

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 456**

51 Int. Cl.:

A61L 31/16	(2006.01)
A61F 2/82	(2006.01)
A61L 27/34	(2006.01)
A61L 27/54	(2006.01)
A61L 27/58	(2006.01)
A61L 31/10	(2006.01)
A61L 33/14	(2006.01)
A61L 31/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2008 PCT/CA2008/001848**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009 WO09049426**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2008 E 08840401 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2214748**

54 Título: **Recubrimientos autoeliminantes**

30 Prioridad:

19.10.2007 US 999634 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2017

73 Titular/es:

**INTERFACE BIOLOGICS INC. (100.0%)
300-101 COLLEGE STREET MARS SOUTH
TOWER
TORONTO, ONTARIO M5G 1L7, CA**

72 Inventor/es:

**ESFAND, ROSEITA;
SANTERRE, PAUL J.;
ERNSTING, MARK J.;
WANG, VIVIAN Z. y
TJAHYADI, SYLVIA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 623 456 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

Recubrimientos autoeliminantes

Fundamento de la invención

La invención se relaciona con un recubrimiento para dispositivos médicos.

5 Los artículos médicos que pueden implantarse pueden ser medios para proteger y/o mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, una barrera significativa para el uso de dispositivos que pueden implantarse, es la posibilidad de reacciones adversas del cuerpo, tales como respuestas trombogénicas e inmunes. Los materiales comunes usados para manufacturar artículos médicos que pueden implantarse incluyen metales, minerales o cerámica y polímeros. Generalmente es deseable modificar la superficie de tales materiales, con objeto de suministrar a la superficie propiedades que son diferentes de las propiedades del material, por ejemplo en términos de resistencia a la infección (es decir a través de la entrega de un agente biológicamente activo), tromborresistencia, radiopacidad, conductividad, y/o biocompatibilidad.

10 Se han usado diferentes técnicas de síntesis para impartir propiedades químicas, físicas y biológicas deseadas a materiales usados para manufacturar dispositivos médicos que pueden implantarse. Por ejemplo, una aproximación involucra la aplicación de un recubrimiento de parileno a dispositivos, en el que sobre un sustrato se condensa y polimeriza un monómero de bajo peso molecular, formando una matriz sobre la superficie del dispositivo médico. En otra aproximación, se acoplan biomateriales, por ejemplo heparina o albumina, directamente a la superficie del dispositivo médico, para reducir la trombogenicidad (Nicholas A. Peppas et al., Science, 263: 1715 (1994)). Tales aproximaciones tienen varias limitaciones. Por ejemplo, cuando se aplica a un dispositivo médico, tal como una cánula endoluminal, un recubrimiento grueso de polímero o un recubrimiento de polímero acoplado a la superficie, frecuentemente tendrá propiedades químicas diferentes a las del sustrato subyacente (es decir, un metal) y, en consecuencia, puede no responder de manera similar a fuerzas de tensión, corte o compresión, causando que el recubrimiento se rompa, descame, o se retire de la lámina. Tal inestabilidad tiene serias consecuencias adversas cuando el recubrimiento se rompe, descama o se retira de la lámina in vivo. Este problema se exagera para ciertos dispositivos médicos, tales como catéteres y cánulas endoluminales, que están sujetos a deformación in vivo. Cuando el dispositivo se expande, es importante que el recubrimiento sea capaz de soportar la misma deformación sin romperse o tornarse holgado.

15 La seguridad de dispositivos que pueden implantarse puede verse comprometida también por una falta de biocompatibilidad. Una vez implantado, un dispositivo médico está en contacto con el tejido y puede producir inflamación local en el sitio de implante, en la medida que el huésped responde al implante como un cuerpo extraño. Se ha deseado mucho el diseño de una plataforma para entrega de fármaco que conduzca la respuesta del huésped ante un dispositivo que puede implantarse. Los implantes médicos son excelentes plataformas para la entrega directa y localizada de fármacos, sin embargo el desafío es con el sistema de polímero usado para tales aplicaciones. Por ejemplo, aunque las cánulas endoluminales cardiovasculares revolucionaron el manejo del control de arterias que se están estrechando nuevamente, las restenosis de cánula endoluminal persiste como un factor de riesgo clínico. Para manejar este problema, a nivel molecular, se ha usado un huésped de polímeros como plataforma de entrega de fármaco. Esto fue captado en el diseño e implantación de cánulas endoluminales que eluyen fármacos. Sin embargo, las plataformas de entrega de fármacos usadas en "cánulas endoluminales de elución de fármaco" son generalmente polímeros durables y permanecen en la plataforma de cánula endoluminal por un periodo indefinido de tiempo, lo cual a su vez inicia una serie de respuestas de huésped no deseadas (Perin et al., Review in Cardiovascular Medicine, 6:S13 (2005)). Los fluoropolímeros autoeliminantes han sido investigados como recubrimiento de liberación de fármacos (US6770725 y WO2007/148230). Se ha investigado también el recubrimiento de un compuesto farmacéuticamente activo, directamente sobre una plataforma de cánula endoluminal. Frecuentemente el resultado es la cristalinidad del compuesto farmacéuticamente activo depositado sobre la superficie. La formación de un recubrimiento cristalino produce un efecto de descarga en el cual todo el fármaco en la cánula endoluminal es liberado de una vez. Tal perfil de liberación es indeseable porque puede dar como resultado la toxicidad, conduciendo a la necrosis en el sitio de liberación.

20 Para manejar las limitaciones presentes en la técnica, se requieren nuevos recubrimientos que funcionen como matrices para la entrega de fármacos, sean de fácil aplicación, biocompatibles, y tengan un tiempo limitado de residencia, mientras permiten la liberación controlada de agentes biológicamente activos.

Resumen de la invención

25 La invención presenta el uso de un recubrimiento de matriz que consiste en componentes de bajo peso molecular y comprende un oligómero y un agente biológicamente activo. Los recubrimientos de la matriz son autoeliminantes o pueden presentar erosión biológica por implantación en un sujeto. Los recubrimientos de matriz pueden ser usados para mejorar la biocompatibilidad y para controlar la entrega local de agentes biológicamente activos.

En un primer aspecto, la invención presenta

un dispositivo médico que puede implantarse, que tiene una superficie y un recubrimiento de matriz aplicado a dicha superficie de dicho dispositivo médico que puede implantarse, donde dicho recubrimiento de matriz consiste en componentes que tienen un peso molecular inferior a 20 kDa, donde dicho recubrimiento de matriz comprende (i) un oligómero que tiene una estructura descrita por la fórmula (II): $F_T - [B - (\text{oligo})]_n - B - (F_T)_g$ (II), en la que B comprende un uretano; oligo comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno, policarbonato, óxido de politetrametileno; F_T es un grupo oligofluoro; g es 1; y n es un entero de 1 a 10; y (ii) un agente biológicamente activo, en el que (a) dicho recubrimiento de matriz es autoeliminante o puede descomponerse biológicamente por implantación en un sujeto, (b) dicho agente biológicamente activo, cuando está sobre el dispositivo médico que puede implantarse, reside solamente dentro de dicho recubrimiento de matriz; (c) dicho recubrimiento de matriz no tiene las propiedades de un polímero base; (d) dicho recubrimiento de matriz es aplicado a dicha superficie mediante recubrimiento por atomización, impresión o inmersión de dicho dispositivo médico que puede implantarse; y (e) el espesor de dicho recubrimiento de matriz es de 0.05 a 15 micrones.

En un aspecto relacionado, la invención presenta un método para hacer un dispositivo médico recubierto que puede implantarse, como está comprendido por la presente invención, que tiene una superficie por recubrimiento de la superficie con un recubrimiento de matriz que consiste en componentes que tienen un peso molecular inferior a 20 kDa, donde el recubrimiento de matriz incluye (i) un oligómero y (ii) un agente biológicamente activo, en el que el recubrimiento de matriz es autoeliminante o puede ser descompuesto biológicamente por implantación dentro de un sujeto y en el que el agente biológicamente activo cuando está sobre el dispositivo médico que puede implantarse reside solamente dentro del recubrimiento de matriz.

Los agentes biológicamente activos pueden ser seleccionados de entre proteínas, péptidos, carbohidratos, antibióticos, agentes antiproliferativos, macrólidos de rapamicina, analgésicos, anestésicos, agentes antiangiogénicos, agentes antitrombóticos, agentes vasoactivos, anticoagulantes, inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes antivirales, anticuerpos, neurotransmisores, fármacos psicoactivos, oligonucleótidos, vitaminas, lípidos, profármacos de ellos. Los agentes biológicamente activos útiles en los métodos y recubrimientos de matriz de la invención, incluyen cualquier agente biológicamente activo descrito aquí.

En ciertas realizaciones, el agente biológicamente activo es mezclado simplemente con oligómeros del recubrimiento de matriz. En otras realizaciones, el agente biológicamente activo forma complejo con un oligómero en el recubrimiento de matriz. Se divulga que el agente biológicamente activo puede ser atado de manera covalente a un oligómero en el recubrimiento de matriz.

Todavía en otras realizaciones, el agente biológicamente activo es distribuido de manera uniforme a través del recubrimiento de matriz. Por ejemplo, puede disolverse el agente biológicamente activo en el recubrimiento de matriz.

La invención divulga un dispositivo médico que puede implantarse, que tiene una superficie y un recubrimiento de matriz aplicado a la superficie del dispositivo médico que puede implantarse, donde el recubrimiento de matriz incluye un oligómero oligofluorado, en el que el recubrimiento de matriz es autoeliminante o puede descomponerse de manera biológica por implantación en un sujeto y en la que cuando el oligómero oligofluorado está sobre el dispositivo médico que puede implantarse, reside únicamente dentro del recubrimiento de matriz.

Además, la invención divulga un método para hacer un dispositivo médico recubierto que puede implantarse, que tiene una superficie, mediante recubrimiento de la superficie con un recubrimiento de matriz que incluye un oligómero oligofluorado, en el que el recubrimiento de matriz es autoeliminante o puede descomponerse de manera biológica por implantación en un sujeto y en el que cuando el oligómero oligofluorado está sobre el dispositivo médico que puede implantarse, reside solamente dentro del recubrimiento de matriz.

Los dispositivos médicos que pueden implantarse de la invención pueden tener un material superficial seleccionado de, por ejemplo, metales, aleaciones de metales, cerámicas, polímeros base y vidrios. Los dispositivos médicos que pueden implantarse que pueden ser recubiertos usando los métodos y recubrimientos de matriz de la invención incluyen, sin limitación, dispositivos de asistencia cardíaca, catéteres, cánulas endoluminales, implantes prostéticos, esfínteres artificiales, dispositivos para entrega de fármacos, y cualquier otro dispositivo que puede implantarse descrito aquí. En ciertas realizaciones, el dispositivo médico que puede implantarse es una cánula endoluminal.

La invención ofrece además una cánula endoluminal que tiene una superficie y un recubrimiento de matriz aplicado a la superficie de la cánula endoluminal, donde el recubrimiento de matriz consiste en componentes que tienen un peso molecular inferior a 20 kDa, donde el recubrimiento de matriz incluye (i) un oligómero y (ii) un agente biológicamente activo seleccionado de agentes antiproliferativos y macrólidos de rapamicina, en el que el recubrimiento de matriz es autoeliminante o puede descomponerse de manera biológica por implantación en un

sujeto y en el que cuando el agente biológicamente activo está sobre la cánula endoluminal, reside únicamente dentro del recubrimiento de matriz. La cánula endoluminal tienen los rasgos mencionados anteriormente bajo el primer aspecto de la presente invención.

5 La invención divulga también una cánula endoluminal que tiene una superficie y un recubrimiento de matriz aplicado a la superficie de la cánula endoluminal, donde el recubrimiento de matriz incluye un oligómero oligofluorado, en el que el recubrimiento de matriz es autoeliminante o puede descomponerse de manera biológica por implantación en un sujeto y en el que cuando el oligómero oligofluorado está sobre la cánula endoluminal, reside únicamente dentro del recubrimiento de matriz. En ciertas realizaciones, el recubrimiento de matriz incluye además un agente biológicamente activo seleccionado de agentes antiproliferativos y macrólidos de rapamicina.

10 Los agentes antiproliferativos que pueden ser usados en las cánulas endoluminales recubiertas de la invención incluyen, sin limitación, metotrexate, trimetrexate, gemcitabine, vinblastine, vincristine, etoposide, teniposide, topotecan, irinotecan, camptotecina, 9-aminocamptotecina, paclitaxel, docetaxel, daunorubicina, doxorubicina, dactinomicina, idarubicina, bleomicina, tamoxifen, y cualquier otro agente antiproliferativo descrito aquí.

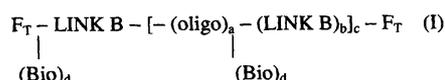
15 Los macrólidos de rapamicina que pueden ser usados en las cánulas endoluminales recubiertas de la invención incluyen, sin limitación, rapamicina, CCI-779, Everolimus, ABT-578, y cualquier otro macrólido de rapamicina descritos aquí.

En un aspecto relacionado, la invención presenta la cánula endoluminal como está comprendida por la presente invención, para inhibir la restenosis en un sitio en un vaso. Esto puede ocurrir mediante la implantación de una cánula endoluminal de la invención en el sitio.

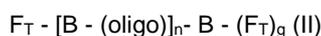
20 La invención presenta además los dispositivos médicos que pueden implantarse como están comprendidos por la presente invención, para la entrega de un agente biológicamente activo a un sujeto. Esto puede ocurrir mediante la implantación en el sujeto de un dispositivo médico que puede implantarse que tiene un recubrimiento de matriz de la invención, en el que la matriz de recubrimiento incluye un agente biológicamente activo.

25 Los oligómeros que pueden ser usados en los métodos y recubrimientos de matriz de la invención incluyen poliuretanos, poliureas, poliamidas, óxidos de polialquileño, policarbonatos, poliésteres, polilactonas, polisiliconas, polietersulfonas, poliolefinas, polivinilos, polipéptidos, polisacáridos y combinaciones de ellos. Sin embargo, los métodos y recubrimientos de matriz de la invención comprenden únicamente óxido de polipropileno, óxido de polietileno, policarbonatos u óxido de politetrametileno.

30 Como está incluido en la presente invención, el oligómero en el recubrimiento de matriz es un oligómero oligofluorado. El oligómero oligofluorado puede ser cualquiera descrito aquí. El oligómero oligofluorado es descrito por la fórmula (I) (no incluido en la presente invención):



35 En la fórmula (I), oligo es un segmento oligomérico; Bio es un agente biológicamente activo; F_T es un grupo oligofluor; cada Link B es, independientemente, un fragmento orgánico unido de manera covalente a oligo, F_T , o Bio; a es un entero diferente a 0; b y c son cada uno, independientemente, enteros mayores a 0 o iguales a 0; y d es 0 o 1. Como está incluido en la presente invención, el oligómero oligofluorado es descrito por la fórmula (II):



40 En la fórmula (II), B incluye un uretano; oligo incluye policarbonato, óxido de polipropileno, óxido de polietileno, u óxido de politetrametileno; F_T es un grupo oligofluor; g es 1; y n es un entero de 1 a 10. g puede ser 0 el cual, sin embargo, no está comprendido en la presente invención.

Los grupos oligofluor incluyen, sin limitación, grupos que tienen la fórmula:



o



en los que X es CH_2CH_2- , $(CH_2CH_2O)_n$, $CH_2CH(OH)CH_2O-$,

$CH_2CH(CH_2OH)O-$, o un enlace; p es un entero entre 2 y 20; y n es un entero entre 1 y 10.

En cualquiera de los métodos y recubrimientos anteriores de la invención, el recubrimiento de matriz puede consistir en componentes que tienen un peso molecular inferior a

18 kDa, 16 kDa, 14 kDa, 12 kDa, 10 kDa, 9 kDa, 8 kDa, 7 kDa, 6 kDa, 5 kDa, 4 kDa, o incluso 3 kDa. Los componentes que tienen un peso molecular inferior a 40 kDa, 35 kDa, 30 kDa, o 25 kDa pueden ocurrir dentro del recubrimiento de matriz, sin embargo, no están comprendidos en la presente invención.

Los recubrimientos de la invención pueden ser aplicados mediante cepillado, impresión, atomización, aplicación con paño, o inmersión de la superficie en el recubrimiento de matriz. En ciertas realizaciones, el paso de recubrimiento incluye la disolución de los constituyentes del recubrimiento de matriz en un solvente para formar una solución y aplicación de la solución a la superficie del dispositivo médico que puede implantarse. Todavía en otras realizaciones, el paso de recubrimiento incluye la mezcla de los constituyentes de la matriz con un diluyente para formar una mezcla fluida y aplicar la mezcla fluida a la superficie del dispositivo médico que puede implantarse.

En cualquiera de los métodos y recubrimientos anteriores de la invención, el recubrimiento de matriz tiene un espesor de 0.05 a 15 micrones, aunque el recubrimiento de matriz puede tener también un espesor desde 0.1 a 15 micrones, 0.1 a 10 micrones, 0.1 a 5 micrones, 0.1 a 3 micrones, o incluso 0.1 a 1 micrones, espesores que sin embargo no están incluidos en la presente invención.

En cualquiera de los métodos y recubrimientos anteriores de la invención, el dispositivo médico no recubierto que puede implantarse es recubierto para producir un dispositivo médico recubierto que puede implantarse, donde el dispositivo médico recubierto que puede implantarse tiene, después de implantación en un animal, deposición reducida de proteína, deposición reducida de fibrinógeno, deposición reducida de plaquetas, o adhesión reducida de células inflamatorias, en comparación con dicho dispositivo médico no cubierto que puede implantarse.

Se entiende por "polímero base" un polímero autoportante que tiene una fuerza de tensión desde aproximadamente 350 a aproximadamente 10,000 psi, ruptura por elongación desde aproximadamente 300% a aproximadamente 1500%, un espesor no soportado desde aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrones, y un espesor soportado desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrones.

Como se usa aquí, "LinkB" se refiere a un segmento de acoplamiento capaz de unir de manera covalente oligómeros, agentes biológicamente activos, y/o grupos oligofluor. Típicamente, las moléculas de LinkB tienen pesos moleculares que varían de 40 a 700. Preferiblemente las moléculas LinkB son seleccionadas del grupo de diaminas, diisocianatos, ácidos disulfónicos, ácidos dicarboxílicos, cloruros de diácido y dialdehídos funcionalizados, en los que el componente funcionalizado tiene química funcional secundaria a la que se tiene acceso por unión química de un grupo oligofluor. Tales grupos secundarios incluyen, por ejemplo, ésteres, sales de ácidos carboxílicos, sales de ácido sulfónico, sales de ácido fosfónico, tioles, vinilos y aminas secundarias. Los hidroxilos, aminas o ácidos carboxílicos terminales sobre el oligo intermedio pueden reaccionar con diaminas para formar oligo-amidas; reaccionar con diisocianatos para formar oligo-uretanos, oligo-ureas, oligo-amidas; reaccionar con ácidos disulfónicos para formar oligo-sulfonatos, oligosulfonamidas; reaccionar con ácidos dicarboxílicos para formar oligo-ésteres, oligo-amidas; reaccionar con cloruros de diácido para formar oligo-ésteres, oligo-amidas; y reaccionar con dialdehídos para formar oligo-acetales, oligo-imas.

Se entiende por "oligo" u "oligómero" una longitud relativamente corta de una unidad o unidades repetitivas, generalmente menos de aproximadamente 50 unidades monoméricas y pesos moleculares inferiores a 10,000 pero preferiblemente <5,000 Daltons. Preferiblemente, oligo es seleccionado de un grupo que consiste en poliuretano, poliurea, poliamidas, óxido de polialquileno, policarbonato, poliésteres, polilactona, polisilicona, polietersulfona, poliolefinas, polivinilo, polipéptido, polisacáridos; y segmento de ellos unidos a éter y amina.

Se entiende por "profármaco" un precursor de un agente biológicamente activo que es convertido in vivo, por ejemplo por mecanismos enzimáticos y/o de hidrólisis, en un agente biológicamente activo. Los profármacos incluyen, sin limitación, agentes activos esterificados biológicamente. Los profármacos útiles en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, agentes biológicamente activos atados de manera covalente a través de un enlace que puede ser hidrolizado, a un oligómero en un recubrimiento de matriz de la invención.

Como se usa aquí, "autoeliminante" se refiere a la difusión de un recubrimiento de matriz desde la superficie de un dispositivo médico que puede implantarse. Los recubrimientos autoeliminantes son aquellos en los cuales más de 70%, 80%, o incluso 90% (p/p) del recubrimiento se difunde desde la superficie en un periodo inferior a 2 meses, 1 mes, o 15 días bajo condiciones de flujo en amortiguador, orina artificial, o plasma, como se suministran en los ejemplos. Se entiende que la cinética de autoeliminación de cualquier recubrimiento de matriz sobre cualquier dispositivo particular que puede implantarse, variará con la forma del dispositivo, los constituyentes de la matriz y el sitio de implantación. Es de importancia que los recubrimientos de matriz de la invención están diseñados para ser transitorios por naturaleza, dejando intacto en el sitio de implantación el dispositivo médico original no cubierto que puede implantarse.

5 Como se usa aquí, "puede descomponerse de manera biológica" se refiere a la difusión de un recubrimiento de matriz desde la superficie de un dispositivo médico que puede implantarse. Los recubrimientos que pueden descomponerse de manera biológica son aquellos en los cuales más de 30%, 40%, o 50% (p/p) del recubrimiento se difunde desde la superficie durante un periodo inferior a 6 meses, 4 meses, 3 meses, 2 meses, o 1 mes bajo condiciones de inmersión en amortiguador, orina artificial o plasma como se suministran en los ejemplos. Se entiende que la cinética de autoeliminación de cualquier recubrimiento de matriz sobre cualquier dispositivo particular que puede implantarse, variará con la forma del dispositivo, los constituyentes de la matriz y el sitio de implantación. Es de importancia que los recubrimientos de matriz de la invención están diseñados para ser transitorios por naturaleza, dejando intacto en el sitio de implantación el dispositivo médico no cubierto original que puede implantarse.

10 Como se usa aquí, "atado de manera covalente" se refiere a fragmentos separados por uno o más enlaces covalentes. Por ejemplo, donde un grupo oligofluor está atado de manera covalente a un oligómero, atado incluye los fragmentos separados por un enlace sencillo así como a los fragmentos separados mediante, por ejemplo, un segmento LinkB al cual están unidos de manera covalente ambos fragmentos.

15 Como se usa aquí, el término "oligofluorado" se refiere a un oligómero unido de manera covalente a un grupo oligofluor para uso en un recubrimiento de matriz de la invención.

20 Como se usa aquí, "formando complejo" o "formación de complejo" se refiere a una interacción, sea no covalente o a través de coordinación a un centro metálico, entre un fragmento que forma complejo en un oligómero contenido dentro de un recubrimiento de matriz de la invención y un agente biológicamente activo. Ejemplos de interacciones de unión no covalente que pueden ser usadas de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, enlace de hidrógeno, interacciones iónicas (por ejemplo interacciones dipolo-dipolo, par ion y formación de sal), complejos de inclusión, formación de clatratos, interacciones de van der Waals (por ejemplo apilado pi-pi), y combinaciones de ellos. La interacción puede ser también a través de coordinación un centro metálico por el fragmento que forma complejo y por el agente biológicamente activo. En algunos casos, el agente biológicamente activo incluye un centro metálico que está coordinado al fragmento que forma complejo.

25 Como se usa aquí, "fragmento que forma complejo" se refiere a ciertas realizaciones de la invención, que incluyen una porción de un oligómero contenido dentro de un recubrimiento de matriz de la invención, el cual forma complejo con un agente biológicamente activo bien sea a través de una interacción no covalente o coordinación con un centro metálico, formando un complejo de polímero. El fragmento que forma complejo puede ser un fragmento cargado, por ejemplo un fragmento que pierde un protón al pH fisiológico, tornándose así negativamente cargado (por ejemplo carboxilato, o fosfodiéster), un fragmento que gana un protón al pH fisiológico tornándose así positivamente cargado (por ejemplo amonio, guanidinio, o amidinio), un fragmento que incluye una carga formal neta positiva sin adición de protón (por ejemplo amonio cuaternario), o un fragmento que incluye una carga neta formal negativa sin pérdida de un protón (por ejemplo borato, BR₄⁻). Los ejemplos de fragmentos cargados que forman complejos incluyen, sin limitación, funcionalidades carboxilato, fosfodiéster, fosforamidoato, borato, fosfato, fosfonato, éster de fosfonato, sulfonato, sulfato, tiolato, fenolato, amonio, amidinio, guanidinio, amonio cuaternario, e imidazolio. El fragmento que forma complejo puede ser diseñado para encapsular físicamente, en su totalidad o en parte, al agente biológicamente activo, tal como una ciclodextrina. El agente que forma complejo puede ser diseñado para ligar una secuencia complementaria de oligonucleótido y/o péptido presente en el agente biológicamente activo. El fragmento que forma complejo puede ser diseñado para coordinar un centro metálico, que incluye al agente biológicamente activo, bien sea como un ligando sólo o incluyendo el centro metálico.

30 En el documento No. 20070037891 se realiza una descripción de cómo hacer fragmentos que forman complejos y formación de complejos con agentes biológicamente activos.

35 A partir de los siguientes Descripción Detallada, Dibujos y Reivindicaciones serán evidentes otros rasgos y ventajas de la invención.

Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es un cromatograma HPLC 3D del compuesto 3, que muestra un material puro sin productos secundarios.

45 La figura 2 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 1, que muestra recubrimiento delgado con formación mínima de red.

La figura 3 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 1, rizada y desplegada en amortiguador, mostrando recubrimiento delgado.

La figura 4 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 2, mostrando recubrimiento delgado con mínima formación de red.

- La figura 5 es una imagen de microscopía confocal / fluorescente (lente de flúor 5X y un filtro UV DAPI) de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 3, indicando la presencia del compuesto 3 en la superficie de la cánula endoluminal.
- 5 La figura 6 es una imagen de microscopía confocal / fluorescente (lente de flúor 5X y un filtro UV DAPI) de una cánula endoluminal plegada recubierta con compuesto 3, indicando la presencia del compuesto 3 sobre la superficie de la cánula endoluminal.
- La figura 7 es una imagen de microscopía confocal / fluorescente (lente de flúor 5X y un filtro UV DAPI) de una cánula endoluminal desplegada recubierta con compuesto 3, indicando la presencia del compuesto 3 en la superficie de la cánula endoluminal.
- 10 La figura 8 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 4, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 9 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 5, indicando un recubrimiento delgado.
- 15 La figura 10 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 6, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 11 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 7, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 12 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 8, indicando un recubrimiento delgado.
- 20 La figura 13 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 9, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 14 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 10, indicando un recubrimiento delgado.
- 25 La figura 15 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 11, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 16 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 12, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 17 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 14, indicando un recubrimiento delgado.
- 30 La figura 18 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 15, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 19 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 1 y compuesto 7, indicando un recubrimiento delgado.
- 35 La figura 20 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 2 + 8.8 % en peso de PTX, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 21 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 6 + 8.8 % en peso de PTX, indicando un recubrimiento delgado.
- La figura 22 es una gráfica de liberación de PTX de los compuestos 1, 2, y 6 + 5, 8.8 y 20 % en peso de PTX en Tween PBS a 37°C (fundición de películas en viales), mostrando el efecto del compuesto y concentración de PTX en liberación.
- 40 La figura 23 es una gráfica de liberación de PTX de los compuestos 1 y 6 + 5 y 8.8 % en peso de PTX en Tween PBS a 20°C (fundición de películas en viales), mostrando el efecto del compuesto y concentraciones de PTX en liberación.
- 45 La figura 24 es una gráfica de liberación de PTX de los compuestos 1 y 6 + 5 y 8.8 % en peso de PTX en Tween PBS a 37°C (fundición de películas en viales), mostrando el efecto del compuesto y concentraciones de PTX en liberación.
- La figura 25 es una imagen SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 1 + 8.8 % en peso de PTX,

mostrando buen cubrimiento.

La figura 26 es una serie imágenes de SEM de compuestos + 1 % en peso PTX recubierto sobre cánulas endoluminales, mostrando buen cubrimiento: (a) compuesto 1, (b) compuesto 6, (c) compuesto 7, (d) compuesto 1+7, (e) compuesto 8, (f) compuesto 9, (g) compuesto 12.

- 5 La figura 27 es una fotografía de un cupón recubierto con compuesto 1 + 8.8 % en peso de PTX asegurado a un músculo cardíaco, mostrando contacto entre los dos sustratos.

La figura 28 es una fotografía de un cupón recubierto con compuesto 1 + 8.8 % en peso de PTX después del contacto con el músculo cardíaco, mostrando la aparición del recubrimiento.

- 10 La figura 29 es una gráfica de PTX remanente sobre los cupones de acero inoxidable recubiertos con compuesto 1 + 8.8% de PTX en contacto con un grupo cardíaco, mostrando el perfil de liberación de PTX.

La figura 30 es una gráfica de PTX remanente sobre los cupones de acero inoxidable recubiertos con compuesto 1 + 1% PTX en contacto con músculo cardíaco, mostrando el perfil de liberación de PTX.

La figura 31 es una gráfica de la residencia de compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 1+7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, y 16 en una condición de inmersión en PBS, mostrando el efecto de la formulación en el tiempo de residencia.

- 15 La figura 32 es una gráfica de la residencia de compuestos 1, 2, 6, 7, 1+7, 10, y 12 sobre cupones de acero inoxidable bajo condición de inmersión en PBS, mostrando el efecto de la formulación en el tiempo de residencia.

La figura 33 es una gráfica de la residencia de compuestos 1, 2, 6, 7, 1+7, 10, y 12 (viales) en una condición de inmersión en sangre porcina, mostrando el efecto de la formulación en el tiempo de residencia.

- 20 La figura 34 es una gráfica de la residencia de compuestos 1, 2, 10, y 12 sobre cupones de acero inoxidable bajo condición de inmersión en sangre porcina, mostrando el efecto de la formulación en el tiempo de residencia.

La figura 35 es una gráfica de la residencia de compuestos 1, 2, 6, 7, 1+7, 10 y 12 en condición de inmersión en orina artificial, mostrando el efecto de la formulación en el tiempo de residencia.

La figura 36 es una gráfica de la residencia de compuestos 1, 2, 4, y 6 en condición de flujo del PBS, mostrando el efecto de la formulación en el tiempo de residencia.

- 25 La figura 37 es una gráfica de la residencia de compuestos 1, 2 y 6 en sangre porcina, condición de flujo, mostrando el efecto de la formulación en el tiempo de residencia.

La figura 38 es una gráfica de la residencia de compuestos 1, 2, y 6 en orina artificial, condición de flujo, mostrando el efecto de la formulación en el tiempo de residencia.

- 30 La figura 39 es una fotografía de los corazones porcinos usados para el estudio de tiempo de residencia de compuestos 1, 2, 4 y 6. La imagen muestra el tamaño y posición de la incisión.

La figura 40 es una gráfica de un estudio de residencia de largo plazo de compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 1+7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, y 16 en condición de inmersión PBS, mostrando la capacidad para ajustar finamente el tiempo de entrega.

- 35 La figura 41 es una gráfica de pérdida de masa para compuestos 1, 5, 7, y DL-PLGA después de incubación en diferentes soluciones, mostrando que el efecto del medio.

La figura 42 contiene imágenes SEM de cupones de acero inoxidable recubiertos con (a) compuesto 1, (b) compuesto 6, (c) compuesto 7, (d) compuesto 1+7, (e) compuesto 8, (f) compuesto 9, (g) compuesto 10, (h) compuesto 11, (i) compuesto 12, (j) compuesto 14 y (k) compuesto 15, mostrando cubrimiento suave.

- 40 La figura 43 contiene fotografías de cupones recubiertos de acero inoxidable antes y después del contacto con sangre porcina, sin mostrar cambios apreciables en los recubrimientos: (a) compuesto 1, (b) compuesto 6, (c) compuesto 7, (d) compuesto 1+7, (e) compuesto 8, (f) compuesto 9, (g) compuesto 10, (h) compuesto 11, (i) compuesto 12, (j) compuesto 14 y (k) compuesto 15.

La figura 44 es una gráfica de interacción celular de U937 con compuestos 1, 2, 6, 7, 1+7, 8, 9, 10, 11, 12, 15 y 16, mostrando la capacidad para minimizar la adhesión de macrófagos.

- 45 La figura 45 es una gráfica de migración de HCAEC a través de membranas recubiertas con compuesto 1, compuesto 1 + PTX, y SIBS, demostrando buena migración de HCAEC a través de membranas recubiertas con compuesto 1.

La figura 46 es una gráfica de interacciones de plaquetas y fibrinógeno con películas atomizadas de compuestos 1, 7, 1+7 y 12, mostrando reducción en la adhesión de plaquetas y adsorción de fibrinógeno.

La figura 47 contiene imágenes de histología de secciones transversales de un vaso de dos animales (A y B), mostrando perfil de biocompatibilidad.

- 5 La figura 48 contiene imágenes SEM de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 3 al día 0 (izquierda) y día 42 (derecha), mostrando la estabilidad de los recubrimientos en almacenamiento.

La figura 49 contiene imágenes SEM de cánulas endoluminales recubiertas con compuesto 3 después de exposición por 24 horas (izquierda) y 7 días (derecha) a sangre porcina, mostrando el perfil de recubrimiento.

- 10 La figura 50 es una imagen de una cánula endoluminal recubierta con compuesto 3 extraída de una LCX porcina, mostrando contacto entre la pared del vaso y la cánula endoluminal.

Descripción detallada

Los métodos y composiciones de la invención presentan un recubrimiento de matriz que consiste en componentes de bajo peso molecular y comprende un oligómero que tiene una estructura descrita por la fórmula (II) y un agente biológicamente activo.

- 15 Los recubrimientos de matriz son autoeliminantes o pueden descomponerse de manera biológica por implantación en un sujeto. Los recubrimientos de matriz pueden ser usados para mejorar la biocompatibilidad y para controlar la entrega local de agentes biológicamente activos.

Oligómeros

- 20 El recubrimiento de matriz de la invención incluye un oligómero que tiene una estructura descrita por la fórmula (II). La invención divulga como oligómeros, poliuretanos, poliureas, poliamidas, óxidos de polialquileno, policarbonatos, poliésteres, polilactonas, polisiliconas, polietersulfonas, poliolefinas, derivados de polivinilo, polipéptidos, polisacáridos, polisiloxanos, polidimetilsiloxanos, polietileno-butileno, poliisobutilenos, polibutadienos, óxidos de polipropileno, óxidos de polietileno, óxidos de politetrametileno, polietilenebutilenos, policaprolactona, poliláctico, polietilenglicol, polipropilenglicol, polidietilenglicol ftalato, polidietilenglicol adipato, polihidroxibutirato, polihidroxi octanoato, polihidroxi valerato, derivado de aceite de soja biOH™ (Cargill), y combinaciones y mezclas de ellos. Sin embargo, la fórmula (II) comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno, policarbonato u óxido de politetrametileno.

- 25 El recubrimiento de matriz puede contener opcionalmente un oligómero formando complejo, o atado de manera covalente (no incluido específicamente en la presente invención), a un agente biológicamente activo, o aplicado en una mezcla que incluye un agente biológicamente activo.

La cantidad de agente biológicamente activo cargado en el recubrimiento dependerá del diseño del oligómero en combinación con el perfil deseado de liberación. El oligómero puede ser diseñado para el agente particular que es liberado y para suministrar la biocompatibilidad necesaria para una aplicación particular.

- 30 El procedimiento mediante el cual se forma el complejo de polímero puede ser un procedimiento de dos etapas o de varias etapas. En general, los oligómeros oligofluorados usados en los métodos y composiciones de la invención pueden ser preparados como se describe en los documentos de EEUU 6,127,507, y 11/404,290.

Agentes biológicamente activos

- 35 Pueden incorporarse agentes biológicamente activos en los recubrimientos de la invención. La incorporación puede ser lograda mediante mezcla de los componentes del recubrimiento de matriz y el agente biológicamente activo juntos y aplicación de la mezcla a la superficie del artículo, previamente a la implantación. En algunos casos, el agente biológicamente activo forma complejo con un oligómero en el recubrimiento de matriz. En los documentos de EEUU No. 6,770,725 y 11/404,290 se suministra una descripción detallada de cómo los agentes biológicamente activos pueden ser atados de manera covalente o formar complejos con un oligómero oligofluorado. Los agentes biológicamente activos que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen agentes terapéuticos, diagnósticos y profilácticos. Ellos pueden ser compuestos de ocurrencia natural, compuestos orgánicos sintéticos o compuestos inorgánicos. Los agentes biológicamente activos que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no están limitados a, proteínas, péptidos, carbohidratos, antibióticos, agentes antiproliferativos, macrólidos de rapamicina, analgésicos, anestésicos, agentes antiangiogénicos, agentes vasoactivos, anticoagulantes, inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes antivirales, fármacos antitrombóticos tales como terbrogel y ramatroban, anticuerpos, neurotransmisores, fármacos psicoactivos, oligonucleótidos, vitaminas, lípidos y cualquier agente biológicamente activo descrito aquí.

Ejemplos de agentes terapéuticos incluyen hormona de crecimiento, por ejemplo hormona humana de crecimiento, calcitonina, factor estimulante de colonia de macrófago de granulocito (GMCSF), factor neurotrófico ciliar y hormona paratiroides. Otros agentes terapéuticos específicos incluyen péptidos relacionados con hormona paratiroides, somatostatina, testosterona, progesterona, estradiol, nicotina, fentanil, noretisterona, clonidina, escopolomine, salicilato, salmeterol, formeterol, albuterol, valium, heparina, dermatan, ferrocromo A, eritropoyetinas, dietilestilbestrol, lupron, estrógeno estradiol, halotestina andrógena, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, zolodex, taxol, lisinopril/zestril, estreptoquinasa, ácido aminobutírico, ácido aminocaproico hemostático, parlodel, tacrine, potaba, adipex, memboral, fenobarbital, insulina, gamma globulina, azatioprina, papeina, acetaminofen, ibuprofen, ácido acetil salicílico, epinefrina, flucloxonide, oxicodone percocet, dalgan, frenilin butabital, procaina, novocaina, morfina, oxicodone, aloxiprina, brofenac, cetoprofen, cetorolac, hemina, vitamina B-12, ácido fólico, sales de magnesio, vitamina D, vitamina C, vitamina E, vitamina A, Vitamina U, vitamina L, vitamina K, ácido pantoténico, ácido aminofenilbutírico, penicilina, aciclovir, oflaxacina, amoxicilina, tobramicina, retrovir, epivir, nevirapina, gentamicina, duracef, ablecet, butoxicaine, benoxinate, tropenzile, sales de diponio, butaverina, apoatropina, fectemine, leiopirrol, octamilamina, oxibutinina, albuterol, metaproterenol, beclometasona dipropionato, triamcinolona acetamida, budesonide acetone, bromuro de ipratropium, flunisolide, cromolin sodio, ergotamina tartrato, y fármacos de proteínas o péptidos tales como antagonistas de TNF o antagonistas de interleuquina. Por ejemplo, el agente biológicamente activo puede ser un agente antiinflamatorio, tal como un NSAID, corticosteroide, o inhibidor de COX-2, por ejemplo rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, o lumiracoxib.

Ejemplos de agentes de diagnóstico incluyen agentes de imagen, tales como aquellos que se usan en tomografía de emisión de positrón (PET), tomografía asistida por computador (CAT), tomografía por computador de emisión de fotón individual, rayos X, fluoroscopia, y formación de imágenes por resonancia magnética (MRI). Los materiales adecuados para uso como agentes de contraste en MRI incluyen quelatos de gadolinio, así como quelatos de hierro, magnesio, manganeso, cobre y cromo. Los ejemplos de materiales útiles para CAT y rayos X incluyen materiales a base de yodo.

Un agente biológicamente activo preferido es un péptido o proteína sustancialmente purificados. Generalmente se define que las proteínas consisten en 100 o más residuos de aminoácidos; los péptidos tienen menos de 100 residuos de aminoácidos. A menos que se indique de otro modo, el término proteína, como se usa aquí, se refiere tanto a proteínas como a péptidos. Las proteínas pueden ser producidas, por ejemplo, por aislamiento de fuentes naturales, de manera recombinante o a través de síntesis de péptidos. Los ejemplos incluyen hormonas de crecimiento, tales como hormona humana de crecimiento y hormona bovina de crecimiento; enzimas, tales como DNasa, proteasas, urato oxidasa, alonidasa, alfa galactosidasa, y alfa glucosidasa; anticuerpos, tales como trastuzumab.

Macrólidos de rapamicina

Rapamicina (Sirolimus) es una lactama macrólido inmunosupresora que es producida por *Streptomyces hygroscopicus*. Véase por ejemplo, McAlpine, J. B., et al., J. Antibiotics 44: 688 (1991); Schreiber, S. L., et al., J. Am. Chem. Soc. 113: 7433 (1991); y el documento de EEUU No. 3,929,992. Ejemplos de macrólidos de rapamicina que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, rapamicina, CCI-779, Everolimus (también conocido como RAD001), y ABT-578. CCI-779 es un éster de rapamicina (42-éster con ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropiónico), divulgado en el documento de EEUU No. 5,362,718. Everolimus es una rapamicina con grupo alquilo (40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, divulgada en el documento de EEUU No. 5,665,772.

Agentes antiproliferativos

Ejemplos de agentes antiproliferativos que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, mecloretamina, ciclofosfamida, iosfamida, melphalan, clorambucil, mostaza de uracilo, estramustina, mitomicina C, AZQ, tiotepa, busulfan, hepsulfam, carmustine, lomustine, semustine, estreptozocina, dacarbazine, cisplatina, carboplatina, procarbazine, metotrexate, trimetrexate, fluoruracilo, floxuridine, citarabine, fludarabine, capecitabine, azacitidine, tioguanina, mercaptopurina, alopurina, cladribine, gemcitabine, pentostatina, vinblastina, vincristina, etoposide, teniposide, topotecan, irinotecan, camptotecina, 9-aminocamptotecina, paclitaxel, docetaxel, daunorubicina, doxorubicina, dactinomicina, idarubicina, plicamicina, mitomicina, amsacrine, bleomicina, aminoglutetimida, anastrozole, finasteride, cetozonazole, tamoxifen, flutamide, leuprolide, goserelina, Gleeevec™ (Novartis), leflunomide (Pharmacia), SU5416 (Pharmacia), SU6668 (Pharmacia), PTK787 (Novartis), Iressa™ (AstraZeneca), Tarceva™, (Oncogene Science), trastuzumab (Genentech), Erbitux™ (ImClone), PKI166 (Novartis), GW2016 (GlaxoSmithKline), EKB-509 (Wyeth), EKB-569 (Wyeth), MDX-H210 (Medarex), 2C4 (Genentech), MDX-17 447 (Medarex), ABX-EGF (Abgenix), CI-1033 (Pfizer), Avastin™ (Genentech), IMC-1C11 (ImClone), ZD4190 (AstraZeneca), ZD6474 (AstraZeneca), CEP-701 (Cephalon), CEP-751 (Cephalon), MLN518 (Millenium), PKC412 (Novartis), ácido 13-cis-retinoico, isotretinoína, retinil palmitato, 4-(hidroxicarbofenil) retinamida, misonidazole, nitracrine, mitoxantrone, hidroxurea, L-asparaginasa, interferón alfa, AP23573, Cerivastatina,

Troglitazone, CRx-026DHA-paclitaxel, Taxoprexina, TPI-287, líquidos a base de esfingosina, y mitotane.

Corticoesteroides

Ejemplos de corticoesteroides que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, 21-acetoxipregnenolona, alclomerasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, betametasona valerato, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasol propionato, clobetasona, clobetasona butirato, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, fluccloronida, flumetasona, flumetasona pivalato, flunisolida, flucinolona acetona, fluocinonida, fluorocinolona acetona, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorocortolona hexanoato, diflucortolona valerato, fluorometolona, fluperolona acetato, fluprednidano acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, formocortal, halcinonida, halometasona, halopredona acetato, hidrocortamato, hidrocortisona, hidrocortisona acetato, hidrocortisona butirato, hidrocortisona fosfato, hidrocortisona 21-sodio succinato, hidrocortisona tebutato, maziopredona, medrisona, meprednisona, metilprednicolona, mometasona furoato, parametasona, prednicarboato, prednisolona, prednisolona 21-diedriaminoacetato, prednisolona sodio fosfato, prednisolona sodio succinato, prednisolona sodio 21-m-sulfobenzoato, prednisolona sodio 21-estearoglicolato, prednisolona tebutato, prednisolona 21-trimetilacetato, prednisona, prednival, prednilidano, prednilidano 21-dietilaminoacetato, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida y triamcinolona hexacetona. También se pretende que los corticoesteroides estructuralmente relacionados que tienen similares propiedades antiinflamatorias sean incluidos dentro de este grupo.

NSAIDs

Ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs) que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, aspirina, sulindac, diflunisal, piroxicam, indometacina, ibuprofeno, nabumetona, trisalicilato de magnesio de colina, salicilato de sodio, ácido salicilsalicílico (salsalate), fenoprofen, flurbiprofen, cetoprofen, meclofenamato de sodio, meloxicam, oxaprozina, sulindac, y tolmetin.

25 Analgésicos

Ejemplos de analgésicos que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, morfina, codeína, heroína, etilmorfina, O-carboximetilmorfina, O-acetilmorfina, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, oxicodona, dihidrocodeína, tebaina, metopon, etorfina, acetorfina, diprenorfina, buprenorfina, fenomorfan, levorfanol, etoheptazina, cetobemidona, dihidroetorfina y dihidroacetorfina.

30 Antimicrobianos

Los ejemplos de antimicrobianos que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cepa lotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, cefoxitina, cefmatozole, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxone, cefoperazone, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, cefdinir, cefpirome, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenem, ertapenem, meropenem, astreonam, clavulanate, sulbactam, tazobactam, estreptomina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibecalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, eritromicina, azitromicina, claritromicina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina, quinupristina y dalfopristina, sulfanilamida, ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazole, sulfametoxazole, sulfatidina, linazolid, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, perfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, temafloxacina, lomefloxacina, fleroxacin, grepafloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, clinafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, sitafloxacina, metronidazole, daptomicina, garenoxacin, ramoplanina, faropenem, polimixina, tigeciclina, AZD2563, y trimatoprim.

Anestésicos locales

Los ejemplos de anestésicos locales que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, cocaína, procaina, lidocaina, prilocaina, mepivacina, bupivacina, artiacina, tetracaina, clorprocaina, etidocaina, y ropavacaina.

50 Antiespasmódicos

Los ejemplos de antiespasmódicos que pueden ser usados en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, atropina, belladona, bentil, cistospaz, detrol (tolterodina), dicyclomina, ditropan, donatol, donazima, fasudil, flexeril, glicopirrolato, homatropina, hiosciamina, levsina, levsinex, librax, malcotran, novartina,

oxifenciclimina, oxibutinina, pamina, tolterodina, tiquizium, prozapine, y pinaverium.

Recubrimiento de matriz

5 Los recubrimientos de matriz de la invención pueden ser diseñados para variar en adhesión a una superficie, mediante la variación del tamaño de oligómeros, su solubilidad en medios fisiológicos, y/o empleando oligómeros que interactúan de manera favorable con la superficie en la cual se coloca el recubrimiento. Tales interacciones favorables pueden incluir, por ejemplo, coordinación (es decir grupos carboxilato que se coordinan a una superficie metálica), y/o enlaces de hidrógeno entre los oligómeros y la superficie del dispositivo. En ciertas realizaciones, el recubrimiento de matriz es aplicado a la superficie del dispositivo médico que puede implantarse, para formar un recubrimiento delgado (es decir 0.5-5.0 micrones en espesor). Dado que los recubrimientos de matriz de la invención no tienen las propiedades de un polímero base, no son susceptibles de escamarse o romperse durante la manipulación física del dispositivo, tal como el engaste y despliegue de una cánula endoluminal. Los recubrimientos de matriz de la invención controlan la liberación de agentes biológicamente activos incorporados dentro de la matriz, limitando la tasa de difusión del agente desde la matriz. El perfil modificado de liberación es logrado independientemente del bajo peso molecular del componente de matriz y la naturaleza autoeliminante o de descomposición por vía biológica del recubrimiento.

20 Una función primaria de tal recubrimiento puede ser entregar localmente un agente biológicamente activo por un periodo definido de tiempo y dejar la superficie del dispositivo intacta, una vez se ha completado el periodo de terapia. Opcionalmente, el recubrimiento de matriz forma complejo, o es atado de manera covalente, o se combina físicamente con un agente biológicamente activo, o es aplicado en una mezcla que incluye un agente biológicamente activo. La cantidad de agente biológicamente activo cargado dentro del recubrimiento de matriz dependerá de la concentración local deseada y el perfil de liberación desde el recubrimiento de matriz.

25 El recubrimiento de matriz de la invención es significativamente diferente de polímeros biodegradables y que pueden ser absorbidos por vía biológica, en la medida que los oligómeros de la matriz permanecen intactos durante la eliminación desde la superficie del dispositivo. En ciertas realizaciones, un agente biológicamente activo es unido de manera covalente a un oligómero en la matriz, a través de un enlazador que puede ser hidrolizado. En estas realizaciones, se entiende que la hidrólisis del enlazador puede ocurrir bien sea dentro de la matriz o después de la difusión del agente biológicamente activo, desde la superficie del dispositivo. Es deseable limitar la degradación hidrolítica cerca al sitio de implantación, para evitar cambios localizados en pH y la generación de productos inflamatorios secundarios.

30 Los recubrimientos de matriz de la invención pueden ser aplicados a la superficie de un dispositivo médico, en cualquier número de vías incluyendo, pero sin limitarse a inmersión, atomización, cepillado, impresión, o recubrimiento por centrifugación del material de recubrimiento de matriz desde una solución o suspensión, seguido por un paso de eliminación del solvente, según se requiera. En los ejemplos se encuentra una descripción adicional de cómo pueden aplicarse los recubrimientos de matriz.

35 Dispositivos médicos recubiertos

Puede recubrirse en una amplia variedad de dispositivos médicos que pueden implantarse, usando las composiciones y métodos de la invención. Los dispositivos médicos que pueden implantarse pueden ser recubiertos para mejorar su biocompatibilidad y para entregar agentes biológicamente activos en el sitio de implantación. Los dispositivos médicos incluyen, sin limitación, catéteres, alambres guía, cánulas endoluminales vasculares, micropartículas, sondas, sensores, depósitos de fármacos, parches transdérmicos, parches vasculares y tubos. El dispositivo médico puede ser un dispositivo implantado, dispositivo percutáneo o dispositivo cutáneo. Los dispositivos implantados incluyen artículos que se implantan totalmente en un paciente, es decir son completamente internos. Los dispositivos percutáneos incluyen objetos que penetran la piel, extendiéndose de ese modo desde el exterior del cuerpo dentro del cuerpo. Los dispositivos cutáneos son usados superficialmente. Los dispositivos implantados incluyen, sin limitación, prótesis tales como marcapasos, conductores eléctricos tales como conductores de pasos, desfibriladores, corazones artificiales, dispositivos de ayuda ventricular, prótesis de reconstrucción anatómica tales como implantes mamarios, válvulas para corazón artificial, cánulas endoluminales para válvula cardíaca, parches pericardiales, parches quirúrgicos, cánulas endoluminales coronarias, injertos vasculares, cánulas endoluminales vasculares y estructurales, derivaciones vasculares o cardiovasculares, conducciones biológicas, compresas, suturas, anillos de anuloplastia, cánulas endoluminales, grapas, injertos para válvulas, injertos dérmicos para curación de heridas, implantes espinales ortopédicos, pasadores ortopédicos, dispositivos intrauterinos, cánulas endoluminales urinarias, chapas para reconstrucción maxilofacial, implantes dentales, lentes intraoculares, broches, alambres esternales, huesos, piel, ligamentos, tendones y combinaciones de ellos. Los dispositivos percutáneos incluyen, sin limitación, catéteres de varios tipos, cánulas, tubos de drenaje tales como tubos de pecho, instrumentos quirúrgicos tales como fórceps, elementos de retracción, agujas, y cadena de catéter. Los dispositivos cutáneos incluyen, sin limitación, vendajes para quemaduras, vendajes para heridas y elementos dentales, tales como soportes de puente y componentes de abrazaderas.

Los siguientes ejemplos son mostrados para suministrar a aquellos de destreza ordinaria en la técnica, una divulgación y descripción completa de cómo se realizan, hacen y evalúan los métodos y compuestos reivindicados aquí y pretenden ser solamente ejemplos de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que se mira como la invención.

5 Acrónimos

Los siguientes acrónimos denotan los compuestos listados.

	ACD	dextrosa citrato ácido
	B AL	poli(difluorometilen), α -fluoro- ω -(2-hidroxietilo)
	BPH	diol de poliéster a base de anhídridoftálico neopentil glicol
10	CDCI ₃	cloroformo deuterado
	DBDL	dibutil estaño dilaurato
	DCM	diclorometano
	DIC	diisopropilcarbodiimida
	DL-PLGA	polímero de ácido DL-poliláctico-co-glicólico
15	DMAc	dimetilacetamida
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtO	óxido de etileno
20	HCAEC	células endoteliales de arteria coronaria humana
	HCl	ácido clorhídrico
	HLB	polibutadieno terminado en hidroxilo
	HPCN	hexametilen policarbonato diol
	KBr	bromuro de potasio
25	KD	lisina etiquetada con dansilo
	LDI	lisin diisocianato
	MeOH	metanol
	NaOH	hidróxido de sodio
	N ₂	gas nitrógeno
30	OPCN	metil policarbonato diol
	PBS	solución amortiguadora de fosfato
	PCAEC	células endoteliales arteriales coronarias porcinas
	PEB	polietileno-co-butadieno diol
	PET	polietileno tereftalato
35	PCL	policaprolactona
	PTT	tiempo parcial de tromboplastina
	PTMO	óxido depolitetrametileno

PTX	paclitaxel
RBC	célula roja de sangre
SA	ácido salicílico
TEA	trietilamina
5 THF	tetrahidrofurano
TMX	m-tetrametilxilen diisocianato
Tween PBS	Tween 20 al 0.05% en solución amortiguadora de fosfato

Protocolos experimentales generales

10 Extracción catiónica en fase sólida (SCX-SPE): se usa una columna (plástica) catiónica preempacada de gel de sílice para retirar compuestos catiónicos pequeños de las mezclas de reacción.

Extracción en fase sólida fluorosa (F-SPE): se usan sustratos de SPE modificados con ligandos perfluorados (F-SPE) para retener selectivamente oligómeros perfluorados, permitiendo la separación de compuestos no fluorados.

Análisis elemental: se someten a combustión las muestras, y el flúor liberado es absorbido en agua y se le analiza con electrodo selectivo a iones.

15 Análisis FTIR: se disuelve una muestra en un solvente volátil adecuado, como una solución 20 mg/mL y se vierten 50 μ L de esta solución en un disco de KBr. Una vez seco, se analiza la muestra.

Análisis GPC: se disuelven las muestras en un solvente adecuado (THF, dioxano, DMF) como una solución 20 mg/mL y se analizan usando una columna de poliestireno calibrada con estándares de poliestireno.

20 RMN: se disuelven las muestras en un solvente adecuado a 20 mg/mL y se analizan usando un espectrómetro RMN de 300 o 400 MHz.

SEM: se recubren las superficies con oro y se toman imágenes con un voltaje que acelera de 20 kV.

Análisis XPS: se analizan películas usando un ángulo de despegue de 90°.

Oligómeros: se hacen oligómeros fluorados y no fluorados de diferentes composiciones químicas, para evaluar su recubrimiento, tiempo de residencia y compatibilidad con compuestos farmacéuticos.

25 Compuestos farmacéuticos: estos compuestos son seleccionados de acuerdo con el modo de interacciones celulares y grupos funcionales disponibles para interacciones con matriz de entrega de fármaco.

Recubrimiento: se desarrollan métodos de recubrimiento para demostrar y establecer recubrimiento delgado de oligómeros.

30 Tiempo de residencia: se usan condiciones de flujo e inmersión (orina artificial, sangre porcina, sangre bovina, plasma porcino y músculo cardíaco) para medir tiempo de residencia.

Ejemplo 1: Síntesis y caracterización de compuesto 1 (oligofluoro-éster).

Reaccionó PTMO (15.0 g, 14 mmol) con LDI (5.9 g, 28 mmol) en DMAc (80 mL) en presencia de catalizador de DBDL, a 70°C por dos horas bajo N₂. Se disolvió perfluoroalcohol (13.15 g, 31 mmol) en DMAc (25 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. El producto (compuesto 1) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 25 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.24-4.46 (-CH₂-O, BAL), 3.94-4.13 (-CH₂-O-CO, PTMO), 3.74 (CH₃, LDI), 3.28-3.50 (CH₂-O, PTMO), 2.98-3.28 (CH₂-NH, LDI), 2.29-2.60 (-CH₂-CF₂-, BAL), 1.16-1.96 (PTMO y LDI CH₂). El análisis IR estuvo de acuerdo con la estructura química: 3318 cm⁻¹ ν (N-H) unido a H, 2930 cm⁻¹ ν (C-H), 2848 cm⁻¹ ν (C-H), 1712 cm⁻¹ ν (C=O) uretano amida, 1524 cm⁻¹ ν (C-N), 1438 cm⁻¹ ν (C-N), 1356 cm⁻¹ ν (C-O), 1400-1000 cm⁻¹ ν (C-F). Análisis elemental: 20% F. Análisis DSC: T_g = -69°C. El compuesto 1 fue purificado adicionalmente por disolución en MeOH y realizando diálisis por tres días usando membranas de celulosa regenerada 1000 MWCO (compuesto 1-D).

Ejemplo 2: Síntesis y caracterización de compuesto 2 (oligofluoro-ácido).

Se disolvió el compuesto 1 en MeOH y se trató con NaOH 1 N. Se neutralizó el producto (compuesto 2) con HCl 1

N, se precipitó en agua y se secó. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 25 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.26-4.48 (- $\text{CH}_2\text{-O}$, BAL), 3.96-4.23 (- $\text{CH}_2\text{-O-CO}$, PTMO), 3.30-3.52 ($\text{CH}_2\text{-O}$, PTMO), 3.07-3.22 ($\text{CH}_2\text{-NH}$, LDI), 2.36-2.55 (- $\text{CH}_2\text{-CF}_2$ -, BAL), 1.14-1.94 (PTMO y LDI CH_2). El análisis IR estuvo de acuerdo con la estructura química: 3318 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$ unido a H, 2930 cm^{-1} $\nu(\text{C-H})$, 2848 cm^{-1} $\nu(\text{C-H})$, 1712 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ uretano amida, 1524 cm^{-1} $\nu(\text{C-N})$, 1438 cm^{-1} $\nu(\text{C-N})$, 1356 cm^{-1} $\nu(\text{C-O})$, 1400-1000 cm^{-1} $\nu(\text{C-F})$. El compuesto 2 fue purificado adicionalmente por disolución en MeOH y realizando diálisis por tres días usando membranas de celulosa regenerada 1000 MWCO (compuesto 2-D).

Ejemplo 3: Síntesis y caracterización de compuesto 3 (oligofluoro-dansilo, conjugación covalente).

Se disolvió el compuesto 2-D (2.0 g, 1.71 mmol de ácido) en DMF anhidro (25 mL). Se enfrió la solución, se añadió DIC (0.215 g, 1.71 mmol) y se agitó la solución por 2 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . Se añadieron TEA (0.345 g, 3.41 mmol) y lisina etiquetada con dansilo (KD) (0.718 g, 1.71 mmol) en DMF anhidro (9 mL) al compuesto 2-D activado, y se mantuvo la solución bien agitada por 12 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . El producto (compuesto 3) fue purificado con SPE catiónico y fluoroso, y se recuperó mediante evaporación rotativa. GPC (fase móvil en dioxano): no se detectó KD libre, y el pico de polímero tuvo fuerte absorbancia UV. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.14-8.59 (H aromático, KD) 4.46-4.66 ($\text{CH}_2\text{-N}$, KD), 4.28-4.48 (- $\text{CH}_2\text{-O}$, BAL), 3.90- 4.17 (- $\text{CH}_2\text{-O-CO}$, PTMO), 3.31-3.54 ($\text{CH}_2\text{-O}$, PTMO), 3.06-3.26 ($\text{CH}_2\text{-NH}$, LDI), 2.81-3.00 (CH_3 , KD) 2.32-2.58 (- $\text{CH}_2\text{-CF}_2$ -, BAL), 1.08-1.94 (CH_2 , PTMO, LDI y KD). Análisis de cromatografía de alta resolución (HPLC) de compuesto 3: se inyectaron muestras con variación en concentración de 0.0005 a 50 mg/mL en MeOH y se analizaron usando una fase móvil de MeOH/amortiguador pH 9. El KD libre (solución estándar) eluyó a 21 minutos, y el compuesto 3 eluyó a 35 minutos sin evidencia de contaminación con KD libre (Figure 1).

Ejemplo 4: Síntesis y caracterización de compuesto 4 (oligofluoro-PTX, conjugación covalente).

Se disolvió el compuesto 2-D (1.5 g, 1.36 mmol de ácido) en DCM anhidro (150 mL). Se enfrió la solución, se añadió DIC (0.342 g, 2.71 mmol) y se agitó la solución por 2 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . Se añadieron DMAP (0.496 g, 4.07 mmol) y PTX (2.31 g, 2.71 mmol) en DCM anhidro (75 mL) al compuesto 2-D activado, y se mantuvo la solución bien agitada por tres días a temperatura ambiente bajo N_2 . El producto (compuesto 4) fue purificado con SPE fluoroso, y se recuperó mediante evaporación rotativa. GPC (fase móvil en dioxano): no se detectó PTX libre, y el pico de polímero tuvo una fuerte absorbancia UV. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) 7.11-8.15 (H aromático, PTX), 6.24-6.30 (C10), 5.79-5.88 (C3'), 5.53-5.63 (C2' conjugado), 5.32-5.44 (C2), 4.81-4.93 (C5), 4.56-4.62 (C7), 4.16-4.35 (- $\text{CH}_2\text{-O}$, BAL), 3.84-3.96 (- $\text{CH}_2\text{-O-CO}$, PTMO), 3.13-3.40 ($\text{CH}_2\text{-O}$, PTMO), 2.21-2.27 (OAc, C4), 2.02-2.09 (OAc, C10), 1.68-1.70 (C18), 1.04-1.60 (CH_2 , PTMO, LDI), 0.90-1.02 (C16, C17).

Ejemplo 5: Síntesis y caracterización de compuesto 5 (oligómero-MeOH).

Reaccionó PTMO (15.0 g, 14 mmol) con LDI (5.9 g, 28 mmol) en DMAc (60 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N_2 . Se disolvió MeOH (0.9 g, 28 mmol) en DMAc (25 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2 . El producto (compuesto 5) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): 26 minutos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.27-4.39 (- CH -, LDI), 4.02-4.14 (- $\text{CH}_2\text{-O-CO}$, PTMO), 3.73-3.78 (CH_3 , LDI), 3.60-3.70 (- OCH^3 , MeOH), 3.30-3.53 ($\text{CH}_2\text{-O}$, PTMO), 3.09-3.21 ($\text{CH}_2\text{-NH}$, LDI), 1.22-1.91 (PTMO y LDI CH^2).

Ejemplo 6: Síntesis y caracterización de compuesto 6 (TMX-oligofluoro).

Se hizo reaccionar PTMO (15.0 g, 14 mmol) con TMX (6.79 g, 28 mmol) en DMAc (60 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N_2 . Se disolvió perfluoroalcohol (12.85 g, 30 mmol) en DMAc (20 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2 . El producto (compuesto 6) fue purificado mediante extracción con solvente. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 26.5 minutos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.2-7.4 (- CH -, TMX), 4.23-4.37 (- $\text{CH}_2\text{-O}$ -, BAL), 3.9-4.06 (- $\text{CH}_2\text{-O-CO}$, PTMO), 3.32- 3.52 ($\text{CH}_2\text{-O}$, PTMO), 2.29-2.57 (- $\text{CH}_2\text{-CF}_2$ -, BAL), 1.16-1.96 (- CH_2 -PTMO y - CH_3 TMX). El análisis IR estuvo de acuerdo con la estructura química: 3308 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$ unido a H, 2936 cm^{-1} $\nu(\text{C-H})$, 2852 cm^{-1} $\nu(\text{C-H})$, 1716 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ uretano amida, 1520 cm^{-1} $\nu(\text{C-N})$, 1456 cm^{-1} $\nu(\text{C-N})$, 1362 cm^{-1} $\nu(\text{CO})$, 1400-1000 cm^{-1} $\nu(\text{C-F})$. Análisis DSC: $T_g = -55^\circ\text{C}$. El compuesto 6 fue purificado adicionalmente por disolución en MeOH y realizando diálisis por tres días usando membranas de celulosa regenerada 1000 MWCO (compuesto 6-D).

Ejemplo 7: Síntesis y caracterización de compuesto 7 (PCL-oligofluoro).

Se hizo reaccionar PCL diol (10 g, 8 mmol) con LDI (3.39 g, 16 mmol) en DMAc (17 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N_2 . Se disolvió perfluoroalcohol (7.39 g, 18 mmol) en DMAc (20 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2 . El producto (compuesto 7) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 26.8 minutos, no se detectó PCL diol libre. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.27- 4.48 (- $\text{CH}_2\text{-O}$, BAL), 4.17- 4.26 (-

CH₂-O-CO-N, PCL), 3.96-4.12 (-CH₂-OCO-, PCL), 3.71-3.76 (CH₃, LDI), 3.09-3.22 (CH₂-NH, LDI), 2.39- 2.53 (-CH₂-CF₂-, BAL), 2.26-2.38 (CO-CH₂-, PCL), 1.13-1.76 (PCL y LDI CH₂). Análisis DSC: T_g = -53°C, T_m = 39°C. El compuesto 7 fue purificado adicionalmente por disolución en acetona y realizando diálisis por tres días usando membranas de celulosa regenerada 1000 MWCO (compuesto 7-D).

5 **Ejemplo 8: Síntesis y caracterización de compuesto 8 (OPCN-oligofluoro).**

Se hizo reaccionar metil policarbonato diol (OPCN, 10.0 g, 10 mmol) con LDI (4.24 g, 20 mmol) en DMAc anhidro (70 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N₂. Se disolvió perfluoroalcohol (9.24 g, 22 mmol) en DMAc anhidro (25 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. El producto (compuesto 8) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 24.7 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.27-4.51 (-CH₂-O, BAL), 3.82-4.07 (-CH₂-O, OPCN), 3.65-3.80 (-CH₃, LDI), 3.07-3.27 (CH₂-NH, LDI), 2.32-2.59 (-CH₂-CF₂-, BAL), 1.18-1.94 (CH₂, LDI), 0.84-1.09 (-CH₃, OPCN). DSC: T_g = -3°C. El compuesto 8 fue purificado adicionalmente por disolución en acetona y realizando diálisis por tres días usando membranas de celulosa regenerada 1000 MWCO (compuesto 8-D).

15 **Ejemplo 9: Síntesis y caracterización de compuesto 9 (HPCN-oligofluoro).**

Se hizo reaccionar hexametilén policarbonato diol (HPCN, 10.0 g, 5 mmol) con LDI (2.12 g, 10 mmol) en DMAc anhidro (65 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N₂. Se disolvió perfluoroalcohol (4.62 g, 11 mmol) en DMAc anhidro (15 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. El producto (compuesto 9) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 24.2 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.30-4.43 (-CH₂-O, BAL), 3.97-4.22 (-CH₂-O, HPCN), 3.69-3.78 (-CH₃, LDI), 3.10-3.23 (CH₂-NH, LDI), 2.37-2.55 (-CH₂-CF₂-, BAL), 1.13-1.89 (CH₂, LDI y HPCN). Análisis DSC: T_g = -40°C. El compuesto 9 fue purificado adicionalmente por disolución en acetona y realizando diálisis por tres días usando membranas de celulosa regenerada 1000 MWCO (compuesto 9-D).

25 **Ejemplo 10: Síntesis y caracterización de compuesto 10 (PEB LDI-oligofluoro).**

Se hizo reaccionar PEB diol (14.96 g, 6.0 mmol) con LDI (2.54 g, 12.0 mmol) en tolueno anhidro (60 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N₂. Se disolvió perfluoroalcohol (5.541 g, 13.2 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) con calentamiento leve, se añadió a la reacción, y se agitó a 70°C durante la noche bajo N₂. El producto (compuesto 10) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil THF): tiempo de retención de 21 minutos. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.29-4.45 (CH₂-O, BAL), 4.02-4.11 (-CH-, LDI, -CH-O-CO, PEB), 3.92-4.02 (-CH₂-O-CO, PEB), 3.75 (-CH₃, LDI), 3.10-3.22 (-CH₂-NH-, LDI), 2.38-2.57 (-CH₂-CF₂-, BAL), 0.76-1.92 (-CH₂ PEB y LDI, -CH₃, -CH- PEB). Análisis DSC: T_g = -16°C.

Ejemplo 11: Síntesis y caracterización de compuesto 11 (PEB TMX-oligofluoro).

Se hizo reaccionar PEB diol (15.10 g, 6.0 mmol) con TMX (2.94 g, 12.1 mmol) en tolueno anhidro (60 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N₂. Se disolvió perfluoroalcohol (5.55 g, 13.2 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) con calentamiento leve, se añadió a la reacción, y se agitó a 70°C durante la noche bajo N₂. El producto (compuesto 11) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil THF): tiempo de retención de 21.5 minutos. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.20-7.48 (-CH-, TMX), 4.22-4.37 (-CH₂-O, BAL), 3.90-4.03 (-CH-O-CO, PEB), 3.85-3.92 (-CH₂-O-CO, PEB), 2.33-2.55 (-CH₂-CF₂-, BAL), 0.71-1.72 (-CH₂-, CH₃-, -CH-, PEB y -CH₃, TMX). Análisis DSC: T_g = -13°C.

Ejemplo 12: Síntesis y caracterización de compuesto 12 (HLB-oligofluoro).

Se hizo reaccionar polibutadieno hidrogenado terminado en hidroxilo LBH-P (HLB, 10.0 g, 5 mmol) con LDI (2.12 g, 10 mmol) en tolueno anhidro (65 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N₂. Se disolvió perfluoroalcohol (4.62 g, 11 mmol) en tolueno anhidro (15 mL), se llevó a 45°C, se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. El producto (compuesto 12) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 23.9 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.28-4.46 (-CH₂-O, BAL), 4.00-4.14 (-CH₂-O, HLB), 3.72-3.80 (-CH₃, LDI), 3.08-3.22 (CH₂-NH, LDI), 2.37-2.54 (-CH₂-CF₂-, BAL), 0.57-1.75 (CH₂ y CH, LDI y HLB). Análisis DSC: T_g = -49°C.

Ejemplo 13: Síntesis y caracterización de compuesto 13 (BPH-oligofluoro).

Se hizo reaccionar diol poliéster a base de anhídrido ftálico y neopentil glicol (BPH, 10.0 g, 10 mmol) con LDI (4.24 g, 20 mmol) en DMAc anhidro (70 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N₂. Se disolvió perfluoroalcohol (9.24 g, 22 mmol) en DMAc anhidro (25 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. El producto (compuesto 13) fue purificado mediante extracción con solvente y

SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 25.4 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41-7.79 (H aromático, BPH), 4.25-4.44 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, BAL), 4.05-4.21 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, BPH), 3.67-3.79 ($-\text{CH}_3$, LDI), 3.06-3.25 (CH_2-NH , LDI), 2.32-2.56 ($-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, BAL), 1.26-1.90 (CH_2 , LDI), 0.86-1.11 ($-\text{CH}_3$, BPH).

Ejemplo 14: Síntesis y caracterización de compuesto 14 (322-PT-oligofluoro).

5 Se hizo reaccionar PTMO (5.0 g, 5 mmol) con LDI (1.59 g, 7.5 mmol) en DMAc anhidro (35 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N_2 . Se disolvió perfluoroalcohol (2.31 g, 5.5 mmol) en DMAc anhidro (10 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2 . El producto (compuesto 14) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 24 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.23-4.49 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, BAL), 4.00-4.18 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, PTMO), 3.69-3.79 ($-\text{CH}_3$, LDI), 3.30-3.59, ($-\text{CH}_2-\text{O}$, PTMO), 3.09-3.25 (CH_2-NH , LDI), 2.37-2.57 ($-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, BAL), 1.09-1.94 (CH_2 , LDI y PTMO). Análisis elemental: 13.7 % en peso de F.

Ejemplo 15: Síntesis y caracterización de compuesto 15 (652-PT-oligofluoro).

15 Se hizo reaccionar PTMO (5.0 g, 5 mmol) con LDI (1.27 g, 6 mmol) en DMAc anhidro (35 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N_2 . Se disolvió perfluoroalcohol (0.92 g, 2.2 mmol) en DMAc anhidro (5 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2 . El producto (compuesto 15) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 23 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.27-4.44 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, BAL), 3.98-4.17 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, PTMO), 3.69-3.79 ($-\text{CH}_3$, LDI), 3.27-3.52, ($-\text{CH}_2-\text{O}$, PTMO), 3.09-3.22 (CH_2-NH , LDI), 2.34-2.54 ($-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, BAL), 1.01-1.90 (CH_2 , LDI y PTMO). Análisis elemental: 4.3 % en peso de F.

20 **Ejemplo 16: Síntesis y caracterización de compuesto 16 (12112-PT-oligofluoro).**

25 Se hizo reaccionar PTMO (10.0 g, 10 mmol) con LDI (2.32 g, 10.9 mmol) en DMAc anhidro (115 mL) en presencia de catalizador DBDL, a 70°C por dos horas bajo N_2 . Se disolvió perfluoroalcohol (0.84 g, 2 mmol) en DMAc anhidro (5 mL), se añadió a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2 . El producto (compuesto 16) fue purificado mediante extracción con solvente y SPE catiónica. GPC (fase móvil en dioxano): tiempo de retención de 22 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.27-4.44 (CH_2-O , BAL), 3.98-4.17 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, PTMO), 3.69-3.79 ($-\text{CH}_3$, LDI), 3.27-3.52 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, PTMO), 3.09-3.22 (CH_2-NH , LDI), 2.34-2.54 ($-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, BAL), 1.01-1.90 (CH_2 , LDI y PTMO). Análisis elemental: 1.3 % en peso de F.

Ejemplo 17: recubrimiento de compuesto 1 sobre una cánula endoluminal, con evaluación del recubrimiento antes y después del despliegue en PBS.

30 Se disolvió el compuesto 1 (1.0 g) en tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente hasta el uso. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 1, y se colocaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo 50°C por 20-24 horas para el secado. El análisis SEM (Figura 2) indicó un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes. Adicionalmente, se evaluó el recubrimiento con compuesto 1 después de plegar la cánula endoluminal sobre un globo y se desplegó bajo PBS en tubería de silicona grado médico Sil-Tec de 0.125" DI x 0.25" DE a 37°C (Figura 3).

Ejemplo 18: recubrimiento de compuesto 2 sobre una cánula endoluminal.

40 Se disolvió el compuesto 2 (1.0 g) en THF:tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente hasta el uso. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 2, y se colocaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas para secado. El análisis SEM (Figura 4) sugirió un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 19: recubrimiento de compuesto 3 sobre una cánula endoluminal, con evaluación del recubrimiento antes y después del despliegue en aire.

45 Se disolvió el compuesto 3 (0.2 g) en THF:tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, y se usó inmediatamente. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 3, y se colocaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas para secado. Se tomaron imágenes de microscopía confocal /de fluorescencia e indicaron la presencia de recubrimiento sobre las cánulas endoluminales (Figura 5). Adicionalmente, el recubrimiento de compuesto 3 tuvo suficiente integridad durante el procesamiento del producto, incluyendo el plegado sobre un globo (Figura 6) y despliegue en aire (Figura 7).

Ejemplo 20: recubrimiento de compuesto 4 sobre una cánula endoluminal y liberación de PTX en Tween

PBS.

Se disolvió el compuesto 4 (0.2 g) en tolueno y se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 4, y se secaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas. El análisis SEM (Figura 8) indicó un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes. Se investigó la liberación de PTX a 37°C con Tween PBS. Se añadió Tween PBS (1 mL) a cada cánula endoluminal y se cambió diariamente. Se midió la liberación de PTX usando RP-HPLC con benzonitrilo como estándar interno: (ng/ml): (día 1) = 32, (día 2) = 25, (día 3) = 22, (día 4) = 6, (día 5) = 3, (día 6) = 2.

Ejemplo 21: recubrimiento de compuesto 5 sobre una cánula endoluminal.

Se disolvió el compuesto 5 (0.2 g) en tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, y se almacenó a temperatura ambiente hasta el uso. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 5, y se colocaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas para secado. Las imágenes SEM (Figura 9) sugirieron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 22: recubrimiento de compuesto 6 sobre una cánula endoluminal.

Se disolvió el compuesto 6 (0.2 g) en tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, y se almacenó a temperatura ambiente hasta el uso. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 6, y se colocaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas para secado. Las imágenes SEM (Figura 10) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 23: recubrimiento de compuesto 7 sobre una cánula endoluminal.

Se disolvió el compuesto 7 (0.2 g) en tolueno, y se agitó por 24 horas a temperatura ambiente hasta el uso para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 7. Se secaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas. Se usó la colección de imágenes SEM para validar la calidad del recubrimiento (Figura 11).

Ejemplo 24: recubrimiento de compuesto 8 sobre una cánula endoluminal.

Se disolvió el compuesto 8 (0.4 g) en THF, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se usó para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 8. Se secaron las cánulas endoluminales a temperatura ambiente en una campana extractora por 24 horas. Las imágenes SEM (Figura 12) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 25: recubrimiento de compuesto 9 sobre una cánula endoluminal.

Se disolvió el compuesto 9 (0.4 g) en THF, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se usó para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 9. Se secaron las cánulas endoluminales a temperatura ambiente en una campana extractora por 24 horas. Las imágenes SEM (Figura 13) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 26: recubrimiento de compuesto 10 sobre una cánula endoluminal.

Se disolvió el compuesto 10 (0.2 g) en tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se usó para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 10. Se secaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas. Las imágenes SEM (Figura 14) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 27: recubrimiento de compuesto 11 sobre una cánula endoluminal.

Se disolvió el compuesto 11 (0.2 g) en tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se usó para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 11. Se secaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas. Las imágenes SEM (Figura 15) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 28: recubrimiento de compuesto 12 sobre una cánula endoluminal.

5 Se disolvió el compuesto 12 (0.4 g) en cloroformo, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se usó para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 12. Se secaron las cánulas endoluminales a temperatura ambiente en una campana extractora por 3 días. Las imágenes SEM (Figura 16) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 29: recubrimiento de compuesto 14 sobre una cánula endoluminal.

10 Se disolvió el compuesto 14 (0.4 g) en THF, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se usó para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 14. Se secaron las cánulas endoluminales a temperatura ambiente en una campana extractora por 3 días. Las imágenes SEM (Figura 17) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 30: recubrimiento de compuesto 15 sobre una cánula endoluminal.

15 Se disolvió el compuesto 15 (0.4 g) en THF, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se usó para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 15. Se secaron las cánulas endoluminales a temperatura ambiente en una campana extractora por 3 días. Las imágenes SEM (Figura 18) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 31: recubrimiento de compuesto 1 + compuesto 7 sobre una cánula endoluminal.

20 Se disolvió el compuesto 1 (0.2 g) en THF y se añadió al compuesto 7 (0.2 g) que estaba disuelto en THF. Se agitó la solución resultante por 24 horas a temperatura ambiente y se usó para recubrimiento. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 1+7. Se secaron las cánulas endoluminales a temperatura ambiente en una campana extractora por 3 días. Las imágenes SEM (Figura 19) indicaron un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

25 **Ejemplo 32: preparación de compuesto 2 + 8.8 % en peso de PTX, y recubrimiento sobre una cánula endoluminal.**

30 Se disolvieron el compuesto 2 (0.332 g) y PTX (0.032 g) en THF:tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, y se usó de inmediato. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 2 + PTX, y se colocaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas para secado. El análisis SEM (Figura 20) indicó un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 33: preparación de compuesto 6 + 8.8 % en peso PTX, y recubrimiento sobre una cánula endoluminal.

35 Se disolvieron el compuesto 6 (0.332 g) y PTX (0.032 g) en THF:tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, y se usó inmediatamente. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 6 + 8.8 % en peso PTX, y se colocaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas para secado. El análisis SEM (Figura 21) indicó un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes.

Ejemplo 34: combinación de compuestos 1, 2, 5, 6 y 7 con ácido salicílico (SA) y el perfil de liberación de SA.

40 Se mezclaron los compuestos 1, 2, 5, 6 y 7 (0.075 g) con SA (0.025 g) en MeOH bajo protección con nitrógeno, se agitó y se separaron del solvente mediante evaporación rotativa y secado al vacío. También se prepararon controles: se disolvieron los compuestos 1, 2, 5, 6, y 7 (0.075 g) en MeOH y se separaron del solvente mediante evaporación rotativa y secado al vacío. A cada vial (compuestos con SA y controles) se añadió PBS (10 mL), y se midió la liberación de SA a partir de muestras diluidas, usando un espectrofotómetro UV/Vis a 294 nm a 1, 2, 3, 4, 6 y 24 horas. Se preparó una gráfica de calibración Beer-Lambert usando soluciones de SA (0-0.05 mg/mL SA). El compuesto 1 + SA: (1 hora) = 1.137, (2 hora) = 0.248, (3 hora) = 0.120, (4 hora) = 0.247, (6 hora) = 0.136, (24 hora) = 0.651. El compuesto 2 + SA: (1 hora) = 1.249, (2 hora) = 0.316, (3 hora) = 0.084, (4 hora) = 0.207, (6 hora) = 0.305, (24 hora) = 0.373. El compuesto 5 + SA: (1 hora) = 0.518, (2 hora) = 0.230, (3 hora) = 0.166, (4 hora) = 0.268, (6 hora) = 0.583, (24 hora) = 0.873. El compuesto 6 + SA: (1 hora) = 0.882, (2 hora) = 0.364, (3 hora) = 0.218, (4 hora) = 0.282, (6 hora) = 0.424, (24 hora) = 0.687. El compuesto 7 + SA: (1 hora) = 0.689. La composición química y grupos funcionales en la formulación resaltan la capacidad de ajuste de la matriz de recubrimiento, para un perfil deseado de liberación. La cantidad de SA en el medio muestra la habilidad de la plataforma, no sólo para interactuar sino también para liberar el componente farmacéutico.

Ejemplo 35: liberación de PTX de compuestos 1, 2, y 6 en Tween PBS.

Se combinaron los compuestos 1, 2, y 6 con PTX a 5, 8.8 y 20 % en peso en DCM, y se transfirieron alícuotas de cada solución (0.1 mL) a viales de vidrio de 4 mL en duplicado. Luego se evaporó de manera instantánea el solvente, y se secaron los viales bajo vacío a temperatura ambiente. Se añadió Tween PBS (1 mL) a cada vial, y se incubaron los viales a 37°C. Después de 1 hora, se retiró el amortiguador y se analizó el contenido de PTX mediante HPLC (Figura 22).

Ejemplo 36: liberación de PTX de compuestos 1 y 6 en Tween PBS.

Se combinaron los compuestos 1 y 6 con PTX a 5 y 8.8 % en peso en DCM, y se transfirieron alícuotas de cada solución (0.1 mL) a viales de vidrio de 4 mL en duplicado. Se añadió Tween PBS (1 mL) a cada vial, y se incubaron los viales a 20 y 37°C. En puntos seleccionados de tiempo (1, 2, 3, 4, y 5 días) se retiró el amortiguador para análisis de PTX mediante HPLC (Figuras 23 y 24) y se reemplazó con Tween PBS (1 mL).

Ejemplo 37: liberación de PTX de compuestos 1 y SIBS en Tween PBS.

Se pesaron el compuesto 1 y SIBS en viales de vidrio de 4 mL como se describe en la tabla 1, y se disolvieron en THF:tolueno. Se disolvió PTX (0.04 g) en THF:tolueno, y se añadió solución de PTX a las soluciones de compuesto 1 y SIBS (0.001 g de PTX por vial) y se mezcló durante la noche. Se retiró rápidamente el solvente de cada vial bajo vacío y se secó durante la noche. Se añadió Tween PBS (1 mL) a cada vial, y se midió la liberación de PTX mediante HPLC después de 24 horas (Tabla 1).

Tabla 1: Preparación de mezclas que contienen PTX de compuesto 1 y SIBS, y liberación de PTX en Tween PBS.

Compuesto	Masa de PTX (g)	% en peso de PTX	Liberación de PTX (ng/mL) después de 24 horas
Compuesto 1	0.001	0.5	5029
Compuesto 1		1	10409
Compuesto 1		8.8	68694
SIBS		8.8	3356

Los datos muestran las diferencias mejoradas de eficiencia entre liberación de fármaco de polímero base convencional y generación de fármaco autoeliminante.

Ejemplo 38: preparación de compuesto 1 + 8.8 % en peso PTX, recubrimiento sobre una cánula endoluminal y perfil de liberación de PTX.

Se disolvió el compuesto 1 (0.33 g) en THF:tolueno, se mezcló con una solución de PTX (0.032 g/mL), se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, y se usó inmediatamente. Se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el compuesto 1 + 8.8 % en peso PTX, y se secaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas. El análisis SEM (Figura 25) indicó un recubrimiento delgado con mínima formación de red entre los soportes. Se añadió Tween PBS o agua MilliQ (1 mL) a cada cánula endoluminal, y se incubó a 37°C, con cambio diario de Tween PBS y agua. Se midió la liberación de PTX usando RP-HPLC con benzonitrilo como el estándar interno: Tween PBS (ng/mL): (día 1) = 9731, (día 2) = 4330, (día 3) = 2523, y agua (ng/mL): (día 1) = 2810, (día 2) = 1489, (día 3) = 1146.

Ejemplo 39: preparación de compuesto 1, 6, 7, 1+7, 8, 9, y 12 + 1 % en peso PTX, recubrimiento sobre una cánula endoluminal y perfil de liberación de PTX en Tween PBS y agua.

Se disolvieron los compuestos 1, 6, 7, 1+7, 8, 9, y 12 (0.4 g) en THF, se mezcló con una solución de PTX (0.032 g/mL), se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, y se usó inmediatamente. Se atomizaron las soluciones sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el cada compuesto + 1 % en peso de PTX. Se secaron las cánulas endoluminales a temperatura ambiente en una campana extractora por 4 días. Los análisis SEM (Figuras 26 a-g) indicaron recubrimientos delgados con mínima formación de red entre los soportes, para todos los recubrimientos. Se investigó la liberación de PTX a 37°C en Tween PBS y en agua MilliQ (Tween PBS sólo para compuesto 1+7). Se añadieron Tween PBS o agua (1 mL) a cada cánula endoluminal y se cambiaron diariamente. Se midió la liberación de PTX usando RPHPLC con benzonitrilo como el estándar interno: compuesto 1 (Tween PBS (ng/mL): (día 1) = 889, (día 2) = 743, (día 3) = 354, y agua (ng/mL): (día 1) = 669, (día 2) = 488, (día 3) = 367. El compuesto 6 (Tween PBS (ng/mL): (día 1) = 1106, (día 2) = 816, (día 3) = 536, (día 4) =

279, (día 5) = 168, y agua (ng/mL): (día 1) = 641, (día 2) = 596, (día 3) = 441, (día 4) = 345, (día 5) = 320. El compuesto 7 (Tween PBS (ng/mL): (día 1) = 1161, (día 2) = 888, (día 3) = 932, (día 4) = 600, (día 5) = 397, (día 6) = 453, (día 7) = 399, (día 8) = 331, (día 9) = 272, y agua (ng/mL): (día 1) = 588, (día 2) = 500, (día 3) = 434, (día 4) = 397, (día 5) = 332, (día 6) = 299, (día 7) = 292, (día 8) = 238, (día 9) = 201. El compuesto 1+7 (Tween PBS (ng/mL): (día 1) = 808, (día 2) = 735, (día 3) = 701, (día 4) = 546. El compuesto 8 (Tween PBS (ng/mL): (día 1) = 1338, (día 2) = 1040, (día 3) = 878, (día 4) = 571, (día 5) = 409, y agua (ng/mL): (día 1) = 928, (día 2) = 593, (día 3) = 681, (día 4) = 681, (día 5) = 646. El compuesto 9 (Tween PBS (ng/mL): (día 1) = 804, (día 2) = 628, (día 3) = 421, y agua (ng/mL): (día 1) = 498, (día 2) = 334, (día 3) = 250. El compuesto 12 (Tween PBS (ng/mL): (día 1) = 1086, y agua (ng/mL): (día 1) = 1717. La composición química y grupos funcionales en la formulación resaltan la capacidad de ajuste de la matriz de recubrimiento, para un perfil deseado de liberación. La cantidad de PTX en el medio muestra la habilidad de la plataforma, no sólo para interactuar sino también para liberar el componente farmacéutico.

Ejemplo 40: liberación de PTX de compuesto 1 + 8.8 % en peso PTX sobre cupón de acero inoxidable después de contacto con el músculo cardíaco.

Se disolvieron el compuesto 1 (0.40 g) y PTX (0.0386 g) en tolueno:THF y se agitó durante la noche. Se sumergieron cupones de acero inoxidable (1.5 g) con dimensiones de aproximadamente 3.5 cm x 1 cm en acetona, se aplicó ultrasonido por 45 minutos, y se secaron en un horno de flujo a 50°C durante la noche. Un lado de cada cupón fue recubierto con la solución, y se midió el promedio de masa de compuesto 1 + PTX sobre los cupones individuales (0.005-0.008 g). Se colocaron los lados recubiertos de los cupones de acero inoxidable en contacto con músculo cardíaco (7.0-13.0 g), y se aseguraron con cinta umbilical (Figura 27). En puntos seleccionados de tiempo (1 y 24 horas), se retiraron triplicados de los artículos de prueba y duplicados de artículos de control, se enjuagó con agua, y se secó a 50°C durante la noche en un horno de flujo (Figura 28). Se quitó entonces el recubrimiento con THF (15 mL) por 3 días, y se sometió una alícuota (1 mL) de esta solución a análisis HPLC (fase móvil acetonitrilo: agua) para determinar el promedio de PTX remanente en los cupones (Figura 29).

Ejemplo 41: liberación de PTX de compuesto 1 + 1 % en peso PTX sobre cupón de acero inoxidable después de contacto con músculo cardíaco.

Se disolvieron el compuesto 1 (0.405 g) y PTX (0.004 g) en tolueno:THF y se agitó durante la noche. Se sumergieron cupones de acero inoxidable (1.5 g) con dimensiones de aproximadamente 3.5 cm x 1 cm en acetona, se aplicó ultrasonido por 45 minutos, y se secó en horno de flujo a 50°C durante la noche. Se recubrió con la solución un lado de cada cupón, y se midió la masa promedio de compuesto 1 + PTX sobre cupones individuales (0.005-0.008 g). Se colocaron los lados recubiertos de los cupones de acero inoxidable en contacto con músculo cardíaco (7.0-13.0 g), y se aseguraron con cinta umbilical. En puntos seleccionados de tiempo (1 y 24 horas), se retiraron en triplicado artículos de prueba y en duplicado artículos de control, se enjuagó con agua, y se secó en horno de flujo a 50 °C durante la noche. Se retiró entonces el recubrimiento con THF (15 mL) por 3 días y se sometió una alícuota (1 mL) de esta solución a análisis por HPLC (fase móvil acetonitrilo: agua) para determinar el promedio de PTX remanente en los cupones (Figura 30).

Ejemplo 42: liberación de PTX de compuesto 1 + 8.8 % en peso PTX sobre cupón de acero inoxidable en sangre porcina.

Se incubaron en sangre porcina (4 mL), cupones de acero inoxidable preparados como en el ejemplo 40. Después de 1 hora, se enjuagaron con agua triplicados de artículos de prueba y duplicados de artículos de control, se secó a 50°C durante la noche, y se pesó. Se retiraron entonces los recubrimientos con THF (15 mL) por 3 días y se sometió una alícuota (1 mL) de esta solución a análisis por HPLC (fase móvil acetonitrilo: agua) para determinar el promedio de PTX remanente en los cupones. Control (ng/mL): (en peso) = 32888, (HPLC) = 38405. Muestra de 1 hora (ng/mL): (en peso) = 34667, (HPLC) = 40962.

Ejemplo 43: tiempo de residencia de compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 1+7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15 y 16 bajo condición de inmersión en PBS.

Todos los viales fueron secados previamente en el horno durante la noche y tarados. Se pesaron dentro de los viales los compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 1+7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15 y 16 (0.2 g), se añadió PBS (4 mL), y se incubó entonces cada vial a 37°C. En puntos seleccionados de tiempo (1, 3, 7, 14 y 21 días) se aislaron los viales y se enjuagaron con copiosas cantidades de agua para remover la sal residual, se secaron en un horno de flujo a 50 °C durante la noche, y se pesaron. Se calculó el tiempo de residencia midiendo el porcentaje de pérdida de masa en cada punto de tiempo (Figura 31).

Ejemplo 44: residencia de compuestos 1, 2, 1+7, 10 y 12 sobre cupones de acero inoxidable, bajo condición de inmersión en PBS.

Se disolvieron el compuesto 1 (0.20 g), compuesto 10 (0.22 g), y compuesto 12 (0.20 g) en tolueno. Se disolvió el

compuesto 1+7 (0.20 y 0.30 g) en THF, y se disolvió el compuesto 2 (0.20 g) en THF: tolueno. Se sumergieron cupones de acero inoxidable (1.5 g) con dimensiones de aproximadamente 3.5 cm x 1 cm en acetona, se aplicó ultrasonido por 45 minutos, y se secó en un horno de flujo a 50 °C durante la noche. Se recubrieron ambos lados de los cupones con cada solución de compuesto y se midió el peso promedio de compuesto (0.020-0.040 g). Se colocó cada cupón en un vial y se incubó con PBS (15 mL) a 37°C. En puntos seleccionados de tiempo (1 y 14 días), se aislaron los cupones y se enjuagaron con copiosas cantidades de agua y se secó en un horno de flujo a 50 °C. Se calculó el tiempo de residencia midiendo el porcentaje de pérdida de masa en cada punto de tiempo (Figura 32).

Ejemplo 45: tiempo de residencia de compuesto 1, 2, 6, 1+7, 10 y 12 bajo condiciones de inmersión en sangre porcina.

Todos los viales fueron secados previamente en el horno durante la noche y tarados. Se pesaron los compuestos 1, 2, 6, 1+7, 10 y 12 (0.2 g) en los viales, se añadió sangre porcina (4 mL) a cada vial, y se incubó a 4°C. En puntos seleccionados de tiempo (1, 3, 7 y 14 días), se aislaron los viales y se enjuagaron con copiosas cantidades de agua y se secó en un horno de flujo a 50 °C durante la noche. Se calculó el tiempo de residencia midiendo el porcentaje de pérdida de masa después de incubación en cada punto de tiempo (Figura 33).

Ejemplo 46: tiempo de residencia de compuestos 1, 2, 10, y 12 sobre cupones de acero inoxidable bajo condición de inmersión en sangre porcina.

Se disolvieron el compuesto 1 (0.20 g), compuesto 10 (0.22 g), y compuesto 12 (0.20 g) en tolueno. El compuesto 2 (0.20 g) fue disuelto en THF: tolueno. Se sumergieron cupones de acero inoxidable (1.5 g) con dimensiones de aproximadamente 3.5 cm x 1 cm en acetona, se aplicó ultrasonido por 45 minutos, y se secó en un horno de flujo a 50 °C durante la noche. Se recubrieron ambos lados de los cupones con cada solución de compuesto, se midió el peso promedio de compuesto (0.020-0.040 g), y se incubó con sangre porcina (15 mL) a 4°C. En puntos seleccionados de tiempo (1 y 14 días) se aislaron los cupones y se enjuagaron con cantidades copiosas de agua y se secó en un horno de flujo a 50 °C. Se midió el tiempo de residencia mediante el porcentaje de pérdida de masa al final de cada punto de tiempo (Figura 34).

Ejemplo 47: tiempo de residencia de compuestos 1, 2, 6, 7, 1+7, 10, y 12 bajo condición de inmersión en orina artificial.

Todos los viales fueron secados previamente en el horno durante la noche y tarados. Se pesaron compuestos 1, 2, 6, 7, 1+7, 10, y 12 (0.2 g) en los viales y se incubaron en orina artificial (4 mL) a 37°C. En puntos seleccionados de tiempo (1, 3, 7, 14, y 21 días), se aislaron los viales, se enjuagaron con copiosas cantidades de agua, se secaron en un horno de flujo a 50 °C durante la noche, y se pesaron. Se calculó el tiempo de residencia midiendo el porcentaje de pérdida de masa después de incubación (Figura 35).

Ejemplo 48: tiempo de residencia de compuesto 1, 2, 4, 6 bajo condición de flujo en PBS.

Se disolvieron compuestos 1, 2, 4 y 6 (1.05 g) en tolueno. Se sumergieron cupones de acero inoxidable (1.5 g) con dimensiones de aproximadamente 3.5 cm x 1 cm en acetona, se aplicó ultrasonido por 45 minutos, y se secó en un horno de flujo a 50 °C durante la noche. Se recubrieron ambos lados de los cupones con las soluciones de compuesto y se midió el promedio de peso del compuesto (0.008-0.012 g). Se cortaron tubos de silicona y PVC de 5 cm y 3 cm de longitud, respectivamente. Se insertó cada uno de los cupones recubiertos en un segmento de tubo de silicona y se etiquetó. Se conectaron entonces unos a otros todos los segmentos de tubo de silicona, mediante tubos de PVC. Con tubo de silicona limpio (100 cm) se envolvió la cabeza de una bomba peristáltica. Se conectó la salida a los segmentos de tubos de silicona que contenían cupones recubiertos. Se bombeó de manera agresiva PBS a través del sistema de circuito desde un reservorio de PBS (1000 mL). En puntos seleccionados de tiempo (2 y 6 horas para compuestos 1, 2, y 6, y 0.5, 1, y 2 horas para compuesto 4) se aislaron triplicados de cupones y se enjuagaron con agua varias veces, se secó y se pesó. Se calculó el tiempo de residencia midiendo el porcentaje de pérdida de masa después de cada punto de tiempo (Figura 36).

Ejemplo 49: tiempo de residencia de compuesto 1, 2 y 6 bajo condición de flujo en sangre porcina.

Se disolvieron compuestos 1, 2, y 6 (0.50 g) en tolueno. Se sumergieron cupones de acero inoxidable (1.5 g) con dimensiones de aproximadamente 3.5 cm x 1 cm en acetona, se aplicó ultrasonido por 45 minutos, y se secó en un horno de flujo a 50 °C durante la noche. Se recubrieron ambos lados de los cupones con soluciones de compuesto y se midió el promedio de masa de compuesto (0.008 a 0.012 g). Se cortaron tubos de silicona y PVC de 5 cm y 3 cm de longitud, respectivamente. Se insertó dentro del segmento de tubo de silicona cada uno de los cupones recubiertos y se etiquetó. Se conectaron entonces todos los segmentos de tubo de silicona mediante tubos de PVC. Con tubo de silicona limpio (100 cm) se envolvió la cabeza de una bomba peristáltica. Se conectó la salida a los segmentos de tubo de silicona que contenían cupones recubiertos. Se bombeó agresivamente sangre porcina a través del sistema de circuito desde un reservorio de sangre porcina (1000 mL). En puntos seleccionados de tiempo

(2 y 6 horas) se aislaron triplicados de cupones recubiertos y duplicados de cupones de control, se enjuagó con agua varias veces, se secó y se pesó. Se calculó el tiempo de residencia midiendo el porcentaje de pérdida de masa después de incubación en cada punto de tiempo (Figura 37).

Ejemplo 50: tiempo de residencia de compuesto 1, 2 y 6 bajo condiciones de flujo en orina artificial.

5 Se disolvieron compuestos 1, 2 y 6 (0.50 g) en tolueno. Se sumergieron cupones de acero inoxidable (1.5 g) con dimensiones de aproximadamente 3.5 cm x 1 cm en acetona, se aplicó ultrasonido por 45 minutos, y se secó en horno de flujo a 50 °C durante la noche. Se recubrieron ambos lados de los cupones con soluciones de compuesto y se midió el promedio de masa de compuesto (0.008 a 0.012 g). Se cortaron tubos de silicona y PVC de 5 cm y 3 cm de longitud, respectivamente. Se insertó cada uno de los cupones recubiertos en un segmento de tubo de silicona y se etiquetó. Se conectaron entonces todos los segmentos de tubo de silicona mediante tubos de PVC. Con tubo de silicona limpio (100 cm) se envolvió la cabeza de una bomba peristáltica. Se conectó la salida a los segmentos de tubo de silicona que contenían cupones recubiertos. Se bombeó agresivamente orina artificial a través del sistema de circuito desde un reservorio de orina artificial (1000 mL). En puntos seleccionados de tiempo (2 y 6 horas) se aislaron triplicados de cupones recubiertos y duplicados de cupones de control (no recubiertos), se enjuagó con agua varias veces, se secó y se pesó. Se calculó el tiempo de residencia midiendo el porcentaje de pérdida de masa después de incubación en cada punto de tiempo (Figura 38).

Ejemplo 51: tiempo de residencia de compuestos 1, 2 y 6 en corazón porcino.

20 Se disolvieron compuestos 1, 2, y 6 (0.5 g) en tolueno. Se sumergieron cupones de acero inoxidable (1.5 g) con dimensiones de aproximadamente 3.5 cm x 1 cm en acetona, se aplicó ultrasonido por 45 minutos, y se secó en un horno a 50°C durante la noche. Se recubrieron ambos lados de los cupones con soluciones de compuesto 1, 2 y 6 y se midió el promedio de masa de compuesto (0.008 a 0.012 g). Se descongelaron corazones porcinos y se lavaron con agua. Usando un escalpelo se hizo una incisión de bolsillo de 5.5 cm de ancho en el ventrículo izquierdo del corazón de cerdo. Las incisiones penetraron dentro de la cavidad del ventrículo (Figura 39). Se insertó cada cupón recubierto o artículo de control dentro de la incisión, y se realizó sutura a los corazones con Ethi-pack 3161, para mantener la incisión cerrada. Se colocaron los corazones porcinos dentro de contenedores plásticos individuales y se colocaron en una sala a 37°C. En puntos seleccionados de tiempo (4 y 24 horas) se aislaron triplicados de cupones y duplicados de cupones de control (no recubiertos) y se retiraron de los corazones porcinos, se lavaron con copiosas cantidades de agua, se secó en un horno a 50°C y se pesó. Se calculó el tiempo de residencia midiendo el porcentaje de pérdida de masa en cada punto de tiempo: compuesto 1: (4 horas) = 26.7%, (24 horas) = 63.1 %. El compuesto 2: (4 horas) = 58.2%, (24 horas) = 63.0%. El compuesto 6: (4 horas) = 26.6%, (24 horas) = 51.7%.

Ejemplo 52: Estudio de residencia de largo plazo de compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 1+7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16 en PBS condición de inmersión.

35 Se pesaron compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 1+7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, y 16 (0.16-0.20 g) dentro de viales secados previamente e incubados en PBS (4 mL) a 37°C. En puntos seleccionados de tiempo (1, 3, 7, 14, 21, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150 días) se retiró el PBS, y se enjuagaron con agua los compuestos y les secó en un horno de flujo a 50 °C durante la noche. El día siguiente se pesaron los compuestos y se incubaron nuevamente con PBS a 37°C. Se repitió el ciclo de retiro de PBS - enjuague con agua - secado - nueva incubación hasta el día 150. Se midió el tiempo de residencia mediante el porcentaje de pérdida de masa de cada compuesto en cada punto de tiempo (Figura 40).

Ejemplo 53: Determinación del coeficiente de partición de compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, SIBS y PTX.

45 Se midió la partición de los compuestos sintetizados en los ejemplos 1-13 en un sistema 1-octanol/PBS. La partición tiene correlación con el carácter lipofílico de los compuestos, y es usado para predecir la adsorción y distribución de compuestos bajo investigación. Se mezclaron de manera completa 1-octanol y PBS para suministrar 1-octanol saturado con PBS en la fase superior y PBS saturado con 1-octanol en la fase inferior. Se añadieron soluciones de compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, PTX, y SIBS (0.05 mL) a cada vial de 1-octanol / PBS. Los viales se agitaron bien por 4 horas, asegurando buen contacto entre las fases. Se analizó entonces mediante GPC una alícuota de la fase orgánica de cada muestra (fase móvil THF, RI), método que había sido calibrado usando concentraciones conocidas de cada compuesto. Se usó el área bajo el pico RI para estimar la concentración de cada compuesto en la fase orgánica. Se usó entonces la masa de cada compuesto para calcular el porcentaje en peso en la fase orgánica, mediante la siguiente fórmula: (masa de compuesto en la fase de 1-octanol / masa total) x 100%. El coeficiente de partición fue calculado de acuerdo con la siguiente fórmula: $\log\left(\frac{\text{compuesto en 1-octanol}}{\text{compuesto en PBS}}\right)$. resultados (% en peso en 1-octanol, coeficiente de partición):
50 compuesto 1 (86%, 0.80), compuesto 2 (78%, 0.54), compuesto 3 (96%, 1.42), compuesto 6 (86%, 0.80),
55 compuesto 7 (85%, 1.50), compuesto 8 (94%, 1.20), compuesto 9 (91%, 1.00), compuesto 10 (93%, 1.14),

compuesto 11 (99%, 2.37), compuesto 12 (98%, 1.64), SIBS (93%, 1.54), PTX (94%, 1.00).

Ejemplo 54: Determinación de la solubilidad de compuestos 1, 2, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15 y 16 en Tween PBS y agua.

5 Se incubaron compuestos 1, 2, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15, y 16 (0.05 g) en Tween PBS o agua por 24 horas a temperatura ambiente. Se retiraron las soluciones de Tween PBS y agua y se filtró a través de discos de filtro de 0.45 μm y se secó en un horno de flujo a 50°C por 2 días. Se analizaron las muestras secas por ^1H RMN, y se usaron las asignaciones de segmento suave para medir cuantitativamente la solubilidad de compuesto en cada ambiente. ^1H RMN (referencia: 20353.52, compuesto 1 (Tween PBS): 251.68, compuesto 1 (agua): 41.82, compuesto 2 (Tween PBS): 818.37, compuesto 6 (Tween PBS): 52.32, compuesto 6 (agua): 24.57, compuesto 14 (Tween PBS): 76.84, compuesto 15 (Tween PBS): 83.27, compuesto 16 (Tween PBS): 90.04). ^1H RMN (referencia: 15434.13, compuesto 7 (Tween PBS): 88.32, compuesto 7 (agua): 17.63). ^1H RMN (referencia: 53909, compuesto 8 (agua): 23.43). ^1H RMN (Ref: 35697.31, compuesto 9 (Tween PBS): 106.42). ^1H RMN (referencia: 19736.11, compuesto 12 (Tween PBS): 1001.88, compuesto 12 (agua): 1804.78).

Ejemplo 55: Estabilidad de compuestos 1, 5, 7, y DL-PLGA en diferentes medios.

15 Se pesaron los compuestos 1, 5 y 7 (0.06 g x 4 cada uno) dentro de viales de vidrio y se incubaron a 37°C por 3 días en PBS, NaOCl 10 mM, NaOH 1 N, y HCl 1 N (10 mL). Se disolvió DL-PLGA (0.3 g) en DCM (1.5 mL), y se transfirieron 0.3 mL de esta solución a viales de vidrio. Se retiró el solvente en un horno de flujo a 60°C , seguido por secado al vacío durante la noche. Se incubaron entonces las películas a 37°C por 3 días en PBS, NaOCl 10 mM, NaOH 1 N, y HCl 1 N (10 mL). Se registró el cambio de peso (Figura 41) y perfil GPC de cada muestra, antes y después de incubación.

Ejemplo 56: Esterilización de compuestos 1,1-D, 2, 3, 6, 6-D, 7-D, 8-D, 9-D, 10, 11,12, 14, 15, y 16 mediante óxido de etileno.

25 Se pesaron los compuestos 1, 2, y 6 (0.115 g) en un vial de vidrio y se fundieron a 50°C por 30 minutos para formar una capa plana en el fondo del vial. Después de enfriar, se taparon los viales con un tejido libre de pelusa, se colocó en una bolsa de esterilización y se esterilizó con EtO. No se observaron cambios en el perfil analítico. Se pesaron los compuestos 1-D, 3, 6-D, 7-D, 8-D, 9-D, 10, 11, 12, 14, 15, y 16 (0.15 g) en tubos cónicos de polipropileno tapados con tejido libre de pelusa, se colocaron en bolsas de esterilización y se esterilizaron con EtO. Se analizaron los compuestos esterilizados, y se compararon estos resultados con el perfil antes de la esterilización. No se observaron cambios en las muestras antes y después de esterilización. Contenido residual de EtO: óxido de etileno = 2 ppm, etilen clorhidrina = 13 ppm, etilen glicol < 100 ppm. Prueba LAL: <0.020 EU/mL en el extracto de muestra.

Ejemplo 57: Interacción de sangre porcina con películas de compuestos 1, 6, 7, 1+7, 8, 9, 10, 11, 12, 14 y 15.

35 Películas recubiertas por centrifugación: se disolvió compuesto 1 (0.5 g) en tolueno. se colocó un cupón limpio de acero inoxidable de 4 x 4 cm sobre el portaejes de un equipo de recubrimiento por centrifugación Specialty Coating Systems, se hizo girar a 2000 rpm, y se aplicó solución del compuesto 1 (0.15 mL). Se analizaron por SEM los recubrimientos suaves resultantes, para confirmar el cubrimiento continuo, y se rascó para confirmar la presencia de recubrimiento. Se ejecutó análisis de XPS (90°) para obtener un análisis superficial elemental, y para buscar evidencia de recubrimiento incompleto. Acero inoxidable: C: 27.84%, Ca: 0.40%, F: 1.18%, Mo: 0.48%, N: 1.18%, Na: 0.46%, O: 52.39% Si: 5.89%, Cr: 3.03%, Fe: 7.15%. El recubrimiento de compuesto 1: C: 51.55%, Ca: 0.36%, F: 31.32%, Mo: 0.02%, N: 3.85%, Na: 0%, Si: 0.06%, Cr: 0%, Fe: 0.01%.

40 Películas atomizadas: se disolvieron compuesto 1 (0.4 g), compuesto 6 (0.4 g), compuesto 10 (0.2 g), compuesto 11 (0.2 g), compuesto 12 (0.4 g), compuesto 14 (0.2 g), y compuesto 15 (0.2 g) en tolueno. De modo similar, se disolvieron compuestos 7, 1+7, 8, y 9 (todos 0.4 g) en THF. Se agitaron las soluciones por 24 horas a temperatura ambiente y se atomizaron sobre 316 cupones de acero inoxidable, que variaban en área de superficie total de 6.25 cm^2 a 16 cm^2 , usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el cada compuesto. Se secaron los cupones en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas.

50 Imágenes SEM (Figura 42) indicó un recubrimiento suave, liso para la mayoría de los compuestos, excepto para compuestos 10 y 11. Estos compuestos tenían un recubrimiento ligeramente rugoso aunque uniforme. Los análisis de ángulo de contacto de los cupones recubiertos fueron realizados con agua y plasma porcino: acero inoxidable (agua: 59° , plasma: 58°), compuesto 1 (agua: 107° , plasma: 104°), compuesto 7 (agua: 88° , plasma: 89°), compuesto 1 + 7 (agua: 90° , plasma: 85°), compuesto 12 (agua: 114° , plasma: 119°), compuesto 15 (agua: 116° , plasma: 116°). No se notaron cambios apreciables en las superficies del recubrimiento, cuando se incubaron en sangre porcina por 15 minutos a temperatura ambiente (Figura 43).

Ejemplo 58: Evaluación de respuesta celular inflamatoria a compuestos 1, 2, 6, 7, 1+7, 8, 9, 15 y 16.

Se disolvieron los compuestos 1, 2, 6, 7, 1+7, 8, 9, 15, y 16 en THF o tolueno, y se colocaron en placas de polipropileno de 96 pozos. Se evaporó el solvente a temperatura ambiente por 24 horas, se colocaron entonces las placas en un horno de flujo a 60°C por 24 horas, y finalmente se secaron bajo vacío durante la noche. Para propósitos de comparación, se agregaron a las placas películas de SIBS e insertos de acero inoxidable 316. Se esterilizaron las placas bajo una lámpara UV por 1 hora, después de lo cual cada pozo con muestra fue hidratado con PBS. Se inocularon células tipo monocito U937 (2.5×10^5 células) dentro de cada pozo en presencia de PMA, y se incubaron las placas a 37°C por tres días en una incubadora húmeda. Se retiraron las células no adherentes, y se enumeraron los macrófagos U937 adherentes, usando un ensayo CyQuant (Figura 44). Se aplicó el mismo procedimiento experimental a todos los compuestos descritos en los ejemplos 1 a 16.

10 Ejemplo 59: Migración de HCAEC a través de membranas recubiertas con compuesto 1, y compuesto 1 + 1 y 10 % en peso PTX.

Se disolvió el compuesto 1 (0.1 g) en MeOH (0.5, 1, 2 y 4 mL), y se transfirieron con pipeta estas soluciones (0.05 mL) a y se pasó por capilaridad a través de un inserto de membrana PET BD de 8 μ m PET. Se mezcló también el compuesto 1 con PTX para formar soluciones al 1 y 10 % en peso, y estas fueron recubiertas sobre membranas. Como un control, se recubrió una solución de polímero SIBS de concentración adecuada, sobre membranas. Se examinaron por SEM las membranas recubiertas resultantes y se confirmó la porosidad mediante el paso de agua a través de las membranas. Además, se recubrió el compuesto 6 (forma etiquetada de manera fluorescente del compuesto 1) usando el mismo método, y se midió la fluorescencia (Ex 320, Em 540 nm) para confirmar la presencia de recubrimiento: (membrana no recubierta) = 3.5, (compuesto 1) = 0.6, (compuesto 6) = 28.2. Se cultivaron HCAEC a tercer paso usando medio y suplementos suministrados por Lonzo, y fueron privadas de alimento en medio libre de suero durante la noche. Se recogieron las células y se suspendieron nuevamente en medio FBS 0.5%, y se inocularon HCAEC (80 000 por inserto de membrana). Se llenaron los pozos inferiores con medio FBS 20%. El control negativo consistió en una membrana no recubierta, con medio FBS 0.5% en el pozo inferior. El control positivo consistió en una membrana no recubierta con medio FBS 20% en el pozo inferior. Después de una incubación de cuatro horas, se recogieron los pozos, las membranas interiores fueron purificadas hasta estar libres de células, y se fijó la superficie inferior de la membrana y se tiñó con DiffQuik. Se recolectaron imágenes de las membranas mediante microscopía, y se registraron las características morfológicas celulares y población (Figura 45). Se aplicó el mismo procedimiento experimental a todos los compuestos descritos en los ejemplos 1 a 16.

Se repitió el ensayo de migración como se describió para las HCAEC con líneas de células de otras especies sobre todos los compuestos descritos en los ejemplos 1-16.

Ejemplo 60: Evaluación de plaqueta e interacción de fibrinógeno con películas de compuestos 1, 7, 1+7, y 12.

Se disolvieron compuestos 1, 7, 1+7, y 12 en tolueno o THF. Todas las soluciones de compuestos fueron agitadas por 24 horas a temperatura ambiente y se usaron para recubrimiento. Se atomizaron las soluciones sobre cupones de acero inoxidable 316L 4 cm x 4 cm usando un sistema de atomización EFD con ajustes específicos para el cada compuesto. Se secaron los cupones en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas. Se obtuvo sangre humana completa de voluntarios saludables libres de fármacos y se recolectó en tubos de centrifuga con anticoagulante de dextrosa citrato ácido (6 partes de ACD a 1 parte de sangre) o heparina de bajo peso molecular, a una concentración final de 0.2 U/mL. Se aislaron mediante centrifugación plaquetas de sangre recolectadas con ACD y se marcaron con mCi/mL Na^{51}Cr 0.5. Se aislaron también células rojas de la sangre completa ACD y se lavó. Se combinaron las plaquetas marcadas con Na^{51}Cr y células rojas de sangre lavadas, con plasma pobre en plaquetas para dar una concentración final de plaquetas de 250,000 plaquetas/mL y un hematocrito de 40%. Finalmente, se añadió fibrinógeno ^{125}I a la suspensión de sangre completa, de modo que representaba aproximadamente 2% de la cantidad total de fibrinógeno. Se midió la adhesión de plaquetas a partir de flujo de sangre completa en un dispositivo de cono y placa que produce flujo laminar y una rata uniforme de corte. En los pozos del dispositivo de cono y placa se colocaron cupones recubiertos con 1.2 mL de la suspensión de sangre completa que contenía plaquetas Na^{51}Cr y se condujo el ensayo por 15 minutos. Se enjuagaron entonces los cupones con amortiguador fresco y se midió la radioactividad con un contador γ , y se hizo correlación con el número de plaquetas adherentes (plaquetas Na^{51}Cr) y fibrinógeno adsorbido (fibrinógeno ^{125}I), con base en la radioactividad de la suspensión original de sangre completa. Comparados con el cupón no recubierto de acero inoxidable, todos los cupones recubiertos redujeron significativamente la adhesión de plaquetas y adsorción de fibrinógeno (Figura 46).

Ejemplo 61: Ensayo de elución de MEM - evaluación de citotoxicidad de compuestos 1-D, 6-D, 8-D, 9-D, 15, y 16.

Se pesaron los compuestos 1-D, 6-D, 8-D, 9-D, 15, y 16 y se incubaron en medio MEM a una relación de 4 g: 20 mL por 24 horas a 37°C. Se inocularon células de fibroblasto de ratón L-929 y se incubaron a 37°C en CO_2 al 5% para obtener monocapas sub-confluyentes de células. El medio de crecimiento en triplicado de cultivos fue reemplazado

con extracto de MEM (2 mL). Se prepararon también cultivos por triplicado como controles positivo y negativo. Se examinaron los cultivos celulares bajo microscopio después de 24 horas para evaluar las características celulares y porcentaje de lisis. Bajo las condiciones de esta prueba, los extractos de MEM no mostraron evidencia de causar lisis o toxicidad. Se aplicó el mismo procedimiento experimental a todos los compuestos descritos en los ejemplos 1 a 16.

Ejemplo 62: Ensayo de contacto directo de compuestos 1-D, 6-D, 8-D, 9-D, 15, y 16.

Se usó la viabilidad de células epiteliales HeLa en contacto directo con materiales de prueba, para evaluar la citotoxicidad potencial de compuestos 1-D, 6-D, 8-D, 9-D, 15, y 16. Se vertieron muestras de compuestos con solvente sobre filtros Supor soportados en agar. A continuación, se cultivó un monocapa de células HeLa directamente sobre el filtro, en presencia de medio de cultivo MEM. Después de 24 horas de incubación, se enjuagó el filtro Supor y se tiñó con deshidrogenasa succínica. Se identificaron las células viables por una mancha positiva púrpura y se determinó la citotoxicidad examinando el filtro teñido buscando zonas de exclusión celular alrededor del material vertido, o una baja densidad celular. Cada ensayo de citotoxicidad incluyó un control positivo y negativo. Se aplicó el mismo método experimental a todos los compuestos descritos en los ejemplos 1-16.

Ejemplo 63: Ensayo parcial de tromboplastina de compuesto 1-D.

Se pesó el compuesto 1-D y se expuso a plasma humano con citrato a una relación de 0.2 g de muestra de prueba a 1 mL de plasma, por 15 minutos a 37°C. Al final del periodo de incubación, se añadieron a las muestras de plasma un reactivo PTT de Cefalina de cerebro de conejo (RBC) y un reactivo activador (cloruro de calcio). Se analizaron entonces las muestras de plasma en el equipo de análisis de coagulación manual Cascade M-4, respecto al tiempo requerido para formar un coágulo. Mediante este ensayo, se consideró que el compuesto 1-D era un no activador de la ruta intrínseca. Se aplicó el mismo método experimental a todos los compuestos descritos en los ejemplos 1-16.

Ejemplo 64: Estudios in vivo en modelo porcino.

Se implantaron cánulas endoluminales de diferentes tipos (metal sin protección, compuesto de prueba, y compuesto de prueba + 1% de PTX) en arterias coronarias porcinas (porcinos de granja masculinos castrados, Sus scrofa domestica; peso 40-50 kg al momento de implantación de la cánula endoluminal). Cada animal recibió ASA (0.081 g) y Clopidogrel (0.075 g) por la boca diariamente por tres días antes del implante de la cánula endoluminal, y ayunó durante la noche antes del procedimiento. Para procedimientos quirúrgicos, después de la sedación se colocó una cánula en una vena marginal de la oreja, para infusión de fluidos y medicaciones intravenosas. Se intubó el animal para la administración de gases anestésicos y se ubicó sobre la mesa de colocación de catéteres. Bajo condiciones estériles, se colocó una funda introductora vascular en la arteria femoral derecha mediante corte quirúrgico. Se mantuvo seguimiento continuo hemodinámico y seguimiento electrocardiográfico a lo largo del procedimiento. Usando el catéter guía como una referencia de calibración, se midió el diámetro del vaso en sitios de referencia proximal y distal al sitio pretendido de implante, así como el diámetro del sitio objetivo. Se implantaron cánulas endoluminales en arterias LAD, RCA y LCX en cada animal y mediante expansión de catéter de globo se les dio un tamaño ~15% mayor al diámetro del sitio objetivo. Al terminar siete días después de que se implantó la cánula endoluminal, se aplicó eutanasia a los animales, se extirpó el corazón y se examinó buscando anomalías, y se hizo perfusión a la vasculatura con solución salina para aclarar la sangre. Los corazones fueron mantenidos sumergidos en formol fresco hasta la extirpación de las cánulas endoluminales para análisis microscópico (Figura 47). Al terminar, se retiraron el hígado, bazo y riñones de los animales de prueba, para análisis adicional. Un análisis cuidadoso de múltiples secciones de estos órganos no reveló rasgos patológicos notables. El tejido de todos estos tres órganos mostró arquitectura normal y no exhibió ningún signo de inflamación o daño del tejido.

Ejemplo 65: compuesto 3 – Calidad, estabilidad e integridad del recubrimiento sobre cánulas endoluminales.

Calidad del recubrimiento: se disolvió compuesto 3 (0.2 g) en THF: tolueno, se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, y se atomizó la solución sobre cánulas endoluminales usando un sistema de atomización EFD utilizando ajustes específicos al compuesto 3. Se secaron las cánulas endoluminales en un horno de flujo a 50°C por 20-24 horas. Se evaluó el recubrimiento de la cánula endoluminal respecto al cubrimiento uniforme del empalme, mediante SEM. Las cánulas endoluminales fueron entonces rizadas y desplegadas o mantenidas como se cortaron. Después del proceso, se evaluaron los recubrimientos de cánulas endoluminales y globos mediante análisis de microplaca (Ex 320 nm, Em 540 nm). Se midió directamente la cantidad de recubrimiento en la cánula endoluminal (como se cortó: 97.88, desplegada: 54.39) y globo (36.69), así como después del retiro con MeOH por 24 horas (cánula endoluminal como se cortó: 47.03, desplegada: 29.79, globo: 10.55). Mediante luz UV se examinó la transferencia de compuesto 3 al globo durante el despliegue.

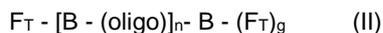
Estabilidad del recubrimiento: se recubrieron cánulas endoluminales con compuesto 3 como anteriormente y se almacenaron en la oscuridad a temperatura ambiente por 42 días. Se retiraron con MeOH los recubrimientos de las cánulas endoluminales y se cuantificó el recubrimiento usando un lector de microplaca (Ex 320 nm, Em 540 nm) después de 1 y 42 días en almacenamiento. Las lecturas de la microplaca fueron similares independientemente del tiempo de almacenamiento ((1 día) = 40.85, (42 días) = 39.80). El SEM confirmó que el recubrimiento sobre la cánula endoluminal no cambió después de 42 días en almacenamiento (Figura 48). De modo similar, se recubrieron cánulas endoluminales con compuesto 3 como anteriormente y se incubaron en sangre porcina (1.5 mL) a 37°C sobre un agitador (60 rpm), con cambios diarios de la sangre. Después de 7 días se examinaron con SEM las cánulas endoluminales (Figura 49-derecha). Se incubaron también cánulas endoluminales en sangre porcina (1.5 mL) a 4°C por 24 horas con el cambio de sangre después de 4, 8 y 24 horas. El SEM de estas cánulas endoluminales reveló una cantidad considerable de deposición de proteína, y pérdida mínima de recubrimiento (Figura 49-izquierda). El recubrimiento fue evaluado también usando análisis de microplaca (Ex: 320 nm, Em: 540 nm): (0 hora) = 77.18, (1 hora) = 71.43, (4 horas) = 67.74, (24 horas) = 37.16, (7 días) = 24.64.

Integridad del recubrimiento: Se recubrieron cánulas endoluminales con compuesto 3 como anteriormente y se plegaron sobre globos. A un cerdo hembra (20 lb) se implantó una cánula endoluminal recubierta con compuesto 3 en cada una de las siguientes arterias: arteria descendente anterior izquierda (LAD), arteria circunfleja izquierda (LCX), y arteria coronaria derecha (RCA). Se extrajeron las cánulas endoluminales 45-90 minutos después de la implantación (Figura 50). A las cánulas endoluminales LAD y LCX se les retiró el recubrimiento en MeOH, para la cuantificación del recubrimiento mediante análisis de microplaca (Ex: 320 nm, Em: 540 nm): (LAD) = 29.62, (LCX) = 28.12.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que puede implantarse, que tiene una superficie y un recubrimiento de matriz aplicado a dicha superficie de dicho dispositivo médico que puede implantarse, donde dicho recubrimiento de matriz consiste en componentes que tiene un peso molecular inferior a 20 kDa, donde dicho recubrimiento de matriz comprende

5 (i) un oligómero que tiene una estructura descrita por la fórmula (II):



en la que

B comprende un uretano;

oligo comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno, policarbonato, u óxido de politetrametileno;

10 F_T es un grupo oligofluoro;

g es 1; y

n es un entero de 1 a 10;

y

(ii) un agente biológicamente activo, en el que

15 (a) dicho recubrimiento de matriz es autoeliminante o puede descomponerse de manera biológica por implantación dentro de un sujeto,

(b) dicho agente biológicamente activo, cuando está sobre el dispositivo médico que puede implantarse, reside solamente dentro de dicho recubrimiento de matriz;

(c) dicho recubrimiento de matriz no tiene las propiedades de un polímero base;

20 (d) dicho recubrimiento de matriz es aplicado a dicha superficie mediante recubrimiento por atomización, impresión, o recubrimiento por inmersión de dicho dispositivo médico que puede implantarse; y

(e) el espesor de dicho recubrimiento de matriz es de 0.05 a 15 micrones.

2. El dispositivo médico que puede implantarse de la reivindicación 1, en el que dicha superficie es un material seleccionado de metales, aleaciones de metal, cerámicas, polímeros base y vidrios, o

25 en el que dicho agente biológicamente activo es seleccionado de proteínas, péptidos, carbohidratos, antibióticos, agentes antiproliferativos, macrólidos de rapamicina, analgésicos, anestésicos, agentes antiangiogénicos, agentes antitrombóticos, agentes vasoactivos, anticoagulantes, inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes antivirales, anticuerpos, neurotransmisores, fármacos psicoactivos, oligonucleótidos, vitaminas, lípidos, y profármacos de ellos.

30 3. El dispositivo médico que puede implantarse de la reivindicación 1, en el que dicho agente biológicamente activo forma complejo con dicho oligómero.

4. El dispositivo médico que puede implantarse de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que F_T tiene la fórmula:



35 $(CF_3)_2CF(CF_2)_pX,$

o



en la que X es CH_2CH_2- , $(CH_2CH_2O)_n$, $CH_2CH(OH)CH_2O-$,

$CH_2CH(CH_2OH)O-$, o un enlace;

40 p es un entero entre 2 y 20; y

n es un entero entre 1 y 10.

5. El dispositivo médico que puede implantarse de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho dispositivo es seleccionado de dispositivos de asistencia cardiaca, catéteres, cánulas endoluminales, implantes de prótesis, esfínteres artificiales, y dispositivos de entrega de fármacos, o
- 5 en el que dicho agente biológicamente activo está distribuido de manera uniforme a través de dicho recubrimiento de matriz, o en el que dicho agente biológicamente activo está disuelto en dicho recubrimiento de matriz, o en el que dicho recubrimiento de matriz tiene un espesor de 0.1 a 5 micrones.
6. Un método para hacer un dispositivo médico recubierto que puede implantarse, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que tiene una superficie, donde dicho método comprende el paso de recubrimiento de dicha superficie con un recubrimiento de matriz que consiste en componentes que tienen un peso molecular inferior a 20 kDa, donde dicho recubrimiento de matriz comprende (i) un oligómero y (ii) un agente biológicamente activo,
- 10 en el que dicho recubrimiento de matriz es autoeliminante o puede descomponerse de manera biológica por implantación en un sujeto y en el que dicho agente biológicamente activo, cuando está en el dispositivo médico que puede implantarse reside solamente dentro de dicho recubrimiento de matriz.
7. El método de la reivindicación 6, en el que dicho oligómero, cuando está en el dispositivo médico que puede implantarse reside solamente dentro de dicho recubrimiento de matriz.
- 15 8. El método de la reivindicación 6 o 7, en el que dicho paso de recubrimiento comprende cepillado, impresión, atomización, aplicación con paño, o inmersión de dicha superficie en dicho recubrimiento de matriz, o
- en el que dicho paso de recubrimiento comprende la disolución de los constituyentes de dicho recubrimiento de matriz en un solvente para formar una solución y la aplicación de dicha solución a la superficie de dicho dispositivo médico que puede implantarse, o
- 20 en el que dicho paso de recubrimiento comprende la mezcla de los constituyentes de dicha matriz con un diluyente para formar una mezcla fluida, y la aplicación de dicha mezcla fluida a la superficie de dicho dispositivo médico que puede implantarse, o
- 25 en el que dicho dispositivo médico que puede implantarse es seleccionado de dispositivos de asistencia cardiaca, catéteres, cánulas endoluminales, implantes de prótesis, esfínteres artificiales, y dispositivos para la entrega de fármacos o
- en el que dicho agente biológicamente activo es distribuido de manera uniforme a través de dicho recubrimiento de matriz, o
- 30 en el que dicho agente biológicamente activo es disuelto en dicho recubrimiento de matriz, o en el que dicho paso de recubrimiento comprende la aplicación de dicho recubrimiento de matriz en un espesor de 0.1 a 5 micrones, o
- en el que dicho dispositivo médico no recubierto que puede implantarse es recubierto para producir un dispositivo médico recubierto que puede implantarse, donde dicho dispositivo médico recubierto que puede implantarse tiene, por implantación en un animal, reducida deposición de proteína, reducida deposición de fibrinógeno, reducida deposición de plaquetas o reducida adhesión de células inflamatorias, en comparación con dicho dispositivo médico no recubierto que puede implantarse.
- 35 9. El dispositivo médico que puede implantarse de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho dispositivo médico que puede implantarse es una cánula endoluminal, y en el que dicho agente biológicamente activo es seleccionado de agentes antiproliferativos y macrólidos de rapamicina.
- 40 10. La cánula endoluminal de la reivindicación 9, en el que dicho recubrimiento de matriz comprende además un agente biológicamente activo seleccionado de agentes antiproliferativos, tales como metotrexate, trimetrexate, gemcitabine, vinblastina, vincristina, etoposide, teniposide, topotecan, irinotecan, camptotecina, 9-aminocamptotecina, paclitaxel, docetaxel, daunorubicina, doxorubicina, dactinomicina, idarubicina, bleomicina, tamoxifen; y macrólidos de rapamicina, tales como rapamicina, CCI-779, Everolimus, y ABT-578.
11. Una cánula endoluminal de las reivindicaciones 9 o 10 para la inhibición de restenosis en un sitio en un vaso.
- 45 12. Un dispositivo médico que puede implantarse de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la entrega de un agente biológicamente activo a un sujeto.

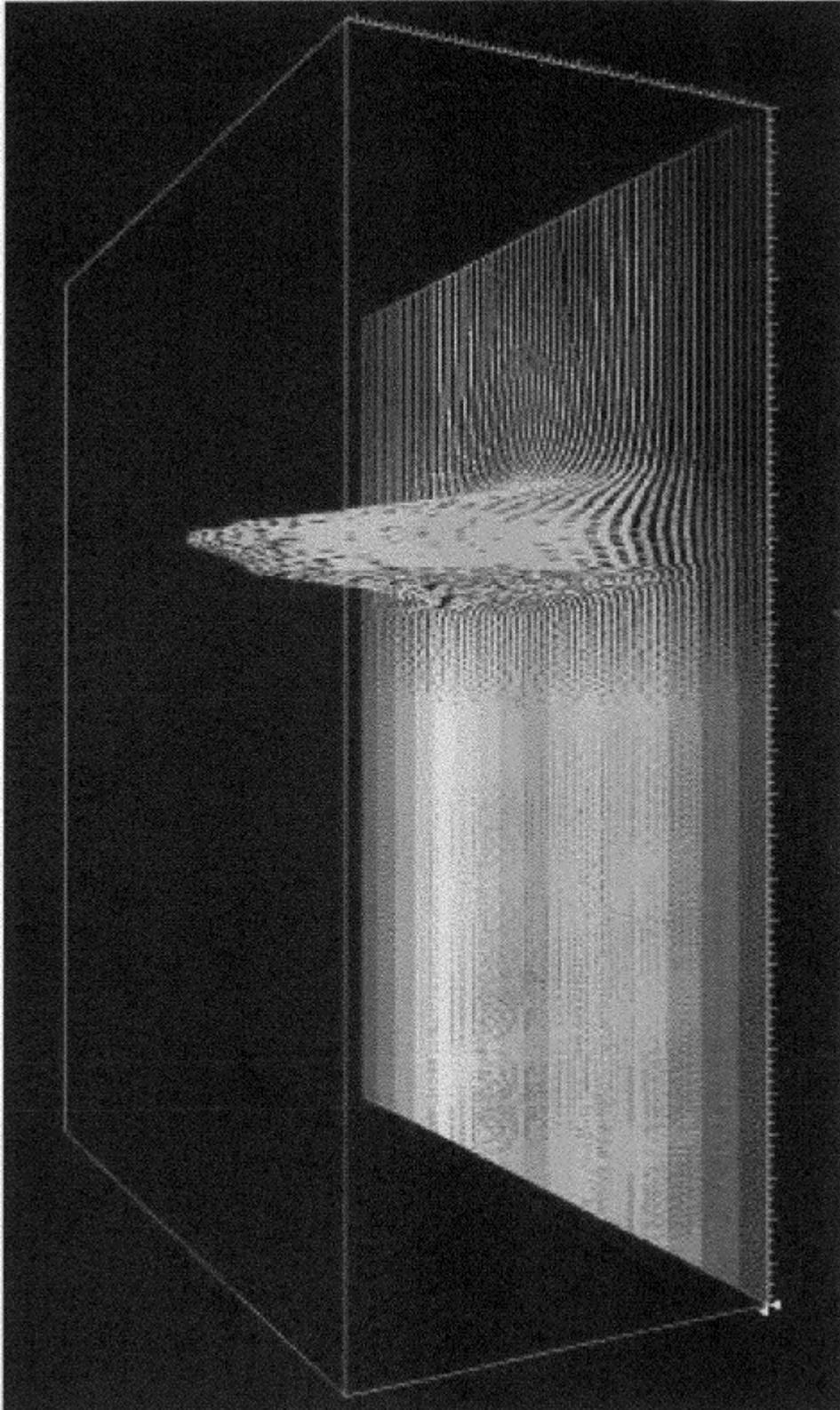


Figura 1

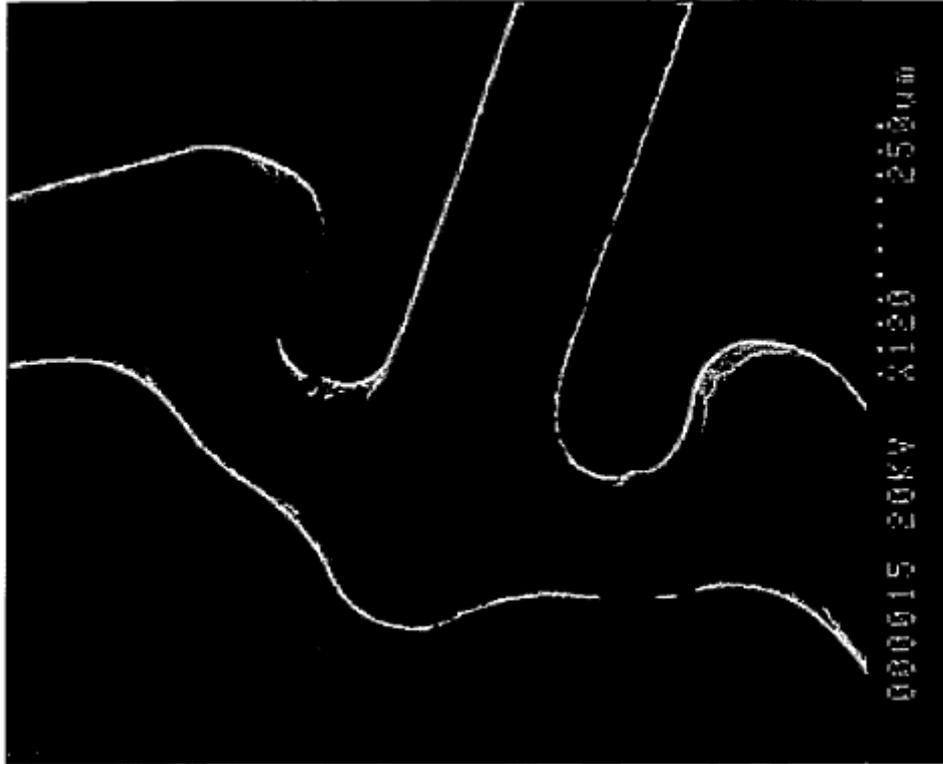


Figura 3

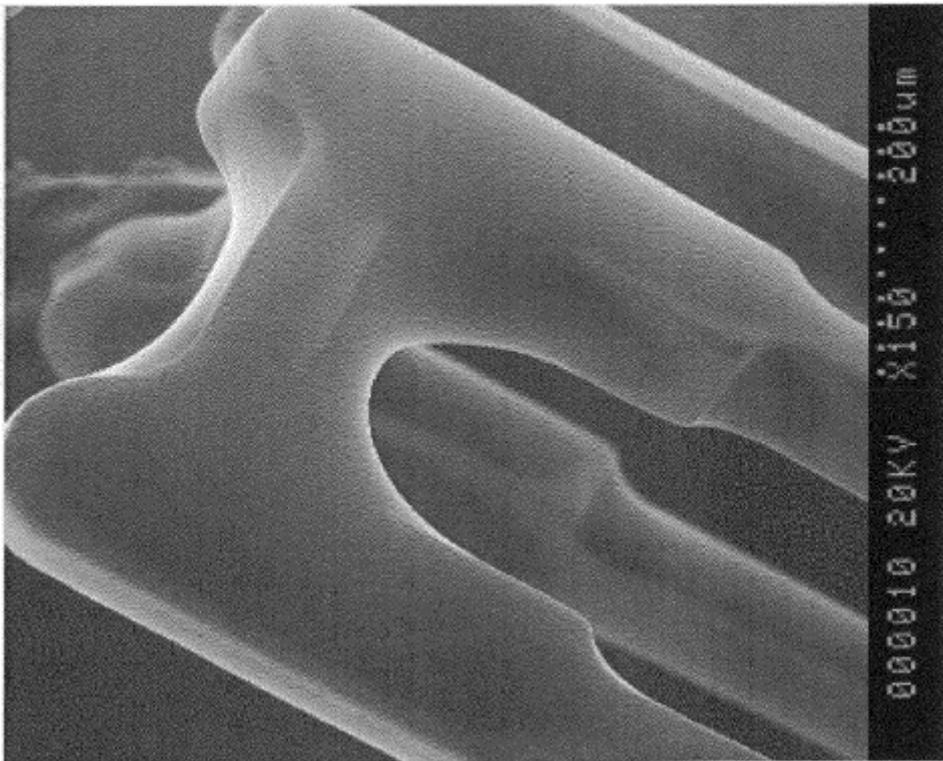


Figura 2

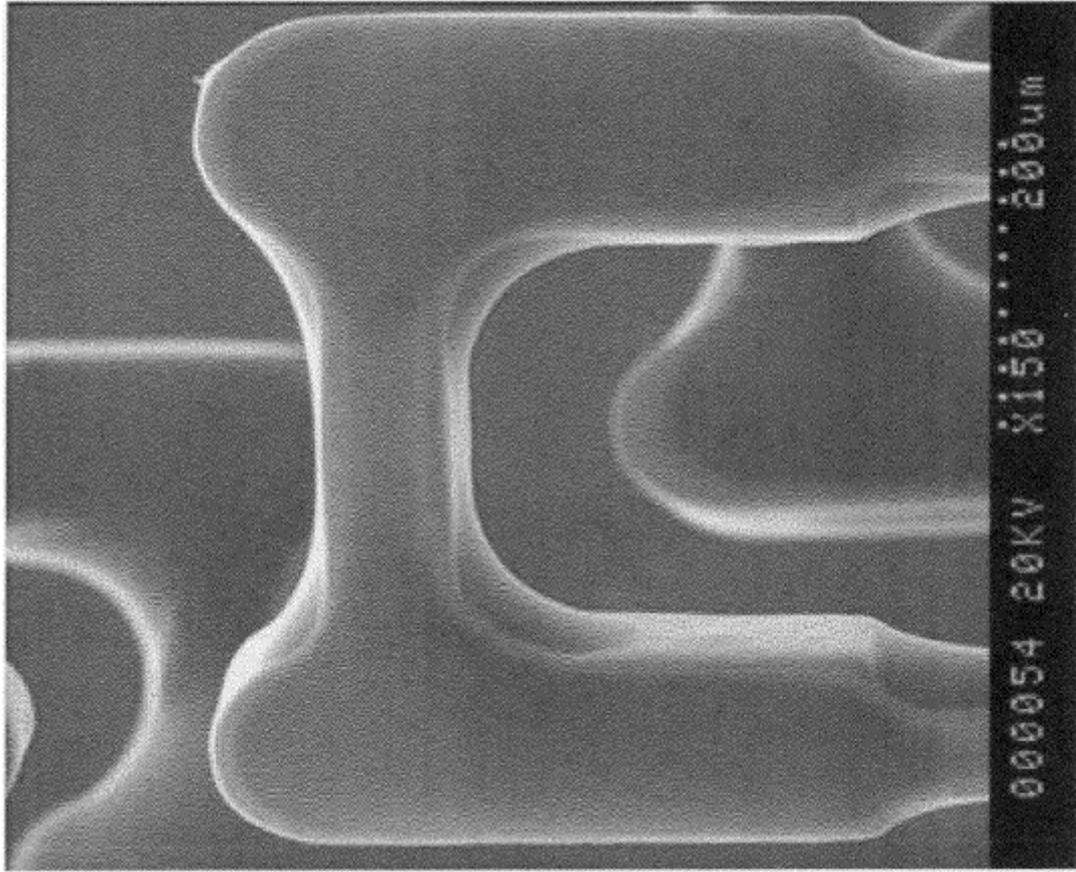


Figura 4



Figura 5

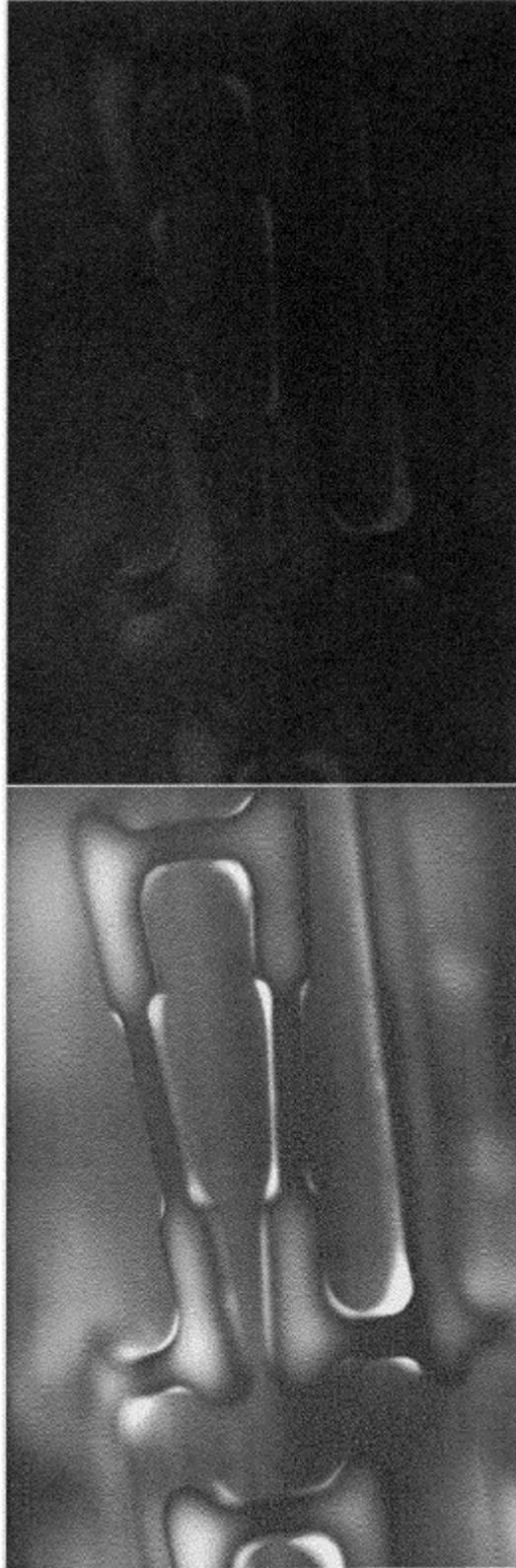


Figura 6

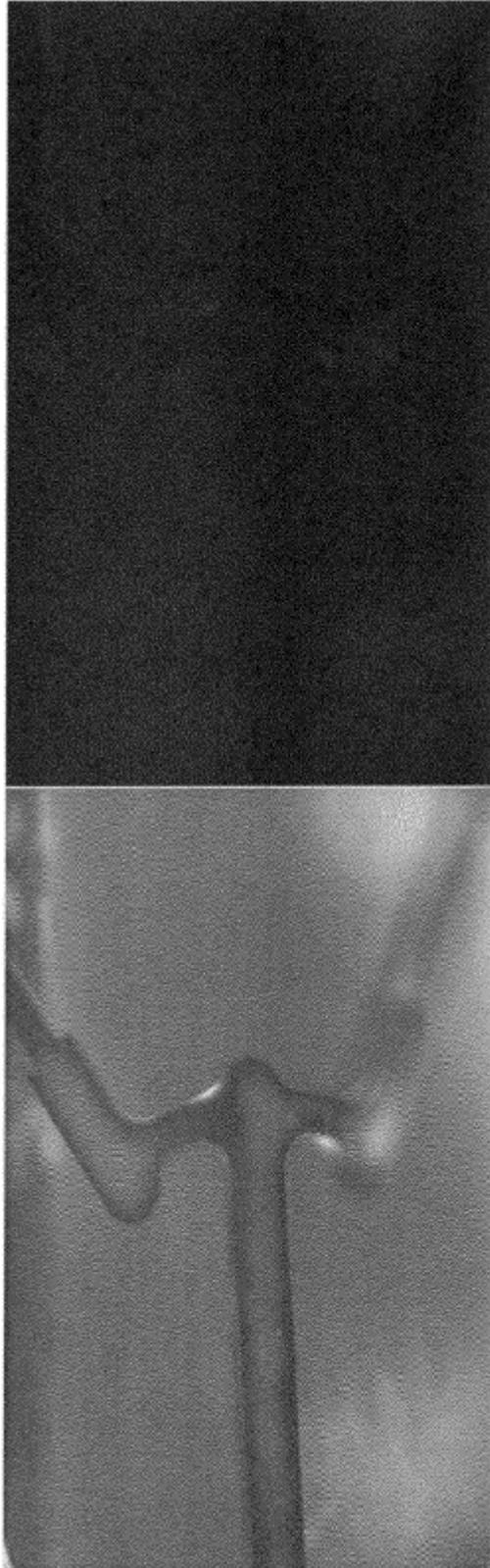


Figura 7

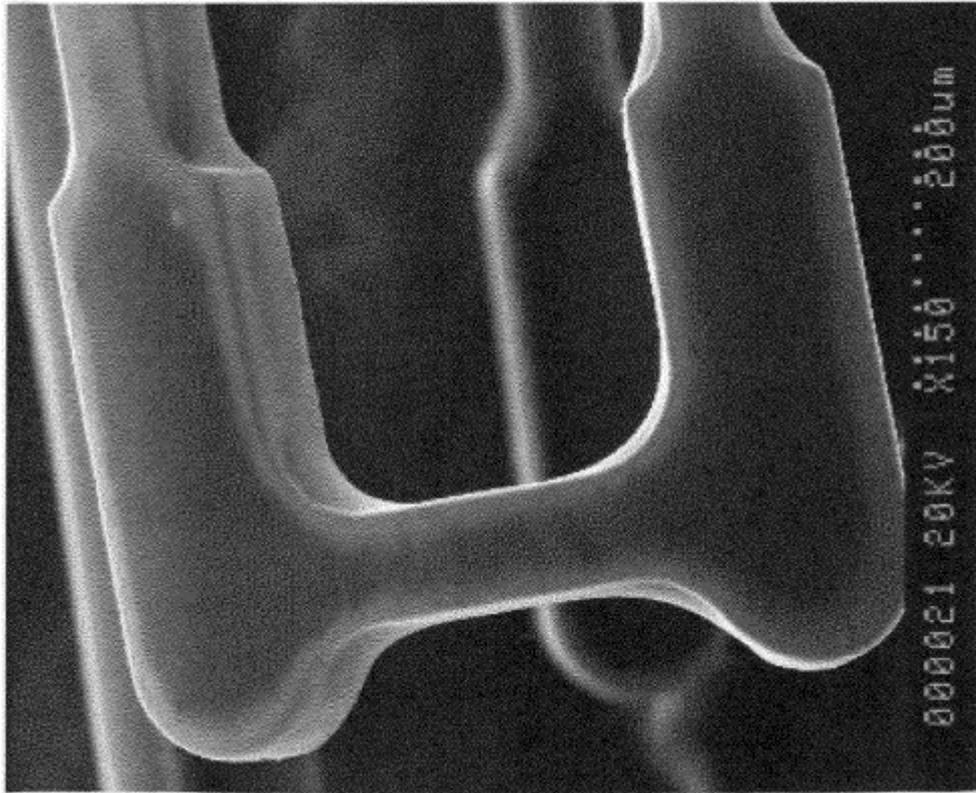


Figura 8



Figura 9

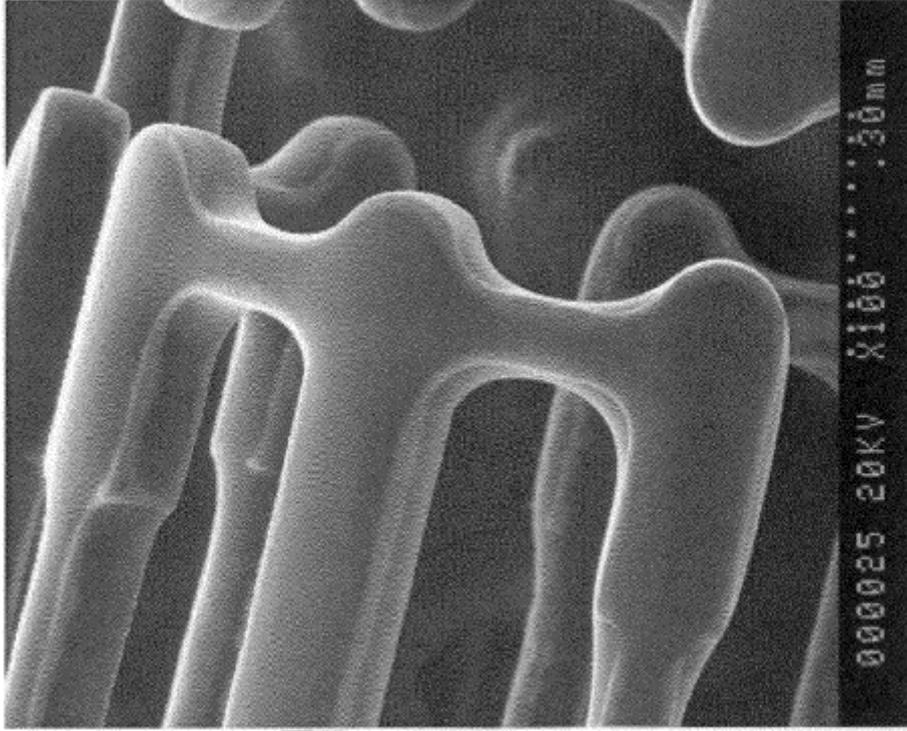


Figure 11

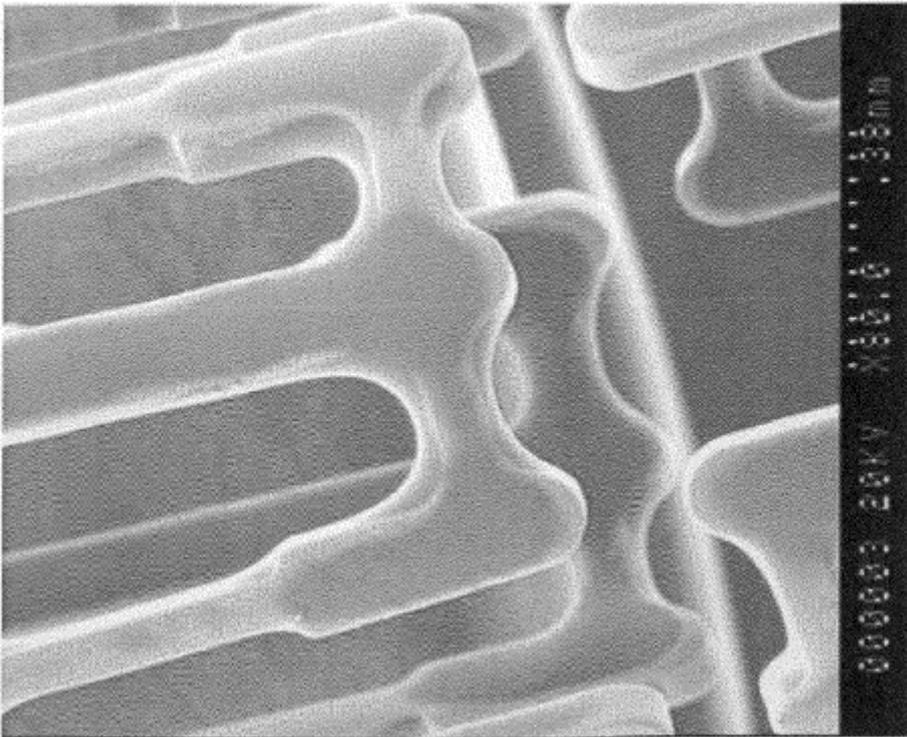


Figure 10

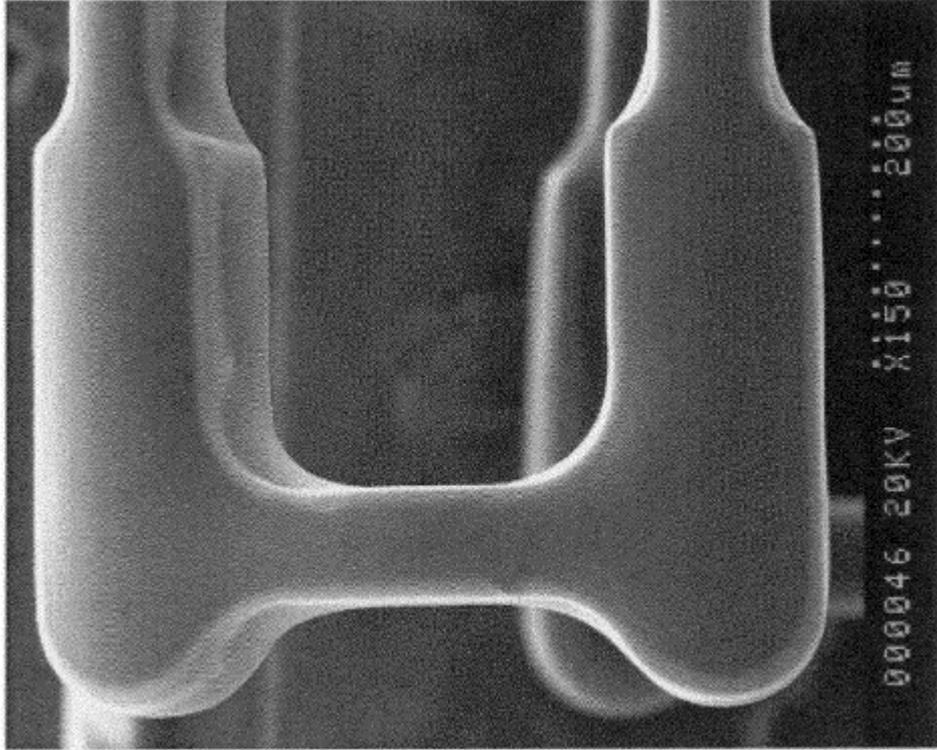


Figura 13

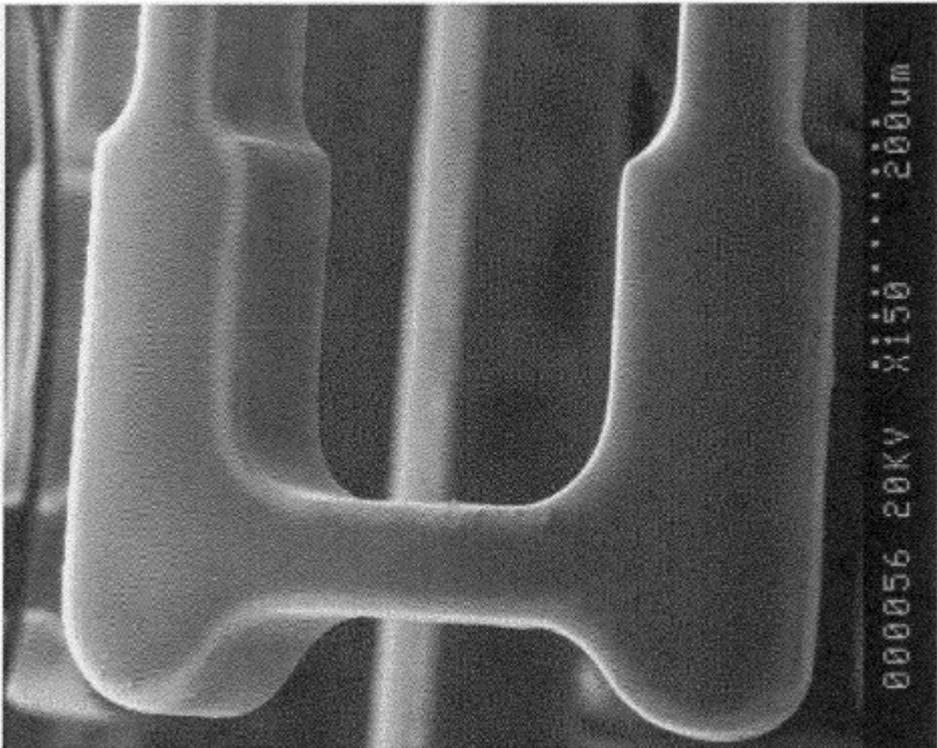


Figura 12

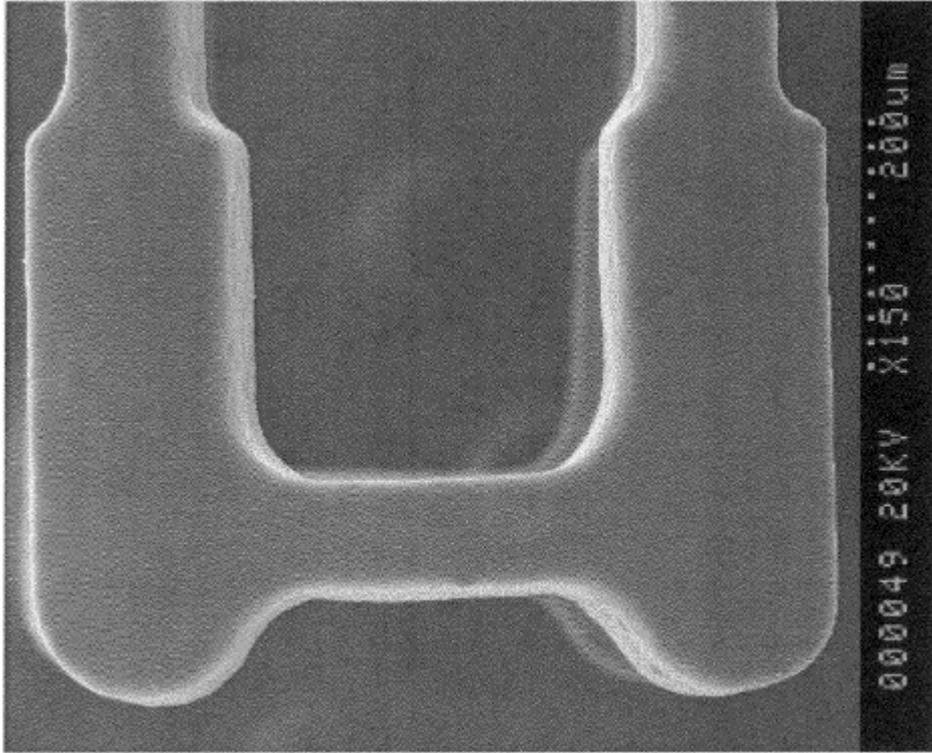


Figure 15

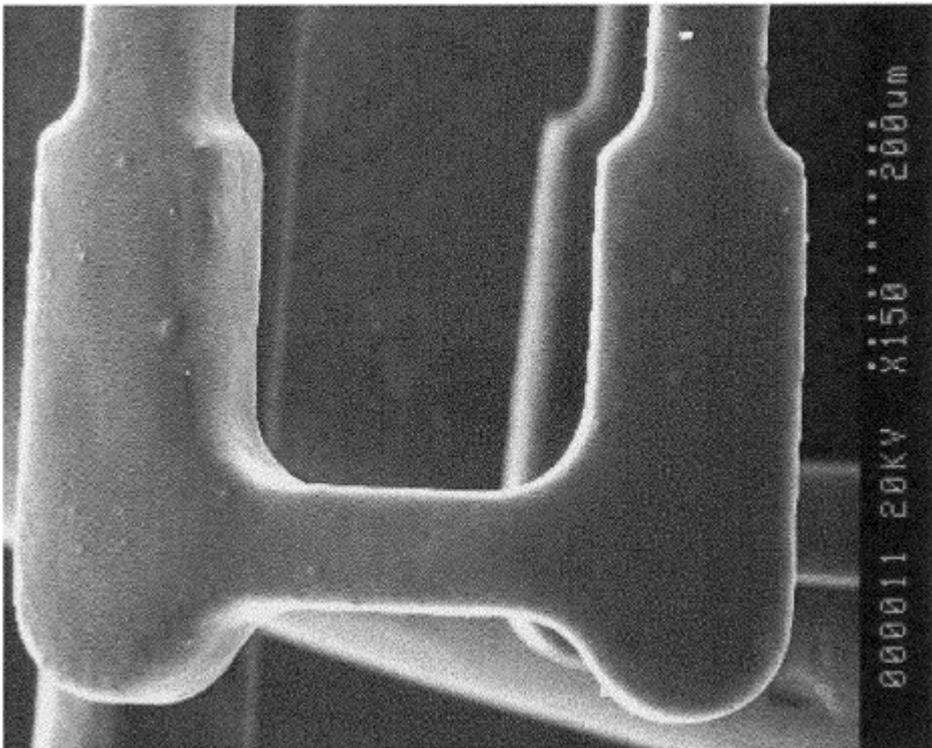


Figure 14

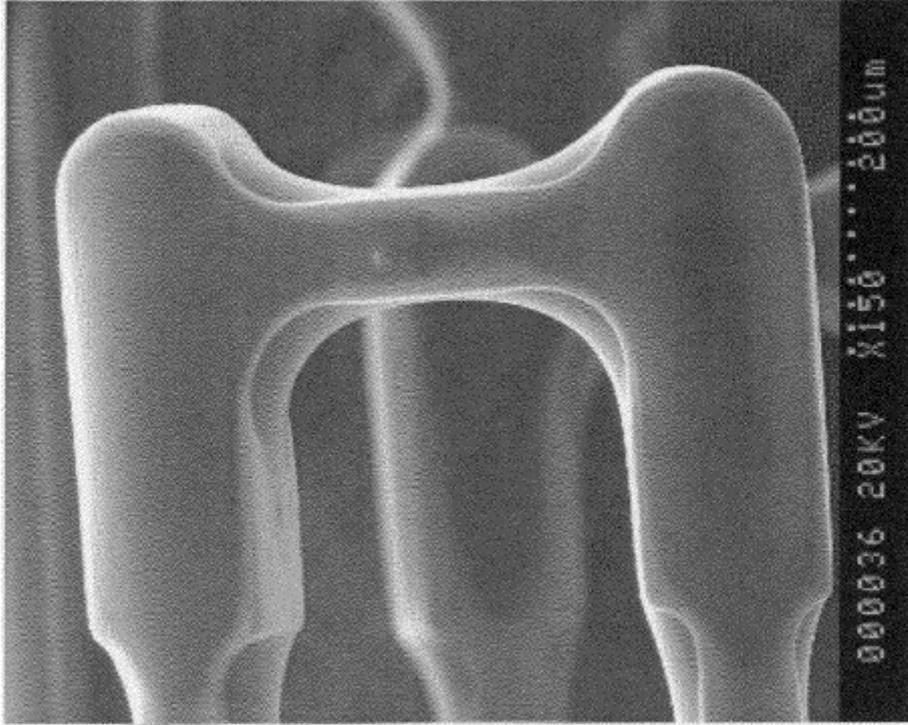


Figura 17

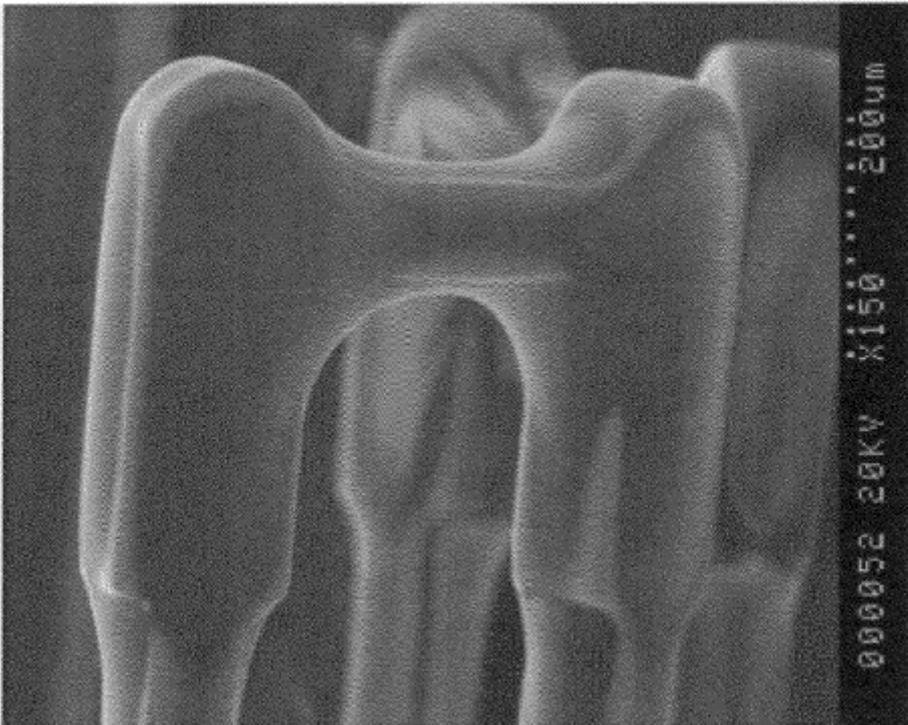


Figura 16

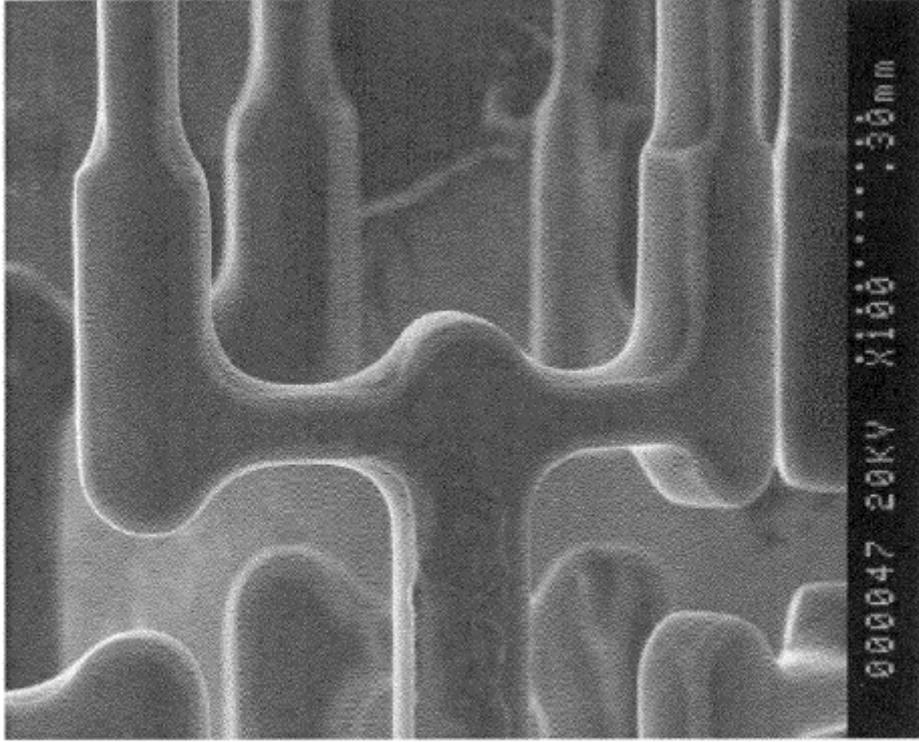


Figura 19

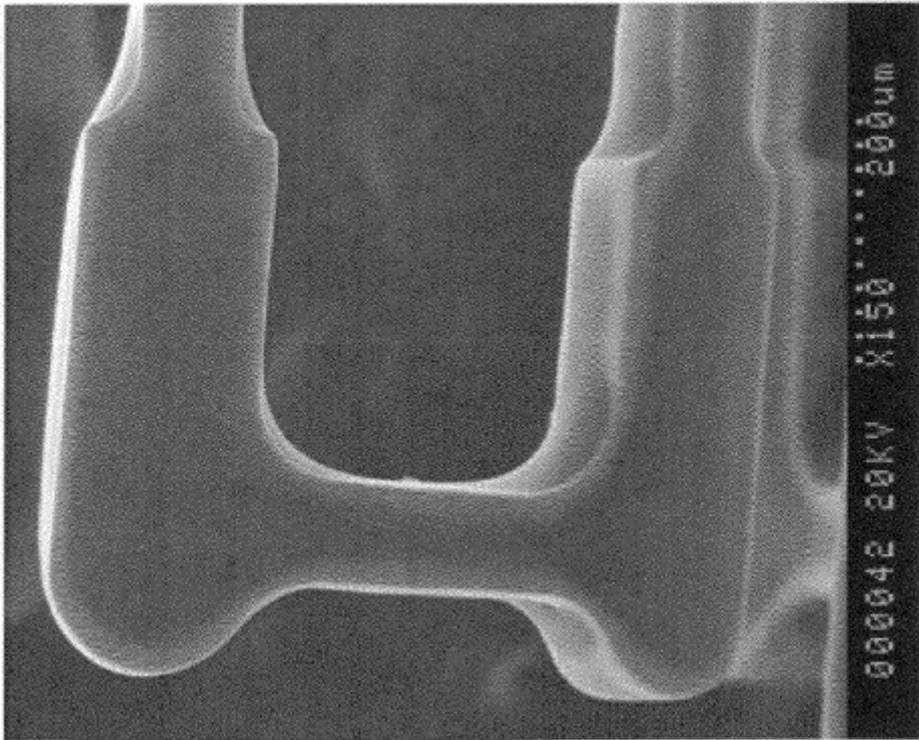


Figura 18

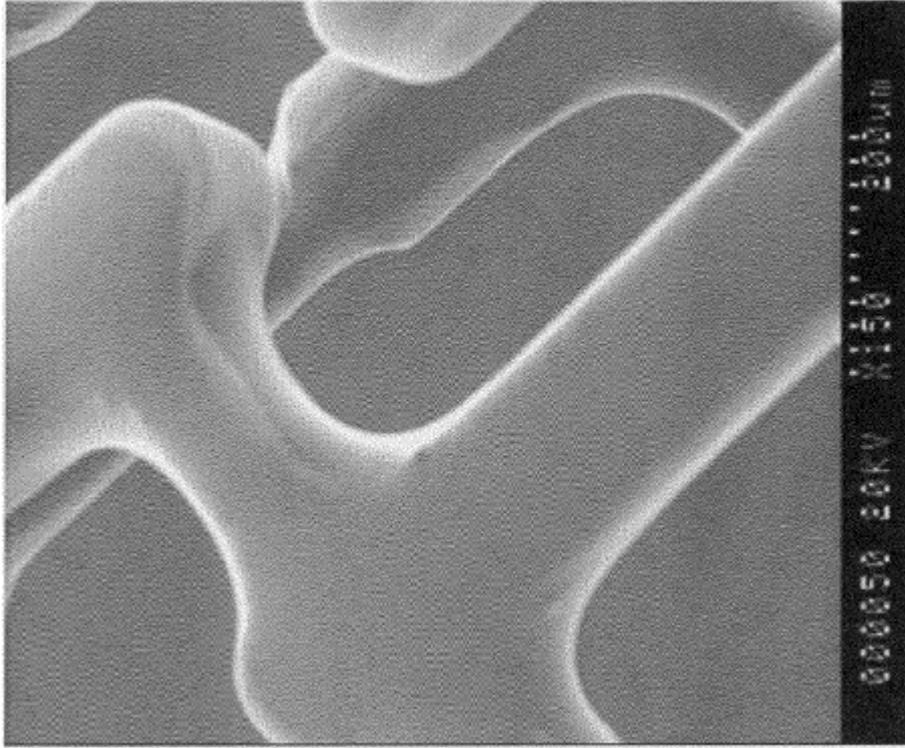


Figura 21

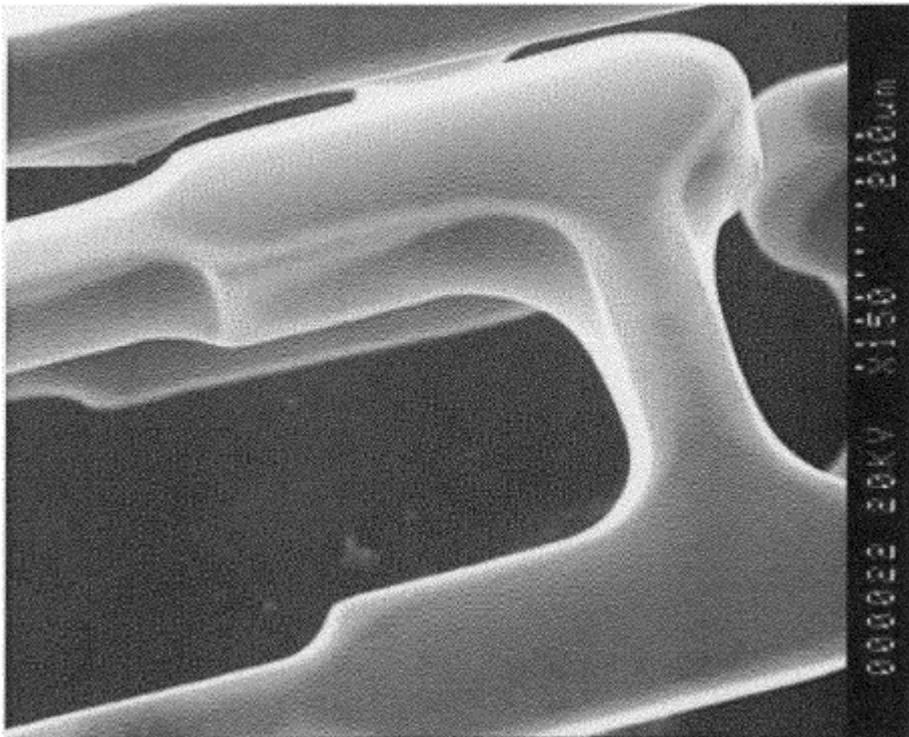


Figura 20

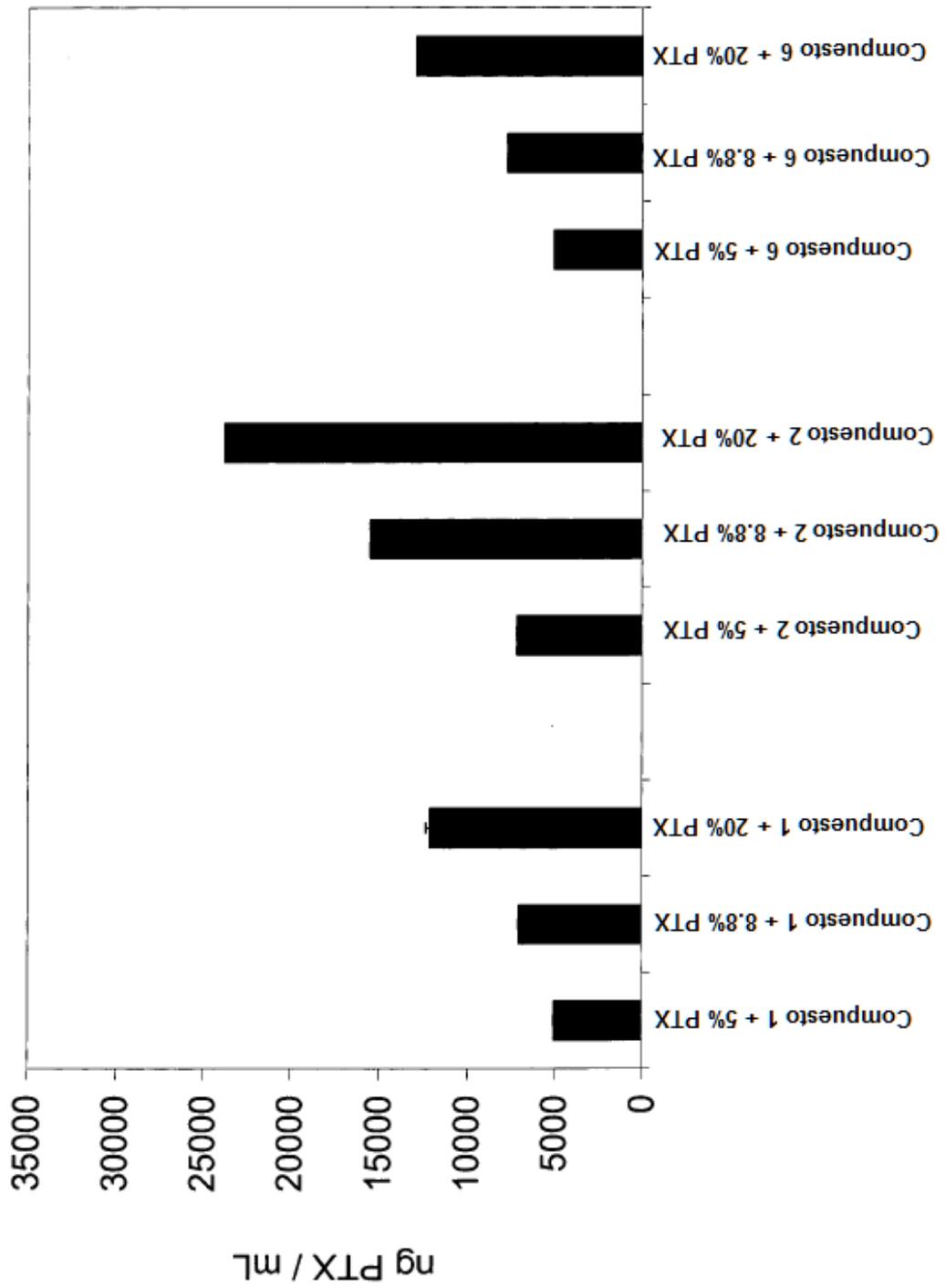


Figura 22

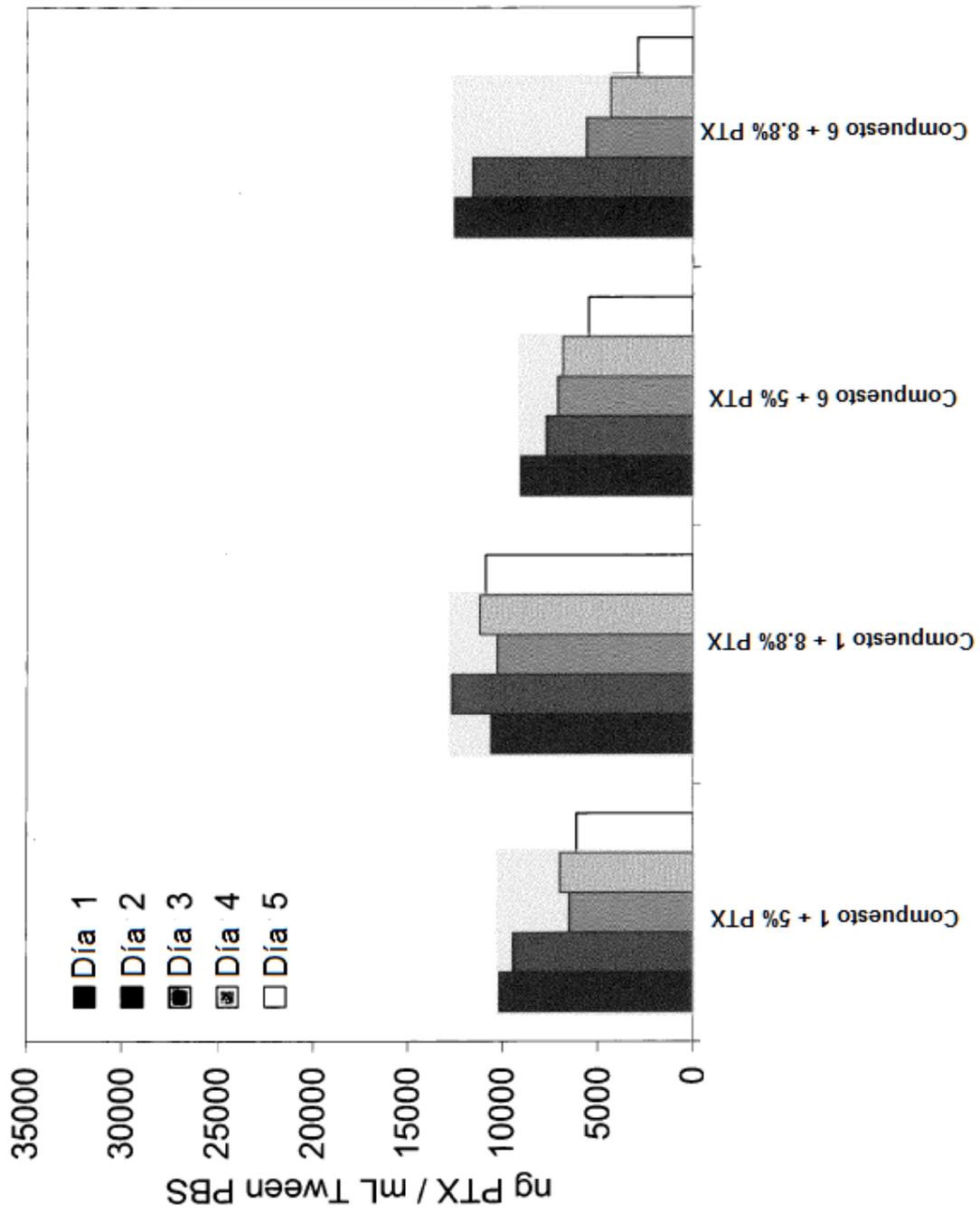


Figura 23

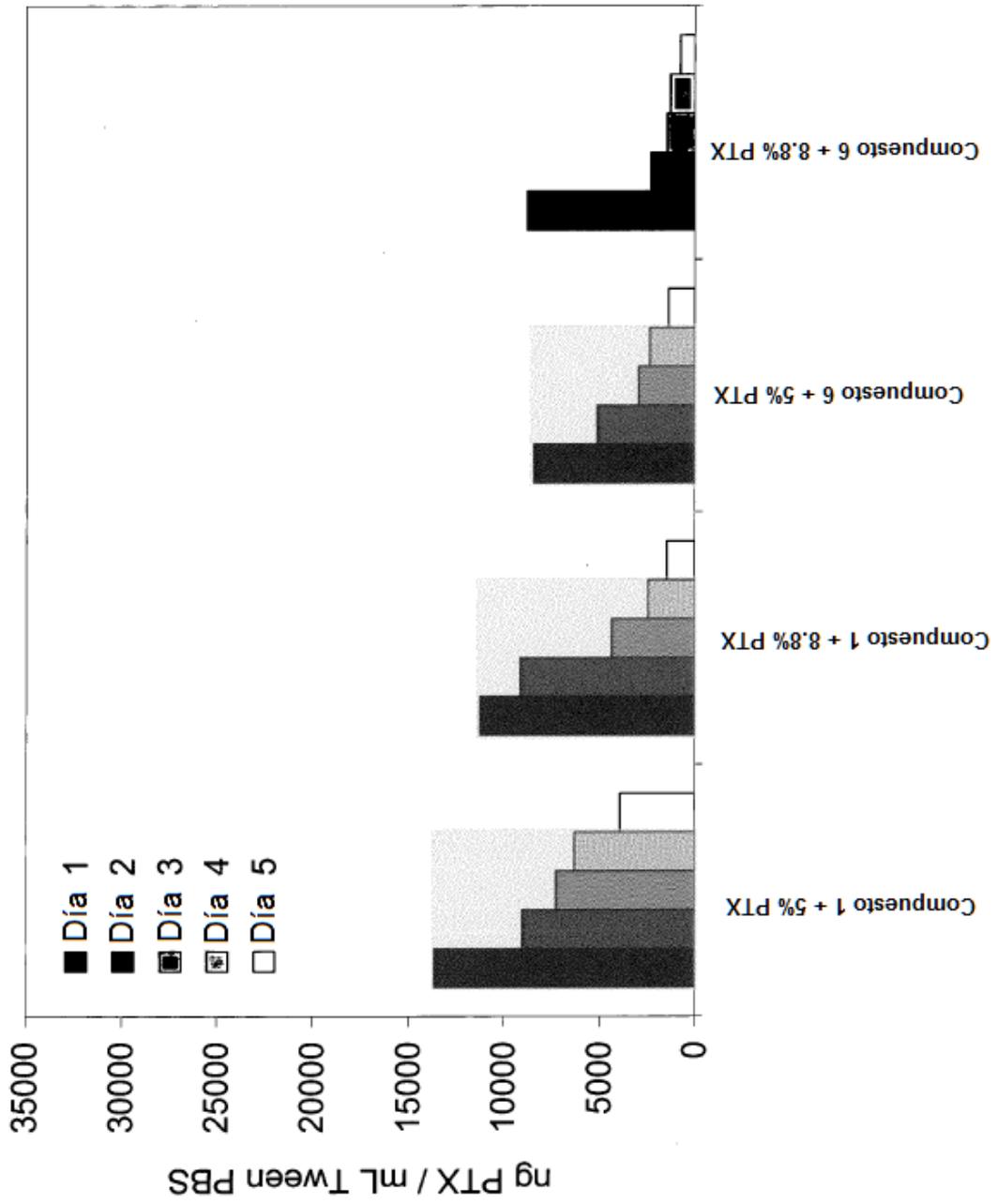


Figura 24

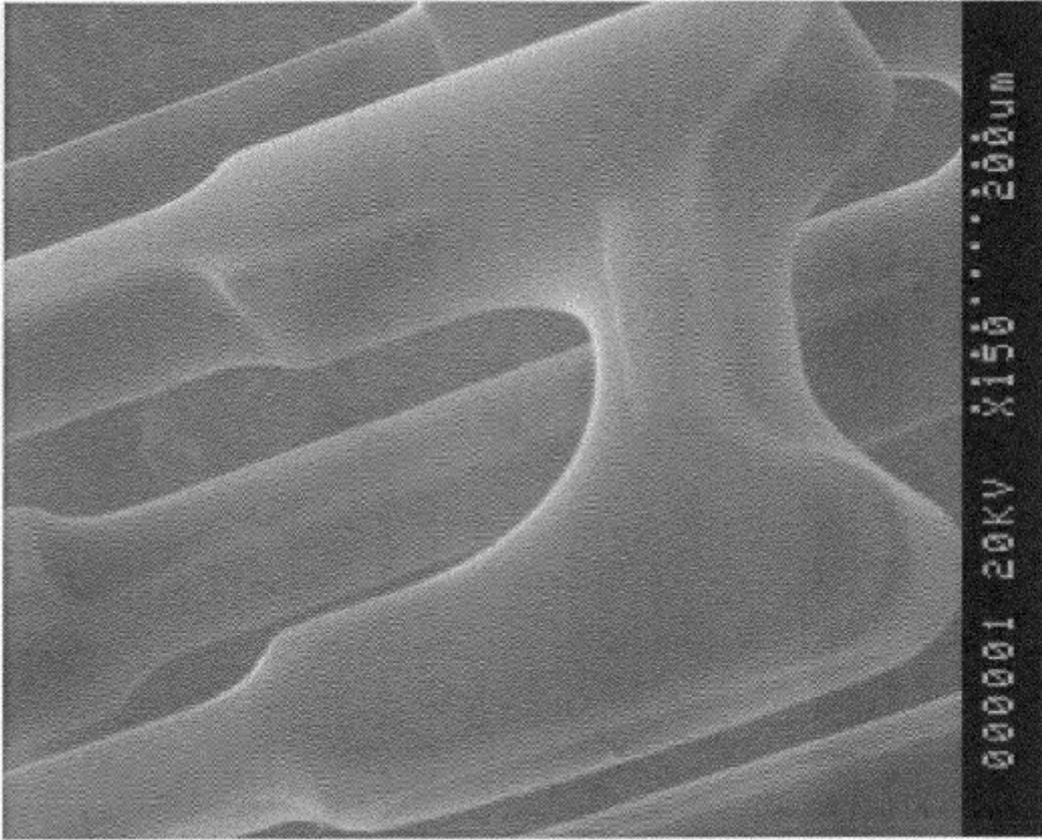


Figura 25

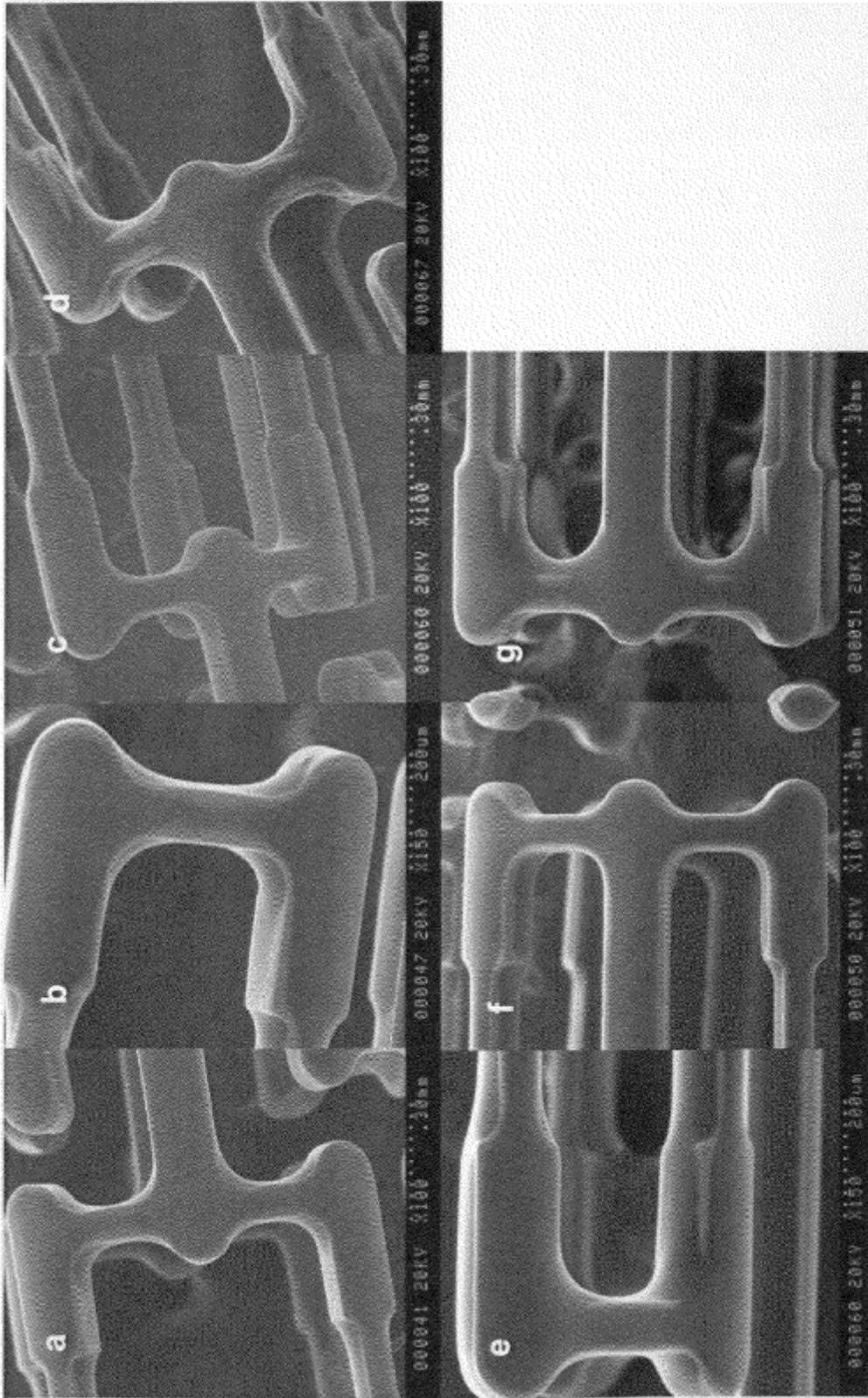


Figure 26

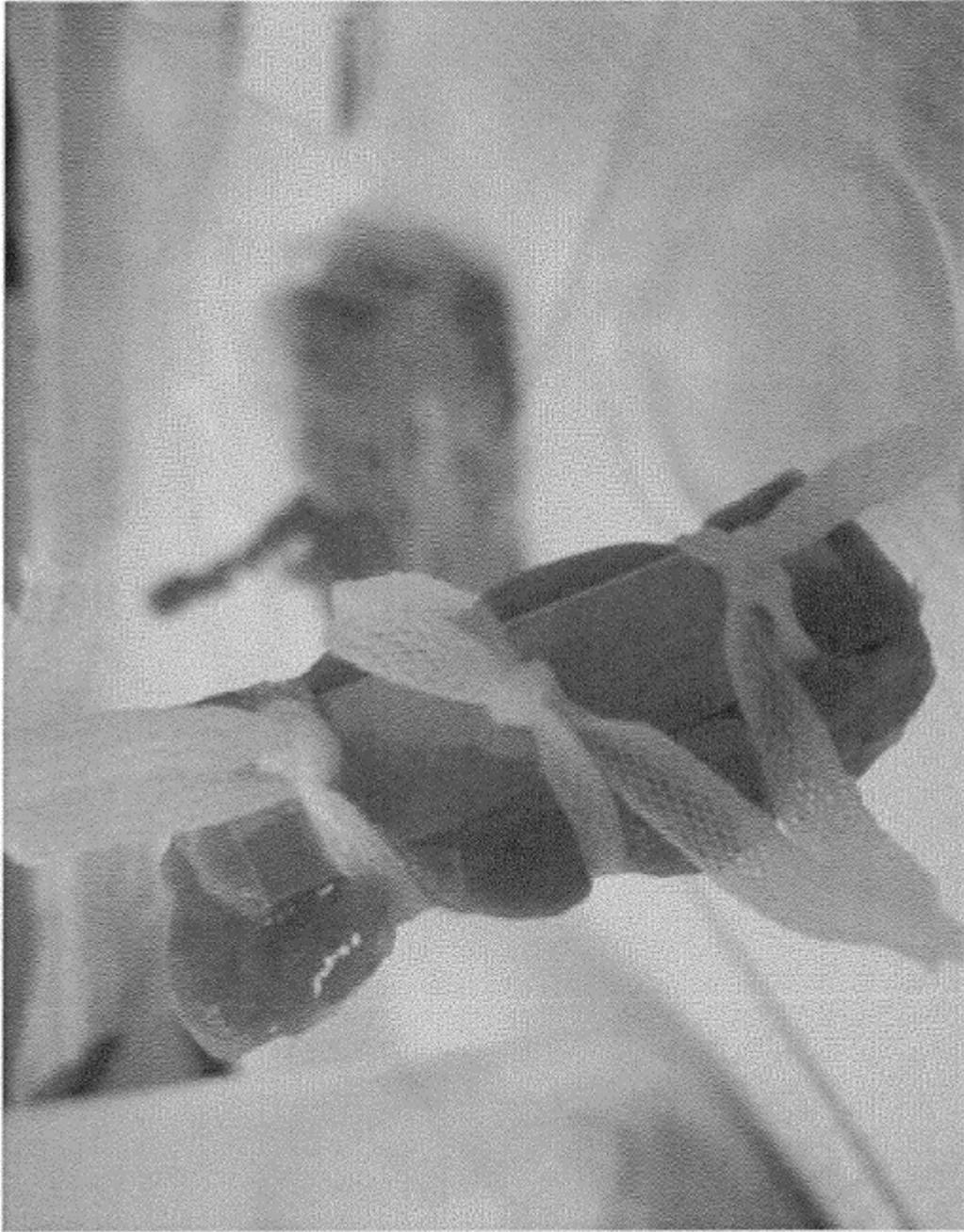


Figura 27



Figura 28

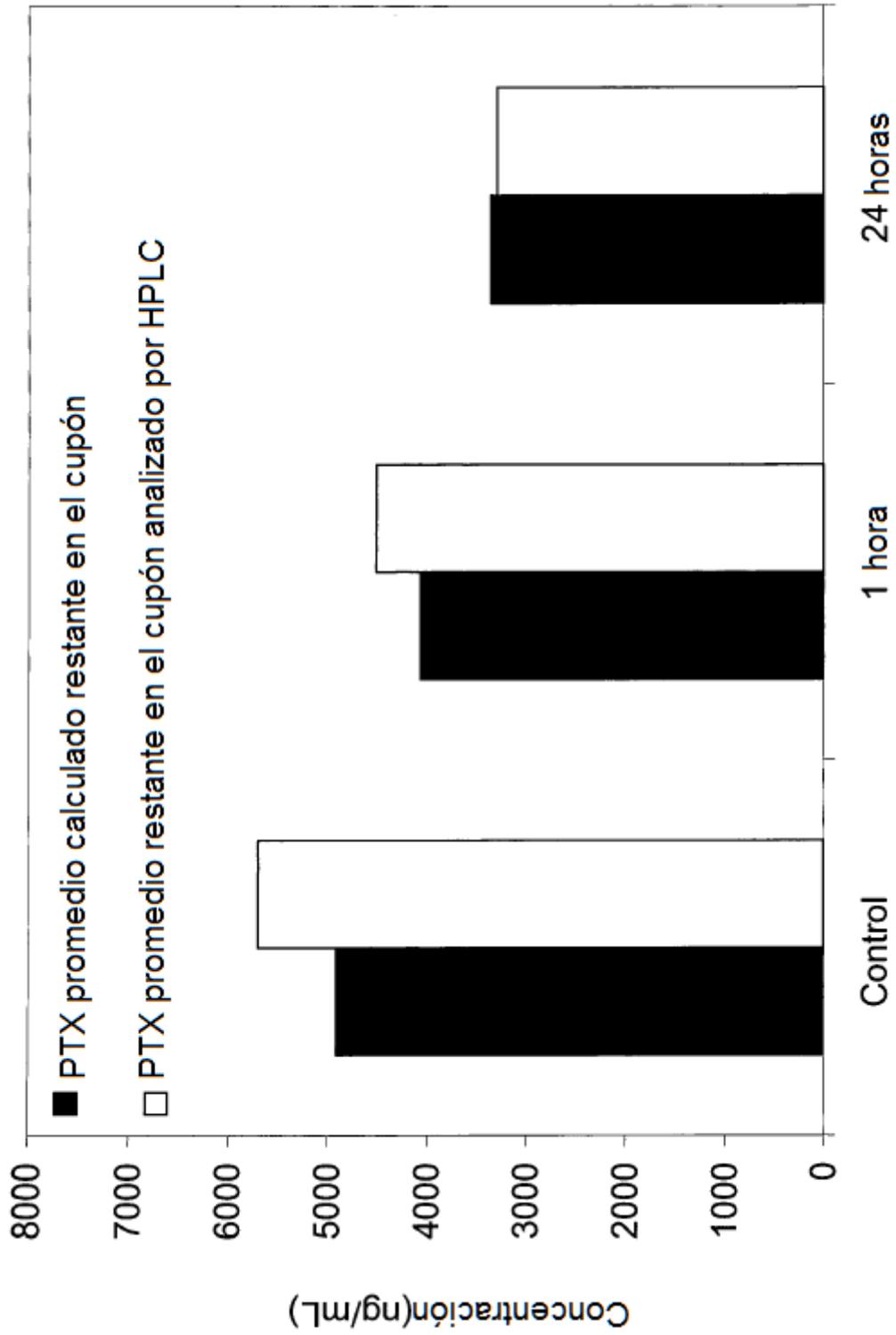


Figura 29

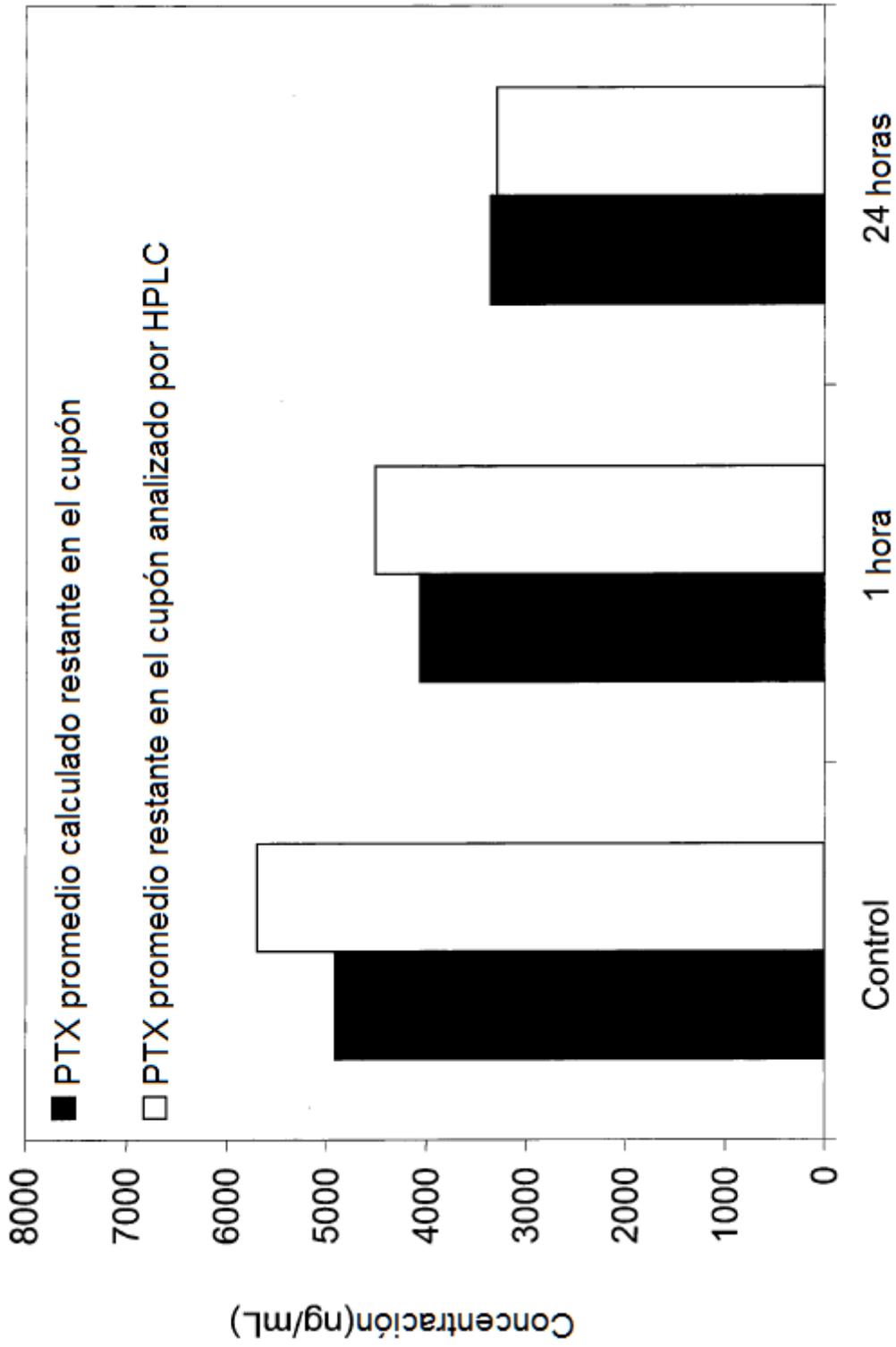


Figura 30

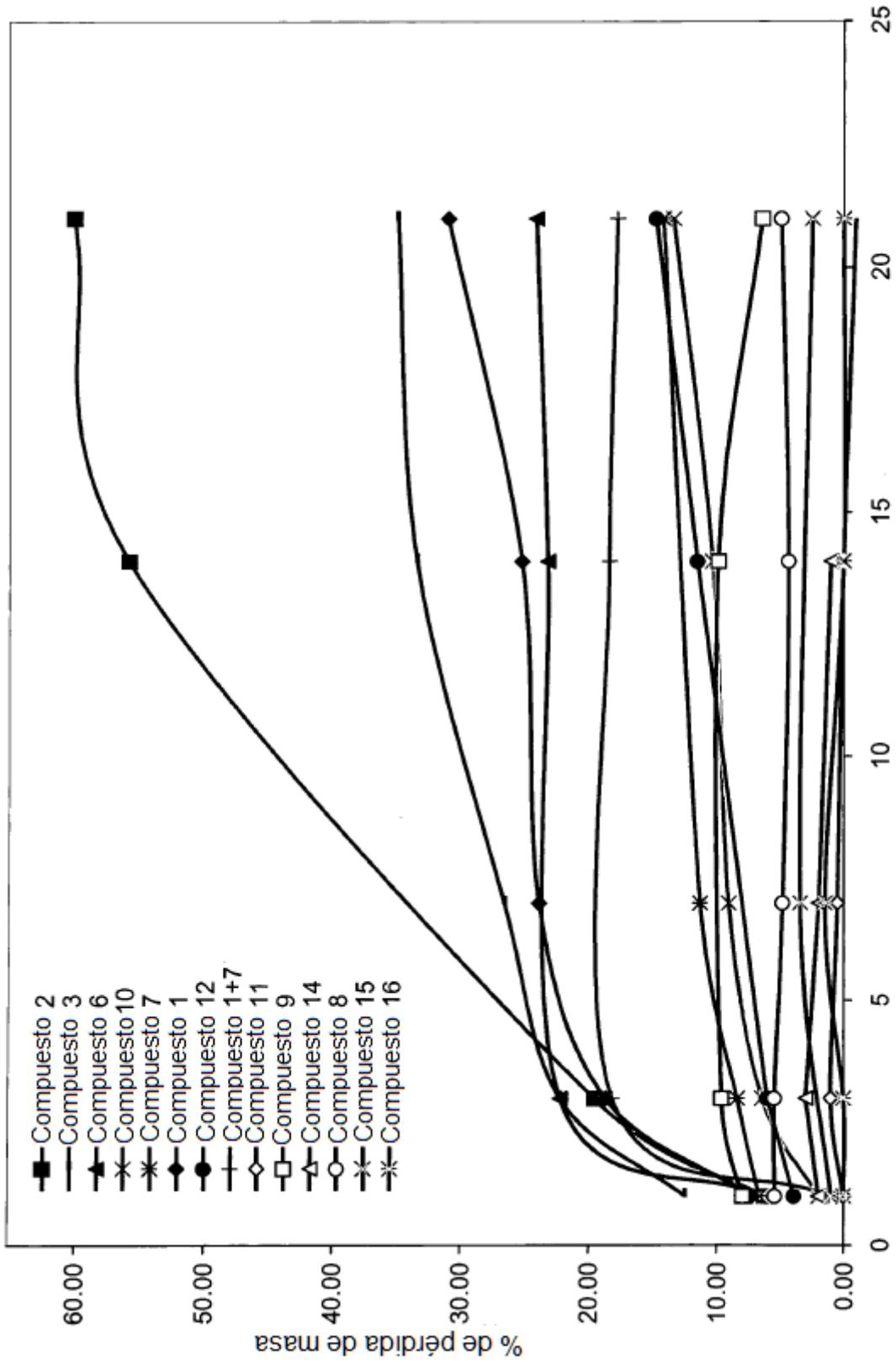


Figura 31

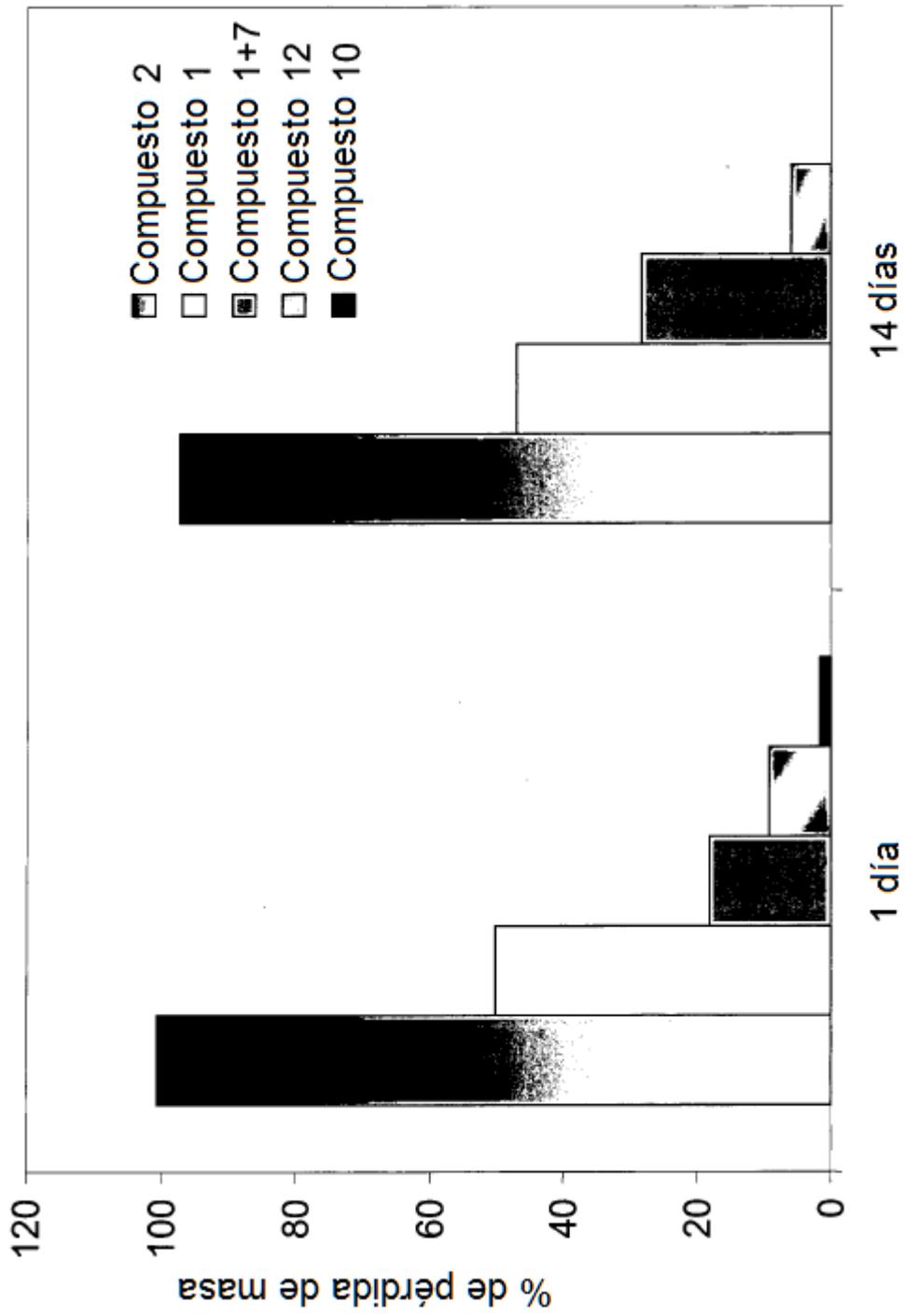


Figura 32

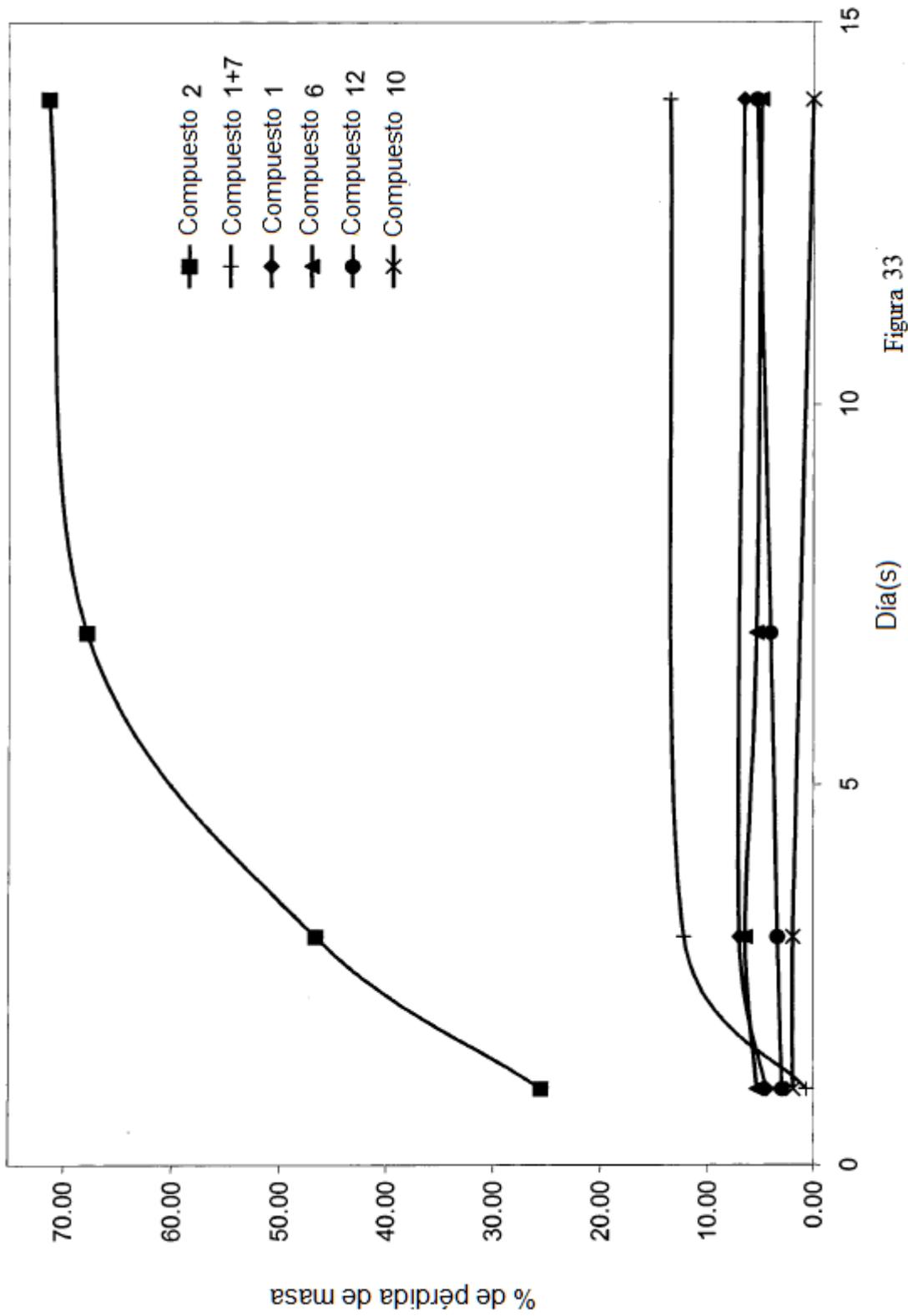


Figura 33

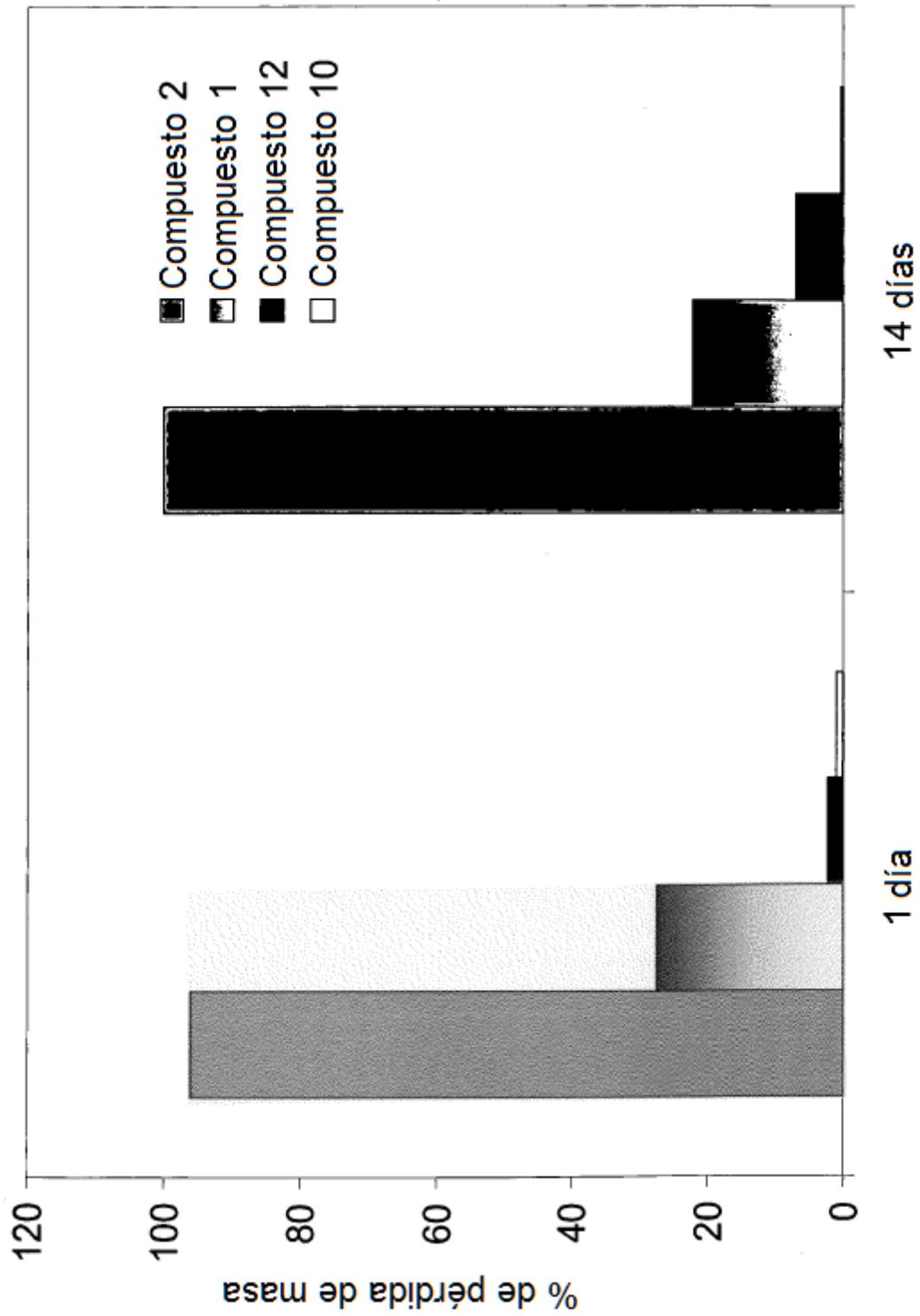


Figura 34

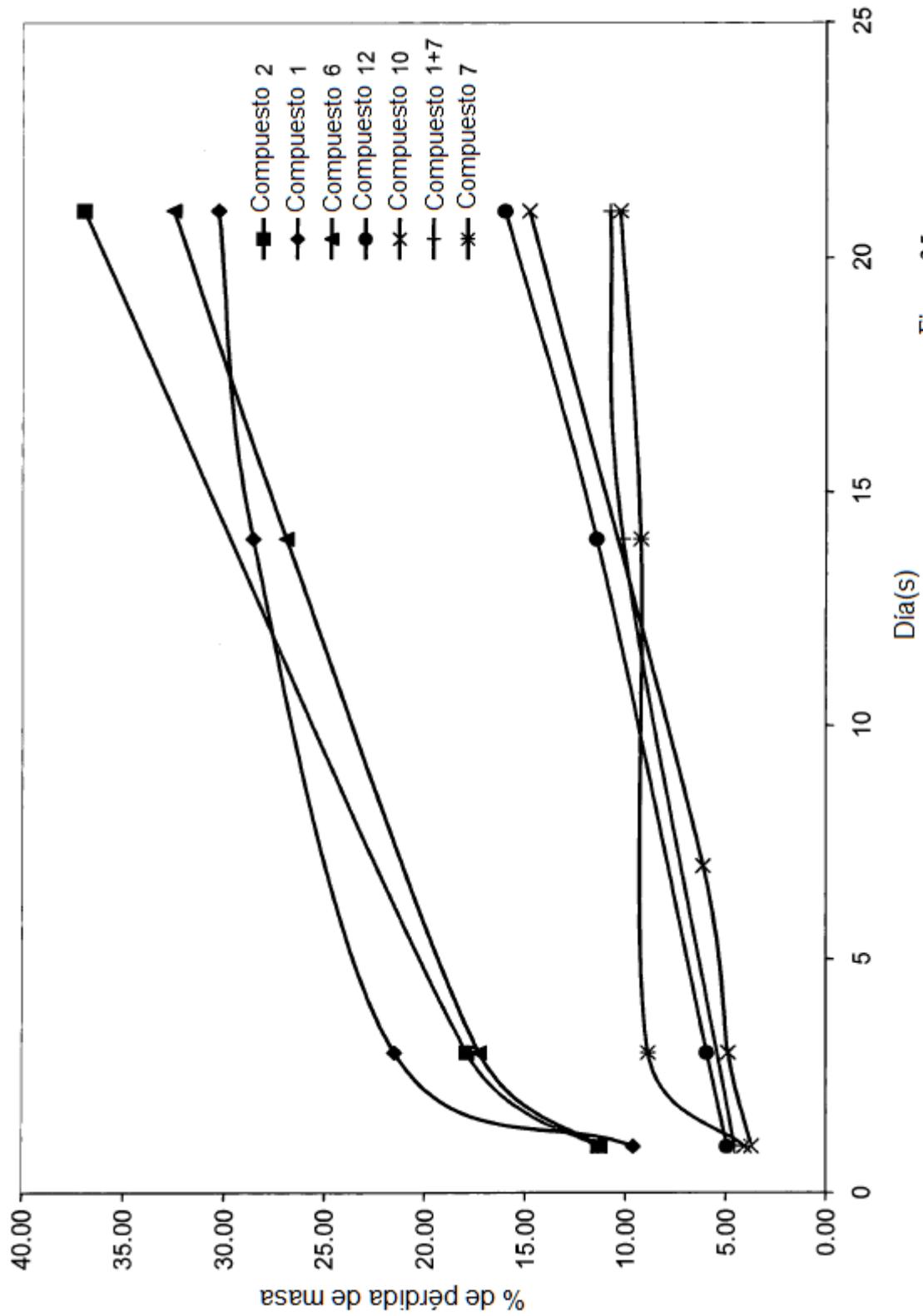


Figura 35

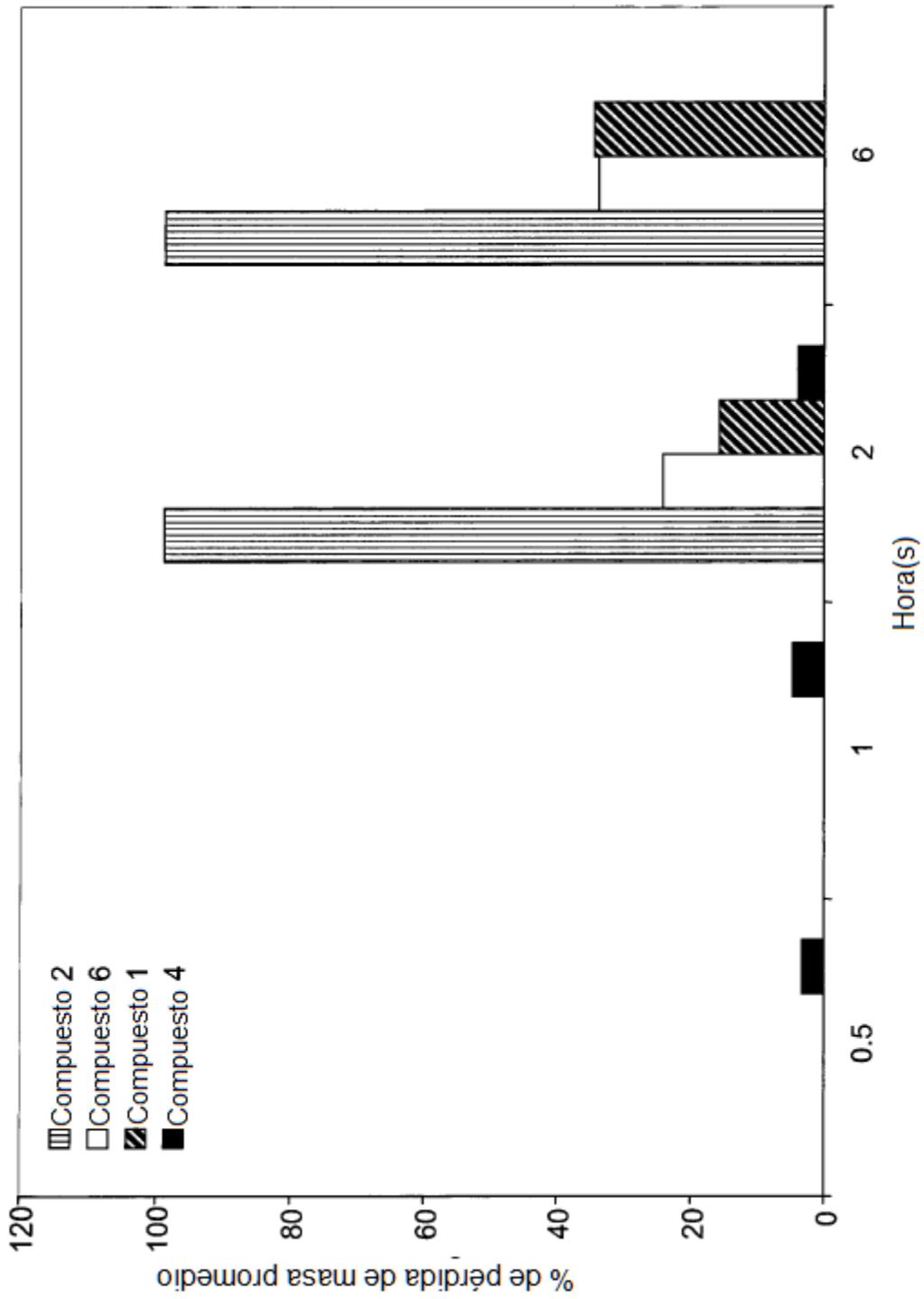


Figura 36

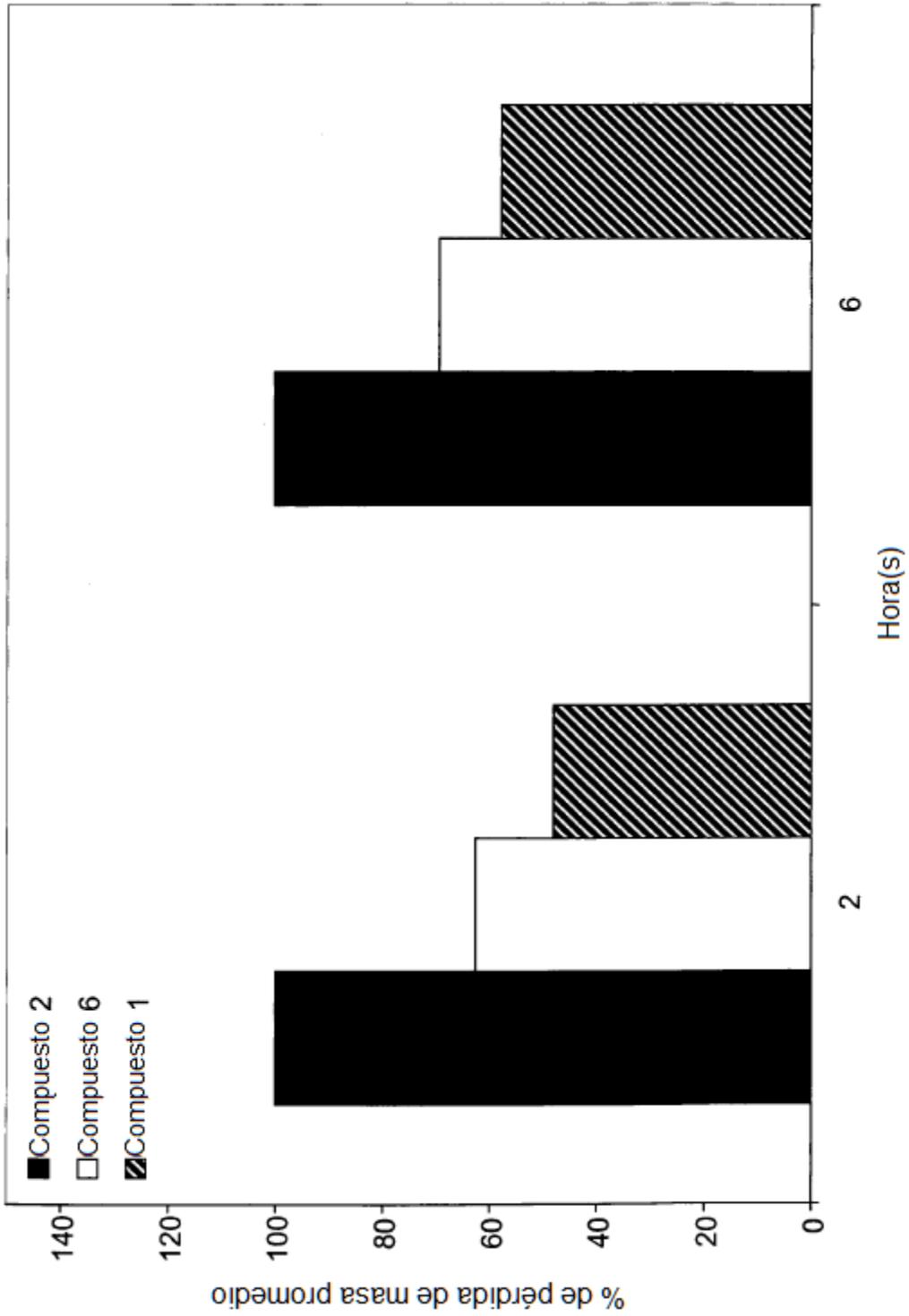


Figura 37

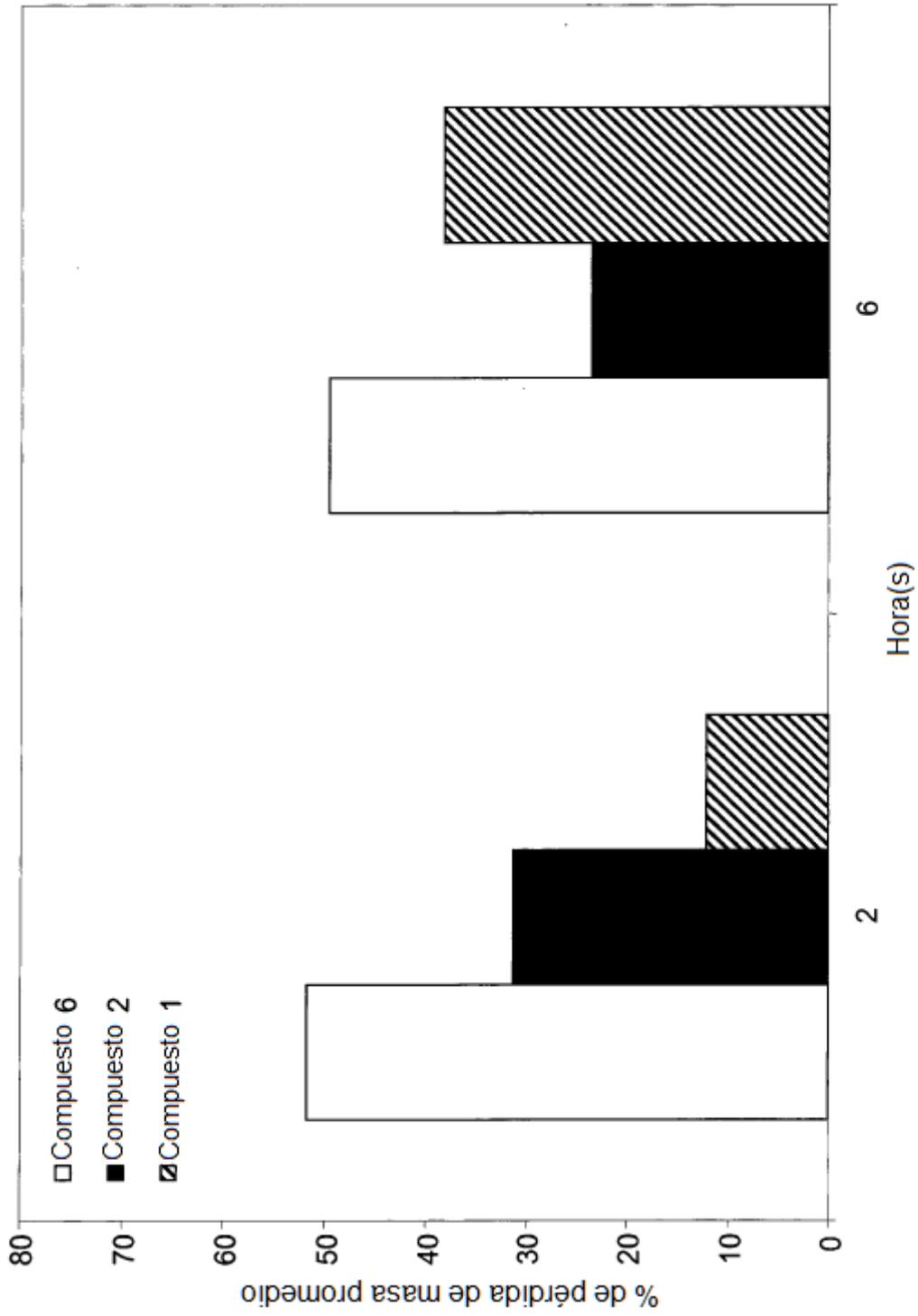


Figura 38



Figura 39

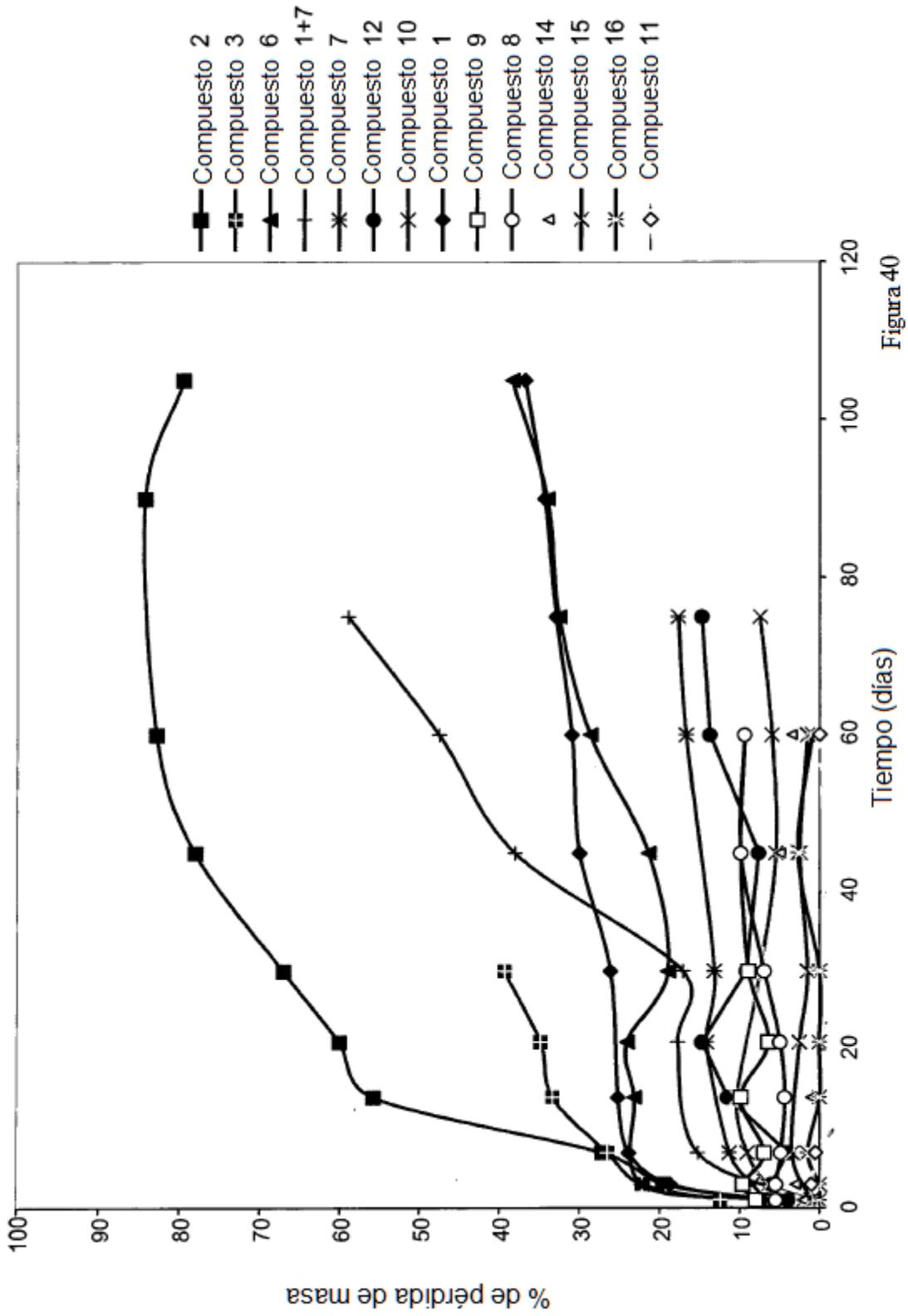


Figura 40

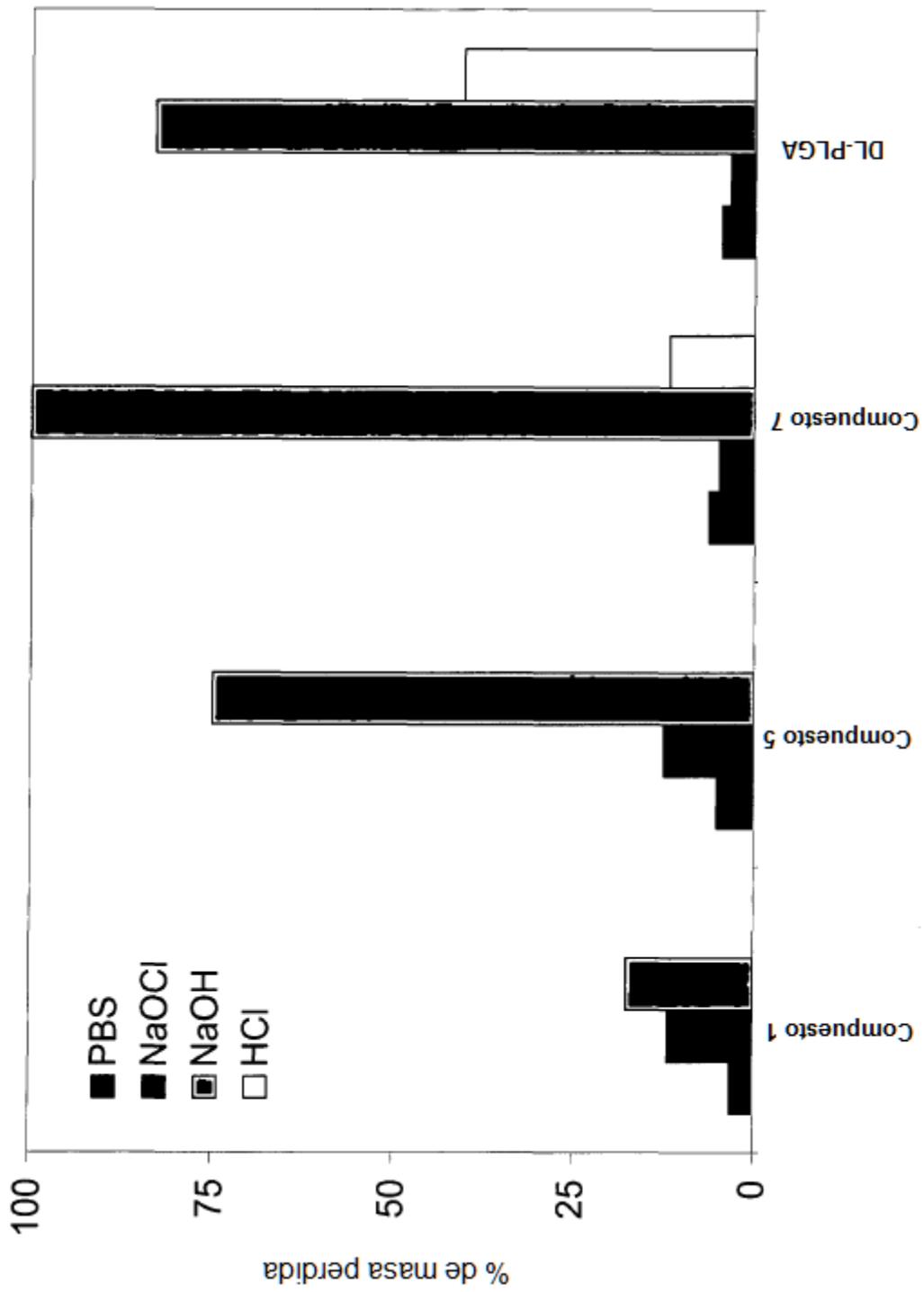
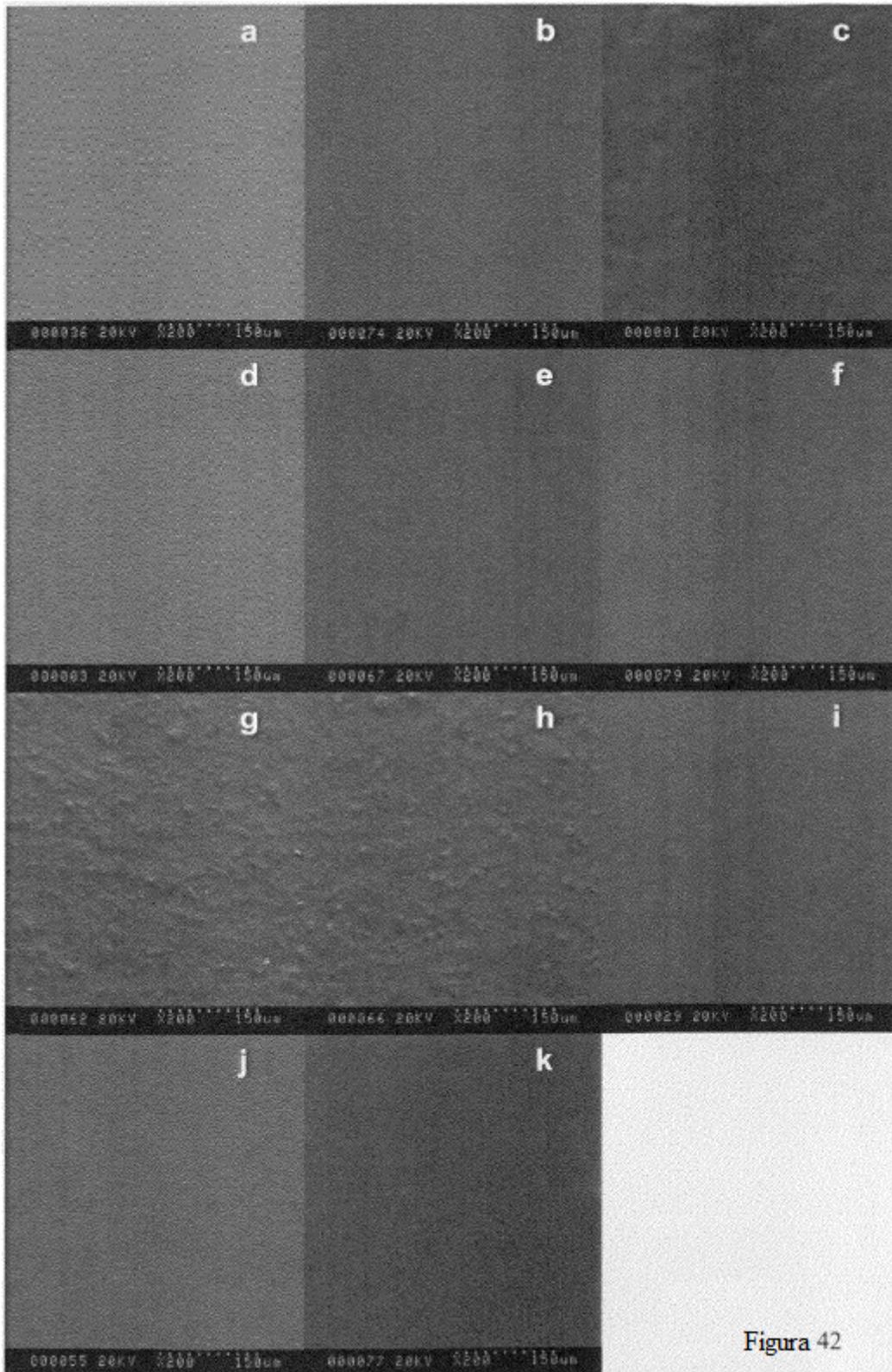


Figura 41



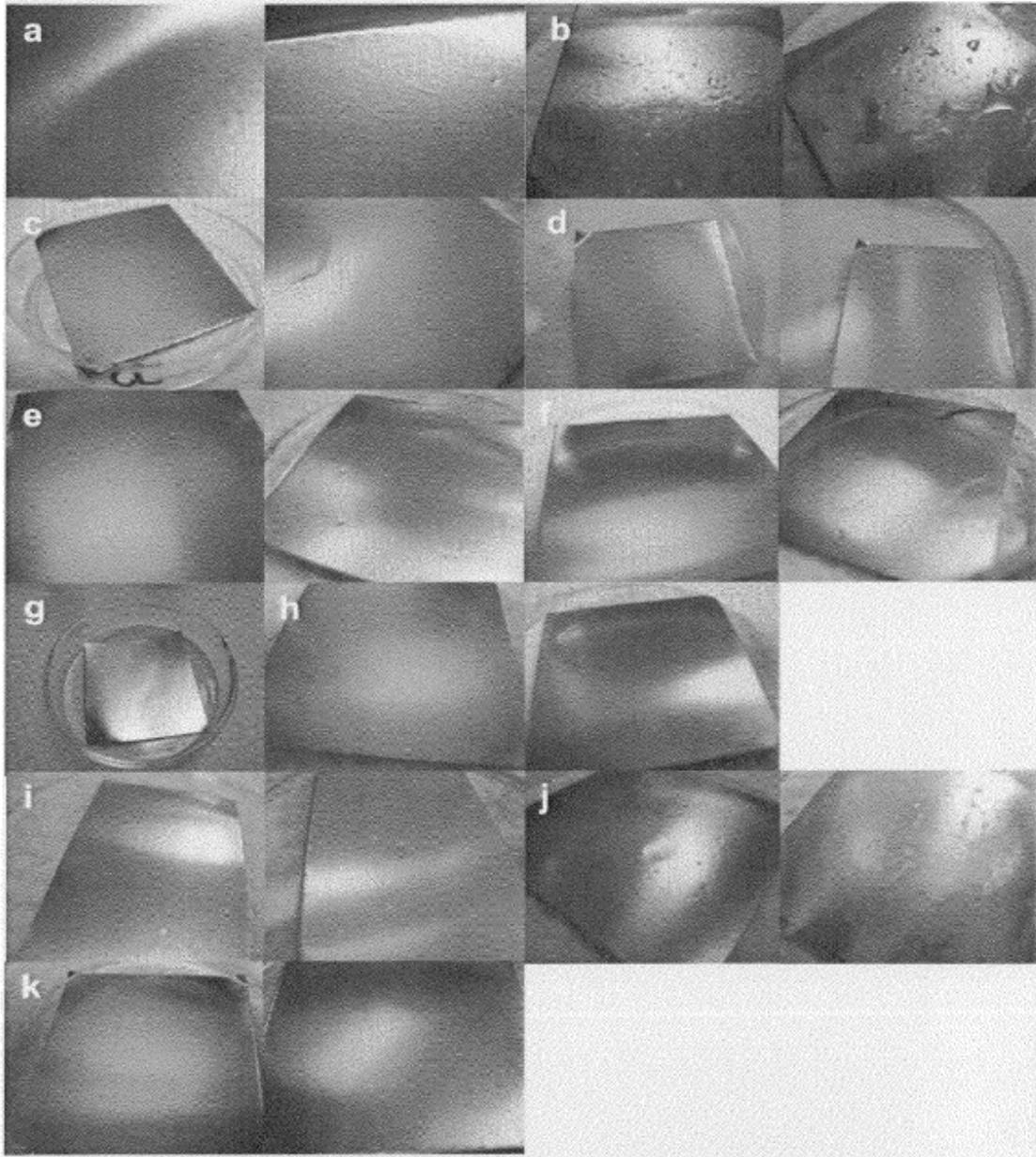


Figura 43

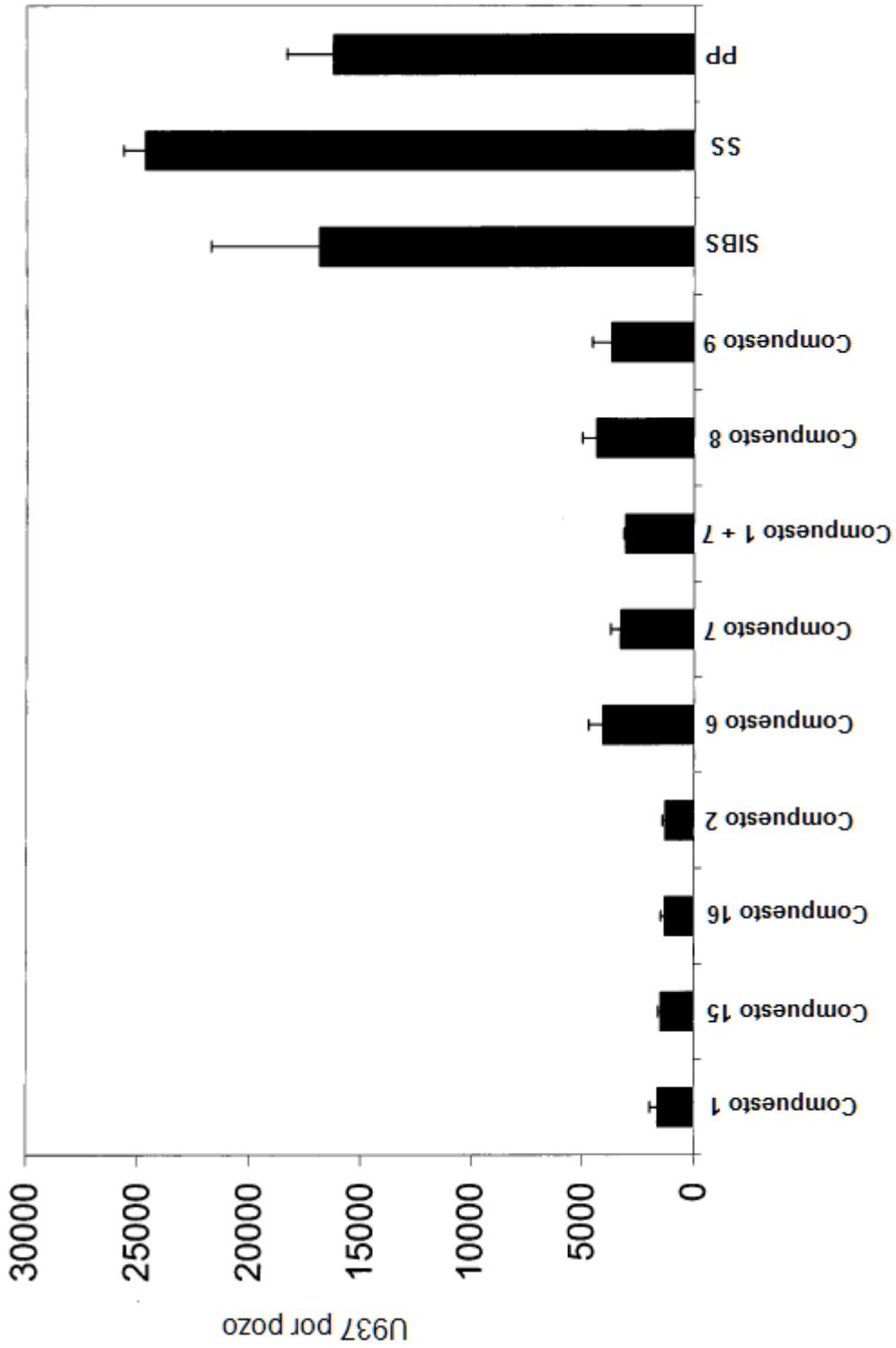


Figura 44

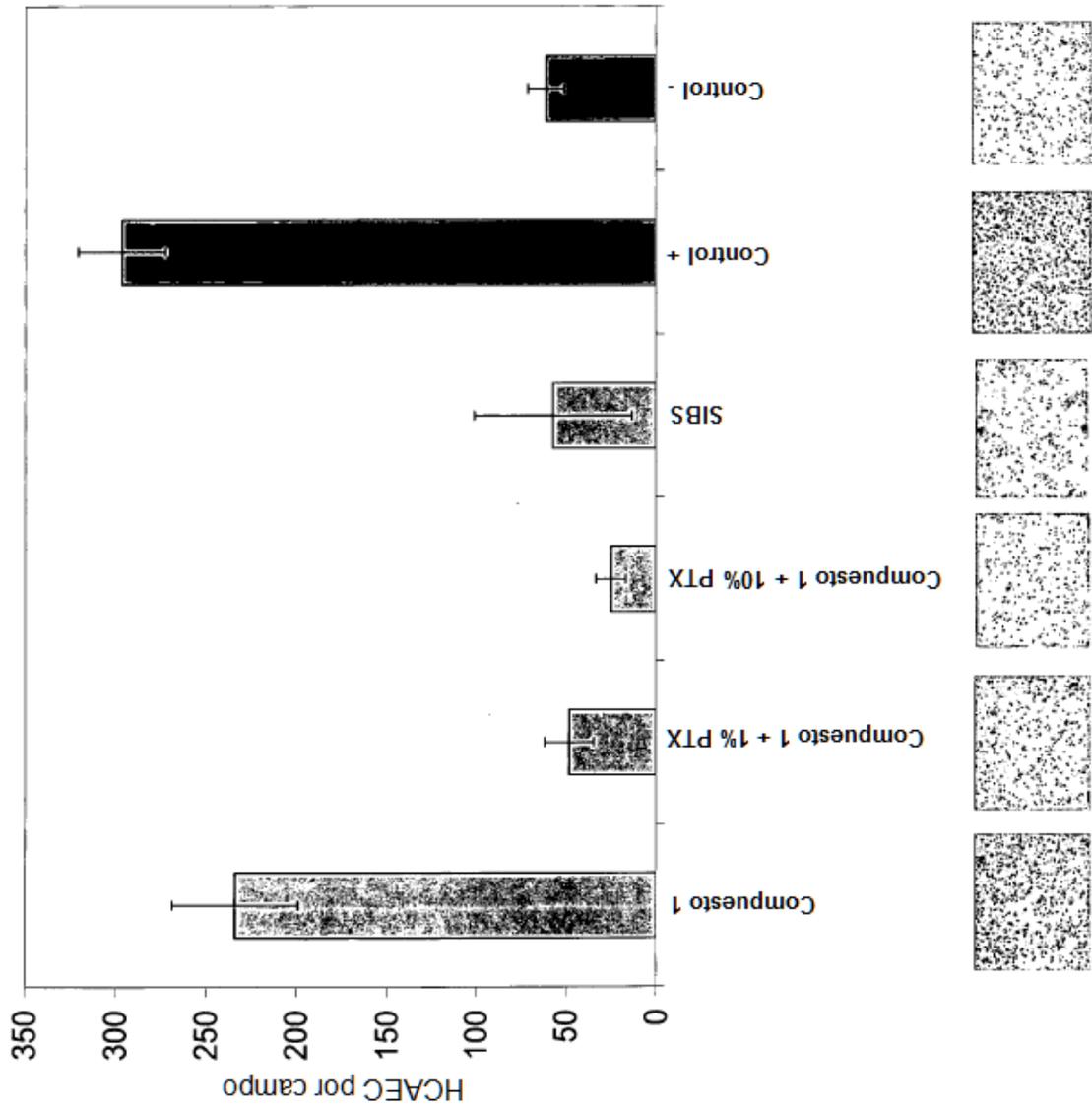


Figura 45

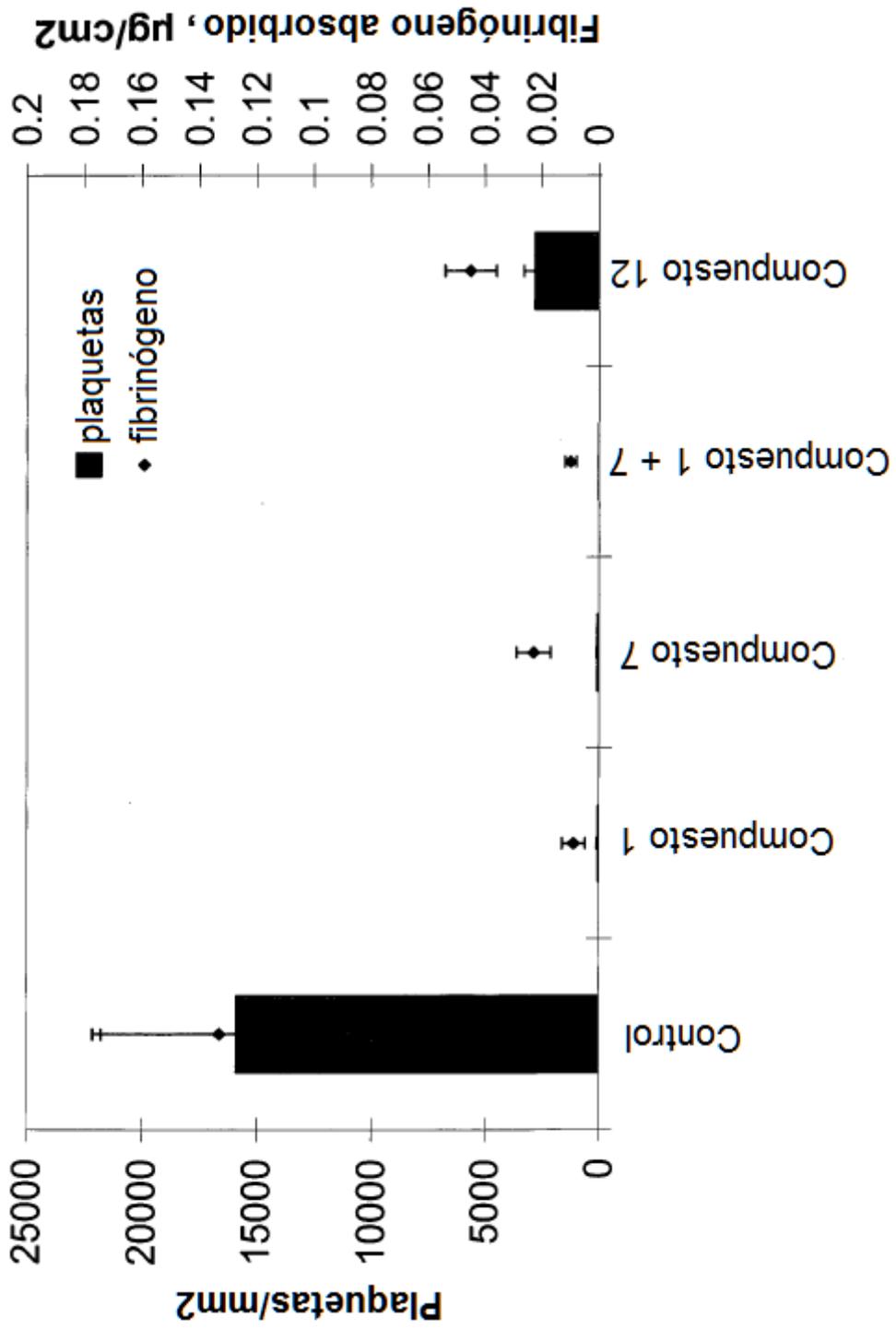


Figura 46

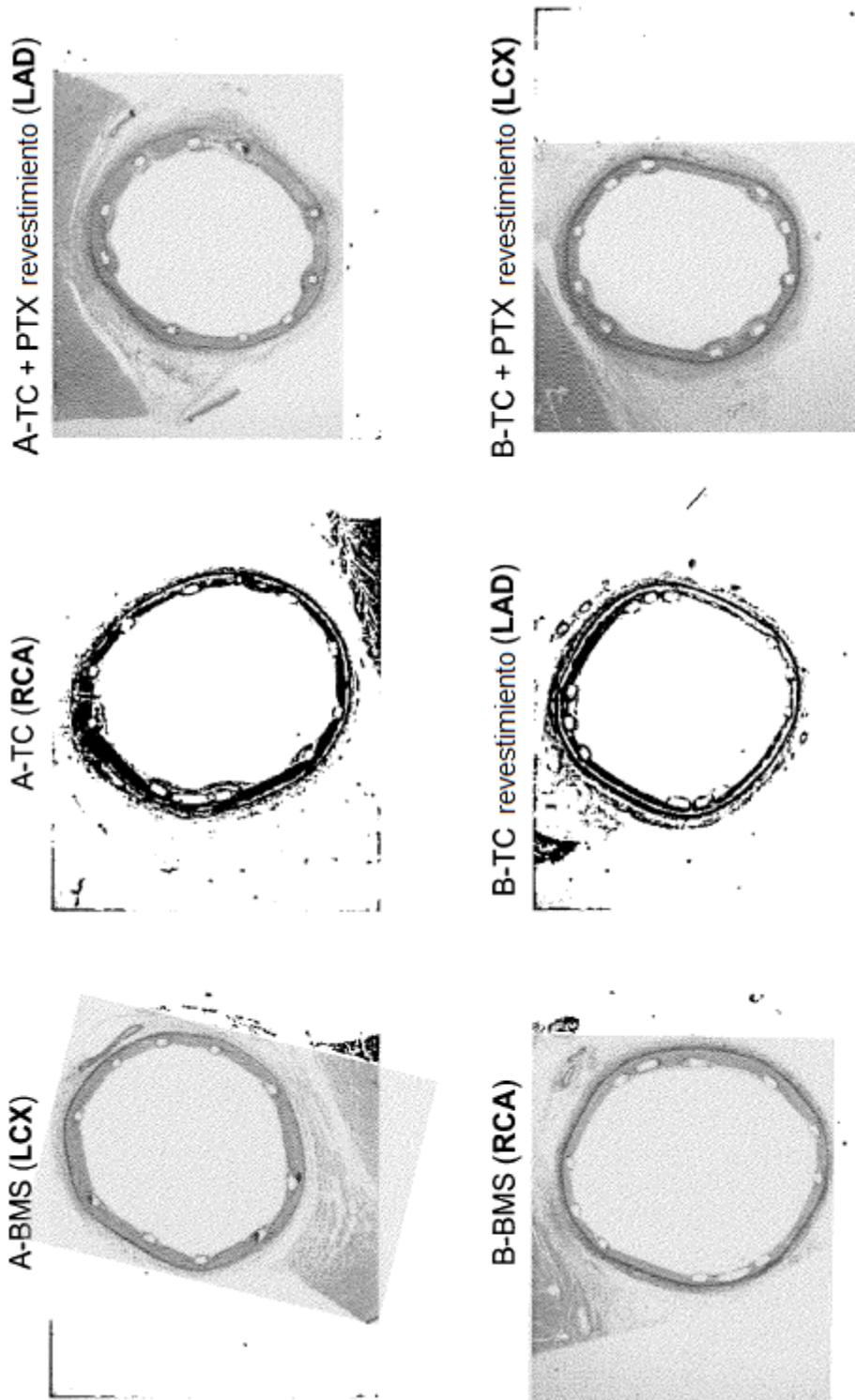


Figura 47

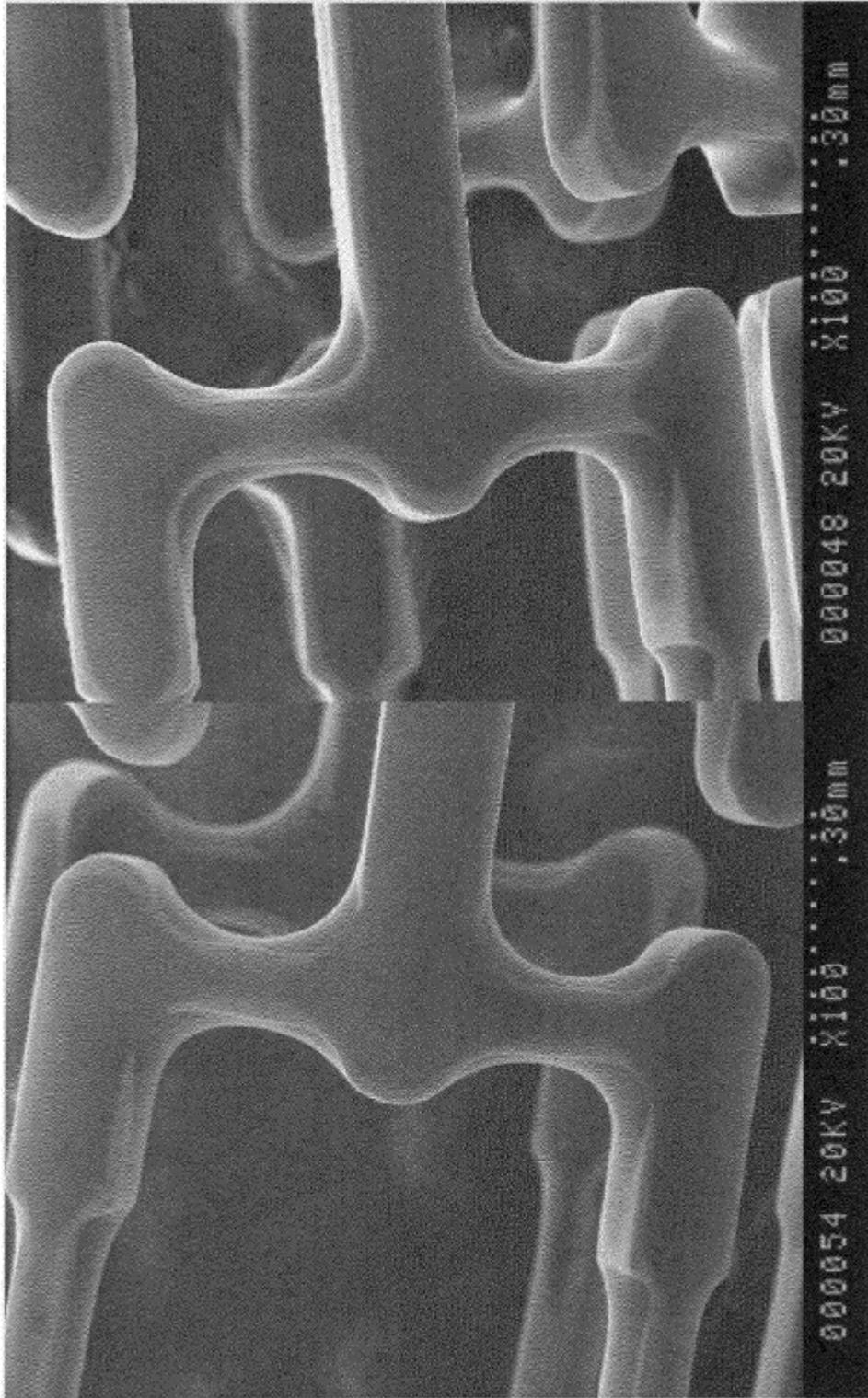


Figure 48

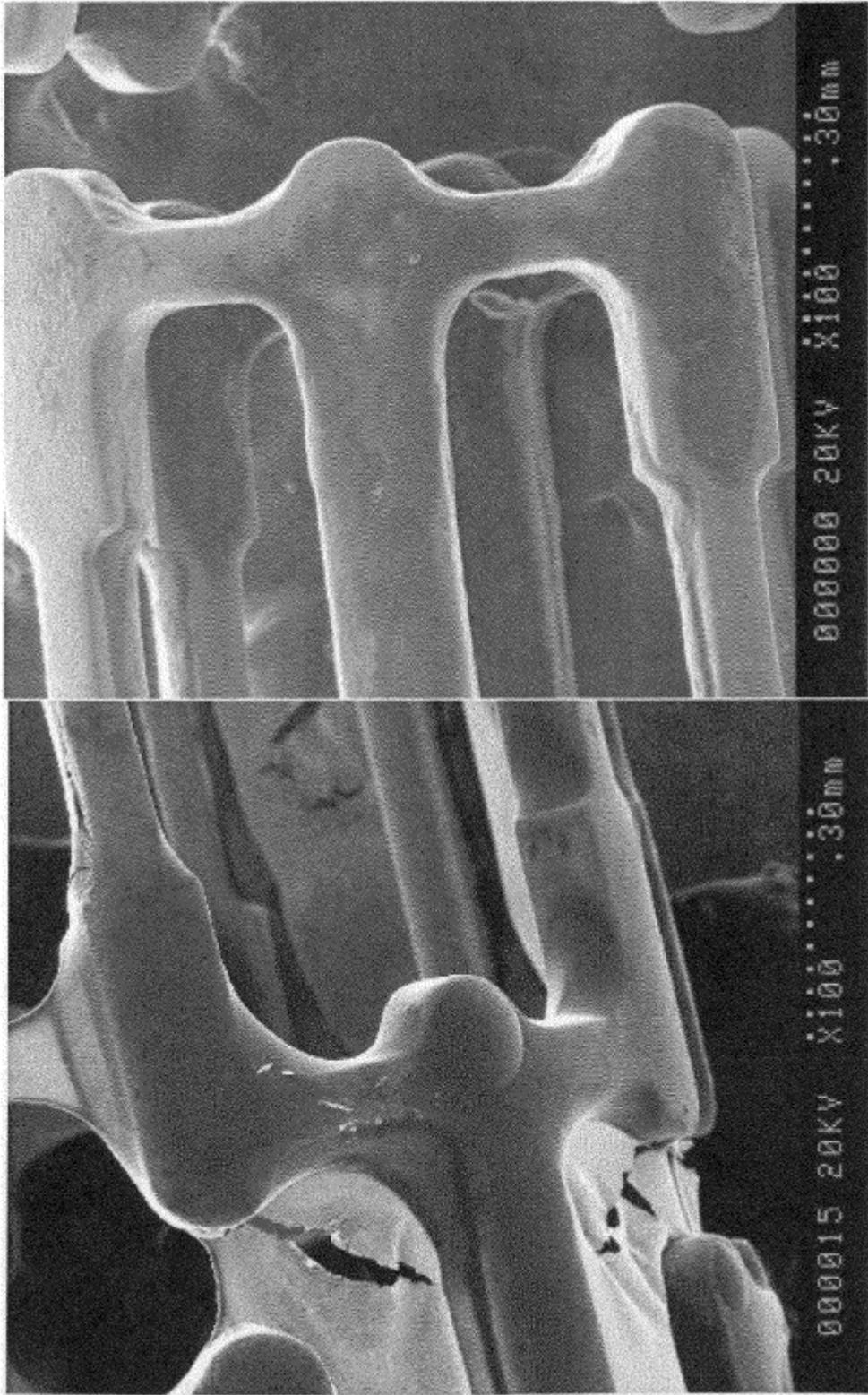


Figura 49



Figura 50