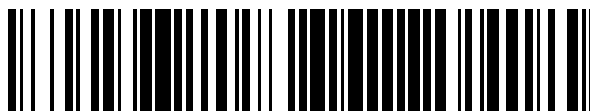


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 907**

51 Int. Cl.:

A61L 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2010 E 10718390 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2429602**

54 Título: **Revestimiento que comprende un terpolímero que comprende caprolactona y glicolida**

30 Prioridad:

14.05.2009 US 466317

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

18.04.2016

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**LIM, FLORENCIA;
NGO, MICHAEL;
HOSSAINY, SYED, FAIYAZ AHMED y
TROLLSAS, MIKAEL**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 566 907 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

Revestimiento que comprende un terpolímero que comprende caprolactona y glicolida

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a un terpolímero para revestir un dispositivo implantable.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La intervención coronaria percutánea (ICP) 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
10 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 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.

[0003] Los problemas asociados con el procedimiento anterior incluyen la formación de colgajos intimaes o revestimientos arteriales rasgados que pueden colapsar y ocluir el conducto sanguíneo 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 o reestenosis, se implanta un *stent* en la
15 20 arteria para mantenerla abierta.

[0004] Los *stents* liberadores de fármacos han reducido la incidencia de reestenosis intrastent (RIS) después de las ICP (véase, por ejemplo, Serruys, P.W., *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* 39:393-399 (2002)), lo cual ha atormentado a la cardiología intervencionista durante más de una década. No obstante, todavía existen unas cuantas dificultades en la técnica de los *stents* liberadores de fármacos. Por ejemplo, la integridad comprometida de un revestimiento cuando se utiliza un polímero bioabsorbible amorfo para el revestimiento de un *stent*, lo que puede derivarse de las condiciones de esterilización con óxido de etileno (ETO) o de las condiciones de engarce de un *stent* sobre el balón de suministro. Las condiciones tales como la temperatura elevada, la humedad relativa alta y la elevada concentración de ETO en el proceso de esterilización con ETO pueden provocar la plastificación y la adhesión del revestimiento al balón mediante el flujo y la deformación del polímero. De manera similar, un polímero bioabsorbible completamente amorfo puede fluir cuando se engarza a temperaturas elevadas sobre el balón de suministro.
25 30

[0005] El documento US 2009/0110713 describe materiales poliméricos biodegradables derivados de al menos dos monómeros relativamente polares, tales como lactida y glicolida, y al menos un monómero relativamente no polar, tal como caprolactona, que proporcionan una liberación controlada de fármacos hidrofóbicos a partir de dispositivos implantables (por ejemplo, *stents*).
35

[0006] El documento US 2009/0104241 describe un dispositivo implantable, que comprende un revestimiento que comprende un terpolímero aleatorio amorfo, comprendiendo el terpolímero unidades derivadas de una lactida, una glicolida y un monómero de baja temperatura de transición vítrea (Tg), que puede ser caprolactona.

[0007] Aunque los revestimientos descritos en US 2009/0110713 y US 2009/0104241 anteriormente pueden comprender una capa de imprimación opcional, no se especifica que esta capa sea amorfa.
40

[0008] WO 2009/036083 describe una composición de polímero que se puede utilizar como revestimiento de *stent*, que comprende un polietilenglicol y un poliéster alifático biodegradable, que puede ser un copolímero hecho de lactida, glicolida y caprolactona. Este documento no describe una capa de imprimación que comprende un polímero amorfo biodegradable.

[0009] Los modos de realización de la presente invención abordan las necesidades y los problemas identificados anteriormente.
45

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0010] La presente invención proporciona un dispositivo implantable. El dispositivo implantable comprende un revestimiento que comprende una capa de reservorio y una capa de imprimación como se define en la reivindicación 1. La capa de reservorio comprende un terpolímero. La capa de imprimación comprende un polímero amorfo biodegradable.
50

[0011] En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el terpolímero tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) inferior a 37 °C.

[0012] El revestimiento mantiene su integridad después

5 **[0013]** El revestimiento tiene un grosor de aproximadamente 5 micras o menos y una velocidad de degradación o absorción tal que, en un periodo de 6 meses después del despliegue del dispositivo implantable, el revestimiento tiene una pérdida de masa de aproximadamente 80 % o más.

10 **[0014]** En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el revestimiento puede comprender además un agente bioactivo y proporciona una liberación controlada del agente bioactivo cuando el dispositivo implantable está desplegado. 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, derivados de dexametasona, glucocorticoides, 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), temsirolimus, deforolimus, γ -hiridun, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos.

20 **[0015]** En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el revestimiento tiene una velocidad de degradación o absorción tal que, en un periodo de aproximadamente 100 días después del despliegue del dispositivo implantable, el revestimiento tiene una pérdida de masa de aproximadamente 80 % o más. En algunos modos de realización, el revestimiento tiene una pérdida de masa de aproximadamente 100 % en un periodo de 100 días o 180 días después del despliegue del dispositivo implantable.

25 **[0016]** En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el dispositivo implantable es un *stent* o un *stent* bioabsorbible.

30 **[0017]** Como se especifica en la reivindicación 13, la presente invención también proporciona un método de fabricación de un dispositivo implantable. El método comprende en general la formación de un revestimiento de los diferentes modos de realización descritos anteriormente o a continuación.

35 **[0018]** La presente invención también proporciona un dispositivo implantable como se define en la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento, la prevención o la mejora de una condición médica vascular. Ejemplos de la condición médica vascular son reestenosis, aterosclerosis, trombosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción de los conductos biliares, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral o combinaciones de estas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0019]

40 Figura 1. Datos de degradación *in vivo* del terpolímero PLLA-GA-CL (60/15/25).
 Figura 2. Liberación de fármaco del terpolímero PDLA-GA-CL (60/15/25) con diferentes relaciones F:P después de esterilización por haz de electrones en frío. Los *stents* se elaboraron a partir de acetona/NMK (90/10).
 La Figura 3 muestra imágenes SEM (microscopio electrónico de barrido) de un revestimiento formado por un terpolímero PDLA-GA-CL (dosis 100 $\mu\text{g}/\text{CM}^2$, F:P=1:3)
 La Figura 4 muestra imágenes SEM de un revestimiento formado por un terpolímero PLLA-GA-CL- 60/15/25
 45 después de esterilización por haz de electrones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

50 **[0020]** La presente invención proporciona un dispositivo implantable. El dispositivo implantable comprende un revestimiento que comprende una capa que comprende un terpolímero. El terpolímero comprende caprolactona, glicolida y un tercer monómero, teniendo el terpolímero una composición molar en la que la caprolactona supone aproximadamente 20 % o superior, y la glicolida supone aproximadamente 10 % o superior. En algunos modos de realización, el tercer monómero es una lactida, por ejemplo, D,L-lactida, L-lactida o D,L-lactida *racémica*.

[0021] En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el terpolímero tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) inferior a 37 °C.

[0022] En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el revestimiento mantiene su integridad después de la esterilización con óxido de etileno (ETO) o tratamiento por haz de electrones.

5 **[0023]** El revestimiento tiene un grosor de aproximadamente 5 micras o menos y una velocidad de degradación o absorción tal que, en un periodo de 6 meses después del despliegue del dispositivo implantable, el revestimiento tiene una pérdida de masa de aproximadamente 80 % o más.

[0024] El revestimiento comprende además una capa de imprimación que comprende un polímero amorfo biodegradable.

10 **[0025]** Un revestimiento que incluye estas capas ha mejorado la integridad del revestimiento a la vez que mantiene la integridad mecánica después de la esterilización EtO. Además, el polímero amorfo puede tener una velocidad de degradación o absorción más rápida o más lenta que la capa de reservorio y, por lo tanto, la duración del tiempo de bioabsorción de un revestimiento que comprende la capa que comprende el terpolímero que comprende caprolactona y glicolida y una capa de imprimación que comprende una capa amorfa se puede adaptar por la diferencia de velocidad de absorción de la capa de imprimación amorfa y la capa semicristalina.

15 **[0026]** Generalmente, un revestimiento descrito en el presente documento se puede degradar o absorber a una velocidad tal que el revestimiento tendrá una pérdida de masa de aproximadamente 80 % o más en un periodo de 6 meses después del despliegue (por ejemplo, implantado en un vaso sanguíneo de un paciente). En algunos modos de realización, la pérdida de masa del revestimiento en el mismo periodo puede ser de aproximadamente 90 % o más, 95 % o más o aproximadamente 99 % o más. En algunos modos de realización, el revestimiento puede degradarse de manera sustancial o completa en aproximadamente 24 meses, en aproximadamente 18 meses, en aproximadamente 12 meses, en aproximadamente 9 meses, en aproximadamente 6 meses, en aproximadamente 4 meses, en aproximadamente 3 meses, en aproximadamente 2 meses o en aproximadamente 1 mes después de la implantación de un dispositivo médico que comprenda el revestimiento. En algunos modos de realización, el revestimiento puede degradarse o absorberse de manera sustancial o completa en aproximadamente 100 días después del despliegue.

25 **[0027]** En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el revestimiento puede comprender además un agente bioactivo y proporciona una liberación controlada del agente bioactivo cuando el dispositivo implantable está desplegado. 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, derivados de dexametasona, glucocorticoides, 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), temsirolimus, deforolimus, γ -hiridun, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos del agente bioactivo incluyen ARNip (siRNA, por sus siglas en inglés) y/u otros oligonucleótidos que inhiben la migración de células endoteliales. Algunos ejemplos adicionales del agente bioactivo pueden ser también el ácido lisofosfatídico (LPA, por sus siglas en inglés) o esfingosina-1-fosfato (SIP, por sus siglas en inglés). El LPA es un fosfolípido "bioactivo" capaz de generar actividades similares al factor de crecimiento en una amplia variedad de tipos de células normales y malignas. El LPA desempeña un papel importante en los procesos fisiológicos normales tales como la curación de heridas y en el tono vascular, la integridad vascular o la reproducción.

30 **[0028]** En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el revestimiento tiene una velocidad de degradación o absorción tal que, en un periodo de aproximadamente 100 días después del despliegue del dispositivo implantable, el revestimiento tiene una pérdida de masa de aproximadamente 80 % o más. En algunos modos de realización, el revestimiento tiene una pérdida de masa de aproximadamente 100 % en un periodo de 100 días o 180 días después del despliegue del dispositivo implantable.

45 **[0029]** En algunos modos de realización, opcionalmente con una o cualquier combinación de características de los diferentes modos de realización anteriores o siguientes, el dispositivo implantable es un *stent* o un *stent* bioabsorbible.

[0030] La presente invención también proporciona un método de fabricación de un dispositivo implantable. El método comprende en general la formación de un revestimiento de los diferentes modos de realización descritos anteriormente o a continuación.

55 **[0031]** El polímero de poliéster amorfo se puede seleccionar para que sea parcial o completamente miscible con la capa de reservorio de manera que la capa de reservorio y la capa de imprimación puedan tener buena compatibilidad. En algunos modos de realización, se selecciona una miscibilidad de al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 70 %, 90 % o 95 % del polímero de imprimación en el polímero de reservorio.

[0032] En algunos modos de realización, el polímero amorfo para la formación de la capa de imprimación se puede seleccionar para que tenga una temperatura de transición vítrea (T_g) inferior a la T_g del polímero de reservorio.

5 **[0033]** Como se utiliza en el presente documento, el término “capa que comprende un terpolímero que comprende caprolactona y glicolida” se utiliza indistintamente con el término “capa de terpolímero” y el término “capa de imprimación que comprende un polímero amorfo” se utiliza indistintamente con el término “capa de imprimación amorfa” o “capa amorfa”. En algunos modos de realización, el término “capa de terpolímero” se denomina a veces a “capa de reservorio” y el término “capa de imprimación amorfa” se denomina a veces “capa de imprimación”.

10 **[0034]** En algunos modos de realización, el término “dominio” se puede denominar “fase”. Por lo tanto, el término “dominio cristalino” se puede denominar “fase cristalina”. De manera similar, el término “dominio amorfo” se puede denominar “fase amorfa”.

15 **[0035]** Como se utiliza en el presente documento, el término “terpolímero” se utiliza indistintamente con el término “terpolímero que comprende caprolactona y glicolida”. En algunos modos de realización, el terpolímero que comprende caprolactona y glicolida puede ser un copolímero formado por dos o más monómeros. En algunos modos de realización, el terpolímero que comprende caprolactona y glicolida puede ser un homopolímero formado por un monómero.

[0036] En algunos modos de realización, el revestimiento puede incluir uno o varios polímeros biocompatibles, que se describen a continuación.

20 **[0037]** El dispositivo implantable descrito en el presente documento se puede formar en un dispositivo implantable tal como un *stent*, que se puede utilizar en un paciente para tratar, prevenir, mitigar o reducir una condición médica vascular, o para proporcionar un efecto prorregenerador. En algunos modos de realización, la condición médica vascular o la condición vascular es una enfermedad de las arterias coronarias (CAD, por sus siglas en inglés) y/o una enfermedad vascular periférica (PVD, por sus siglas en inglés). Algunos ejemplos de dichas enfermedades médicas vasculares son reestenosis y/o aterosclerosis. Otros ejemplos de estas condiciones incluyen trombosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción de los conductos biliares, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral y combinaciones de estas.

Definiciones

30 **[0038]** 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.

35 **[0039]** 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 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 ser causado, por ejemplo, por 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 es biodegradable.

45 **[0040]** 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 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.

50 **[0041]** 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

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 “prorreparador” 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.

[0042] Como se utiliza en el presente documento, un “cofármaco” es un fármaco que se administra de manera simultánea o secuencial con otro fármaco para lograr un efecto farmacológico concreto. El efecto puede ser general o específico. El cofármaco puede ejercer un efecto diferente al del otro fármaco o puede promover, mejorar o potenciar el efecto del otro fármaco.

[0043] Como se utiliza en el presente documento, el término “profármaco” se refiere a un agente que se vuelve menos activo por una parte química o biológica, que metaboliza o se somete a hidrólisis *in vivo* para formar un fármaco o un ingrediente activo del mismo. El término “profármaco” se puede utilizar indistintamente con términos tales como “proagente”, “fármacos latenciados”, “derivados biorreversibles” y “congéneres”. N.J. Harper, *Drug latention, Prog Drug Res.*, 4: 221-294 (1962); E.B. Roche, *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Washington, DC: American Pharmaceutical Association (1977); A.A. Sinkula y S.H. Yalkowsky, *Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: prodrugs*, *J. Pharm. Sci.*, 64: 181-210 (1975). La utilización del término “profármaco” normalmente implica un enlace covalente entre un fármaco y una parte química, aunque algunos autores también lo utilizan para caracterizar algunas formas de sales de la molécula de fármaco activo. Aunque no hay una definición universal estricta de un profármaco en sí y la definición puede variar de un autor a otro, los profármacos se pueden definir en general como derivados químicos farmacológicamente menos activos que se pueden convertir *in vivo*, de manera enzimática o no enzimática, en las moléculas de fármaco activas, o más activas, que ejercen un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Sinkula y Yalkowsky, arriba; V.J. Stella *et al.*, *Prodrugs: Do they have advantages in clinical practice?*, *Drugs*, 29: 455-473 (1985).

[0044] 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), copolímeros (es decir, polímeros obtenidos polimerizando dos o varios tipos diferentes de monómeros), terpolímeros, etc., incluyendo polímeros aleatorios, alternados, de bloque, de injerto, dendríticos, entrecruzados y cualquier otra variación de los mismos.

[0045] 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 por 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 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, iliaca, 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 revestimiento que contenga un agente terapéutico. El cuerpo del dispositivo puede contener también un agente terapéutico.

[0046] 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.

[0047] 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.

[0048] 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 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 una zona de tratamiento deseada, expandiendo el *stent* en la zona de tratamiento y retirando el catéter del lumen.

Composición del terpolímero

[0049] El terpolímero descrito en el presente documento puede tener diferentes contenidos de caprolactona (A), glicolida (B), y un tercer monómero (C). El terpolímero se puede expresar en esta fórmula general $A_xB_yC_z$, en la que x, y, y z son relaciones de A, B y C, respectivamente. En el terpolímero, los monómeros A, B y C pueden tener cualquier secuencia de disposición, por ejemplo, ABC, BAC, CBA, ACB, ABAC, ABBC, BABC, BAAC, BACC, CBCA, CBBA, CBAA, ABACA, ABACB, ABACC, BABCA, BABCB, BABCC, etc. Como se indica en algunos modos de realización, una secuencia de monómeros o unidades puede tener más de una unidad de un monómero, que se describe con más detalle a continuación.

[0050] Los terpolímeros con diferentes contenidos de estos tres monómeros tienen diferentes propiedades con respecto a, por ejemplo, la velocidad de degradación, las propiedades mecánicas, la permeabilidad al fármaco, la permeabilidad al agua y la tasa de liberación de fármaco, dependiendo de una composición particular de los monómeros en el terpolímero.

[0051] El terpolímero tiene una composición que tiene caprolactona en una proporción molar de aproximadamente 20 % o superior y una glicolida en una proporción molar de aproximadamente 10 % o superior. Por lo tanto, el terpolímero puede tener el tercer monómero en una proporción molar de aproximadamente 70 % o inferior. En algunos modos de realización, este terpolímero puede tener un tercer monómero tal como una lactida, por ejemplo, D-lactida, L-lactida, D,L-lactida, D,L-lactida *racémica*.

[0052] En algunos modos de realización, el terpolímero puede tener una T_g inferior a aproximadamente 37 °C.

[0053] Las relaciones de las unidades de la caprolactona, la glicolida y el tercer monómero pueden variar, formando un terpolímero con propiedades diferentes, por ejemplo, velocidades de degradación diferentes, tasas de liberación diferentes de un fármaco a partir de un revestimiento formado por el terpolímero, diferente permeabilidad del fármaco, diferente flexibilidad o diferentes propiedades mecánicas. Por ejemplo, la glicolida proporciona una degradación acelerada o mejorada del terpolímero, el monómero de lactida, si está presente como el tercer monómero, proporciona resistencia mecánica al terpolímero, y el monómero de caprolactona puede disminuir la T_g del terpolímero y mejorar la permeabilidad al fármaco, la permeabilidad al agua y mejorar la velocidad de degradación del polímero, impartiendo una mayor flexibilidad y elongación y mejorando las propiedades mecánicas de un revestimiento formado por el terpolímero.

[0054] En algunos modos de realización, la proporción de los diferentes monómeros puede variar a lo largo de la cadena del terpolímero. En tal terpolímero, un punto de la cadena de polímero puede ser pesado con un monómero mientras que otro punto de la cadena puede ser ligero con el mismo monómero, por ejemplo. Si se utiliza un iniciador monofuncional, y si los monómeros seleccionados tienen relaciones de reactividad muy diferentes, entonces se genera un gradiente de composición a medida que se consumen los monómeros durante la polimerización. En otra metodología, tal terpolímero se puede preparar mediante la llamada polimerización por gradiente en la que durante la polimerización un primer o segundo monómero se añade progresivamente al reactor que contiene todo, o una parte del primer monómero. (Matyjaszewski K. y Davis T.P. eds. *Handbook of Radical Polymerization*, John Wiley & Sons, 2002, p. 789). Un tercer método consiste en introducir bloques de diferentes proporciones de los monómeros en la cadena del terpolímero.

[0055] En algunos modos de realización, el terpolímero descrito en el presente documento se puede utilizar para construir uno o varios bloques en combinación con otros bloques tales como poli(etilenglicol) (PEG) u otros bloques de polímeros biodegradables o biodurables descritos a continuación.

[0056] La aleatoriedad del terpolímero descrito en el presente documento se puede medir mediante el índice de aleatoriedad. En general, un copolímero perfectamente alternado tendría un grado de aleatoriedad de 1. En cambio, en algunos modos de realización, el terpolímero puede incluir todas las unidades repetidas de los monómeros en tres bloques, el bloque de caprolactona, el bloque de glicolida y el bloque del tercer monómero con T_g baja. Dicho terpolímero tendría un grado de aleatoriedad de 0.

[0057] Estos se conocen como copolímeros de bloque. En otros modos de realización, el terpolímero puede tener un grado de aleatoriedad que va desde por encima de 0 hasta por debajo de 1, por ejemplo, aproximadamente 0,01; aproximadamente 0,02; aproximadamente 0,05; aproximadamente 0,1; aproximadamente 0,2; aproximadamente 0,25; aproximadamente 0,3; aproximadamente 0,35; aproximadamente 0,4; aproximadamente 0,45; aproximadamente 0,5; aproximadamente 0,55; aproximadamente 0,6;

aproximadamente 0,65; aproximadamente 0,7; aproximadamente 0,75; aproximadamente 0,8; aproximadamente 0,85; aproximadamente 0,9; aproximadamente 0,95; o aproximadamente 0,99. En general, para que se desarrolle un dominio cristalino, normalmente se necesita una pentada (es decir, las mismas 5 unidades o monómeros repetidos en secuencia). Por lo tanto, en algunos modos de realización, un factor para controlar la aleatoriedad del terpolímero es mantener las unidades o los monómeros repetidos en secuencia en el terpolímero por debajo de 5, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4.

[0058] La aleatoriedad en un polímero se puede determinar fácilmente mediante técnicas establecidas en la técnica. Una de tales técnicas es el análisis RMN (NMR, por sus siglas en inglés) ((véase, por ejemplo, J. Kasperczyk, *Polymer*, 37(2):201-203 (1996); Mangkorn Srisa-ard, *et al.*, *Polym Int.*, 50:891-896 (2001)).

[0059] La aleatoriedad de un terpolímero amorfo se puede controlar o variar fácilmente utilizando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la aleatoriedad en un reactor discontinuo se controla mediante la temperatura de polimerización y el tipo de disolvente donde las relaciones de reactividad del monómero cambiarán. Para los reactores continuos, también dependerá de las relaciones de alimentación del monómero y de la temperatura. En segundo lugar, también existe un efecto de presión en las relaciones de reactividad. La reactividad relativa de los monómeros también es importante, por lo que se puede controlar seleccionando monómeros con una reactividad similar o diferente.

Polímeros amorfos

[0060] La capa de imprimación amorfa está formada por un polímero amorfo biodegradable, en la que el polímero amorfo se selecciona del grupo consistente en:

poli(D,L-lactida) (PDLLA) amorfa;
 poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLLA-DLLA) amorfa con contenido de D,L-lactida de aproximadamente 30 % molar o superior;
 poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PDLLA-GA) amorfa con contenido de glicolida de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % molar;
 poli(L-lactida-co-glicolida) (PLLA-GA) amorfa con contenido de L-lactida de aproximadamente 70 % molar o inferior;
 poli(glicolida-co-caprolactona) (PGA-CL) amorfa con contenido de glicolida de aproximadamente 70 % molar o inferior;
 poli(D,L-lactida-co-caprolactona) (PDLLA-CL) amorfa con contenido de caprolactona de aproximadamente 70 % molar o inferior; y
 poli(L-lactida-co-caprolactona) (PLLA-CL) amorfa con contenido de L-lactida inferior a 70 % molar pero superior a 30 % molar.

[0061] Los polímeros amorfos pueden tener diferentes pesos moleculares. En algunos modos de realización, los polímeros amorfos enumerados anteriormente pueden tener un peso molecular medio en peso (M_w , por sus siglas en inglés) de entre aproximadamente 75K Daltons a aproximadamente 200K Daltons.

[0062] El polímero de imprimación se puede seleccionar para que se degrade de manera más lenta que la capa de reservorio. En algunos modos de realización, se puede seleccionar para que se degrade o se absorba de manera más rápida que la capa de reservorio. En algunos modos de realización, la capa de imprimación se puede degradar o absorber por completo o sustancialmente por completo en aproximadamente 6 meses después del despliegue.

[0063] En algunos modos de realización, el polímero amorfo se puede someter a modulación de la degradación para llevar la velocidad de degradación o absorción total del revestimiento a un rango deseado. Un ejemplo de dicha modulación de la velocidad de degradación o absorción del polímero amorfo consiste en someter el polímero a un tratamiento con radiación gamma o haz de electrones, el cual es un procedimiento muy conocido en la técnica.

[0064] Como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente por completo" significará aproximadamente 20 % o inferior a 20 % en peso de restos de residuos de polímeros. En algunos modos de realización, el término significará inferior a aproximadamente 10 % en peso de restos de residuos de polímeros. En algunos modos de realización adicionales, el término significará inferior a aproximadamente 5 % o 1 % en peso de restos de residuos de polímeros.

Agentes biológicamente activos

[0065] 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.

[0066] 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.

[0067] 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, antimitóticas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes.

[0068] 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 I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁); todos los taxoides tales como taxoles, docetaxel y paclitaxel y derivados de los mismos; todos los fármacos olimus tales como antibióticos macrólidos, rapamicina, everolimus, derivados estructurales y análogos funcionales de rapamicina, derivados estructurales y análogos funcionales de everolimus, inhibidores de mTOR mediado por FKBP-12, biolimus, perfenidona, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos. Ejemplos de derivados de rapamicina incluyen, pero sin carácter limitativo, 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), deforolimus, temsirolimus, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos 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, alclofenaco, alclometasona dipropionato, algestona acetónido, alfa amilasa, amcinafal, amcinafida, amfenaco sódico, clorhidrato de amiprilosa, anakinra, anirolac, 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, derivados de dexametasona, glucocorticoides, acetato de dexametasona, dexametasona dipropionato, diclofenac potásico, diclofenac sódico, diflorasona diacetato, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diflazona, 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, fluretofeno, 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, pifenidona, 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 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, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos.

[0069] 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.

[0070] 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 de 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, antimitóticas, citostáticas, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antibióticas, antialérgicas y/o antioxidantes.

[0071] Ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos 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).

[0072] 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 donadores 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.

[0073] 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).

[0074] Ejemplos de agentes antialérgicos incluyen, pero sin carácter limitativo, potasio de permirolast. 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 antiidiuréticos; 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 antiarrítmicos; 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.

[0075] Otros agentes biológicamente activos que se pueden utilizar incluyen interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, tacrolimus y dexametasona.

[0076] Un fármaco o agente "prorreparador", 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 prorreparador 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*.

[0077] El fármaco o agente prorreparador se puede dispersar en el cuerpo del andamiaje o sustrato de polímero bioabsorbible. El fármaco o agente prorreparador también se puede dispersar dentro de un revestimiento de polímero bioabsorbible sobre una superficie de un dispositivo implantable (por ejemplo, un *stent*).

[0078] 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.

5 **[0079]** En algunos modos de realización, el fármaco o agente prorregenerador 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)-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).

[0080] En un modo de realización concreto, el agente de unión-EDC puede ser el fragmento activo de osteopontina, (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.

20 **[0081]** En modos de realización adicionales, el fármaco o agente prorregenerador 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 donadores de óxido nítrico.

25 **[0082]** 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.

[0083] 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, derivados de dexametasona, glucocorticoides, 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), temsirolimus, deforolimus, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos que capturan células progenitoras, fármacos prorregeneradores, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos 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.

40 **[0084]** Una clase alternativa de fármacos serían p-para- α -agonistas para el transporte de lípidos aumentado, los ejemplos incluyen fenofibrato.

[0085] 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 agentes bioactivos descritos en el presente documento.

Construcción del revestimiento

45 **[0086]** 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 que comprenda caprolactona y glicolida en la capa de reservorio y un polímero amorfo en la capa de imprimación descrito en el presente documento en una capa de conformidad con cualquier diseño de un revestimiento. El revestimiento es una estructura multicapa que incluye al menos una capa de imprimación, que es la capa (1) descrita a continuación, y al menos una capa de reservorio, que es la capa (2) descrita a continuación, y puede incluir cualquiera de las siguientes capas (3), (4) y (5) o una combinación de las mismas:

- 55 (1) una capa de imprimación;
 (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 fármacos sin polímeros;
 (3) una capa de control de liberación (también denominada "capa limitante");

- (4) una capa de revestimiento superior; y/o
- (5) una capa de revestimiento de acabado.

5 **[0087]** 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.

10 **[0088]** Cada capa de un revestimiento puede colocarse sobre el dispositivo implantable (por ejemplo, un *stent*) disolviendo el terpolímero que comprende caprolactona y glicolida, 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, 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.

15 **[0089]** Con el fin de incorporar un agente bioactivo (por ejemplo, un fármaco) en la 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.

20

25 **[0090]** 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.

30 **[0091]** La capa de fármaco-polímero se puede aplicar de manera 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 sobre al menos una parte de la capa de imprimación. La capa de imprimación 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 fármacos o agentes bioactivos. 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.

35

40

45 **[0092]** 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, esterilización en autoclave y radiación gamma. 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.

50 **[0093]** El proceso de la 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

55

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 del terpolímero que comprende la(s) capa(s) de caprolactona y glicolida a un vaso sanguíneo o tejido.

5 **[0094]** Excepto la capa de imprimación, cualquiera de las capas o todas las otras capas del revestimiento del *stent* se pueden hacer de un terpolímero que comprenda caprolactona y glicolida descrito en el presente documento, que tenga de manera opcional las propiedades de ser un polímero biológicamente degradable/erosionable/absorbible/reabsorbible, no degradable/bioestable, o una combinación de los mismos.

10 **[0095]** En otro modo de realización, excepto la capa de reservorio, cualquiera de las capas o todas las otras capas del revestimiento del *stent* se pueden hacer de un polímero amorfo descrito en el presente documento, que tenga de manera opcional las propiedades de ser un polímero biológicamente degradable/erosionable/absorbible/reabsorbible, no degradable/bioestable, o una combinación de los mismos.

15 **[0096]** Si no se utiliza una capa de revestimiento de acabado, la capa de revestimiento superior puede ser la capa más exterior y puede estar hecha de un terpolímero que comprenda caprolactona y glicolida y/o un polímero amorfo 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.

[0097] 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.

20 **[0098]** Si no se utiliza ni una capa de revestimiento de acabado ni una capa de revestimiento superior, el revestimiento del *stent* tiene solo dos capas, la de imprimación y la de reservorio. En tal caso, el reservorio es la capa más exterior del revestimiento del *stent* y debe estar hecha de un terpolímero que comprenda caprolactona y glicolida 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 capa de imprimación se fabrica con un polímero amorfo descrito en el presente documento y de manera opcional uno o varios polímeros biodegradables, polímeros bioestables, o una combinación de los mismos.

25 **[0099]** Cualquier capa de un revestimiento, excepto la capa de imprimación, puede contener cualquier cantidad de un terpolímero que comprenda caprolactona y glicolida descrito en el presente documento y que tenga de manera opcional las propiedades de ser biodegradable, o bioestable. 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); polialquileño 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(L-ácido láctico-co-caprolactona) (PLLA-CL), poli(D-ácido láctico-co-caprolactona) (PDLA-CL), poli(DL-ácido láctico-co-caprolactona) (PDLLA-CL), poli(glicolida-co-caprolactona) (PGA-CL) o cualquier copolímero de los mismos.

30 **[0100]** 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 poli(metilmetacrilato), poli(etilmetacrilato), poli(butilmetacrilato), poli(2-etilhexilmetacrilato), poli(laurilmetacrilato), poli(2-hidroxiethylmetacrilato), polietilenglicol (PEG) acrilato, PEG metacrilato, 2-metacriloiioxietilfosforilcolina (MPC, por sus siglas en inglés) y poli(n-vinilpirrolidona), poli(ácido metacrílico), poli(ácido acrílico), poli(hidroxiopropilmetacrilato), poli(hidroxiopropilmetacrilamida), poli(3-trimetilsilil propil metacrilato), y copolímeros de los mismos.

35 **[0101]** Método de fabricación de un dispositivo implantable

40 **[0101]** Otros modos de realización 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 un modo de realización, el método comprende la formación del dispositivo implantable con un material que contiene un polímero o copolímero biodegradable o bioestable.

50 **[0102]** 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. El método deposita sobre al menos una parte del dispositivo implantable un revestimiento que tiene un grosor de 5 micras o menos.

[0103] En determinados modos de realización, 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*.

[0104] En algunos modos de realización, 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.

[0105] Ejemplos no limitantes de polímeros, que pueden ser o no ser el terpolímero que comprende caprolactona y glicolidas definido 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(L-ácido láctico-co-caprolactona) (PLLA-CL), poli(D-ácido láctico-co-caprolactona) (PDLA-CL), poli(DL-ácido láctico-co-caprolactona) (PDLLA-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, poliiimidias, 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.

[0106] 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

[0107] Se puede utilizar un dispositivo implantable de conformidad con la presente invención para el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de 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 injertos de vena y artificiales, anastomosis arteriovenosa, obstrucción de los conductos biliares, 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.

[0108] En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, el dispositivo implantable de la invención se utiliza para el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de 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 injertos de vena y artificiales, anastomosis arteriovenosa, obstrucción de los conductos biliares, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral. En un modo de realización particular, la condición o trastorno es aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

[0109] En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, el dispositivo implantable se forma con un material o incluye 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, derivados de dexametasona, glucocorticoides, 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), temsirolimus, deforolimus, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos que capturan células progenitoras, fármacos prorregeneradores, fenofibrato, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y una combinación de los mismos.

10 **[0110]** En determinados modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, el dispositivo implantable se selecciona 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*.

EJEMPLOS DE REFERENCIA

15 **[0111]** Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran diferentes modos de realización del terpolímero descrito anteriormente.

20 **[0112]** Se recubrieron unos *stents* con revestimientos que comprendían diferentes composiciones de terpolímero de caprolactona, glicolida y lactida utilizando un disolvente de acetona/MIBK (90/10). Los revestimientos se evaluaron en un modelo coronario porcino utilizando una sobrecarga del 10 %. La absorción del polímero se caracterizó a los 28, 60 y 90 días y mostró una absorción casi completa en el punto temporal final. La formulación de everolimus evaluada tenía un F:P=1:3 utilizando el copolímero PLLA-GA-CL 60/15/25. La Figura 1 muestra que la masa del polímero se redujo en un 80 % en 60 días y que no se detectó ningún polímero sobre el *stent* en el punto temporal de 3 meses.

25 **[0113]** Se llevaron a cabo estudios sobre el perfil de liberación de fármaco de los revestimientos formados con PDLA-GA-CL 60/15/25 con diferentes formulaciones de relación fármaco-polímero. La Tabla 1 resume la liberación de fármaco de PDLA-GA-CL (60/15/25) con diferentes relaciones F:P después de la esterilización por haz de electrones en frío. Los *stents* se elaboraron a partir de acetona/MIBK (90/10). La integridad del revestimiento después de la esterilización por haz de electrones (1 pase, 25 kGy) mostró una superficie lisa tanto en la superficie interior como en la exterior (Figura 3).

30 Tabla 1. Resumen de la liberación de fármaco de PDLA-GA-CL (60/15/25)

Relación F:P	Lote #	(%) contenido de fármaco total	(%) RR día 1	(%) RR día 3	Integridad del revestimiento
1:3	070507	83,5 ± 0,9	71,0 ± 5,5	93,4 ± 0,5	Apta
1:5	070507	83,0 ± 1,0	56,5 ± 2,2	86,6 ± 0,5	Apta
1:3 con revestimiento superior	071807	84,3 ± 0,4	41,6 ± 2,6	77,4 ± 2,9	Apta
Previo estudio 1:3	060807	88,4 ± 0,4	66,7 ± 3,2	94,5 ± 0,7	Apta

35 **[0014]** La Tabla 2 resume el perfil de liberación de fármaco del PLLA-GA-CL 60/15/25 a partir de diferentes lotes y relaciones F:P. La Tabla 2 a continuación muestra el perfil de liberación de fármaco del PLLA-GA-CL 60/15/25 a partir de diferentes lotes y relaciones F:P. Después de la esterilización por haz de electrones, la Figura 3 muestra una integridad de revestimiento aceptable, mientras que la Figura 5 muestra que después de la esterilización EtO (ciclo 40 °C), se observó un flujo de polímero de ligero a moderado sobre el diámetro interior (ID, por sus siglas del inglés) del *stent*. Este flujo se debe muy probablemente a la T_g baja del terpolímero de <35 °C.

Tabla 2. Liberación de fármaco de PLLA-CA-CL 60/15/25 con F:P=1:3, EtO disolvente Acetona/MIBK (90/10)

Muestra (EtO)	CT (n=3)	RR día 1 (n=3)	RR día 3 (n=3)
F:P=1:3 Lote 082807_A	91,9 ± 0,7	43,8 ± 3,7	61,8 ± 1,6
F:P=1:3 Lote 082807_B	91,4 ± 1,2	49,3 ± 0,8	66,2 ± 1,0
F:P=1:3 Lote 082807_S	91,4 ± 1,2	59,3 ± 0,6	78,4 ± 1,8
F:P=1:4 Lote 082807_A	91,7 ± 1,8	41,6 ± 5,4	61,8 ± 1,6
F:P=1:4 Lote 082807_B	91,4 ± 1,2	49,3 ± 0,8	66,2 ± 2,0
F:P=1:4 Lote 082807_S	91,4 ± 1,2	59,3 ± 0,6	78,4 ± 1,8

[0115] La Figura 4 muestra después de la esterilización por haz de electrones que los revestimientos formados con el terpolímero descrito en el presente documento tienen una integridad de revestimiento satisfactoria.

[0116] 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 alejarse de la presente invención en sus aspectos más amplios.

5

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable, que comprende un revestimiento que comprende una capa de reservorio que comprende un terpolímero que comprende caprolactona, glicolida y un tercer monómero, teniendo el terpolímero una composición molar en la que la caprolactona supone un 20 % o superior y la glicolida supone un 10 % o superior,
 5 en el que el revestimiento tiene un grosor de 5 micras o menos y una velocidad de degradación o absorción tal que, en un periodo de 6 meses después del despliegue del dispositivo implantable, el revestimiento tiene una pérdida de masa de 80 % o más,
 en el que el revestimiento comprende además una capa de imprimación que comprende un polímero amorfo biodegradable,
 10 en el que el polímero amorfo se selecciona del grupo consistente en poli(D,L-lactida) (PDLLA) amorfa, poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLLA-DLLA) amorfa con un contenido de D,L-lactida de 30 % molar o superior, poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PDLLA-GA) amorfa con un contenido glicolida de 10 % a 50 % molar, poli(L-lactida-co-glicolida) (PLLA-GA) amorfa con un contenido de L-lactida de 70 % molar o inferior, poli(glicolida-co-caprolactona) (PGA-CL) amorfa con un contenido de glicolida de 70 % molar o inferior, poli(D,L-lactida-co-caprolactona) (PDLLA-CL) amorfa con un contenido de caprolactona de 70 % molar o inferior y poli(L-lactida-co-caprolactona) (PLLA-CL) amorfa con un contenido de L-lactida inferior a 70 % molar, pero superior a 30 % molar; en el que la capa de imprimación no contiene el terpolímero que comprende caprolactona, glicolida y un tercer monómero.
2. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el tercer monómero es lactida.
3. Dispositivo implantable de la reivindicación 2, en el que la lactida es D,L-lactida, D,L-lactida racémica, D-lactida o L-lactida.
4. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el terpolímero tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) inferior a 37 °C.
- 25 5. Dispositivo implantable de la reivindicación 3, en el que el terpolímero tiene una T_g inferior a 37 °C.
6. Dispositivo implantable de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que el revestimiento comprende además un agente bioactivo y proporciona una liberación controlada del agente bioactivo cuando el dispositivo implantable está desplegado.
7. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el revestimiento tiene una velocidad de degradación o absorción tal que, en un periodo de 100 días después del despliegue del dispositivo implantable, el revestimiento tiene una pérdida de masa de 80 % o más.
- 30 8. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, el cual es un *stent*.
9. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, el cual es un *stent* bioabsorbible.
10. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el revestimiento mantiene su integridad después de la esterilización con óxido de etileno (ETO) o tratamiento por haz de electrones.
- 35 11. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el revestimiento tiene una pérdida de masa de 100 % en 100 días o 180 días después del despliegue del dispositivo implantable.
12. Dispositivo implantable de la reivindicación 6, en el que el agente bioactivo se selecciona de entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donadores de óxido nítrico, superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil, biolimus, tacrolimus, dexametasona, glucocorticoides, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina, temsirolimus, deforolimus, γ-hiridun, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, y combinaciones de los mismos.
- 40 13. Método de fabricación de un dispositivo implantable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende la formación de un revestimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12.
- 45 14. Dispositivo implantable como se define en la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento, la prevención o la mejora de una condición médica vascular seleccionada de entre reestenosis, aterosclerosis, trombosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica, obstrucción de los conductos biliares, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral y combinaciones de estas.
- 50 15. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que la capa de imprimación se realiza de manera que se degrade de forma más rápida que la capa de reservorio.

16. Dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que la capa de imprimación se realiza de manera que se degrade de forma más lenta que la capa de reservorio.

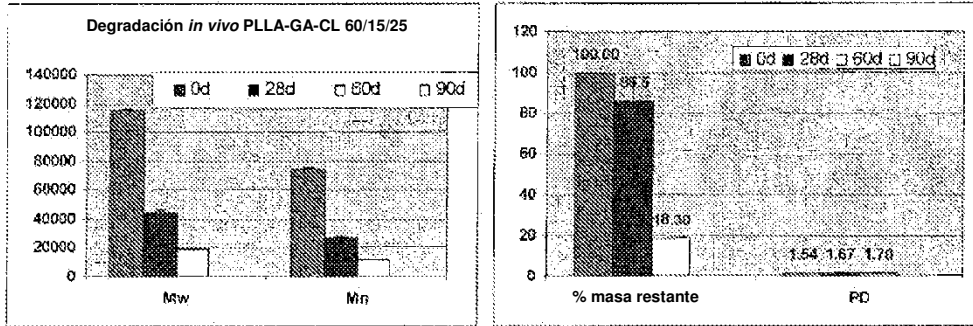


Fig. 1

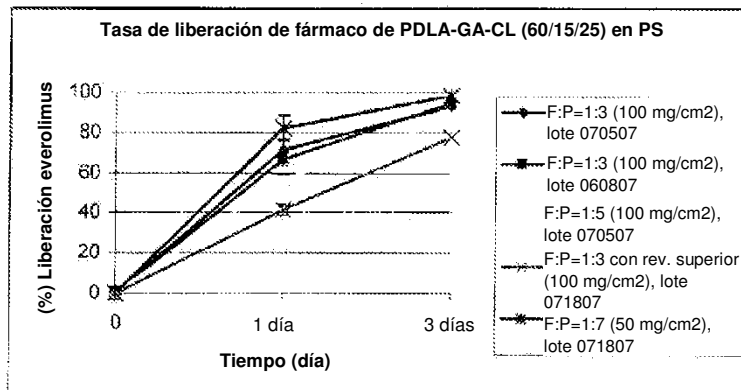


Fig. 2

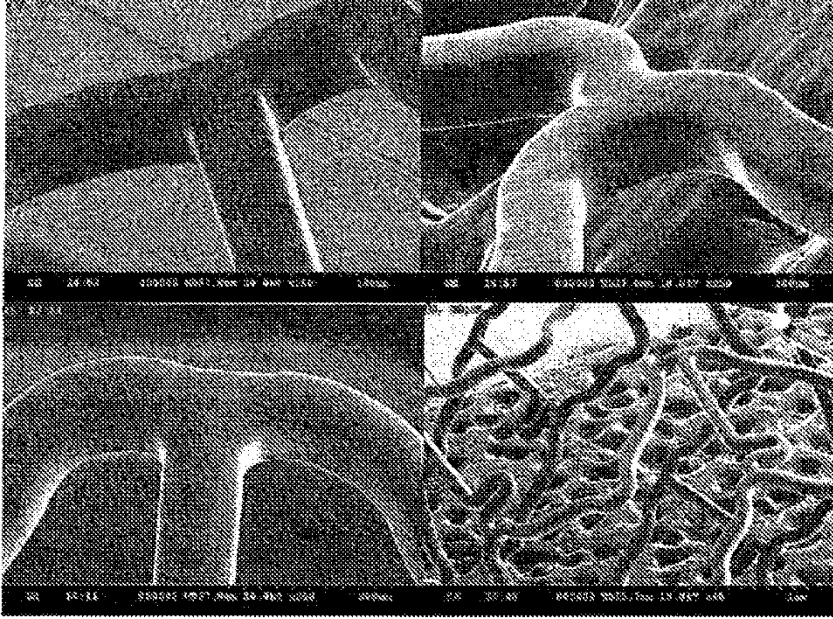


Fig. 3

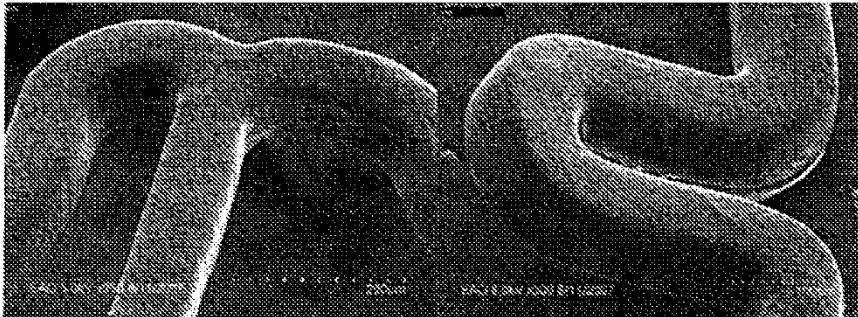


Fig. 4