico-ácido glicólico) (PLLA-GA), poli(DL-ácido láctico-ácido glicólico) (PDLLA-GA), poli(D-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) (PDLA-GA-CL), poli(L-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) (PLLA-GA-CL), poli(DL-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) (PDLLA-GA-CL), poli(glicolida-co-caprolactona) (PGA-CL), poli(tioésteres), poli(carbonato de trimetileno), polietilnamida, polietileno acrilato, poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), co-poli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (por ejemplo, fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina, polímeros acrílicos y copolímeros distintos de poliácrilatos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo (por ejemplo, cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (por ejemplo, polivinil metil éter), haluros de polivinilideno (por ejemplo, cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, polivinil cetonas, polivinil aromáticos (por ejemplo, poliestireno), polivinil ésteres (por ejemplo, acetato de polivinilo), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, poliamidas (por ejemplo, Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimididas, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, celulosa y derivados de los mismos (por ejemplo, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, y carboximetilcelulosa), y copolímeros de los mismos.

25 **[0077]** Ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser adecuados para fabricar un dispositivo implantable incluyen copolímero de etileno vinil alcohol (conocido comúnmente por el nombre genérico EVOH o por el nombre comercial EVAL), poli(butil metacrilato), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) (por ejemplo, SOLEF 21508, disponible en Solvay Solexis PVDF de Thorofare, Nueva Jersey), fluoruro de polivinilideno (también conocido como KYNAR, disponible en ATOFINA Chemicals de Filadelfia, Pensilvania), poli(tetrafluoroetileno-co-hexafluoropropileno-co-fluoruro de vinilideno), copolímeros de etilenvinil acetato, y polietilenglicol.

#### Método de tratamiento o prevención de trastornos

35 **[0078]** Se puede utilizar un dispositivo implantable de conformidad con la presente invención para tratar, prevenir o diagnosticar diferentes condiciones o trastornos. Ejemplos de dichas condiciones o trastornos incluyen, pero sin carácter limitativo, aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, foramen oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de la vena e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosa, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral. Una parte del dispositivo implantable o el dispositivo entero en sí se puede formar con el material, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el material puede ser un revestimiento colocado sobre al menos una parte del dispositivo.

40 **[0079]** El método trata, previene o diagnostica una condición o trastorno seleccionado de entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, foramen oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de la vena e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosa, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral. En una exposición particular, la condición o trastorno es aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

50 **[0080]** El dispositivo implantable puede formarse con un material o incluir un revestimiento que contiene al menos un agente biológicamente activo seleccionado de entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, donadores 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-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos que capturan células progenitoras, fármacos proreparadores, fenofibrato y una combinación de los mismos.

55 **[0081]** El dispositivo implantable utilizado en el método se puede seleccionar de entre *stents*, injertos, *stents* cubiertos, catéteres, cables y electrodos, clips, *shunts*, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. En un modo de realización específico, el dispositivo implantable es un *stent*.

Ejemplo 1

**[0082]** Se formaron revestimientos que comprendían una IPN de PEG-PLGA con un peso molecular medio en peso (Mw, por sus siglas en inglés) de aproximadamente 34 KDa sobre *stents* Vision (3 mm x 12 mm, disponibles en Abbott Vascular, Santa Clara, California) con formulaciones descritas a continuación. Los revestimientos mostraron una integridad de revestimiento aceptable después del haz de electrones (las imágenes del microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) no se muestran) y una liberación controlada razonable del everolimus (Tabla 1).

**[0083]** Formulación de la muestra:

fármaco:polímero (F:P) = 1:3;  
 disolvente: 100 % acetona;  
 dosis: 100 µg/cm<sup>2</sup> dosis;  
 esterilización: haz de electrones

Tabla 1. Contenido total y resultados de la tasa de liberación

| Muestra               | Lote # | Contenido de fármaco total (%), n=3 | tasa de liberación (TL) día 1 (5), n=3 | TL día 3 (%), n=3 |
|-----------------------|--------|-------------------------------------|--|-------------------|
| PEG-IPN con F:P = 1:3 | 081107 | 73,8 ± 5,3                          | 68,1 ± 4,7                             | 81,1 ± 1,3        |

Ejemplo 2

**[0084]** Los revestimientos que comprenden diferentes composiciones de PEG en la IPN de PEG-PLGA con un peso molecular medio en peso (Mw) de aproximadamente 34 KDa se formaron sobre *stents* Vision (3 mm x 12 mm, disponibles en Abbott Vascular, Santa Clara, California) con formulaciones descritas a continuación. Los revestimientos mostraron una integridad de revestimiento aceptable después del haz de electrones (Figuras 1A-1F) y una tasa de liberación que depende de la composición del PEG de la IPN (Figura 2).

**[0085]** Formulación de la muestra:

fármaco:polímero (F:P) = 1:2;  
 disolvente: 100 % acetona;  
 dosis: 100 µg/cm<sup>2</sup> dosis;  
 esterilización: haz de electrones  
 Figuras 2A-B: Integridad del revestimiento de la PEG-IPN#1  
 2C-D: Integridad del revestimiento de la PEG-IPN#2  
 2E-F: Integridad del revestimiento de la PEG-IPN#3

**[0086]** Aunque se han mostrado y descrito modos de realización concretos de la presente invención, resultará evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar cambios y modificaciones sin desviarse de la presente invención en sus aspectos más amplios.

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un método para la fabricación de un revestimiento para un dispositivo médico implantable, que comprende la formación de un revestimiento sobre el dispositivo, comprendiendo el revestimiento una red interpenetrante (IPN) o semi-IPN, en el que la IPN o la semi-IPN comprende poli(etilenglicol) (PEG) y un copolímero de poliéster alifático, en el que el copolímero de poliéster alifático comprende poli(lactida-co-glicolida-co-caprolactona) (PLGACL), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), o poli(butileno succinato).
- 2.** Método de la reivindicación 1, en el que la formación del revestimiento comprende entrecruzar el PEG y/o el copolímero de poliéster alifático.
- 10 **3.** Método de la reivindicación 1, en el que la formación del revestimiento comprende entrecruzar el PEG y/o el copolímero de poliéster alifático con un agente de entrecruzamiento bifuncional o multifuncional.
- 4.** Método de la reivindicación 1, en el que el copolímero de poliéster alifático comprende una insaturación electrónica, y en el que la formación del revestimiento comprende entrecruzar el copolímero de poliéster alifático.
- 5.** Método de la reivindicación 1, en el que el copolímero de poliéster alifático comprende D,L-lactida o L-lactida.
- 15 **6.** Método de la reivindicación 1, en el que la IPN o la semi-IPN comprende de 1 % a 40 % de PEG en masa de la IPN o la semi-IPN.
- 7.** Método de la reivindicación 1, en el que la IPN o la semi-IPN comprende de 2 % a 25 % de PEG en masa de la IPN o la semi-IPN.
- 8.** Método de la reivindicación 1, en el que la IPN o la semi-IPN comprende de 2 % a 10 % de PEG en masa de la IPN o la semi-IPN.
- 20 **9.** Método de la reivindicación 1, en el que el copolímero de poliéster alifático comprende lactida y glicolida en una proporción molar de lactida con respecto a glicolida que va de 50:50 a 90:10.
- 10.** Método de la reivindicación 1, en el que el copolímero de poliéster alifático comprende lactida y glicolida en una proporción molar de lactida con respecto a glicolida de 75:25.
- 11.** Método de la reivindicación 1, en el que el revestimiento comprende además un agente bioactivo.
- 25 **12.** Método de la reivindicación 1, en el que el revestimiento comprende además un agente bioactivo, y en el que el agente bioactivo y la IPN o la semi-IPN están en una proporción en peso del agente bioactivo con respecto a la IPN o la semi-IPN de 1:1 a 1:5.
- 30 **13.** Método de la reivindicación 1, en el que el revestimiento comprende además un agente bioactivo seleccionado del grupo consistente en paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donadores de óxido nítrico, superóxido dismutasas, imitadores de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), biolimus, tacrolimus, dexametasona, acetato de dexametasona, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 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), zotarolimus, 42-O-(2-etoxiletil)rapamicina (Biolimus A9),  $\gamma$ -hiridun, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, y combinaciones de los mismos.
- 35 **14.** Método de la reivindicación 1, en el que el dispositivo implantable es un *stent*.
- 40 **15.** Dispositivo médico implantable que comprende un revestimiento sobre el dispositivo, comprendiendo el revestimiento una red interpenetrante (IPN) o semi-IPN, en el que la IPN o la semi-IPN comprende poli(etilenglicol) (PEG) y un copolímero de poliéster alifático, en el que el copolímero de poliéster alifático comprende poli(lactida-co-glicolida-co-caprolactona) (PLGACL), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), o poli(butileno succinato).







Figura 1E

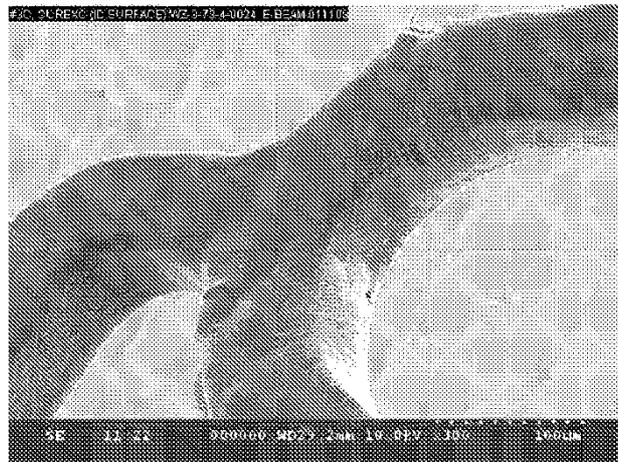


Figura 1F

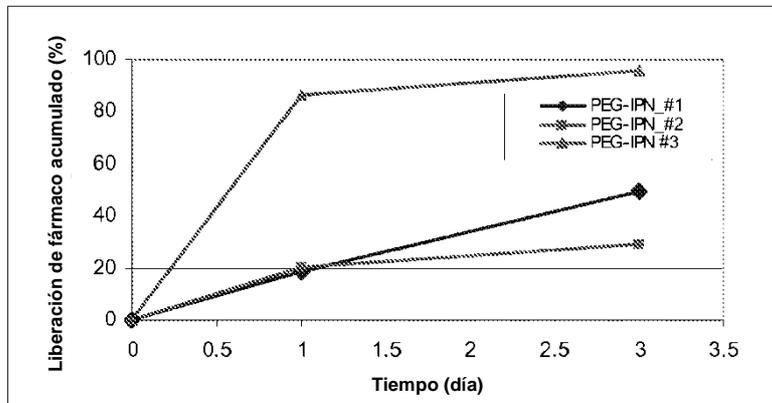


Figura 2