

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 107**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2009 E 09751163 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2296721**

54 Título: **Revestimiento que comprende una capa de imprimación amorfa y una capa de reservorio semicristalina**

30 Prioridad:

21.05.2008 US 124991

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

05.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 576 107 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 una capa de imprimación amorfa y una capa de reservorio semicristalina

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención hace referencia a una composición semicristalina para revestir un dispositivo implantable.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La intervención coronaria percutánea (PCI) es un procedimiento para tratar una enfermedad cardíaca. Se introduce un ensamblaje de catéter con una parte de balón de forma percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente mediante la arteria femoral o braquial. Se avanza el ensamblaje de catéter por la vasculatura coronaria hasta que la parte de balón se coloca sobre la lesión oclusiva. Una vez en posición sobre la lesión, se infla el balón hasta un tamaño predeterminado con el fin de comprimir radialmente la placa aterosclerótica de la lesión para remodelar la pared del lumen. A continuación, se desinfla el balón hasta un perfil más pequeño con el fin de permitir que el catéter se retire de la vasculatura del paciente.

[0003] Entre los problemas asociados al procedimiento anterior se incluye la formación de colgajos de la íntima o paredes arteriales desgarradas que pueden colapsar y ocluir el conducto sanguíneo una vez se ha desinflado el balón. Además, se puede desarrollar trombosis y reestenosis de la arteria a lo largo de varios meses después del procedimiento, lo que puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una operación de bypass quirúrgica. Con el fin de reducir la oclusión total o parcial de la arteria por el colapso de la pared arterial y con el fin de reducir la probabilidad de trombosis o reestenosis, se implanta un *stent* en la arteria para mantener la arteria abierta.

[0004] Los *stents* de liberación de fármacos han reducido la incidencia de reestenosis intra-*stent* (ISR) después de ICP (véase, p. ej., Serruys, P.W., *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* 39:393-399 (2002)), que ha atormentado a la cardiología intervencionista durante más de una década. Sin embargo, quedan varios retos en la técnica de los *stents* de liberación de fármacos. Por ejemplo, la integridad del revestimiento comprometida cuando se utiliza un polímero bioabsorbible amorfo para revestir un *stent*, lo que puede ser resultado de las condiciones de la esterilización por óxido de etileno (ETO) o de las condiciones de engarce de un *stent* sobre el balón de administración. Condiciones tal como temperatura elevada, humedad relativa alta y una concentración alta de ETO en el proceso de esterilización por ETO pueden tener como resultado el plastificado y la adhesión del revestimiento al balón mediante el flujo y deformación del polímero. De forma similar, puede fluir un polímero bioabsorbible completamente amorfo cuando se engarza a temperaturas elevadas sobre el balón de administración.

[0005] Otra técnica relacionada con los *stents* liberadores de fármacos incluye WO/2006/065685 (Advanced Cardiovascular Systems) "Abluminal, Multilayer Coating Constructs for Drug-Delivery Stents" que expone un elemento estructural de un dispositivo médico implantable tal como un *stent*. En una forma de realización, está revestido con una capa que comprende poli(éster amida) así como otra capa que comprende un reservorio para llevar un fármaco, donde el reservorio puede ser un polímero biodegradable y rapamicina. Sin embargo, no se menciona el estado de la cristalinidad del polímero.

[0006] US 2008/0008735 (Tobias Diener) "Process for Manufacturing a Stationary State of Crystalline Polymer of a Biodegradable Polymer Matrix Carrying an Active Substance and a PolymerMatrix Produced Thereby" expone un *stent* con un revestimiento que comprende poli-L-lactida con una sustancia activa. El revestimiento de poli-L-lactida es amorfo o semicristalino y es sometido a un tratamiento térmico para estabilizar su característica de elución durante el almacenamiento. Esta referencia únicamente menciona una capa cristalina y no describe una capa de imprimación amorfa adicional.

[0007] EP 1764118 (CV Therapeutics) "Polymer Coating for Medical Devices" describe un revestimiento para un dispositivo médico con una superficie metálica activada, revestimiento que comprende una capa de unión y una capa recipiente. La capa de unión comprende una polilactida cristalina y la capa recipiente puede ser una o más capas de un poliéster con un fármaco. En una forma de realización preferida, la capa interna está realizada con un poliéster semicristalino y al menos una capa externa comprende poliéster amorfo con un fármaco. A diferencia del presente caso, la capa de unión no es una capa amorfa.

[0008] Las formas de realización de la presente invención abordan las necesidades y problemas identificados anteriormente.

65

SUMARIO DE LA INVENCION

[0009] La presente invención proporciona un dispositivo médico que comprende un revestimiento, según se define en las reivindicaciones, que comprende una capa que comprende un polímero semicristalino y una capa de imprimación que comprende un polímero amorfo. El polímero semicristalino comprende uno o más dominios cristalinos y uno o más dominios amorfos. Además, los dominios cristalinos presentan una temperatura de fusión (T_m) y una relación de masa con (de 10 a 30 %) los dominios amorfos con el fin de impedir que un revestimiento formado del polímero semicristalino fluya o se adhiera a un balón utilizado con el dispositivo médico en un proceso que forma o trata el revestimiento, p. ej., la esterilización por ETO a una temperatura por encima o alrededor de la temperatura de transición vítrea del polímero que contiene el fármaco y/o un proceso de engarce de *stent* a temperaturas por encima o alrededor de la temperatura de transición vítrea del polímero que contiene el fármaco. La capa de imprimación que comprende un polímero de poliéster amorfo presenta generalmente buena adhesión al sustrato metálico de un dispositivo implantable y se degrada de forma más rápida que el polímero de poliéster semicristalino.

[0010] Por lo tanto, un revestimiento que incluye estas capas ha mejorado la integridad del revestimiento mientras se mantiene la integridad mecánica después de la esterilización por EtO. Además, debido a la rápida absorción del polímero amorfo, el plazo de tiempo para la bioabsorción de un revestimiento que comprende la capa que comprende el polímero semicristalino y de una capa de imprimación que comprende una capa amorfa puede adaptarse por la diferencia de la velocidad de absorción de la capa de imprimación amorfa y la capa semicristalina. Además, un revestimiento como el descrito en el presente documento presenta una estabilidad de la vida útil y una reproducibilidad de la velocidad de liberación mejores que resultan de los atributos de la capa que comprende el polímero semicristalino.

[0011] El revestimiento descrito en el presente documento es generalmente degradable o bioabsorbible. En algunas formas de realización, el revestimiento puede degradarse en el plazo de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses o 24 meses después del implante de un dispositivo médico que comprende el revestimiento. La degradación total aquí implica la pérdida completa de la masa. En algunas formas de realización, el revestimiento puede degradarse completamente o absorberse en un plazo de 24 meses después del implante de un dispositivo médico que comprende el revestimiento.

[0012] En algunas formas de realización, el revestimiento puede incluir uno o más agentes bioactivos, p. ej., fármaco(s). Algunos agentes bioactivos de ejemplo que pueden estar incluidos en un revestimiento descrito anteriormente son paclitaxel, docetaxel, estradiol, beta-estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), biolimus, tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-20 hidroxietoxi)etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (ABT-578), temsirolimus, deforolimus, γ -hirudina, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, profármacos de estos, cofármacos de estos y combinaciones de estos. Algunos otros ejemplos del agente bioactivo incluyen ARNip y/u otros oligonucleótidos que inhiben la migración de las células endoteliales. Algunos ejemplos adicionales del agente bioactivo también pueden ser ácido lisofosfatídico (LPA) o esfingosina-1-fosfato (S1P). 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. LPA desempeña un papel importante en procesos fisiológicos normales tal como la curación de heridas y en el tono vascular, la integridad vascular o la reproducción.

[0013] El dispositivo implantable descrito en el presente documento puede formarse sobre un dispositivo implantable tal como un *stent*, que puede ser implantado en un paciente con el fin de tratar, impedir, mitigar o reducir una afección médica vascular o con el fin de proporcionar un efecto que favorezca la cicatrización. En algunas formas de realización, la afección médica vascular o la afección vascular es una enfermedad arterial coronaria (CAD) y/o enfermedad vascular periférica (PVD). Algunos ejemplos de tales enfermedades médicas vasculares son reestenosis y/o aterosclerosis. Otros ejemplos de estas afecciones incluyen trombosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción del conducto biliar, obstrucción de la uretra, obstrucción del tumor o combinaciones de estos.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

[0014] La figura 1 ilustra un polímero semicristalino con dominios cristalinos (bloques pesados) y dominios amorfos (líneas ondeantes);

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0015] La presente invención proporciona un dispositivo médico que comprende un revestimiento que comprende una capa que comprende un polímero semicristalino y una capa de imprimación que comprende un polímero

amorfo, de acuerdo con la reivindicación 1. El polímero semicristalino comprende uno o más dominios cristalinos y uno o más dominios amorfos. Además, los dominios cristalinos presentan una temperatura de fusión (T_m) y una relación de masa con (de 10-30 %) los dominios amorfos con el fin de impedir que un revestimiento formado del polímero semicristalino fluya o se adhiera a un balón utilizado con el dispositivo médico en un proceso que forma o trata el revestimiento, p. ej., la esterilización por ETO a una temperatura por encima o alrededor de la temperatura de transición vítrea del polímero que contiene el fármaco y/o un proceso de engarce de *stent* a temperaturas por encima o alrededor de la temperatura de transición vítrea del polímero que contiene el fármaco. Una capa de imprimación que comprende un polímero de poliéster amorfo presenta generalmente buena adhesión al sustrato metálico de un dispositivo implantable y se degrada de forma más rápida que el polímero de poliéster semicristalino.

[0016] El polímero de poliéster amorfo puede elegirse para que sea miscible parcial o completamente con la capa de reservorio de manera que la capa de reservorio y la capa de imprimación puedan presentar buena compatibilidad. En algunas formas de realización, se elige una miscibilidad de al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 70 %, 90 % o 95 % del polímero de imprimación en el polímero de reservorio.

[0017] En algunas formas de realización, se puede elegir que el polímero amorfo para formar la capa de imprimación tenga una temperatura de transición vítrea (T_g) inferior a la T_g del polímero de reservorio.

[0018] Un revestimiento que incluye estas capas ha mejorado la integridad del revestimiento mientras se mantiene la integridad mecánica después de la esterilización por EtO. Además, el polímero amorfo puede presentar una velocidad de degradación o absorción más rápida o más lenta que la capa de reservorio y así, el plazo de tiempo de bioabsorción de un revestimiento que comprende la capa que comprende el polímero semicristalino y de una capa de imprimación que comprende una capa amorfa puede adaptarse por la diferencia de la velocidad de absorción de la capa de imprimación amorfa y la capa semicristalina. Asimismo, un revestimiento según se describe en el presente documento presenta una estabilidad de la vida útil y una reproducibilidad de la velocidad de liberación mejores que resultan de los atributos de la capa que comprende el polímero semicristalino.

[0019] Generalmente, un revestimiento descrito en el presente documento puede degradarse o absorberse a una velocidad a la que el revestimiento tendrá aproximadamente 80 % o más de pérdida de masa en un periodo de 6 meses después de su despliegue (p. ej., implantado en un vaso sanguíneo de un paciente). En algunas formas de realización, la pérdida de masa del revestimiento en el mismo periodo puede ser aproximadamente 90 % o más, 95 % o más, o aproximadamente 99 % o más.

[0020] Según su uso en el presente documento, el término "capa que comprende un polímero semicristalino" se utiliza indistintamente con el término "capa semicristalina" 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 algunas formas de realización, se hace referencia al término "capa semicristalina" como "capa de reservorio" y a veces se hace referencia al término "capa de imprimación amorfa" como "capa de imprimación".

[0021] En algunas formas de realización, se puede hacer referencia al término "dominio" como "fase". Por lo tanto, se puede hacer referencia al término "dominio cristalino" como "fase cristalina". De forma similar, se puede hacer referencia al término "dominio amorfo" como "fase amorfa".

[0022] Según su uso en el presente documento, el término "copolímero semicristalino" se utiliza indistintamente con el término "polímero semicristalino". En algunas formas de realización, el polímero semicristalino puede ser un copolímero formado a partir de dos o más monómeros. En algunas formas de realización, el polímero semicristalino puede ser un homopolímero formado con un monómero.

[0023] El revestimiento descrito en el presente documento es generalmente degradable o bioabsorbible. En algunas formas de realización, el revestimiento puede degradarse en el plazo de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses o 24 meses después del implante de un dispositivo médico que comprende el revestimiento. En algunas formas de realización, el revestimiento puede degradarse o absorberse completamente en un plazo de 24 meses después del implante de un dispositivo médico que comprende el revestimiento.

[0024] En algunas formas de realización, el revestimiento puede incluir uno o más polímeros biocompatibles, que se describen a continuación.

[0025] En algunas formas de realización, el revestimiento puede incluir uno o más agentes bioactivos, p. ej., fármaco(s). Algunos agentes bioactivos de ejemplo que pueden estar incluidos en un revestimiento descrito anteriormente son paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), biolimus, tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina

(everolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-
rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (ABT-578), temsirolimus, γ -hirudina, clobetasol, pimecrolimus,
mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato, profármacos de estos, cofármacos de estos y combinaciones de
5 estos. Algunos otros ejemplos del agente bioactivo incluyen ARNip y/u otros oligonucleótidos que inhiben la
migración de células endoteliales. Algunos ejemplos adicionales del agente bioactivo también pueden ser ácido
lisofosfatídico (LPA) o esfingosina-1-fosfato (S1P). 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. LPA
desempeña un papel importante en procesos fisiológicos normales tal como la curación de heridas y en el tono
vascular, la integridad vascular o la reproducción.

[0026] El revestimiento descrito en el presente documento puede formarse sobre un dispositivo implantable tal
como un *stent*, que puede implantarse en un paciente con el fin de tratar, mitigar o reducir una afección médica
vascular o con el fin de proporcionar un efecto que favorezca la cicatrización. En algunas formas de realización,
la afección médica vascular o la afección vascular es una enfermedad arterial coronaria (CAD) y/o enfermedad
15 vascular periférica (PVD). Algunos ejemplos de tales enfermedades médicas vasculares son reestenosis y/o
aterosclerosis. Otros ejemplos de estas afecciones incluyen trombosis, hemorragia, disección o perforación
vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica
(para injertos de vena y artificiales), obstrucción del conducto biliar, obstrucción de la uretra, obstrucción del
tumor o combinaciones de estos.

Definiciones

[0027] Cuando proceda, se aplicarán las definiciones a algunos términos utilizados en toda la descripción de la
presente invención tal como se proporcionan a continuación.

[0028] Los términos "degradable biológicamente" (o "biodegradable"), "erosionable biológicamente" (o
"bioerosionable"), "absorbible biológicamente" (o "bioabsorbible") y reabsorbible biológicamente (o
"biorreabsorbible"), en referencia a polímeros y revestimientos, se utilizan indistintamente y hacen referencia a
25 polímeros y revestimientos que son capaces de degradarse, disolverse y/o erosionarse completamente o
sustancialmente por completo con el tiempo cuando se exponen a condiciones fisiológicas y pueden ser
reabsorbidos, absorbidos y/o eliminados de forma gradual por el cuerpo o que pueden degradarse en fragmentos
que pueden pasar por la membrana del riñón de un animal (p. ej., un humano), p. ej., fragmentos con un peso
molecular de aproximadamente 40 000 Daltons (40 kDa) o inferior. El proceso de ruptura y eventual absorción y
eliminación del polímero o revestimiento puede estar provocado por, p. ej., hidrólisis, procesos metabólicos,
35 oxidación, procesos enzimáticos, erosión de superficie o en masa y similares. A la inversa, un polímero o
revestimiento "bioestable" hace referencia a un polímero o revestimiento que no es biodegradable. **[0029]**
Siempre que se hace referencia a revestimientos de *stent* o polímeros que forman dichos revestimientos de *stent*
"degradables biológicamente", "erosionables biológicamente", "absorbibles biológicamente" y "reabsorbibles
biológicamente", se entiende que una vez ha finalizado o ha finalizado sustancialmente el proceso de
40 degradación, erosión, absorción y/o resorción, no quedará ningún revestimiento sobre el *stent* o quedará
sustancialmente poco. Siempre que los términos "degradable", "biodegradable" o "degradable biológicamente" se
utilizan en la presente solicitud, se pretende incluir de manera amplia polímeros o revestimientos degradables
biológicamente, erosionables biológicamente, absorbibles biológicamente y reabsorbibles biológicamente.

[0030] "Condiciones fisiológicas" hace referencia a las condiciones a las que se expone un implante en el cuerpo
de un animal (p. ej., un humano). Entre las condiciones fisiológicas se incluyen, sin carácter limitativo, la
temperatura corporal "normal" para esa especie animal (aproximadamente 37 °C para un humano) y un medio
ambiente 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 lo que se consideraría temperatura corporal "normal"
50 para esa especie animal. Por ejemplo, la temperatura corporal de un humano puede estar por encima o por
debajo de aproximadamente 37 °C en determinados casos. El alcance de la presente invención incluye tales
casos en los que las condiciones fisiológicas (p. ej., temperatura corporal) de un animal no se consideran
"normales". En el contexto de un dispositivo implantable que entra en contacto con la sangre, un fármaco o
agente que "favorece la cicatrización" hace referencia a un fármaco o agente que presenta la propiedad que
55 promueve o mejora la reendotelialización del lumen arterial para promover la cicatrización del tejido vascular.

[0031] Según su uso en el presente documento, un "cofármaco" es un fármaco que se administra de forma
simultánea o secuencial con otro fármaco con el fin de conseguir un efecto farmacológico concreto. El efecto
puede ser general o específico. El cofármaco puede ejercer un efecto diferente al del otro fármaco o puede
60 promover, mejorar o potenciar el efecto del otro fármaco.

[0032] Según su uso en el presente documento, el término "profármaco" hace referencia a un agente que se ha
vuelto menos activo mediante una fracción química o biológica, que se metaboliza o experimenta una hidrólisis *in*
vivo con el fin de formar un fármaco o un ingrediente activo del mismo. El término "profármaco" puede utilizarse
65 indistintamente con términos como "proagente", "fármacos latentes", "derivados biorreversibles" y "congéneres".

N.J. Harper, Drug latency, *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 and S.H. Yalkowsky, Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: prodrugs, *J. Pharm. Sci.*, 64: 181-210 (1975). El uso del término "profármaco" implica normalmente un enlace covalente entre un fármaco y una fracción química, aunque algunos autores también lo utilizan para caracterizar algunas formas de sales de la molécula farmacológica activa. Aunque no existe una definición universal del propio profármaco y la definición puede variar de un autor a otro, los profármacos se pueden definir generalmente como derivados químicos farmacológicamente menos activos que pueden convertirse *in vivo*, de forma enzimática o no enzimática, en las moléculas farmacológicas activas o más activas que ejercen un efecto terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Sinkula y Yalkowsky, véase anteriormente; V.J. Stella *et al.*, Prodrugs: Do they have advantages in clinical practice?, *Drugs*, 29: 455-473 (1985).

[0033] Los términos "polímero" y "polimérico" hacen referencia a compuestos que son el producto de una reacción de polimerización. Estos términos incluyen homopolímeros (es decir, polímeros obtenidos mediante la polimerización de un tipo de monómero), copolímeros (es decir, polímeros obtenidos mediante la polimerización de dos o más tipos diferentes de monómeros), terpolímeros, etc., incluidas variaciones aleatorias, alternativas, en bloque, de injerto, dendríticas, entrelazadas y otras variaciones de estos.

[0034] Según su uso en el presente documento, el término "implantable" hace referencia al atributo de ser implantable en un mamífero (p. ej., un ser humano o paciente humano) que cumple los requisitos mecánicos, físicos, químicos, biológicos y farmacológicos de un dispositivo de conformidad con las leyes y disposiciones de una agencia gubernamental (p. ej., la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense (FDA)) de forma que el dispositivo sea seguro y eficaz para su uso según lo indicado por el dispositivo. Según su uso en el presente documento, un "dispositivo implantable" puede ser cualquier sustrato que pueda implantarse en un animal humano o no humano. Entre los ejemplos de dispositivos implantables se incluyen, sin carácter limitativo, *stents* autoexpandibles, *stents* de balón expandible, *stents* coronarios, *stents* periféricos, injertos por *stent*, catéteres otros dispositivos tubulares expandibles para diferentes orificios corporales o lumen, injertos, injertos vasculares, injertos arteriovenosos, injertos de derivación, marcapasos y desfibriladores, cables y electrodos para los anteriores, válvulas cardíacas artificiales, clips anastomóticos, dispositivos de cierre arterial, dispositivos de cierre del foramen oval permeable, derivaciones de líquido cefalorraquídeo y partículas (p. ej., partículas, micropartículas y nanopartículas liberadoras de fármacos). Los *stents* pueden estar destinados para cualquier vaso sanguíneo en el cuerpo, incluida la vasculatura neurológica, carótida, injerto de vena, coronaria, aórtica, renal, ilíaca, femoral, poplítea y pasajes de la uretra. Un dispositivo médico implantable puede diseñarse para la administración localizada de un agente terapéutico. Un dispositivo implantable liberador de fármacos puede estar creado en parte, p. ej., mediante el revestimiento del dispositivo con un material de revestimiento que contiene un agente terapéutico. El cuerpo del dispositivo también puede contener un agente terapéutico.

[0035] Un dispositivo implantable puede fabricarse con un revestimiento que contiene de forma parcial o completa un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable o una combinación de estos. El propio dispositivo implantable también puede fabricarse de forma parcial o completa a partir de un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable o una combinación de estos.

[0036] Según su uso en el presente documento, un material que se describe como una capa o una película (p. ej., un revestimiento) "dispuesto sobre" un sustrato indicado (p. ej., un dispositivo implantable) hace referencia a, p. ej., un revestimiento del material depositado de forma directa o indirecta sobre al menos una parte de la superficie del sustrato. Depósito directo indica que el revestimiento se ha aplicado de forma directa sobre la superficie expuesta del sustrato. Depósito indirecto indica que el revestimiento se ha aplicado a una capa intermedia que ha sido depositada de forma directa o indirecta sobre el sustrato. En algunas formas de realización, el término "una capa" o "una película" excluye una película o capa formada sobre un dispositivo no implantable.

[0037] En el contexto de un *stent*, "administración" hace referencia a la introducción y transporte del *stent* por un lumen corporal hasta una región, tal como una lesión, en un vaso sanguíneo que requiera tratamiento. "Despliegue" se corresponde con la expansión del *stent* dentro del lumen en la región de tratamiento. La administración y el despliegue de un *stent* se consigue mediante la colocación del *stent* sobre un extremo de un catéter, la inserción del extremo del catéter a través de la piel en un lumen corporal, el avance del catéter en el lumen corporal hasta una ubicación de tratamiento deseada, la expansión del *stent* en la ubicación de tratamiento y la extracción del catéter del lumen.

60 Polímeros semicristalinos

[0038] El copolímero semicristalino según se describe en el presente documento puede presentar dominios cristalinos y dominios amorfos y puede expresarse como en la Figura 1. Generalmente, puede evaluarse si el polímero semicristalino fluye o no a una temperatura determinada mediante una temperatura de transición vítrea (T_g) de inicio, que se define como la temperatura a la que el polímero empieza a fluir o la temperatura de

transición de fusión (T_m) del polímero. Si un revestimiento que comprende un polímero semicristalino tanto con la T_g y la T_m del polímero semicristalino por debajo de la temperatura determinada (p. ej., esterilización por ETO o temperatura de engarce) se calienta a la temperatura determinada, el revestimiento fluirá, lo que comprometerá la integridad del revestimiento. Por lo tanto, con el fin de impedir que un revestimiento fluya o se adhiera a un balón utilizado con un dispositivo médico con el revestimiento, el revestimiento necesitará tener una T_g o/y T_m por encima de la temperatura determinada. Para facilitar la exposición, la temperatura determinada se define como la temperatura de un proceso de tratamiento del revestimiento (T_t).

[0039] Con el fin de formar un revestimiento que comprende un polímero semicristalino con una T_g de inicio por debajo de la T_t , el polímero semicristalino debe presentar uno o más dominios cristalinos con una o más estructuras de polímero cristalino con una suma de relación molar de los dominios cristalinos (x , p. ej., cristalinidad 10-30 %) (con T_m) y uno o más dominios amorfos con una o más estructuras de polímero amorfo con una suma de relación molar de los dominios amorfos (y) (con temperaturas de transición vítrea, T_y) que cumplen la definición establecida mediante la siguiente ecuación:

$$x + y = 1 \quad (\text{ecuación 1});$$

[0040] En algunas formas de realización, el polímero semicristalino presenta un dominio cristalino con una T_m de aproximadamente 60 °C o superior. En estas formas de realización, la temperatura de transición vítrea del dominio amorfo puede ser inferior a la T_t .

[0041] En la ecuación 1, x e y pueden variar cada una desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,99. Algunos valores de ejemplo para x e y , independientemente, son aproximadamente 0,02, aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 0,95 o aproximadamente 0,98.

[0042] El término " T_t " puede ser la temperatura del proceso de trabajo de cualquier procedimiento de revestimiento o un proceso de tratamiento en cualquier momento determinado. Por ejemplo, T_t puede ser la temperatura de un procedimiento de horneado, un procedimiento de engarce o un procedimiento de esterilización por ETO. Por lo tanto, T_t puede ser una temperatura por encima de la temperatura ambiente (p. ej., por encima de 25 °C) pero por debajo de aproximadamente 150 °C. En algunas formas de realización, T_t puede ser aproximadamente 50 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 100 °C o aproximadamente 120 °C.

[0043] En algunas formas de realización, el copolímero semicristalino puede ser un terpolímero semicristalino. Dicho terpolímero incluye unidades repetitivas de tres monómeros diferentes y puede incluir un monómero o dos monómeros diferentes para proporcionar un dominio cristalino y un monómero o dos monómeros diferentes para proporcionar un dominio amorfo. Aunque la relación específica de los monómeros puede variar, el terpolímero presentará unidades repetitivas de tres monómeros diferentes y el terpolímero tendrá una relación molar, x , del dominio cristalino, que puede incluir unidades repetitivas de uno o dos monómeros diferentes y una relación molar, y , del dominio amorfo en el terpolímero, que puede incluir unidades repetitivas de un monómero o dos monómeros diferentes, según se define anteriormente. El un monómero o dos monómeros diferentes que proporcionan un dominio cristalino al terpolímero pueden ser, p. ej., ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido glicólico, caprolactona dioxanona. El un monómero o dos monómeros diferentes que proporcionan un dominio amorfo al terpolímero pueden ser, p. ej., caprolactona, caprolactona sustituida, ácido glicólico, ácido D,L-láctico, ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido meso-láctico, carbonato de trimetileno o carbonato de trimetileno sustituido.

[0044] En algunas formas de realización, el copolímero semicristalino puede ser un copolímero en bloque semicristalino. Dicho copolímero incluye unidades repetitivas de uno o más monómeros para proporcionar los dominios cristalinos (bloque cristalino) y uno o más monómeros para proporcionar los dominios amorfos (bloque amorfo). En los casos en los que los bloques cristalinos también proporcionarían dominios amorfos y además el dominio o bloque cristalino y/o el dominio o bloque amorfo incluiría unidades repetitivas de uno o más monómeros diferentes, tales monómeros que forman el dominio o bloque cristalino, p. ej., monómeros A, B, C..., pueden presentar ratios molares diferentes, que varían independientemente desde 0 hasta aproximadamente 100, por ejemplo, y tales monómeros que forman el dominio o bloque amorfo, p. ej., monómeros A', B', C'... pueden presentar ratios molares diferentes, que varían independientemente desde 0 hasta aproximadamente 100, por ejemplo. Sin embargo, el copolímero en bloque semicristalino debe tener una relación molar, x , del dominio o bloque cristalino y una relación molar, y , del dominio o bloque cristalino según se define anteriormente. El monómero o monómeros que proporcionan un dominio cristalino al copolímero en bloque semicristalino pueden ser, p. ej., ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido glicólico, caprolactona, dioxanona. El monómero o monómeros que proporcionan un dominio amorfo al copolímero en bloque semicristalino pueden ser, p. ej., caprolactona, caprolactona sustituida, ácido glicólico, ácido D,L-láctico, ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido meso-láctico, carbonato de trimetileno o carbonato de trimetileno sustituido, poli(etilenglicol) (PEG), poli(óxido de propileno) (PPO), amidas o cualquier otro segmento bioabsorbible.

[0045] El polímero semicristalino de la invención puede ser cualquiera de los siguientes polímeros:

5 poli(L-lactida-co-glicolida) semicristalino (PLL-GA) con contenido de L-lactida que varía desde aproximadamente 65 % molar hasta aproximadamente 100 % molar;
 terpolímero poli(L-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) semicristalino (PLLA-GA-CL) con contenido de L-lactida que varía desde aproximadamente 65 % molar o superior; y
 poli(L-ácido láctico-co-caprolactona) semicristalino (PLLA-CL) (L-lactida/CL = 72/25 o 70/30 por molar).

10 **[0046]** Los pesos moleculares de los polímeros anteriores pueden variar. En algunas formas de realización, el peso molecular medio en peso (Pm) de estos polímeros puede variar desde aproximadamente 75 000 Daltons hasta aproximadamente 250 000 Daltons. En algunas formas de realización, el Pm de estos polímeros varía desde aproximadamente 100 000 Daltons hasta aproximadamente 200 000 Daltons.

15 **[0047]** En algunas formas de realización, se puede hacer referencia al término "dominio(s) cristalino(s)" o "dominio(s) amorfo(s)" como "unidad(es) cristalina(s)" o "unidad(es) amorfa(s)". En algunas formas de realización, también se puede hacer referencia al término "unidad(es) repetitiva(s)" como "unidad(es) cristalina(s)" o "unidad(es) amorfa(s)".

20 Polímeros amorfos

[0048] La capa de imprimación amorfa está formada por poliésteres amorfos elegidos de entre:

25 poli(D,L-lactida) amorfo (PDLA);
 poli(L-lactida-co-D,L-lactida) amorfo (PLLLA) con contenido de D,L-lactida de aproximadamente 30 % molar o superior;
 poli(D,L-lactida-co-glicolida) amorfo (PDLGA) con contenido de glicolida de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % molar;
 30 poli(L-lactida-co-glicolida) amorfo (PLLGA) con contenido de L-lactida de aproximadamente 70 % molar o por debajo;
 poli(glicolida-co-caprolactona) amorfo (PGA-CL) con contenido de glicolida de aproximadamente 70 % molar o inferior;
 poli(D,L-lactida-co-caprolactona) amorfo (PD-LACL) con contenido de caprolactona de aproximadamente 70 % molar o inferior;
 35 poli(L-lactida-co-caprolactona) amorfo (PLLA-CL) con contenido de L-lactida inferior a 70 % molar pero por encima de 30 % molar;
 copolímeros amorfos de carbonato de trimetileno con glicolida, D,L-lactida y/o L-lactida y poli(D,L-lactida-co-glicolida-co-caprolactona) amorfo PDLGA-CL y terpolímeros PLLA-GA-CL con contenido de L-lactida de aproximadamente 65 % molar o inferior.

40 **[0049]** Los polímeros amorfos pueden presentar pesos moleculares diferentes. En algunas formas de realización, los polímeros amorfos enumerados anteriormente pueden presentar un peso molecular medio en peso (Pm) entre aproximadamente 75 000 Daltons hasta 200 000 Daltons.

45 **[0050]** Se puede elegir que el polímero de imprimación se degrade de forma más lenta que la capa de reservorio. En algunas formas de realización, se puede elegir que se degrade o absorba más rápido que la capa de reservorio. En algunas formas de realización, la capa de imprimación puede degradarse o absorberse completamente o sustancialmente por completo en un periodo de aproximadamente 6 meses después de su despliegue.

50 **[0051]** En algunas formas de realización, el polímero amorfo puede estar sujeto a modulación de la degradación con el fin de ajustar la velocidad de degradación o absorción del revestimiento general dentro de un intervalo deseado. Un ejemplo de tal modulación de la velocidad de absorción o degradación del polímero amorfo es someter el polímero a tratamiento de rayos gamma o haz de electrones, que es un procedimiento conocido en la técnica.

55 **[0052]** Según su uso en el presente documento, el término "sustancialmente por completo" indicará aproximadamente 20 % o inferior a 20 % en peso de residuos de polímero. En algunas formas de realización, el término indicará menos de aproximadamente 10 % en peso de los residuos de polímero. En algunas formas de realización, el término indicará menos de 5 % o 1 % en peso de los residuos de polímero.

Agentes biológicamente activos

65 **[0053]** En algunas formas de realización, el dispositivo implantable descrito en el presente documento puede incluir de forma 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.

[0054] Entre los ejemplos de agentes bioactivos se incluyen, pero sin carácter limitativo, compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácido nucleico ARN y ADN con actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que se unen a ADN complementario para inhibir la transcripción y ribozimas. Otros ejemplos de agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos receptores, enzimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación de la sangre, inhibidores o agentes disolventes de coágulo tal como estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno, antígenos para la inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos tal como oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para su uso en terapia génica. Los agentes bioactivos puede estar diseñados, p. ej., para inhibir la actividad de células musculares lisas. Pueden estar dirigidos a inhibir una migración anormal o inapropiada y/proliferación de células musculares lisas con el fin de inhibir la reestenosis.

[0055] En determinadas formas de realización, normalmente junto con una o más formas de realización diferentes descritas en el presente documento, el dispositivo implantable puede incluir al menos un agente biológicamente activo elegido de entre sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antimitóticas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes.

[0056] Un agente antiproliferativo puede ser un agente proteico natural tal como una citotoxina o una molécula sintética. Entre los ejemplos de sustancias antiproliferativas se incluyen, pero sin carácter limitativo, actinomicina D o derivados y análogos de los mismos (manufacturados por Sigma-Aldrich, o COSMEGEN comercializados por Merck) (entre los sinónimos de actinomicina D se incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁); todos los taxoides tal como taxoles, docetaxel y paclitaxel y derivados de estos; todos los fármacos olimus tal como antibióticos macrólidos, rapamicina, everolimus, derivados estructurales y análogos funcionales de rapamicina, derivados estructurales y análogos funcionales de everolimus, inhibidores de mTOR mediados por FKBP-12, biolimus, pirfenidona, profármacos de estos, cofármacos de estos y combinaciones de estos. Entre los ejemplos de derivados de rapamicina se incluyen, pero sin carácter limitativo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (marca everolimus de Novartis), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propilo-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus, manufacturados por Abbott Labs.), deforolimus, temsirolimus, profármacos de estos, cofármacos de estos y combinaciones de estos. Un fármaco antiinflamatorio puede ser un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o una combinación de estos. Entre los ejemplos de fármacos antiinflamatorios se incluyen, pero sin carácter limitativo, alclufenaco, dipropionato de alclometasona, acetónido de algestona, alfa-amilasa, amcinafal, amcinafida, amfenaco sódico, clorhidrato de amiprilosa, anakinra, aniolaco, anitrazafeno, apazona, balsalazida disódico, benoxaprofeno, clorhidrato de benzidamina, bromelaina, broperamol, budesónida, carprofeno, cicloprofeno, cintazone, cliprofeno, clobetasol, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, clopiraco, propionato de cloticasona, acetato de cormetasona, cortodoxona, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, acetato de dexametasona, dipropionato de dexametasona, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, diacetato de diflorasona, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, sulfóxido de dimetilo, drocinónida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, epirizol, etodolaco, etofenamato, felbinaco, fenamol, fenbufén, fenclofenaco, fencloraco, fendosal, fempipalona, fentiazaco, flazalona, fluazacort, ácido flufenámico, flumizol, acetato de flunisolido, flunixin, flunixin meglumina, fluocortina butilo, acetato de fluorometolona, flucuzona, flurbiprofeno, fluretofeno, propionato de fluticasona, furaprofeno, furobufén, halcinónida, propionato de halobetasol, acetato de halopredona, ibufenaco, ibuprofeno, ibuprofeno aluminio, ibuprofeno piconol, ilonidap, indometacina sódica, indoprofeno, indoxol, intrazol, acetato de isoflupredona, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, clorhidrato de lofemizol, lornoxicam, loteprednol etabonato, meclofenamato sódico, ácido meclofenámico, dibutirato de meclorisona, ácido mefenámico, mesalamina, meseclazone, suleptanato de metilprednisolona, morniflumato, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, naproxol, nimazona, olsalazina sódica, orgoteína, orpanoxina, oxaprozina, oxifenbutazona, clorhidrato de paranilina, pentosano polisulfato sódico, glicerato de fenbutazona sódica, pirfenidona, piroxicam, cinamato de piroxicam, olamina de piroxicam, pirprofeno, prednazato, prifelona, ácido prodólico, procuazona, proxazol, citrato de proxazol, rimexolona, romazarit, salcolex, salnacedina, salsalato, cloruro de sanguinario, seclazona, sermetacina, sudoxicam, sulindaco, suprofenol, talmetacina, talniflumato, talosalato, tenidap, tenidap sódico, tenoxicam, tesicam, tesimida, tetridamina, tiopinaco, pivalato de tixocortol, tolmetina, tolmetina sódica, triclónida, triflumidato, zidometacina, zomepiraco sódico, aspirina (ácido acetilsalicílico), ácido salicílico, corticosteroides, glucocorticoides, tacrolimus, pimecrolimus, profármacos de estos, cofármacos de estos y combinaciones de estos.

[0057] De forma alternativa, el agente antiinflamatorio puede ser un inhibidor biológico de moléculas de señalización proinflamatorias. Entre los agentes antiinflamatorios biológicos se incluyen anticuerpos tales como moléculas de señalización inflamatorias biológicas.

[0058] Además, los agentes bioactivos pueden ser distintos a los agentes antiproliferativos o antiinflamatorios. Los agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico. En algunas formas de realización, se pueden utilizar tales agentes junto con agentes antiproliferativos o antiinflamatorios. Estos agentes bioactivos también pueden presentar propiedades antiproliferativas y/o antiinflamatorias o pueden presentar otras propiedades tales como propiedades antineoplásicas, antimitóticas, citostáticas, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antibióticas, antialérgicas y/o antioxidantes.

[0059] Entre los ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos se incluyen, pero sin carácter limitativo, paclitaxel (p. ej., TAXOL® comercializado por Bristol-Myers Squibb), docetaxel (p. ej., Taxotere® de Aventis), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluoruracilo, clorhidrato de doxorubicina (p. ej., Adriamycin® de Pfizer) y mitomicina (p. ej., Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb).

[0060] Entre los ejemplos de agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrinas y antitrombinas que también pueden presentar propiedades citostáticas o antiproliferativas se incluyen, pero sin carácter limitativo, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatrobán, forskolina, vapiprostat, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor de la membrana plaquetaria glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante e inhibidores de trombina tales como ANGIOMAX (de Biogen), bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., nifedipino), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento fibroblástico (FCF), aceite de pescado (p.ej., ácido graso omega 3), antagonistas de la histamina, lovastatina (un fármaco reductor del colesterol que inhibe la reductasa HMG-CoA, de nombre comercial Mevacor® de Merck), anticuerpos monoclonales (p. ej., aquellos específicos de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la prostaglandina, suramina, bloqueadores de la serotonina, esteroides, inhibidores de la tioproteasa, triazolpirimidina (un antagonista del PDGF), óxido nítrico o donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes frente al cáncer, suplementos alimenticios como diversas vitaminas y una combinación de estos.

[0061] Entre los ejemplos de sustancias citostáticas se incluyen, pero sin carácter limitativo, angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tal como captopril (p. ej., Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb), cilazapril o lisinopril (p. ej., Prinivil® y Prinzide® de Merck).

[0062] Entre los ejemplos de agentes antialérgicos se incluye, sin carácter limitativo, potasio de permilolast. Entre los ejemplos de sustancias antioxidantes se incluye, sin carácter limitativo, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO). Otros agentes bioactivos incluyen antiinfectivos tales como agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; agentes anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos, antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos, antihistamínicos; preparaciones antimigrañas; antináuseas; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales de calcio y betabloqueadores tal como pindolol y antiarrítmicos, antihipertensores; diuréticos; vasodilatadores que incluyen vasodilatadores coronarios generales; vasodilatadores cerebrales y periféricos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluidos descongestivos; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; lipoproteínas modificadas genéticamente o derivadas naturalmente; y agentes reductores de la reestenosis.

[0063] Entre los otros agentes biológicamente activos que pueden utilizarse se incluyen interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, tacrolimus y dexametasona.

[0064] Un agente o fármaco que "favorece la cicatrización", en el contexto de un dispositivo implantable que entra en contacto con la sangre hace referencia a un fármaco o agente que presenta la propiedad que promueve o mejora la reendotelialización del lumen arterial para promover la cicatrización del tejido vascular. La(s) parte(s) de un dispositivo implantable (p. ej., un *stent*) con un fármaco o agente que favorece la cicatrización puede atraer, unir y eventualmente quedar encapsulada por células endoteliales (p. ej., células progenitoras endoteliales). La atracción, unión y encapsulación de las células reducirá o impedirá la formación de émbolos o trombos debido a la pérdida de las propiedades mecánicas que podrían tener lugar si el *stent* no se encapsulara de forma suficiente. Le reendotelialización mejorada puede promover la endotelialización a una velocidad mayor que la pérdida de propiedades mecánicas del *stent*.

[0065] El agente o fármaco que favorece la cicatrización puede ser dispersado en el cuerpo del sustrato de polímero bioabsorbible o andamiaje. El agente o fármaco que favorece la cicatrización puede también ser dispersado en un revestimiento de polímero bioabsorbible sobre una superficie de un dispositivo implantable (p. ej., un *stent*).

[0066] Las "células progenitoras endoteliales" hacen referencia a células primitivas en la médula ósea que pueden entrar en el torrente sanguíneo e ir hasta áreas de la lesión del vaso sanguíneo con el fin de ayudar a reparar el daño. Las células progenitoras endoteliales circulan en la sangre periférica de un humano adulto y se movilizan desde la médula ósea por citocinas, factores del crecimiento y afecciones isquémicas. La lesión vascular se repara mediante mecanismos tanto de angiogénesis como de vasculogénesis. La circulación de células progenitoras endoteliales contribuye a reparar los vasos sanguíneos lesionados principalmente mediante un mecanismo de vasculogénesis.

[0067] En algunas formas de realización, el agente o fármaco que favorece la cicatrización puede ser un agente aglutinante de células endoteliales (EDC, por sus siglas en inglés). En determinadas formas de realización, el agente aglutinante EDC puede ser una proteína, péptido o anticuerpo que puede ser, p. ej., uno de colágeno de tipo 1, un fragmento de péptido 23 conocido como fragmento Fv de cadena simple (scFvA5), una proteína de membrana de unión endotelial vascular (VE)-cadherina y combinaciones de estos. Se ha demostrado que el colágeno de tipo 1 cuando unido a osteopontina, promueve la adhesión de células endoteliales y modula su viabilidad mediante la disminución de las vías apoptosis. S.M. Martin, *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 70A:10-19 (2004). Las células endoteliales pueden ser dirigidas de forma específica (para la administración dirigida de inmunoliposomas) utilizando scFv A5. T. Volkel, *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1663:158-166 (2004). Se ha demostrado que la proteína de membrana de unión endotelial vascular (VE)-cadherina se une a las células endoteliales y reduce la apoptosis de las células endoteliales. R. Spagnuolo, *et al.*, *Blood*, 103:3005-3012 (2004).

[0068] En una forma de realización específica, el agente aglutinante EDC puede ser el fragmento activo de la osteopontina (Asp-Val-Asp-Val-Pro-Asp-Gly-Asp-Ser-Leu-Ala-Try-Gly). Otros agentes aglutinantes EDC incluyen, sin carácter limitativo, anticuerpos EPC (célula epitelial), secuencias de péptido RGD, miméticos RGD y combinaciones de estos.

[0069] En formas de realización adicionales, el agente o fármaco que favorece la cicatrización puede ser una sustancia o agente que atrae y une células progenitoras endoteliales. Entre las sustancias o agentes representativos que atraen y unen células progenitoras endoteliales se 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 con grupos donantes de óxido nítrico.

[0070] Los agentes biológicamente activos anteriores se enumeran modo de ejemplo y no pretenden tener carácter limitativo. Otros agentes biológicamente activos que se encuentran disponibles o pueden desarrollarse en el futuro son también de aplicación.

[0071] En una forma de realización más específica, de forma opcional junto con una o más formas de realización distintas descritas en el presente documento, el dispositivo implantable de la invención comprende al menos un agente biológicamente activo elegido de entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasa, 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-(2-20 hidroxietoxi)etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), temsirolimus, deforolimus, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos captadores de células progenitoras, fármacos que favorecen la cicatrización, profármacos de estos, cofármacos de estos y combinaciones de estos. En una forma de realización específica, el agente bioactivo es everolimus. En una forma de realización específica, el agente bioactivo es clobetasol.

[0072] Una clase de fármacos alternativa sería p-para- α -agonistas para un transporte de lípidos aumentado, entre los ejemplos se incluye fenofibrato.

[0073] En algunas formas de realización, de forma opcional junto con una o más formas de realización descritas en el presente documento, el al menos un agente biológicamente activo no puede ser específicamente uno o más de cualquiera de los fármacos o agentes bioactivos descritos en el presente documento.

Creación del revestimiento

[0074] De conformidad con algunas formas de realización de la invención, de forma opcional junto con una o más formas de realización descritas en el presente documento, un revestimiento dispuesto sobre un dispositivo implantable (p. ej., un *stent*) puede incluir un polímero semicristalino en la capa de reservorio y un polímero amorfo en la capa de imprimación descritas en el presente documento en una capa de acuerdo con cualquier diseño de un revestimiento. El revestimiento puede ser una estructura multicapa que incluya 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 estas:

- (1) una capa de imprimación;
 (2) una capa de reservorio (también denominada "capa matriz" o "matriz de fármaco"), que puede ser una capa de fármaco-polímero que incluye al menos un polímero (capa fármaco-polímero) o, de forma alternativa, una capa de fármaco-libre de polímero;
 5 (3) una capa de control de liberación (también denominada como "capa limitadora de la velocidad");
 (4) una capa de recubrimiento; y/o
 (5) una capa de acabado.

10 **[0075]** En algunas formas de realización, 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.

15 **[0076]** Cada capa de un revestimiento puede estar dispuesta sobre el dispositivo implantable (p. ej., un *stent*) mediante la disolución del polímero semicristalino, de forma opcional con uno o más polímeros diferentes, en un solvente, o una mezcla de solventes y la colocación de la solución de revestimiento resultante sobre el *stent* mediante pulverización o inmersión del *stent* en la solución. Una vez se ha dispuesto la solución sobre el *stent*, se seca el revestimiento dejando que el solvente se evapore. El proceso de secado puede acelerarse si el secado se lleva a cabo a una temperatura elevada. El revestimiento de *stent* completo puede templarse de forma opcional a una temperatura 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, con el fin de permitir la cristalización del revestimiento de polímero y/o mejorar la estabilidad termodinámica del revestimiento.

25 **[0077]** Con el fin de incorporar un agente bioactivo (p. ej., un fármaco) en la capa de reservorio, el fármaco puede combinarse con la solución de polímero que se ha dispuesto sobre el dispositivo implantable según se ha descrito anteriormente. De forma alternativa, si se desea se puede realizar un reservorio libre de polímeros. Para fabricar un reservorio libre de polímeros, el fármaco puede disolverse en un solvente adecuado o mezcla de solventes y la solución farmacológica resultante puede disponerse sobre el dispositivo implantable (p. ej., *stent*) mediante pulverización o inmersión del *stent* en la solución que contiene el fármaco.

30 **[0078]** En lugar de introducir un fármaco mediante una solución, el fármaco puede introducirse como un sistema coloidal, tal como una suspensión en una fase de solvente apropiada. Para realizar la suspensión, el fármaco puede dispersarse en la fase de solvente con técnicas convencionales utilizadas en química coloidal. Según diferentes factores, p. ej., la naturaleza del fármaco, aquellos expertos en la técnica pueden elegir el solvente para formar la fase de solvente de la suspensión, así como la cantidad de fármaco a dispersarse en la fase de solvente. De forma opcional, se puede añadir un tensoactivo para estabilizar la suspensión. La suspensión se puede mezclar con una solución de polímero y la mezcla puede disponerse sobre el *stent* tal y como se ha descrito anteriormente. De forma alternativa, la suspensión del fármaco puede disponerse sobre el *stent* sin mezclarse con la solución de polímero.

40 **[0079]** La capa de fármaco-polímero puede aplicarse de forma indirecta sobre al menos una parte de la superficie de *stent* para funcionar como un reservorio para al menos un agente bioactivo (p. ej., fármaco) que se incorpora en la capa de reservorio sobre al menos una parte de la capa de imprimación. La capa de imprimación puede aplicarse entre el *stent* y el reservorio con el fin de mejorar la adhesión de la capa de fármaco-polímero al *stent*. La capa de recubrimiento opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de reservorio y sirve como membrana limitadora de la velocidad que ayuda a controlar la velocidad de liberación del fármaco. En una forma de realización, la capa de recubrimiento puede estar esencialmente libre de cualquier fármaco o agente bioactivo. Si se utiliza la capa de recubrimiento, la capa de acabado opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de recubrimiento para un control adicional de la velocidad de liberación del fármaco y para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin la capa de recubrimiento, la capa de acabado puede depositarse directamente sobre la capa de reservorio.

55 **[0080]** La esterilización de un dispositivo médico revestido implica generalmente un proceso de inactivación de micropatógenos. Tales procesos son conocidos en la técnica. Algunos ejemplos son rayos gamma, haz de electrones, esterilización por ETO y autoclave. La mayoría de estos procesos, si no todos, puede suponer una temperatura elevada. Por ejemplo, la esterilización por ETO de un *stent* revestido implica normalmente un calentamiento por encima de 50 °C con niveles de humedad que llegan hasta el 100 % durante periodos de algunas horas hasta 24 horas. Un ciclo típico de EtO haría que la temperatura en la cámara cerrada fuera tan alta como por encima de 50 °C en las 3-4 primeras horas y fluctuar entre 40 °C y 50°C durante 17-18 horas mientras que la humedad alcanzaría el pico a 100 % y se mantendría por encima de 80 % durante el periodo de fluctuación del ciclo.

60 **[0081]** El proceso de liberación de un fármaco de un revestimiento tanto con capa de recubrimiento como de acabado incluye al menos tres etapas. En primer lugar, el fármaco es absorbido por el polímero de la capa de recubrimiento en la interfaz capa de fármaco-polímero/capa de recubrimiento. A continuación, el fármaco se dispersa por la capa de recubrimiento utilizando el volumen vacío entre las macromoléculas del polímero de la

- capa de recubrimiento como vías para la migración. A continuación, el fármaco llega a la interfaz capa de recubrimiento/capa de acabado. Finalmente, el fármaco se dispersa por la capa de acabado de forma similar, llega a la superficie externa de la capa de acabado y desorbe desde la superficie externa. En este punto, se libera el fármaco en el vaso sanguíneo o el tejido circundante. Por consiguiente, una combinación de las capas de recubrimiento y de acabado, si se utilizan, puede servir como barrera limitadora de la velocidad. El fármaco puede liberarse mediante la degradación, disolución y/o erosión de la capa o capas que forman el revestimiento o mediante la migración del fármaco a través de la capa o capas poliméricas semicristalinas en un vaso sanguíneo o tejido.
- 5
- 10 **[0082]** En una forma de realización, a excepción de la capa de imprimación, cualquiera de las otras capas del revestimiento de *stent* o todas pueden realizarse con un polímero semicristalino descrito en el presente documento, de forma opcional con las propiedades de ser un polímero bioestable/no degradable, degradable/erosionable/absorbible/resorbible biológicamente o una combinación de estos.
- 15 **[0083]** En otra forma de realización, a excepción de la capa de reservorio, cualquiera de las otras capas del revestimiento de *stent* o todas pueden realizarse con un polímero amorfo descrito en el presente documento, con las propiedades de forma opcional de ser un polímero bioestable/no degradable, degradable/erosionable/absorbible/resorbible biológicamente o una combinación de estos.
- 20 **[0084]** Si no se emplea una capa de acabado, la capa de recubrimiento puede ser la capa más externa y puede realizarse con un polímero semicristalino y/o un polímero amorfo descrito en el presente documento con las propiedades de forma opcional de ser biodegradable o bioestable, o de mezclarse con un polímero amorfo. En este caso, las capas restantes (es decir, la capa de imprimación y reservorio) pueden también fabricarse de forma opcional con un polímero semicristalino descrito en el presente documento y con las propiedades de forma
- 25 opcional de ser biodegradable o bioestable, o de mezclarse con un polímero amorfo. El polímero o polímeros en una capa específica pueden ser el mismo o distinto a aquellos en cualquiera de las otras capas, siempre que el exterior de otro bioabsorbible sea preferiblemente también bioabsorbible y se degrade de forma similar o más rápido con respecto a la capa interna.
- 30 **[0085]** Si no se utiliza ni una capa de acabado ni una capa de recubrimiento, el revestimiento de *stent* podría tener únicamente dos capas, la de imprimación y la de reservorio. En tal caso, el reservorio es la capa más externa del revestimiento de *stent* y debería realizarse con un polímero semicristalino descrito en el presente documento y de forma opcional con 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
- 35 de forma opcional uno o más polímeros biodegradables, polímeros bioestables o una combinación de estos.
- [0086]** Cualquier capa de un revestimiento, a excepción de la capa de imprimación, puede contener cualquier cantidad de un polímero semicristalino descrito en el presente documento y con las propiedades de forma opcional de ser biodegradable o bioestable. Entre los ejemplos sin carácter limitativo de polímeros bioabsorbibles y polímeros biocompatibles se incluyen poli(pirrolidona de N-vinilo); polidioxanona; poliortoésteres; polianhídridos; poli(ácido glicólico); poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno); polifosfoésteres; uretanos polifosfoéster; poli(aminoácidos); poli(carbonato de trimetileno); poli(iminocarbonatos); co-poli(éter-ésteres); oxalatos polialquilenos, polifosfacenos; biomoléculas, p. ej., fibrina, fibrinógeno, celulosa, celofán, almidón, colágeno, ácido hialurónico y derivados de estos (p. ej., 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 estos.
- 40
- 45
- 50 **[0087]** Cualquier capa de un revestimiento de *stent* puede también contener cualquier cantidad de un polímero no degradable, o una mezcla de más de uno de tales polímeros siempre que no se mezcle con un polímero bioabsorbible o ninguna capa debajo de la capa no degradable comprenda un polímero bioabsorbible. Entre los ejemplos sin carácter limitativo de polímeros no degradables se incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de 2-etilhexil), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de 2-hidroxietil), acrilato de polietilenglicol (PEG), metacrilato de PEG, 2-metacrilatoiloxietilfosforilcolina (MPC) y poli(pirrolidona de n-vinilo), poli(ácido metacrílico), poli(ácido acrílico) poli(hidroxiopropilmetacrilato), poli(hidroxiopropilmetacrilamida), poli(metacrilato de 3-trimetilsililpropilo) y copolímeros de estos.
- 60

Método para fabricar un dispositivo implantable

- 65 **[0088]** Se presentan otras formas de realización de la invención, de forma opcional junto con una o más formas

de realización distintas descritas en el presente documento, para un método de fabricar un dispositivo implantable. En una forma de realización, el método comprende la formación del dispositivo implantable a partir de un material con un polímero o copolímero biodegradable o bioestable.

5 **[0089]** Según el método, una parte del dispositivo implantable o todo el propio dispositivo puede formarse a partir del material con un polímero o copolímero biodegradable o bioestable. El método puede depositar un revestimiento con una variedad de grosores sobre un dispositivo implantable. En determinadas formas de realización, el método deposita sobre al menos una parte del dispositivo implantable un revestimiento que presenta un grosor de \leq aproximadamente 30 micrones, o \leq aproximadamente 20 micrones, o \leq aproximadamente 10 micrones, o \leq aproximadamente 5 micrones.

15 **[0090]** En determinadas formas de realización, el método se utiliza para fabricar un dispositivo implantable elegido de entre *stents*, injertos, injertos por *stent*, catéteres, cables y electrodos, clips, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. En una forma de realización específica, el método se utiliza para fabricar un *stent*.

20 **[0091]** En algunas formas de realización, con el fin de formar un dispositivo implantable formado a partir de un polímero, se puede formar un polímero o copolímero que incluya de forma opcional al menos un agente bioactivo descrito en el presente documento en una construcción de polímero, tal como un tubo o lámina que pueda enrollarse o enlazarse para formar una construcción tal como un tubo. Se puede fabricar entonces un dispositivo implantable a partir de la construcción. Por ejemplo, se puede fabricar un *stent* a partir de un tubo mediante el mecanizado por láser de un patrón en el tubo. En otra forma de realización, se puede formar una construcción de polímero a partir del material polimérico de la invención utilizando un aparato de moldeo por inyección.

25 **[0092]** Entre los ejemplos de polímeros sin carácter limitativo, que pueden ser los polímeros semicristalinos descritos anteriormente o no, que se pueden utilizar para fabricar un dispositivo implantable se 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) (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(D,L-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) (PDLLA-GA-CL), poli(glicolida-co-caprolactona) (PGA-CL), poli(tioésteres), poli(carbonato de trimetileno), polietileno amida, acrilato de polietileno, poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), co-poli(éter-ésteres) (p. ej., PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (p. ej., fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros etileno-alfaolefina, polímeros acrílicos y copolímeros distintos a poliacrilatos, polímeros de haluro de vinilo y copolímeros (p. ej., cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (éter metilpolivinílico), haluros de polivinilideno (p. ej., cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo (p. ej., poliestireno), éteres de polivinilo (p. ej., acetato de polivinilo), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, poliamidas (p. ej., Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimididas, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, celulosa y derivados de esta (p. ej., 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 estos.

45 **[0093]** Entre los ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser adecuados para la fabricación de un dispositivo implantable se incluyen copolímero de etileno alcohol vinílico (comúnmente conocido por el nombre genérico EVOH o por el nombre comercial EVAL), poli(metacrilato de butilo), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) (p. ej., SOLEF 21508, disponible en Solvay Solexis PVDF de Thorofare, Nueva Jersey), fluoruro de polivinilideno (también conocido como KYNAR, disponible en Atofina Chemicals de Philadelphia, Pensilvania), poli(tetrafluoroetileno-co-hexafluoro-propileno-co-fluoruro de vinilideno), copolímeros de etileno-acetato de vinilo y polietilenglicol.

Método para tratar o prevenir trastornos

55 **[0094]** Un dispositivo implantable de conformidad con la presente invención puede utilizarse para tratar, prevenir o diagnosticar diferentes afecciones o trastornos. Entre los ejemplos de tales afecciones o trastornos se incluyen, 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 del conducto biliar, obstrucción de la uretra y obstrucción del tumor. Una parte del dispositivo implantable o todo el propio dispositivo puede formarse a partir del material, tal y como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el material puede ser un revestimiento dispuesto sobre al menos una parte del dispositivo.

65 **[0095]** En determinadas formas de realización, de forma opcional junto con una o más formas de realización diferentes descritas en el presente documento, el método inventivo trata, previene o diagnostica una afección o trastorno elegido 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 del conducto biliar, obstrucción de la uretra y obstrucción del tumor. En una forma de realización específica, la afección o trastorno es aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

5 [0096] En una forma de realización del método, de forma opcional junto con una o más formas de realización diferentes descritas en el presente documento, el dispositivo implantable se forma a partir de un material o incluye un revestimiento con al menos un agente biológicamente activo elegido de entre paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasa, 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), temsirolimus, deforolimus, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos captadores de células progenitoras, fármacos que favorecen la cicatrización, fenofibrato, profármacos de estos, cofármacos de estos y una combinación de estos.

10 [0097] En determinadas formas de realización, de forma opcional con una o más formas de realización diferentes descritas en el presente documento, el dispositivo implantable utilizado en el método se elige de entre *stents*, injertos, injertos por *stent*, catéteres, cables y electrodos, clips, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas y partículas. En una forma de realización específica, el dispositivo implantable es un *stent*.

EJEMPLOS

25 [0098] Los siguientes ejemplos sin carácter limitativo ilustran las diferentes formas de realización descritas anteriormente.

30 [0099] Un polímero PLLA-GA (L-lactida-co-glicolida, ratio molar 82/18) y everolimus fueron revestidos sobre *stents* (fármaco/polímero = 1/3) utilizando una mezcla de solvente de acetona/MIBK (metil isobutil cetona) (90/10 p/p). A continuación, se engarzaron los *stents* revestidos en un catéter con balón y se esterilizaron por ETO. Se evaluó la integridad del revestimiento mediante microscopia electrónica de barrido (SEM) siguiendo un ensayo de uso simulado. El test requería un revestimiento esterilizado por ETO realizado a partir de PLLA-GA (L-lactida-co-glicolida, ratio molar 82/18) semicristalino, que mostraba una integridad superior cuando se comparaba con un revestimiento realizado a partir de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PDLGA) amorfo (lactida/glicolida, ratio molar 75/25) según se evaluó mediante comparaciones SEM de los dos revestimientos. El revestimiento semicristalino mostró poco reblandecimiento del revestimiento, si se daba alguno, y una menor adhesión al balón mientras que el revestimiento amorfo muestra un reblandecimiento más intenso y como resultado un cambio en la forma alrededor del balón.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable que comprende un revestimiento, revestimiento que comprende:
 - 5 una capa de reservorio que comprende un polímero biodegradable semicristalino y una imprimación que comprende un polímero amorfo biodegradable, donde el polímero amorfo presenta una miscibilidad de al menos 5 % en el polímero semicristalino, donde el revestimiento presenta una velocidad de degradación o absorción de forma que en un periodo de 6 meses después del despliegue del dispositivo implantable, el revestimiento presenta una pérdida de masa del 80 % o más,
 - 10 donde el polímero semicristalino se elige de entre el grupo consistente en poli(L-lactida-co-glicolida) (PLLGA) semicristalino con contenido de L-lactida que varía entre 65 % molar a 100 % molar, terpolímero poli(L-ácido láctico-co-glicolida-co-caprolactona) (PLLA-GA-CL) semicristalino con contenido de L-lactida que varía de 65 % molar o superior, poli(L-ácido láctico-co-caprolactona) (PLLA-CL) semicristalino (L-lactida/CL = 75/25 o 70/30 por molar) y combinaciones de estos, y
 - 15 donde el polímero amorfo se elige del grupo consistente en poli(D,L-lactida) (PDLA) amorfo, poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLLLA) amorfo con contenido de D,L-lactida de 30 % molar o superior, poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PDLGA) amorfo con contenido de glicolida de 10 a 50 % molar, poli(L-lactida-co-glicolida) (PLLGA) amorfo con contenido de L-lactida de 75 % molar o inferior, poli(glicolida-co-caprolactona) (PGACL) amorfo con contenido de glicolida de 70 % molar o inferior, poli(D,L-lactida-co-caprolactona) (PDLACL) amorfo con contenido de caprolactona de 70 % molar o inferior, poli(L-lactida-co-caprolactona) (PLLACL) amorfo con contenido de L-lactida inferior a 70 % molar, pero superior a 30 % molar, copolímeros amorfos de carbonato de trimetileno con glicolida, D,L-lactida y/o L-lactida, terpolímeros poli(D,L-lactida-co-glicolida-co-caprolactona) (PDLGA-CL) y PLLA-GA-CL amorfos con
 - 20 contenido de L-lactida de 65 % molar o inferior y combinaciones de estos.
 2. Dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero amorfo comprende un poliéster con una velocidad de degradación más rápida que el polímero semicristalino.
 - 30 3. Dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero amorfo presenta una temperatura de transición vítrea (T_g) superior al polímero semicristalino.
 4. Dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero amorfo está sujeto a un tratamiento de rayos gamma o haz de electrones con el fin de mejorar su velocidad de degradación antes de utilizarse a la hora de formar la capa de imprimación.
 - 35 5. Dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa reservorio comprende además un agente bioactivo.
 - 40 6. Dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 5, donde el agente bioactivo se elige del grupo consistente en paclitaxel, docetaxel, estradiol, 17-beta-estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), biolimus, tacrolimus, 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), temsirolimus, deforolimus, y-hirudina, clobetasol, pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, fenofibrato y combinaciones de estos.
 - 45 7. Dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, que es un *stent*.
 - 50 8. Dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 5, que es un *stent*.
 9. Un método para fabricar un dispositivo implantable según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende la formación de un revestimiento sobre al menos una parte de la superficie del dispositivo médico implantable.
 - 55 10. Dispositivo implantable según se define en la reivindicación 1 para ser utilizado en el tratamiento, prevención o mejora de una afección médica en un paciente, donde la afección médica se elige del grupo consistente en reestenosis, aterosclerosis, trombosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción del conducto biliar, obstrucción de la uretra, obstrucción tumoral y combinaciones de estos.
 - 60 11. Dispositivo implantable según se define en la reivindicación 5 para ser utilizado en el tratamiento, prevención o mejora de una afección médica en un paciente, donde la afección médica se elige del grupo

consistente en reestenosis, aterosclerosis, trombosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica (para injertos de vena y artificiales), obstrucción del conducto biliar, obstrucción de la uretra, obstrucción tumoral y combinaciones de estos.

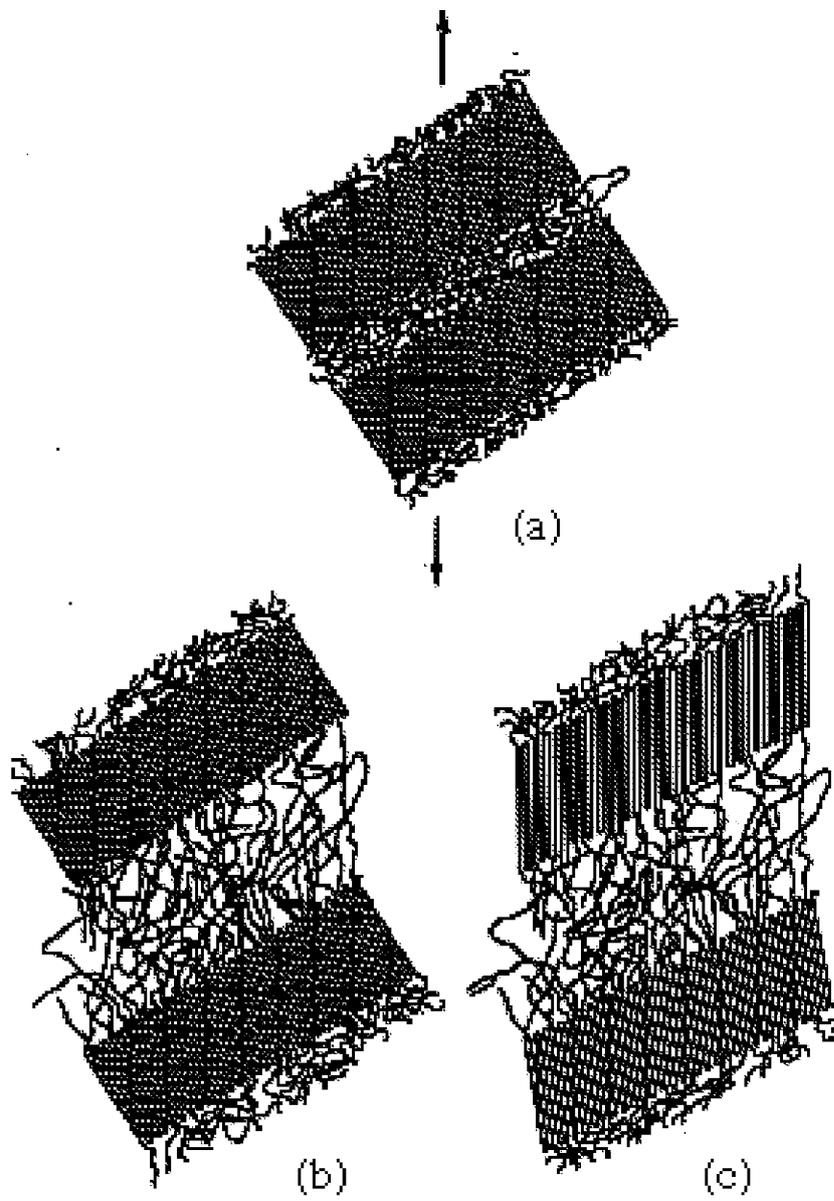


Figura 1