

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 636**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2008 E 08796059 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2185213**

54 Título: **Dispositivo médico implantable liberador de fármacos con revestimiento superior hemocompatible y/o que favorece la cicatrización**

30 Prioridad:

27.07.2007 US 881668

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

08.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLEINER, LOTHAR WALTER y
TANG, YIWEN**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 576 636 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

Dispositivo médico implantable liberador de fármacos con revestimiento superior hemocompatible y/o que favorece la cicatrización

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 **[0001]** La presente invención hace referencia a los campos de la química orgánica, la ciencia de polímeros, la ciencia de materiales y los dispositivos médicos. En concreto, hace referencia a un dispositivo médico que presenta un revestimiento bioabsorbible con fracciones hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización para el tratamiento de las enfermedades vasculares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 **[0002]** La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es un procedimiento común para el tratamiento de las enfermedades cardíacas. Un problema asociado a la ACTP incluye la formación de colgajos intimaes o revestimientos arteriales rasgados que pueden colapsar y ocluir el conducto sanguíneo después de desinflar el balón. Además, se puede desarrollar trombosis y reestenosis de la arteria en el transcurso de varios meses después del procedimiento, lo que 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 la probabilidad de desarrollar trombosis y reestenosis, se puede implantar un *stent* en el lumen para mantener la permeabilidad vascular.

- 15 **[0003]** WO2007/0244492 se refiere a polímeros biodegradables, ajustables, versátiles para revestimientos liberadores de fármacos en dispositivos médicos, siendo dichos polímeros esqueletos de poliéster con cadenas laterales funcionalizadas deseables tales como, pero sin carácter limitativo, vinilo, hidroxilo, carboxílico, amina, tiol y fosforilcolina. Dichos polímeros biodegradables son adecuados para una amplia variedad de aplicaciones biomédicas, específicamente como revestimientos para dispositivos médicos, componentes estructurales de dispositivos médicos o ambos.

- 20 **[0004]** Los *stents* se utilizan no solo como una intervención mecánica, sino también como un vehículo para proporcionar terapia biológica. Como intervención mecánica, los *stents* actúan como andamiajes, sirviendo para mantener físicamente abierta y, si se desea, para expandir la pared del conducto. La terapia biológica se puede conseguir medicando los *stents*, en particular utilizando *stents* liberadores de fármacos (DES, por sus siglas en inglés). Los DES pueden proporcionar una administración local de una sustancia terapéutica en el lugar específico en el cuerpo de un paciente. Esto puede producir menos y menos graves efectos secundarios y resultados generales más favorables.

- 25 **[0005]** La utilización temprana de *stents* coronarios para mejorar la permeabilidad a largo plazo de una arteria después de una angioplastia fue, no obstante, complicada por una alta incidencia de trombosis subaguda (SAT, por sus siglas en inglés) (R. A. Schatz *et al.*, *Circulation* 1991, 83: 148-161). A pesar del control farmacológico mejorado de la SAT, la posibilidad de oclusión del *stent* sigue siendo un problema grave. Además, con la aparición de los DES surge un nuevo problema: la trombosis tardía del *stent*, la formación de coágulos de sangre mucho después de que el *stent* se haya colocado en su sitio. Se dedujo que la formación de los coágulos de sangre se debía probablemente al retraso en la cicatrización que se proponía como un efecto secundario de la utilización de fármacos citostáticos.

- 30 **[0006]** El retraso en la cicatrización y la degradación del polímero también se han asociado con la mala aposición del *stent* y las reacciones de hipersensibilidad.

- 35 **[0007]** Lo que se necesita es un dispositivo médico implantable que haya mejorado la hemocompatibilidad y/o las propiedades que favorecen la cicatrización para mejorar, si no eliminar, la trombosis subaguda, la trombosis tardía del *stent* y otros problemas asociados al retraso de la cicatrización. La presente invención proporciona dichos dispositivos médicos implantables.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

- 40 **[0008]** Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a un dispositivo médico implantable, que comprende:

- 45 un cuerpo de dispositivo;
una capa de imprimación opcional dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo;
50 una capa de reservorio de fármacos dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo o la capa de imprimación, si se optó por ella,
en la que la capa de reservorio de fármacos comprende:

una mezcla de un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno con un copolímero de bajo peso molecular de ácido láctico, L-lactida, D,L-lactida, o meso-lactida, o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, al menos una parte del cual está sustituido por una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización; o un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno; y, uno o varios agentes terapéuticos, en el que:

si la capa de reservorio de fármacos comprende solo un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida o meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, el dispositivo médico implantable comprende además una capa de revestimiento superior que comprende un copolímero de bajo peso molecular de ácido láctico, L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, al menos una parte del cual está sustituido por una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización;

en el que la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización comprende un polihidroalquilo o un péptido; en el que el polihidroalquilo se selecciona de entre el grupo consistente en glicerol, sorbitol y manitol; y en el que la capa más externa comprende la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización.

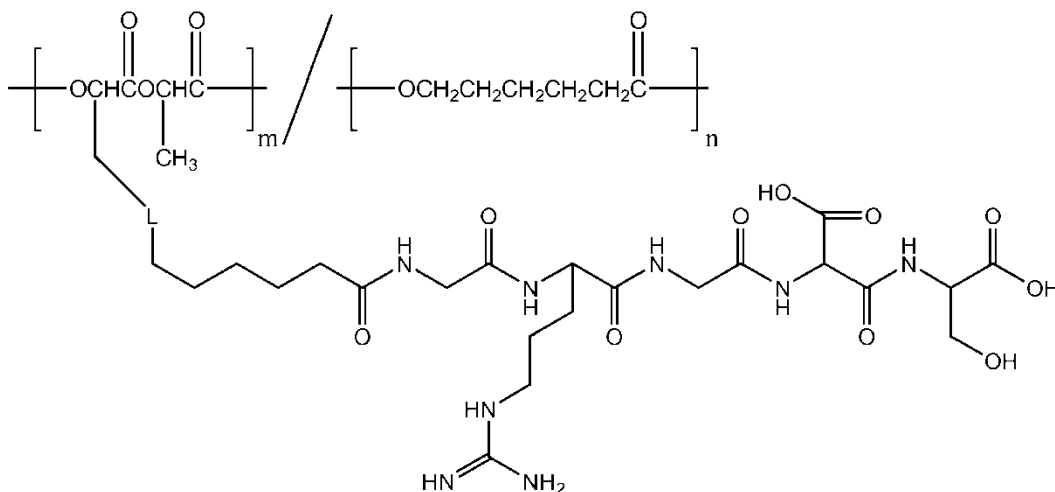
[0009] En un modo de realización de la presente invención, el dispositivo médico implantable es un *stent*.

[0010] En un modo de realización de la presente invención, la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización comprende un polihidroalquilo.

[0011] En un modo de realización de la presente invención, el polihidroalquilo se selecciona de entre el grupo consistente en glicerol, sorbitol y manitol.

[0012] En un modo de realización de la presente invención, la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización comprende un péptido.

[0013] En un modo de realización de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos o la capa de revestimiento superior comprende una fracción de péptido con la fórmula:

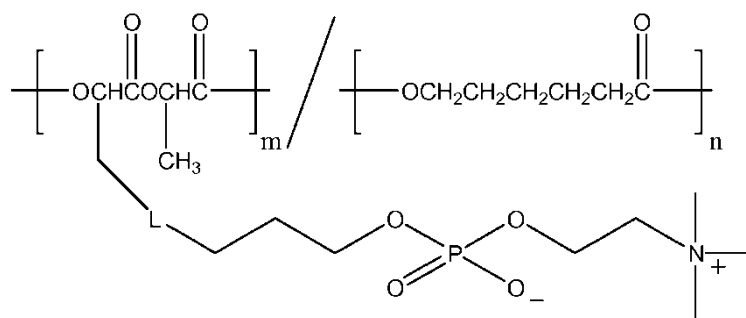


en la que L comprende un Enlazador y m y n tienen valores de 0 a 1 donde m + n = 1.

[0014] En un modo de realización de la presente invención, el péptido se selecciona de entre el grupo consistente en RGD, RGD cíclico (cRGD) y un mimético de RGD.

[0015] La fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización puede comprender una fosforilcolina.

[0016] La capa de reservorio de fármacos o la capa de revestimiento superior puede comprender una fracción de fosforilcolina con la fórmula:



5

en la que L comprende un Enlazador y m y n tienen valores de 0 a 1 de manera que $m + n = 1$.

[0017] En un modo de realización de la presente invención, el polímero de la capa de reservorio de fármacos tiene un peso molecular de aproximadamente 50 000 a aproximadamente 500 000 Daltons.

10 **[0018]** En un modo de realización de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos tiene un grosor de revestimiento de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .

[0019] En un aspecto de la presente invención, la relación p/p entre el fármaco y el polímero en la capa de reservorio de fármacos es de aproximadamente 1,0:0,5 a aproximadamente 1,0:10,0.

15 **[0020]** En un aspecto de la presente invención, la dosis del fármaco es de aproximadamente 5-200 microgramos/ cm^2 a aproximadamente 20-100 microgramos/ cm^2 .

[0021] Un aspecto de la presente invención es un dispositivo médico para su utilización en el tratamiento de una enfermedad vascular, en el que el dispositivo comprende:

un cuerpo de dispositivo;

una capa de imprimación opcional dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo;

20 una capa de reservorio de fármacos dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo o la capa de imprimación, si se opta por ella,

en el que la capa de reservorio de fármacos comprende:

una mezcla de un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno con un copolímero de bajo peso molecular de ácido láctico, L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida, o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, al menos una parte del cual está sustituido por una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización; o, un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno; y uno o varios agentes terapéuticos,

25

en el que:

30

si la capa de reservorio de fármacos comprende solo un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, el dispositivo médico implantable presenta además una capa de revestimiento superior que comprende un copolímero de bajo peso molecular de ácido láctico, L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, al menos una parte del cual está sustituido por una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización. En un modo de realización de la presente invención, el dispositivo médico implantable es un *stent*.

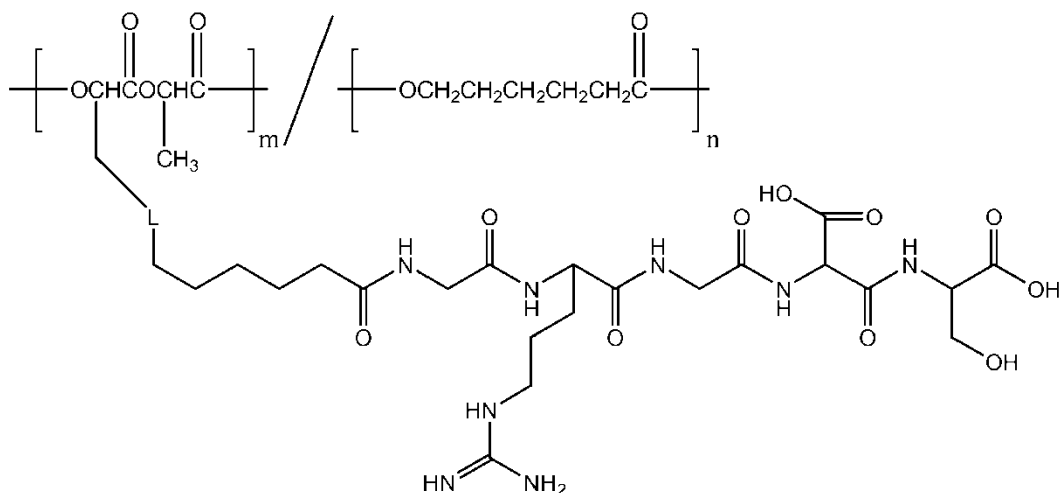
35

[0022] En un modo de realización de la presente invención, la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización comprende un polihidroxialquilo.

40 **[0023]** En un modo de realización de la presente invención, el polihidroxialquilo se selecciona de entre el grupo consistente en glicerol, sorbitol y manitol.

[0024] En un modo de realización de la presente invención, la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización comprende un péptido.

[0025] En un modo de realización de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos o la capa de revestimiento superior comprende una fracción de péptido con la fórmula:

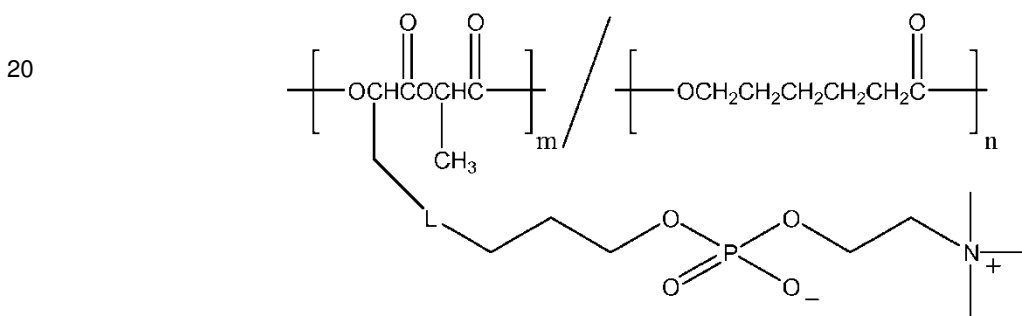


en la que L comprende un Enlazador y m y n tienen valores de 0 a 1 de manera que $m + n = 1$

[0026] En un modo de realización de la presente invención, el péptido se selecciona de entre el grupo consistente en RGD, RGD cíclico (cRGD) y un mimético de RGD.

15 **[0027]** La fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización puede comprender también una fosforilcolina.

[0028] La capa de reservorio de fármacos o la capa de revestimiento superior puede comprender también una fracción de fosforilcolina con la fórmula:



25 en la que L comprende un Enlazador y m y n tienen valores de 0 a 1 de manera que $m + n = 1$.

[0029] En un modo de realización de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos tiene un peso molecular de aproximadamente 50 000 a aproximadamente 500 000 Daltons.

[0030] En un modo de realización de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos tiene un grosor de revestimiento de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .

30 **[0031]** En un modo de realización de la presente invención, la relación p/p entre el fármaco y el polímero en la capa de reservorio de fármacos es de aproximadamente 1,0:0,5 a aproximadamente 1,0:10,0.

[0032] En un modo de realización de la presente invención, la dosis del fármaco es de aproximadamente 5-200 microgramos/cm² a aproximadamente 20-100 microgramos/cm².

[0033] En un modo de realización de la presente invención, la enfermedad vascular es aterosclerosis.

35 **[0034]** En un modo de realización de la presente invención, la enfermedad vascular es reestenosis.

[0035] En un modo de realización de la presente invención, la enfermedad vascular es placa vulnerable.

[0036] En un modo de realización de la presente invención, la enfermedad vascular es enfermedad vascular periférica.

[0037] En un modo de realización de la presente invención, la enfermedad vascular es trombosis tardía del *stent*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- [0038] La utilización del singular en el presente documento incluye el plural y viceversa a menos que se indique expresamente lo contrario. Es decir, “un/una” y “el/la” hacen referencia a uno o varios de lo que sea que modifica la palabra. Por ejemplo, “un agente terapéutico” incluye uno de dichos agentes, dos de dichos agentes, etc.
- 5 Asimismo, “la capa” puede hacer referencia a una, dos o más capas y “el polímero” puede significar un polímero o varios polímeros. Del mismo modo, palabras tales como, sin carácter limitativo, “capas” y “polímeros” harían referencia a una capa o polímero así como a varias capas o polímeros a menos que, de nuevo, se indique expresamente o resulte obvio por el contexto que no se pretende de ese modo.
- [0039] Como se utiliza en el presente documento, un “dispositivo médico implantable” se refiere a cualquier tipo de aparato que se introduce total o parcialmente, de manera quirúrgica o médica, en el cuerpo de un paciente o mediante intervención médica en un orificio natural y que está destinado a permanecer ahí tras el procedimiento. La duración de la implantación puede ser básicamente permanente, es decir, destinada a permanecer en el lugar durante la vida restante del paciente; hasta que el dispositivo se biodegrade; o hasta que se elimine físicamente.
- 10 Entre los ejemplos de dispositivos médicos implantables se incluyen, sin carácter limitativo, marcapasos cardíacos implantables y desfibriladores; cables y electrodos para los anteriores; estimuladores de órganos implantables tales como estimuladores de nervio, vejiga, esfínter y diafragma, implantes cocleares; prótesis, injertos vasculares, *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles con balón, *stents* recubiertos, injertos, válvulas cardíacas artificiales y derivaciones de líquido cefalorraquídeo.
- [0040] Un dispositivo medico implantable diseñado de manera específica y destinado únicamente a la administración localizada de un agente terapéutico está dentro del alcance de la presente invención.
- [0041] Como se utiliza en el presente documento, “cuerpo de dispositivo” se refiere a un dispositivo médico implantable completamente formado con una superficie externa a la que no se le ha aplicado ningún revestimiento o capa de material distinto de aquel con el que se ha fabricado el propio dispositivo. Por “superficie externa” se indica cualquier superficie, sin embargo, orientada espacialmente que está en contacto con los fluidos o tejidos corporales. Un ejemplo común de un “cuerpo de dispositivo” es un BMS, es decir, un *stent* metálico no revestido, que, como su nombre indica, es un *stent* utilizable formado completamente que no ha sido revestido con una capa de algún material distinto del metal del que está hecho sobre cualquier superficie que está en contacto con los fluidos o tejidos corporales. Por supuesto, cuerpo de dispositivo se refiere no solo a los BMS sino a cualquier dispositivo no revestido independientemente del material del que esté hecho.
- 25 [0042] Los dispositivos médicos implantables hechos de prácticamente cualquier material, es decir, materiales actualmente conocidos que son útiles para la fabricación de dispositivos médicos implantables y materiales que se puedan hallar que sean como tal en el futuro, pueden utilizarse con un revestimiento de la presente invención. Por ejemplo, sin carácter limitativo, un dispositivo medico implantable útil con la presente invención puede realizarse de uno o varios metales biocompatibles o aleaciones de los mismos que incluyen, pero sin carácter limitativo, aleación de cobalto y cromo (ELGILOY, L-605), aleación de cobalto y níquel (MP-35N), acero inoxidable 316L, acero inoxidable de nitrógeno alto, por ejemplo, BIODUR 108, aleación de níquel y titanio (NITINOL), tantalio, platino, aleación de platino e iridio, oro y combinaciones de los mismos.
- 30 [0043] Los dispositivos médicos implantables también pueden realizarse de polímeros que son biocompatibles y bioestables o biodegradables, incluyendo este último término bioabsorbible y/o bioerosionable.
- [0044] Como se utiliza en el presente documento, “biocompatible” se refiere a un polímero que tanto en su estado intacto, como estado sintetizado, como en su estado descompuesto, es decir, sus productos de degradación, no es tóxico para el tejido vivo, o al menos lo es de manera mínima; no daña el tejido vivo, o al menos lo hace de manera mínima y reparable; y no provoca una reacción inmunológica en el tejido vivo, o al menos lo hace de manera mínima y/o controlable.
- 45 [0045] Entre los polímeros útiles biocompatibles relativamente bioestables se encuentran, sin carácter limitativo, poliácridatos, polimetacriatos, poliureas, poliuretanos, poliolefinas, halogenuros de polivinilo, halogenuros de polivinilideno, poliviniléteres, polivinilaromáticos, polivinilésteres, poliacrilonitrilos, resinas alquídicas, polisiloxanos y resinas epoxi.
- [0046] Los polímeros biocompatibles y biodegradables incluyen polímeros que se dan de forma natural tales como, sin carácter limitativo, colágeno, quitosano, alginato, fibrina, fibrinógeno, celulósicos, almidones, dextrano, dextrina, ácido hialurónico, heparina, glicosaminoglicanos, polisacáridos y elastina.
- 50 [0047] También se puede utilizar uno o varios polímeros biodegradables, biocompatibles, sintéticos o semisintéticos para fabricar un dispositivo médico implantable útil con la presente invención. Como se utiliza en el presente documento, un polímero sintético se refiere a uno que se ha creado por completo en el laboratorio
- 55

mientras que un polímero semisintético se refiere a un polímero que se da de forma natural que ha sido modificado químicamente en el laboratorio. Entre los ejemplos de polímeros sintéticos se incluyen, sin carácter limitativo, polifosfacinas, polifosfoésteres, polifosfoéster uretano, polihidroxiácidos, polihidroxialcanoatos, polianhídridos, poliésteres, polioortoésteres, poliaminoácidos, polioximetilenos, poli(éster-amidas) y poliimidadas.

5 **[0048]** También se pueden utilizar mezclas y copolímeros de los polímeros anteriores y se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Basándose en las exposiciones del presente documento, los expertos en la materia reconocerán aquellos dispositivos médicos implantables y aquellos materiales a partir de los cuales pueden fabricarse que resultarán útiles con los revestimientos de la presente invención.

10 **[0049]** Actualmente, los dispositivos médicos implantables preferidos para utilizarse con los revestimientos de la presente invención son *stents*.

[0050] Un *stent* se refiere generalmente a cualquier dispositivo utilizado para sujetar el tejido en su lugar en el cuerpo de un paciente. Sin embargo, los *stents* especialmente útiles son aquellos utilizados para el mantenimiento de la permeabilidad de un vaso sanguíneo en el cuerpo de un paciente cuando el vaso sanguíneo se estrecha o se cierra debido a enfermedades o trastornos entre los que incluyen, sin carácter limitativo, tumores (en, por ejemplo, los conductos biliares, el esófago, la tráquea/bronquios, etc.), enfermedad pancreática benigna, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial carotídea y enfermedad arterial periférica tal como aterosclerosis, reestenosis y placa vulnerable. La placa vulnerable (PV) se refiere a una acumulación de grasa en una pared arterial que se piensa que se crea por inflamación. La PV se cubre por una delgada capa fibrosa que puede romperse, lo que daría lugar a la formación de coágulos de sangre. Se puede utilizar un *stent* para reforzar la pared del vaso sanguíneo en los alrededores de la PV y actuar como escudo contra dicha ruptura. Se puede utilizar un *stent* en, sin carácter limitativo, la vasculatura neural, carotídea, coronaria, pulmonar, aórtica, renal, biliar, ilíaca, femoral y poplítea, así como en otras vasculaturas periféricas. Se puede utilizar un *stent* en el tratamiento o la prevención de trastornos tales como, sin carácter limitativo, trombosis, reestenosis, hemorragia, perforación o disección vascular, aneurisma vascular, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica, obstrucción del conducto biliar y obstrucción del uréter.

[0051] Además de los usos anteriores, los *stents* también pueden emplearse para la administración localizada de agentes terapéuticos a lugares de tratamiento específicos en el cuerpo de un paciente. De hecho, la administración de agentes terapéuticos puede ser el único fin del *stent* o el *stent* puede estar destinado principalmente para otro uso tal como aquellos expuestos anteriormente con administración de fármacos proporcionando un beneficio secundario.

[0052] Un *stent* utilizado para el mantenimiento de la permeabilidad se administra normalmente al lugar de destino en un estado comprimido y, a continuación, se expande para ajustarse al vaso sanguíneo en el que se ha insertado. Una vez que se encuentra en una ubicación de destino, un *stent* puede ser autoexpandible o expandible con balón. En cualquier caso, debido a la expansión del *stent*, cualquier revestimiento sobre el mismo debe ser flexible y capaz de elongación.

[0053] Como se utiliza en el presente documento, "opcional" significa que el elemento modificado por el término puede o no estar presente. Por ejemplo, sin carácter limitativo, un cuerpo de dispositivo (cd) que se ha revestido con una capa de imprimación (ci) "opcional", una capa de reservorio de fármacos (rf) y una capa de revestimiento superior (rs) "opcional" se refiere, sin carácter limitativo, a cualquiera de los siguientes dispositivos: cd + rf, cd + ci + rf, cd + rf + rs, y cd + ci + rf + rs.

[0054] Como se utiliza en el presente documento, una "capa de imprimación" se refiere a un revestimiento que consiste en un polímero o mezcla de polímeros que muestra buenas características de adhesión con respecto al material del que se fabrica el cuerpo de dispositivo y buenas características de adhesión con respecto a cualquier material que ha de revestirse sobre el cuerpo de dispositivo. Por consiguiente, una capa de imprimación sirve como una capa intermedia entre un cuerpo de dispositivo y los materiales que han de fijarse al cuerpo de dispositivo y, por lo tanto, se aplica directamente al cuerpo de dispositivo. Entre los ejemplos de imprimaciones se incluyen, sin carácter limitativo, polímeros de acrilato y metacrilato con poli(n-butil metacrilato) siendo una imprimación actualmente preferida. Algunos ejemplos adicionales de imprimaciones incluyen, pero sin carácter limitativo, poli(etileno-co-alcohol de vinilo), poli(acetato de vinilo-co-alcohol de vinilo), poli(metacrilatos), poli(acrilatos), polietilenamina, polialilamina, quitosano, poli(etileno-co-acetato de vinilo), y parileno C.

[0055] Como se utiliza en el presente documento, un material que se describe como una capa "dispuesta sobre" un sustrato indicado, por ejemplo, sin carácter limitativo, un cuerpo de dispositivo u otra capa, se refiere a un revestimiento relativamente delgado del material aplicado, preferiblemente actualmente, de manera directa a básicamente toda la superficie expuesta del sustrato indicado. Por "superficie expuesta" se entiende la superficie del sustrato que, en uso, estaría en contacto con los tejidos o fluidos corporales. Sin embargo, "dispuesta sobre" puede referirse también a la aplicación de la capa delgada de material a una capa intermedia que se ha aplicado

sobre el sustrato, en la que el material se aplica de tal manera que, aunque la capa intermedia no estuviera presente, el material cubriría sustancialmente toda la superficie expuesta del sustrato.

5 **[0056]** Como se utiliza en el presente documento, “capa de reservorio de fármacos” se refiere a una capa de uno o varios agentes terapéuticos aplicados puros o a una capa de polímero o mezcla de polímeros que ha dispersado dentro de su estructura tridimensional uno o varios agentes terapéuticos. Una capa de reservorio de fármacos polimérica está diseñada de manera que, mediante un mecanismo u otro, por ejemplo, sin carácter limitativo, mediante elución o como resultado de la biodegradación del polímero, la sustancia terapéutica se libere desde la capa al medio circundante. Para el propósito de la presente invención, la capa de reservorio de fármacos también actúa como una capa que controla la tasa. Como se utiliza en el presente documento, “capa que controla la tasa” se refiere a una capa de polímero que controla la liberación de agentes terapéuticos o fármacos en el medio. Aunque se puede utilizar cualquier polímero para construir una capa de reservorio de fármacos de la presente invención, en concreto cuando se utiliza una capa de revestimiento superior que comprende fracciones hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización, en los modos de realización de la presente invención actualmente preferidos, la capa de reservorio de fármacos comprende una mezcla de un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, con un copolímero de bajo peso molecular de ácido láctico, L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, al menos una parte del cual está sustituido por una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización; o, un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno.

20 **[0057]** El aspecto más destacado de la invención es, de hecho, la inclusión de las fracciones hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización en la capa más externa del revestimiento sobre un dispositivo médico implantable ya sea la capa de reservorio de fármacos, una capa independiente que controla la tasa o una capa de revestimiento superior.

25 **[0058]** Como se utiliza en el presente documento, “hidrófobo” se refiere a un polímero que carece de afinidad con el agua. Es decir, tiende a repeler el agua, a no disolverse en ella, no mezclarse con ella o no humedecerse con ella o a hacerlo solo con un grado muy limitado y a no absorber agua o, de nuevo, a hacerlo únicamente con un grado muy limitado. Con respecto a los polímeros, generalmente la hidrofobicidad aumenta al aumentar el contenido de alquilo en el esqueleto del polímero, es decir, cuanto mayor sea el contenido de alquilo en una o varias de las unidades constitucionales del polímero. La hidrofobicidad de un polímero puede caracterizarse determinando el ángulo de contacto estático de gotitas de agua destilada sobre una superficie del polímero. Cuanto mayor sea el ángulo de contacto, más hidrófobo será el polímero. En general, un ángulo de contacto superior a 90° indica un polímero hidrófobo. Los detalles o dichas mediciones no se presentarán aquí puesto que los expertos en la materia los conocen.

35 **[0059]** Como se utiliza en el presente documento, “ángulo de contacto” se define como un ángulo en la tangente de una gotita en una fase fluida que ha tomado una forma de equilibrio sobre una superficie sólida en condiciones ambientales.

[0060] Como se utiliza en el presente documento, la “hidrofobicidad” puede medirse utilizando el parámetro de solubilidad de Hildebrand δ . El término “parámetro de solubilidad de Hildebrand” se refiere a un parámetro que indica la densidad de energía cohesiva de una sustancia. El parámetro δ se determina de la siguiente manera:

40
$$\delta = (\Delta E / V)^{1/2}$$

donde

δ es el parámetro de solubilidad, (cal/cm³)^{1/2};

ΔE es la energía de vaporización, cal/mol; y

V es el volumen molar, cm³/mol.

45 **[0061]** Por consiguiente, para la práctica de la presente invención, que un material sea hidrófobo o hidrófilo es relativo. Entre los diferentes materiales, el que tenga un valor del valor de Hildebrand (δ) menor comparado con el valor δ del otro se designa como hidrófobo y el material con un valor del valor de Hildebrand (δ) mayor se designa como hidrófilo. En un modo de realización, el valor δ que define el límite entre hidrófobo e hidrófilo pueden estar entre aproximadamente 9,9 y 10,1 (cal/cm³)^{1/2}. De conformidad con este modo de realización, hidrófobo se define como presentar un valor δ igual o por debajo de aproximadamente 9,9 (cal/cm³)^{1/2} e hidrófilo se define como presentar un valor δ de aproximadamente 10,1 (cal/cm³)^{1/2} o mayor. Los materiales con un valor δ entre aproximadamente 9,9 y 10,1 (cal/cm³)^{1/2} pueden exhibir un comportamiento caracterizado tanto por los materiales hidrófilos como por los materiales hidrófobos. Tales materiales se definen como “anfífilicos”. Los expertos en la materia conocen otras mediciones distintas al valor de Hildebrand para la determinación de la hidrofobicidad y se pueden emplear de la misma manera que el valor de Hildebrand para conseguir el mismo fin.

[0062] Entre los polímeros hidrófobos adecuados se incluyen, sin carácter limitativo, acetato de polivinilo, poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(acetales de vinilo) tal como poli(butiral de vinilo) (por ejemplo, BUTVAR), poli(met)acrilatos, por ejemplo, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de *n*-propilo), poli(metacrilato de *iso*-propilo), poli(metacrilato de *n*-butilo), copolímeros de *n*-metacrilato de butilo con monómeros no polares (por ejemplo, poli(metacrilato de etilo-co-metacrilato de *n*-butilo)), poli(metacrilato de *iso*-butilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de etilo), poli(acrilato de *n*-propilo), poli(acrilato de *iso*-propilo), poli(acrilato de *n*-butilo), poli(acrilato de *iso*-butilo), copolímeros tribloque de estireno-butadieno-estireno, copolímeros tribloque de estireno-etileno/butileno-estireno (por ejemplo, KRATON disponible en Shell Oil Co. de Houston, Texas), copolímeros tribloque de estireno-isobutileno-estireno, parileno C, polímeros de organosilicio (por ejemplo, ELASTEON) y polímeros halogenados (por ejemplo, fluorados o clorados) tal como poli(cloruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poli(fluoruro de vinilideno) (por ejemplo, KYNAR disponible en Atofina Chemicals, Inc. de Filadelfia, Pensilvania), poli(hexafluoropropeno), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno) (por ejemplo, SOLEF disponible en Solvay, S.A. de Bruselas, Bélgica), poli(etileno-co-hexafluoropropeno) y diferentes grados de TEFLON amorfo, entre los que se incluye politetrafluoretileno (disponible en E.I. Du Pont de Nemours & Co. de Wilmington, Delaware), BUTVAR es un nombre comercial de butiral de polivinilo (disponible en Solutia, Inc. de St. Louis, Missouri), ELASTEON es el nombre comercial del copolímero de bloque de metileno difenil diisocianato, 1,4-butanodiol, polihexametilenglicol y un polidimetilsiloxano terminado en carbinol (fabricado por AorTech Biomaterials Co. de Chatswood, Australia), poli[trimetilimidido-L-tirosina-co-ácido sebácico-co-1,3-bis(*para*-carboxifenoxi)propano] p(TMIT-SBA-PCPP), poli[1,6-bis(*para*-carboxifenoxi)-hexano-co-di-*orto*-carboxifenoxi ácido sebáceo anhídrido] p(PCPX-OCPSA), poli[1,3-bis(*para*-carboxifenoxi) propano-co-ácido salicílico-co-ácido sebácico] p(PCPP-SBA-SA), poli(ácido maleico-co-ácido sebácico), p(MA-SBA), poli(ácido L-láctico-co-ácido L-aspártico), p(LLA-LAspA), poli(ácido DL-láctico-co-ácido L-aspártico) p(DLLA-LAspA), poli(ácido L-láctico) pLLA, poli(ácido DL-láctico) pDLLA, poli(ácido L-láctico-co-etilenglicol) p(LLA-EG), poli(ácido DL-láctico-co-etilenglicol) p(DLLA-EG), poli(etilenglicol-co-tereftalato de butileno) p(EG-BT), poli(4-hidroxi-éster de L-prolina) p(HOXPE), poli(1,10-decanodiol-co-ácido L-láctico) p(DCD-LLA), poli(1,10-decanodiol-co-ácido D,L-láctico) p(DCD-DLLA), poli(1,2,6-hexanotriol-co-trimetilortoacetato) p(HTOL-TMAC), poli(hidroxibutirato) (PHB), poli(hidroxivalerato) (PHV), poli(hidroxi-butirato-valerato) (PHBV), poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) y poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno).

[0063] Como se utiliza en el presente documento, "hemocompatible" se refiere a una propiedad de una superficie de un dispositivo para ocasionar poco, preferiblemente ningún, daño a la sangre o a los componentes sanguíneos. En general, las pruebas descritas en ISO (Organización Internacional de Normalización) 10993 se pueden emplear para determinar el nivel de hemocompatibilidad de un dispositivo particular de la presente invención.

[0064] Como se utiliza en el presente documento, "que favorece la cicatrización" se refiere a una fracción que ayuda en el proceso de cicatrización en el lugar de la implantación de un dispositivo médico de la presente invención. Entre las fracciones útiles que favorecen la cicatrización se incluyen, sin carácter limitativo, células progenitoras endoteliales, óxido nítrico, crecimiento endotelial vascular y 17- β -estradiol.

[0065] Como se utiliza en el presente documento, cualquier palabra de aproximación tal como, sin carácter limitativo, "aproximadamente", "básicamente", "sustancialmente" y similares significan que el elemento así modificado no tiene que ser exactamente el que está modificado por el término sino el que un experto en la materia todavía consideraría reconocible como ese elemento. En general, para el propósito de la presente invención, esto significa que un elemento modificado de esta manera puede variar de la descripción en al menos $\pm 15\%$ sin exceder el alcance de la presente invención.

[0066] Como se utiliza en el presente documento, el término "unidad constitucional" se refiere a las unidades de repetición que forman el polímero. Por ejemplo, en el poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) de la presente invención, las unidades constitucionales son $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})-$, derivado de L-lactida y $-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})-$, derivado de ϵ -caprolactona. Para los fines de la presente invención, la relación p/p de la unidad constitucional de un polímero actualmente preferido es de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 50:50.

[0067] Como se utiliza en el presente documento, "Enlazador" se refiere a una fracción multifuncional en la que al menos un grupo funcional es capaz de reaccionar con un grupo funcional en el esqueleto de un polímero del presente documento y un grupo funcional diferente capaz de reaccionar con un grupo funcional en una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización con el fin de unir o "enlazar" el grupo o los grupos hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización al esqueleto del polímero.

[0068] Como se utiliza en el presente documento, "y/o" en la expresión "hemocompatible y/o que favorece la cicatrización" se refiere tanto a una fracción química que posee ambas propiedades como a fracciones individuales que exhiben una u otra propiedad. Con respecto a un polímero hemocompatible y/o que favorece la cicatrización de la presente invención, el polímero puede tener la fracción química que posee ambas propiedades adjunta a su esqueleto, puede tener una fracción individual que exhibe una de las propiedades adjunta a su

esqueleto, puede tener dos fracciones diferentes, una que posee una de las propiedades y la segunda que posee la otra propiedad ambas adjuntas a su esqueleto o cualquier combinación de las anteriores.

5 **[0069]** Como se utiliza en el presente documento, $[-Y-]_n / [-Z-]_m$, se refiere a un copolímero aleatorio, un copolímero regular alternante o un copolímero de bloque, preferiblemente en la actualidad un copolímero aleatorio. Como se utiliza en el presente documento, las letras "n" y "m" connotan fracciones molares de las unidades constitucionales Y y Z, es decir, m y n tienen cada una valores de 0 a 1 de manera que $m + n = 1$, donde m es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,99 y n es de aproximadamente 0,99 a aproximadamente 0,01. Actualmente se prefiere que m sea de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,8. Actualmente es más preferible que m sea de aproximadamente 0,65 a aproximadamente 0,75. La letra "x" connota una multiplicidad de secuencia, es decir, el número de repeticiones de la entidad dentro de los soportes externos en el polímero.

15 **[0070]** Como se utiliza en el presente documento, una "capa de revestimiento superior" se refiere a una capa más externa, es decir, una capa que está en contacto con el medio externo y que está revestida sobre todas las demás capas. La capa de revestimiento superior puede ser una capa independiente distinta de la capa de reservorio de fármacos o la capa de reservorio de fármacos puede ser en sí la capa más externa y, por lo tanto, constituye la capa de revestimiento superior de un revestimiento, si la capa de reservorio de fármacos contiene fracciones hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización. Se puede aplicar una capa de revestimiento superior independiente para proporcionar una mejor hidrofiliencia al dispositivo, para lubricar mejor el dispositivo o simplemente como un protector físico de las capas subyacentes. Si la capa de reservorio de fármacos comprende un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, el dispositivo médico implantable presenta además una capa de revestimiento superior que comprende un copolímero de bajo peso molecular de ácido láctico, L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, al menos una parte del cual está sustituido por una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización. Para los fines de la presente invención, la capa más exterior, ya sea la capa de reservorio de fármacos o la capa de revestimiento superior, debe comprender una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización. En un modo de realización actualmente preferido, la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización comprende polihidroxiálquilo, y/o péptidos. Otros polímeros naturales o recombinantes pueden proporcionar también propiedades que favorecen la cicatrización que incluyen, pero sin carácter limitativo, elastina, colágeno, laminina y polisacárido.

20 **[0071]** Entre los polímeros preferidos actualmente utilizados para construir una capa de reservorio de fármacos o una capa de revestimiento superior de la presente invención se incluyen, pero sin carácter limitativo, polímeros que tienen un esqueleto de polímero hidrófobo con grupos laterales hidrófilos, hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización. El polímero preferido actualmente utilizado para construir un esqueleto de polímero hidrófobo de la presente invención es un copolímero que comprende al menos dos monómeros, uno de los cuales se selecciona de entre el grupo consistente en L-lactida, D-lactida, D,L-lactida, meso-lactida y ácido glicólico. El segundo monómero es carbonato de trimetileno. El esqueleto de polímero hidrófobo de la presente invención preferido actualmente es poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno).

25 **[0072]** La combinación de biocompatibilidad y biodegradabilidad con la resistencia física proporcionada por poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) es útil para la aplicación de dispositivos médicos. Sin embargo, la simplicidad del polímero presenta limitaciones en cuanto a la funcionalidad y las propiedades físicas, principalmente debido a su naturaleza hidrófoba. La funcionalización ramificada y lateral de los polímeros hidrófobos proporciona una oportunidad única para alterar las propiedades físicas y químicas distribuyendo la funcionalidad a lo largo del esqueleto del polímero. La funcionalización lateral de los polímeros se puede conseguir mediante la polimerización de lactonas funcionalizadas o la modificación posterior a la polimerización o una combinación de estos dos métodos. La funcionalidad ramificada y/o lateral se puede utilizar para ajustar las propiedades físicas y químicas, incluyendo la viscosidad, la solubilidad, la hidrofiliencia, la adhesión y la compatibilidad sanguínea. Los polímeros hidrófobos se pueden modificar para tener grupos laterales que sean hidrófilos. Estos grupos hidrófilos son fracciones hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización. Entre las fracciones hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización, hidrófilas, adecuadas se incluyen, sin carácter limitativo, polihidroxiálquilo, fosforilcolina, y péptidos.

30 **[0073]** Entre los ejemplos adecuados de polihidroxiálquilos se incluyen glicerol, sorbitol, manitol.

35 **[0074]** Una ventaja de tener fosforilcolina (PC, por sus siglas en inglés) como la fracción hemocompatible y que favorece la cicatrización reside en la química de su superficie. Es decir, la PC presenta una funcionalidad zwitteriónica que imita la superficie externa en contacto con la sangre de la estructura de la bicapa lipídica en los corpúsculos sanguíneos. La PC posee numerosas propiedades beneficiosas tales como hemocompatibilidad y/o características que favorecen la cicatrización, no trombogenicidad, aceptación de tejido arterial y estabilidad *in vivo* a largo plazo. Los polímeros que contienen PC son extremadamente hidrófilos y asocian un gran número de moléculas de agua debido a la naturaleza zwitteriónica del grupo principal de PC. Además, los revestimientos

que comprenden polímeros que contienen PC en la capa más externa tienden a no invocar una respuesta inflamatoria adversa.

[0075] Se ha demostrado que el polipéptido Arg-Gly-Asp (RGD) es un factor bioactivo para la unión de las células endoteliales humanas y, por lo tanto, se espera que muestre características que favorezcan la cicatrización. Además del RGD en sí, el RGD cíclico (cRGD) y los miméticos de RGD y las moléculas pequeñas capaces de unirse como lo hace el RGD a otros receptores de adhesión diferencialmente expresados en las células endoteliales están dentro del alcance de la presente invención. Los miméticos de RGD se pueden preparar, sin carácter limitativo, mediante la modificación del RGD o el cRGD. La síntesis de péptidos, incluyendo la síntesis de miméticos de péptidos, está bien documentada y se puede conseguir fácilmente utilizando, por ejemplo, química combinatoria. Algunos ejemplos de cRGD o miméticos de RGD incluyen antagonistas de V₃ tales como antagonistas de IIb/IIIb (B. S. Collier, *Thromb. Haemost.* 2001, 86:427-443 (Revisión)), un ejemplo del cual es Abciximax (R. Blindt, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000, 32:2195-2206), XJ 735 (S. S. Srivastva *et al.*, *Cardiovasc. Res.* 1997, 36:408-428), anticuerpo F11 anti-3-integrina, cRGD (M. Sajid *et al.*, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2003, 285:C1330-1338), y otras secuencias tales como laminina derivada de SIKVAV (M. H. Fittkau *et al.*, *Biomaterials*, 2005, 26:167-174), laminina derivada de YIGSR (S. Kouvroukoglou *et al.*, *Biomaterials*, 2000, 21:1725-1733), KQAGDV, y VAPG (B. K. Mann, B.K., *J. Biomed. Mater. Res.* 2002, 60:86-93).

[0076] El polímero actualmente preferido de la presente invención al que se pueden adjuntar fracciones hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización es un poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno). Las fracciones hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización, hidrófilas, actualmente preferidas utilizadas en la presente invención son polihidroxialquilo y péptidos.

[0077] Además del hecho de comprender un polímero que presenta propiedades hemocompatibles y/o que favorecen la cicatrización, un revestimiento sobre un dispositivo médico implantable de la presente invención puede contener también en la capa de reservorio de fármacos y posiblemente en la capa de revestimiento superior uno o varios agentes terapéuticos.

[0078] Como se utiliza en el presente documento, “agente terapéutico” se refiere a cualquier sustancia que, cuando se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que padece una enfermedad, tiene un efecto terapéutico beneficioso en la salud y el bienestar del paciente. Un efecto terapéutico beneficioso en la salud y el bienestar de un paciente incluye, pero sin carácter limitativo: (1) curar la enfermedad; (2) ralentizar el progreso de la enfermedad; (3) hacer que la enfermedad retroceda; o (4) aliviar uno o varios síntomas de la enfermedad. Como se utiliza en el presente documento, un agente terapéutico también incluye cualquier sustancia que cuando se administra a un paciente, que se sabe o se sospecha que es particularmente susceptible a una enfermedad, en una cantidad profilácticamente eficaz, tiene un efecto profiláctico beneficioso en la salud y el bienestar del paciente. Un efecto profiláctico beneficioso en la salud y el bienestar de un paciente incluye, pero sin carácter limitativo: (1) evitar o retrasar la aparición de la enfermedad en primer lugar; (2) mantener una enfermedad en un nivel de retroceso una vez que se ha logrado dicho nivel mediante una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia, que puede ser la misma o diferente de la sustancia utilizada en una cantidad profilácticamente eficaz; o (3) evitar o retrasar la recurrencia de la enfermedad después de un ciclo de tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia, que puede ser la misma o diferente de la sustancia utilizada en una cantidad profilácticamente eficaz, ha concluido.

[0079] Como se utiliza en el presente documento, los términos “fármaco” y “agente terapéutico” se utilizan indistintamente.

[0080] Como se utiliza en el presente documento, “tratamiento” se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico a un paciente que se sabe o se sospecha que padece una enfermedad vascular. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un agente terapéutico que tendrá un efecto beneficioso, que puede ser curativo o paliativo, en la salud y el bienestar del paciente con respecto a la enfermedad vascular que se sabe o se sospecha que el paciente padece. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse como un único bolo, como cargas de bolo intermitentes, como formulaciones de liberación mantenidas a corto, medio o largo plazo o como cualquier combinación de estos. Como se utiliza en el presente documento, una liberación mantenida a corto plazo se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico durante un periodo de aproximadamente varias horas a aproximadamente 3 días. Una liberación mantenida a medio plazo se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico durante un periodo de aproximadamente 3 días a aproximadamente 14 días y a largo plazo se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz durante cualquier periodo superior a aproximadamente 14 días.

[0081] Como se utiliza en el presente documento, una “enfermedad vascular” se refiere a una enfermedad de los vasos sanguíneos, principalmente arterias y venas, que transportan la sangre desde y hacia el corazón, el cerebro y los órganos periféricos tales como, sin carácter limitativo, brazos, piernas, riñones e hígado. En concreto, “enfermedad vascular” se refiere al sistema arterial coronario, al sistema arterial carotídeo y al sistema

arterial periférico. La enfermedad que puede tratarse es cualquiera que sea susceptible de tratamiento con un agente terapéutico, ya sea como el único protocolo de tratamiento o como un adjunto a otros procedimientos tales como intervención quirúrgica. La enfermedad puede ser, sin carácter limitativo, aterosclerosis, placa vulnerable, reestenosis o enfermedad arterial periférica.

5 **[0082]** "Aterosclerosis" se refiere al depósito de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho de las células, calcio y fibrina en el revestimiento interno o la íntima de una arteria. La proliferación de las células musculares lisas y la acumulación de lípidos acompañan al proceso de depósito. Además, se cree que las sustancias inflamatorias que tienden a migrar a regiones ateroscleróticas de una arteria exacerban la situación. El resultado de la acumulación de sustancias en la íntima es la formación de placas fibrosas (ateromatosas) que ocluyen el lumen de la arteria, un proceso denominado estenosis. Cuando la estenosis se vuelve lo bastante grave, el suministro de sangre al órgano proporcionado por la arteria específica se reduce dando lugar a derrames cerebrales, si la arteria afectada es una arteria carotídea, infarto si la arteria es una arteria coronaria o pérdida de función orgánica si la arteria es periférica.

15 **[0083]** "Reestenosis" se refiere al reestrechamiento o bloqueo de una arteria en el lugar en el que se ha realizado una angioplastia u otro procedimiento quirúrgico previamente para eliminar una estenosis o cerca de dicho lugar. Se debe generalmente a una proliferación de las células musculares lisas y, a veces, viene acompañada de trombosis. Antes de la aparición de los *stents* implantables para mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos abierta mediante angioplastia, la reestenosis se daba en un 40 %-50 % de los pacientes en un periodo de 3 a 6 meses tras someterse al procedimiento. La reestenosis posterior a la angioplastia antes de los *stents* se debía principalmente a la proliferación de las células musculares lisas. También existían problemas de reoclusión aguda debido a vasoespasmo, disección y trombosis en el lugar del procedimiento. Los *stents* eliminaron la oclusión aguda por el vasoespasmo y redujeron en gran medida las complicaciones por las disecciones. Aunque la utilización de fármacos antiplaquetarios IIb-IIIa tales como abciximab y epifabatida, que son antitrombóticos reducía la aparición de coagulación tras el procedimiento (aunque la propia colocación del *stent* puede iniciar la trombosis). Los lugares de colocación del *stent* también son susceptibles de reestenosis debido al crecimiento de tejido anormal en el lugar del implante. Esta forma de reestenosis tiende también a darse en el periodo de 3 a 6 meses tras la colocación del *stent* pero no se ve afectada por la utilización de fármacos anticoagulantes. Por lo tanto, se buscan continuamente terapias alternativas para mitigar, preferiblemente eliminar, este tipo de reestenosis. Los *stents* liberadores de fármacos (DES) que liberan una variedad de agentes terapéuticos en el lugar de colocación del *stent* han estado en uso durante algún tiempo. Hasta la fecha, estos *stents* comprendían interfaces de administración (longitudes) que son inferiores a 40 mm de largo y, en cualquier caso, presentan interfaces de administración que no pretenden, y a menudo no lo hacen, entrar en contacto con la superficie luminal del vaso sanguíneo en la región no afectada en la periferia de la región afectada.

35 **[0084]** "Placa vulnerable" se refiere a una placa ateromatosa que tiene la probabilidad de provocar un episodio trombótico y normalmente se caracteriza por una pared muy delgada que la separa del lumen de una arteria. La delgadez de la pared hace que la placa sea susceptible de ruptura. Cuando la placa se rompe, el núcleo interior de una placa normalmente rica en lípidos queda expuesto a la sangre, con la posibilidad de provocar un episodio trombótico potencialmente mortal mediante la adhesión y activación de plaquetas y proteínas de plasma a componentes de la placa expuesta.

45 **[0085]** El fenómeno de "placa vulnerable" ha creado nuevos desafíos en los últimos años para el tratamiento de enfermedades cardíacas. A diferencia de las placas oclusivas que impiden el flujo de la sangre, la placa vulnerable se desarrolla en el interior de las paredes arteriales, pero a menudo lo hace sin el estrechamiento considerable característico del lumen arterial que produce los síntomas. Como tal, los métodos convencionales para detectar una enfermedad cardíaca, tal como un angiograma, pueden no detectar el crecimiento de placa vulnerable en el interior de la pared arterial.

50 **[0086]** Las características histológicas intrínsecas que pueden caracterizar una placa vulnerable incluyen contenido de lípidos aumentado, contenido de linfocitos T y células espumosas y macrófagos aumentado y contenido reducido de colágeno y células musculares lisas (SMC, por sus siglas en inglés). A este tipo de fibroateroma de placa vulnerable se le denomina a menudo "suave", presentando un gran contenido de lípidos de lipoproteínas rodeado por una capa fibrosa. La capa fibrosa contiene principalmente colágeno, cuya reducida concentración combinada con degradación de enzimas derivada de macrófagos puede hacer que la capa fibrosa de estas lesiones se rompa bajo circunstancias impredecibles. Cuando se rompe, el contenido del núcleo lipídico, que se cree que incluye el factor tisular, entra en contacto con el torrente sanguíneo arterial, provocando que se forme un coágulo de sangre que puede bloquear completamente la arteria dando lugar a un episodio de síndrome coronario agudo (SCA). Este tipo de aterosclerosis se acuña como "vulnerable" debido a la tendencia impredecible de la placa a romperse. Se cree que las fuerzas hemodinámica y cardíaca, que producen tensión circunferencial, tensión cortante y tensión de flexión, pueden provocar la disrupción de un tipo de fibroateroma de placa vulnerable. Estas fuerzas pueden surgir como resultado de movimientos simples, tales como levantarse de la cama por la mañana, además de fuerzas *in vivo* relacionadas con el flujo sanguíneo y el latido del corazón. Se

crea que la vulnerabilidad de la placa en los tipos de fibroateroma se determina principalmente por factores entre los que se incluyen: (1) el tamaño y la consistencia del núcleo lipídico; (2) el grosor de la capa fibrosa que cubre el núcleo lipídico; y (3) la inflamación y la reparación dentro de la capa fibrosa.

5 **[0087]** "Trombosis" se refiere a la formación o presencia de un coágulo de sangre (trombo) dentro de un vaso sanguíneo o cámara del corazón. Un coágulo de sangre que se desprende y viaja a otra parte del cuerpo se denomina un émbolo. Si un coágulo bloquea un vaso sanguíneo que alimenta al corazón, provoca un infarto. Si un coágulo bloquea un vaso sanguíneo que alimenta al cerebro, provoca un derrame cerebral.

10 **[0088]** Las enfermedades vasculares periféricas se provocan generalmente por cambios estructurales en los vasos sanguíneos provocados por tales condiciones como inflamación y daño tisular. Un subconjunto de enfermedad vascular periférica es la enfermedad arterial periférica (PAD, por sus siglas en inglés). La PAD es una enfermedad que es similar a la enfermedad arterial carotídea y coronaria en que se provoca por la acumulación de depósitos de grasa en el revestimiento o la íntima de las paredes arteriales. De la misma manera que el bloqueo de la arteria carotídea restringe el flujo sanguíneo al cerebro y el bloqueo de la arteria coronaria restringe el flujo sanguíneo al corazón, el bloqueo de las arterias periféricas puede producir un flujo sanguíneo restringido a los riñones, el estómago, los brazos, las piernas y los pies.

[0089] Entre los agentes terapéuticos adecuados se incluyen, sin carácter limitativo, agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos y/o antimetabólicos, antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y fármacos antitrombina, agentes citostáticos o antiproliferativos, antibióticos, agentes antialérgicos, antioxidantes y otros agentes bioactivos conocidos por los expertos en la materia.

20 **[0090]** Entre los agentes antiproliferativos adecuados se incluyen, sin carácter limitativo, actinomicina D, o derivados o análogos de la misma, es decir, la actinomicina D también se conoce como dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁. Los agentes antiproliferativos pueden ser agentes proteicos naturales tales como una citotoxina o una molécula sintética, todos los taxoides tales como taxoles, docetaxel y paclitaxel, derivados de paclitaxel, 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. Entre los derivados y análogos de rapamicina representativos se incluyen 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina (EVEROLIMUS[®]), 40-O-(3-hidroxi)propilrapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)eto]etilrapamicina, 40-O-tetrazolilrapamicina o 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos.

35 **[0091]** Entre los agentes antiinflamatorios adecuados se incluyen, sin carácter limitativo, agentes antiinflamatorios esteroideos, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o una combinación de los mismos. En algunos modos de realización, entre los agentes antiinflamatorios se incluyen clobetasol, alclofenaco, alclometasona dipropionato, algestona acetónido, alfa amilasa, amcinafal, amcinafida, amfenaco sódico, clorhidrato de amiprilosa, anakinra, anirrolac, anitrazafeno, apazona, balsalazida disódico, bendazaco, benoxaprofeno, bencidamina clorhidrato, bromelinas, broperamol, budesonida, carprofeno, cicloprofeno, cintazone, cliprofeno, propionato de clobetasol, clobetasona butirato, clopirac, propionato de cloticasona, acetato de cornetasona, cortodoxona, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona dipropionato, diclofenac potásico, diclofenac sódico, diflorasona diacetato, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, dimetilsulfóxido, drocinonida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, epirizol, etodolaco, etofenamato, felbinaco, fenamola, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fendosal, fempipalona, fentiazaco, flazalona, fluazacort, ácido flufenámico, flumizola, acetato de flunisolida, flunixin, flunixin meglumina, fluocortina butilo, fluorometolona acetato, flucuzona, flurbiprofeno, 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, supprofeno, talmecacina, 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. El agente antiinflamatorio también puede ser un inhibidor biológico de moléculas de señalización proinflamatorias que incluye anticuerpos contra dichas moléculas de señalización inflamatorias biológicas.

[0092] Entre los antineoplásicos y/o antimitóticos adecuados se incluyen, sin carácter limitativo, paclitaxel, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, doxorubicina clorhidrato y mitomicina.

[0093] Entre los fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombina adecuados se incluyen, sin carácter limitativo, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina, prostaciclina dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona, dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante y trombina, inhibidores de trombina tales como Angiomax[®] (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), bloqueadores de los canales de calcio, (tal como nifedipina), colchicina, aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un fármaco reductor del colesterol que inhibe la HMG-CoA reductasa, marca comercial Mevacor[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tales como 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, mimético 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. Entre los ejemplos de dichas sustancias citostáticas se incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como captopril (por ejemplo, Capoten[®] y Capozide[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril y lisinopril (por ejemplo, Prinivil[®] y Prinzide[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ). Un ejemplo de un agente antialérgico es permirolast potásico. Otras sustancias o agentes bioactivos que pueden ser apropiados incluyen interferón alfa y células epiteliales genéticamente modificadas.

[0094] Entre los agentes citostáticos o antiproliferativos adecuados se incluyen, sin carácter limitativo, angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como captopril, cilazapril o lisinopril, bloqueadores de los canales de calcio tal como nifedipina; colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés); aceite de pescado (ácido graso ω -3); antagonistas de histamina; lovastatina, anticuerpos monoclonales tales como, sin carácter limitativo, aquellos específicos para los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina, (un antagonista de PDGF) y óxido nítrico.

[0095] Entre los agentes antialérgicos adecuados se incluyen, pero sin carácter limitativo, permirolast potásico. Otros agentes bioactivos adecuados incluyen, sin carácter limitativo, interferón alfa, células epiteliales genéticamente modificadas, dexametasona y sus derivados, derivados y análogos de rapamicina tales como 40-O-(2-hidroxietyl)rapamicina (EVEROLIMUS[®]), 40-O-(3-hidroxiopropil)rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxiectoxi)]etilrapamicina y 40-O-tetrazolilrapamicina, 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, secuencias del ácido nucleico que incluyen genes, moléculas antisentido que se unen al ADN complementario para inhibir la transcripción y ribozimas. Otros ejemplos de agentes bioactivos adecuados 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; 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 reestenóticos.

[0096] Entre los agentes terapéuticos preferidos se incluyen, corticosteroides, everolimus, zotarolimus, sirolimus, derivados de sirolimus, paclitaxel, bisfosfonatos, ApoA1, ApoA1 mutado, ApoA1 milano, péptidos miméticos de ApoA1, antagonistas de ABC A1, agentes antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la metaloproteína de la matriz e inhibidores tisulares de metaloproteinasas.

EJEMPLOS

[0097] Los siguientes ejemplos no se refieren a la invención reivindicada y se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no pretenden ni deberían interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención de ningún modo.

EJEMPLO 1

[0098] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (0,12 g), cloroformo (4,6848 g) y tricloroetano (1,17 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 250 rpm durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,0245 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

[0099] La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 6 µm.

EJEMPLO 2

[0100] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (0,12 g), cloroformo (4,67 g) y tricloroetano (1,17 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 250 rpm durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,0408 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero. La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:3. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 4 µm.

EJEMPLO 3

[0101] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,06 g) y tricloroetano (2,928 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 250 rpm durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,01224 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

[0102] La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 6 µm.

EJEMPLO 4

[0103] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,06 g) y tricloroetano (2,928 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 250 rpm durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,01224 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

[0104] La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 50 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 6 µm.

EJEMPLO 5

[0105] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (0,12 g), cloroformo (4,6848 g) y tricloroetano (1,17 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió fosforilcolina (0,2 g) en metanol (2,44 g) y dimetilacetamida (2,44 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se removió de manera adicional durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,0444 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

[0106] La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 6 µm.

EJEMPLO 6

[0107] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,12 g) cloroformo (4,6848 g) y tricloroetano (1,17 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 250 rpm durante 2 horas. Se añadió fosforilcolina (0,2 g) en metanol (2,44 g) y dimetilacetamida (2,44 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se removió de manera adicional durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,0444 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

[0108] La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 6 µm.

EJEMPLO 7

[0109] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (0,2 g), acetona (8 g) y metilisobutilcetona (2 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 560 rpm durante 2 horas. Se añadió cRGD (0,4 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se removió de manera adicional durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,06 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

[0110] La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 56 µm.

EJEMPLO 8

[0111] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (0,2 g), acetona (8 g) y metilisobutilcetona (2 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 560 rpm durante 2 horas. Se añadió RGD (0,4 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se removió de manera adicional durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,06 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

[0112] La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 56 µm.

EJEMPLO 9

[0113] Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,2 g), acetona (8 g) y metilisobutilcetona (2 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 560 rpm durante 2 horas. Se añadió cRGD (0,4 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se removió de manera adicional durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,06 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

[0114] La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la

formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 56 µm.

5 **EJEMPLO 10**

10 **[0115]** Se preparó una composición colocando poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) (0,2 g), acetona (8 g) y metilisobutilcetona (2 g) en una botella de cristal cerrada herméticamente y removiendo a 560 rpm durante 2 horas. Se añadió RGD (0,4 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se removió de manera adicional durante 2 horas. A continuación se añadió everolimus (0,06 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se removió a 500 rpm durante 2 minutos más. La primera composición se aplicó sobre el *stent* y se secó para formar una capa de fármaco-polímero.

15 **[0116]** La composición se aplicó sobre un *stent* mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mediante pulverización o inmersión. Se puede aplicar de manera opcional una capa de imprimación (por ejemplo, la formulación anterior sin la sustancia terapéuticamente activa) sobre la superficie del *stent* no revestido antes de la aplicación de la capa de fármaco-polímero. La relación p/p entre el fármaco y el polímero es 1:5. La dosis del fármaco es de aproximadamente 100 microgramos/cm². El grosor del revestimiento de la capa de reservorio de fármacos es de 56 µm.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable, que comprende:

un cuerpo de dispositivo;

una capa de imprimación opcional dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo;

5 una capa de reservorio de fármacos dispuesta sobre el cuerpo de dispositivo o la capa de imprimación, si se opta por ella, en el que la capa de reservorio de fármacos comprende:

una mezcla de un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno y

10 un copolímero de bajo peso molecular de ácido láctico, L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, al menos una parte del cual está sustituido por una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización;

o,

un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno;

15 y,

uno o varios agentes terapéuticos, en el que:

si la capa de reservorio de fármacos comprende un copolímero de alto peso molecular de L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, el dispositivo médico implantable presenta además una capa de revestimiento superior que comprende un copolímero de bajo peso molecular de ácido láctico, L-lactida, D,L-lactida, meso-lactida o ácido glicólico con carbonato de trimetileno, al menos una parte del cual está sustituido por una fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización;

20

en el que la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización comprende un polihidroxiálquilo o un péptido; en el que el polihidroxiálquilo se selecciona de entre el grupo consistente en glicerol, sorbitol y manitol; y en el que la capa más externa comprende la fracción hemocompatible y/o que favorece la cicatrización.

25

2. Dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un *stent*.

3. Dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que el péptido se selecciona de entre el grupo consistente en RGD, RGD cíclico (cRGD) y un mimético de RGD.

4. Dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la capa de reservorio de fármacos tiene un grosor de revestimiento de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 10 µm.

30

5. Dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la relación p/p entre el fármaco y el polímero en la capa de reservorio de fármacos es de aproximadamente 1,0:0,5 a aproximadamente 1,0:10,0.

6. Dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la dosis del fármaco es de aproximadamente 5-200 microgramos/cm² a aproximadamente 20-100 microgramos/cm².

35

7. Un dispositivo médico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su utilización en el tratamiento de una enfermedad vascular.

8. Dispositivo médico para utilizarse de conformidad con la reivindicación 7, en el que la enfermedad vascular se selecciona de entre el grupo consistente en aterosclerosis, reestenosis, placa vulnerable, enfermedad vascular periférica y trombosis tardía del *stent*.