

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 293**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2009 PCT/US2009/044961**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO09148857**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2009 E 09759018 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2285429**

54 Título: **Reducción del tiempo de bioabsorción de dispositivos médicos implantables recubiertos con polímeros usando mezclas de polímeros**

30 Prioridad:

**02.06.2008 US 131623**

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

**19.09.2018**

73 Titular/es:

**MEDTRONIC VASCULAR INC. (100.0%)  
IP Legal Department 3576 Unocal Place  
Santa Rosa, CA 95403, US**

72 Inventor/es:

**CHENG, PEIWEN y  
JIANG, KEVIN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 682 293 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

Reducción del tiempo de bioabsorción de dispositivos médicos implantables recubiertos con polímeros usando mezclas de polímeros

**Campo de la invención**

Se describen en el presente documento mezclas de polímeros útiles para reducir el tiempo de bioabsorción mezclando polímeros de diferente peso. Esta mezcla reducirá el tiempo de bioabsorción de un polímero convencional y/o permitirá adaptar los tiempos de bioabsorción.

**Antecedentes de la invención**

Los stents liberadores de fármacos (SLF) han estado en el mercado durante varios años con excelente éxito clínico. Los stents liberadores de fármacos han revolucionado la medicina vascular y cardiológica, ayudando en complicaciones tales como ruptura de placa vulnerable, estenosis, reestenosis, infarto de miocardio isquémico y aterosclerosis. Sin embargo, como con cualquier tecnología en evolución, ha habido inconvenientes.

Un inconveniente principal del SLF es la trombosis tardía. Se piensa que la trombosis tardía se produce debido a la migración incompleta de las células endoteliales a la superficie del SLF. La trombosis puede deberse a los polímeros usados para recubrir el SLF o a los fármacos eluidos por el SLF.

Comúnmente, los pacientes que padecen trombosis tardía inducida por SLF se ven obligados a tomar fármacos anticoagulantes (anticoagulación) o antiagregantes plaquetarios, tales como clopidogrel o ácido acetilsalicílico durante períodos más prolongados de lo normal. La administración sistémica más prolongada de fármacos de estos tipos puede ser perjudicial para el paciente.

Un método para remediar este problema es introducir un fármaco a favor de la curación en el SLF. Sin embargo, es difícil encontrar un fármaco pro-curación que prohíba la proliferación de células musculares lisas mientras promueve el crecimiento de células endoteliales. Otro método implica el uso de un SLF recubierto no polimérico. Sin embargo, este enfoque es difícil porque añade complejidad al diseño estructural del SLF. Además, la liberación controlada de un fármaco no es realizable ya que no hay presencia de un recubrimiento de polímero para permitir la liberación controlada. El documento US 2005/0112170 describe recubrimientos para dispositivos implantables que comprenden polímeros de ácido láctico y métodos de fabricación de los mismos. El documento US 2006/0074191 describe mezclas de poli(éster amida). Sharkawi *et al.*, (Journal of Bioactive and Compatible Polymers, Vol. 20, n.º 2, 2005, páginas 153-168), de acuerdo con su título, se refiere a la evaluación de la liberación de fármacos in vitro a partir de recubrimientos biocompatibles reabsorbibles para stents vasculares.

El documento US 2007/0288088, de acuerdo con su título, se refiere a stents liberadores de fármacos con una capa de liberación biodegradable unida con un recubrimiento de imprimación electroinjetado.

Es necesario desarrollar métodos para solucionar los problemas asociados con la trombosis tardía inducida por SLF. En el presente documento se describe un sistema y un método para el tratamiento con SLF con un potencial de instancia reducida de trombosis tardía.

**Compendio de la invención**

En el presente documento se describe un sistema polimérico para reducir el riesgo de trombosis tardía asociada con dispositivos médicos implantables. El sistema polimérico se puede usar para recubrir dispositivos médicos implantables. El sistema polimérico se puede ajustar para degradarse en una cantidad de tiempo predecible. El sistema polimérico puede impregnarse adicionalmente con uno o más agentes bioactivos. Estos agentes bioactivos pueden difundirse fuera del polímero en el tejido circundante o pueden liberarse a medida que el polímero se degrada.

En el presente documento se describe un dispositivo médico que comprende: (a) un stent que comprende un metal no erosionable; (b) un sistema polimérico bioabsorbible recubierto en al menos una porción de dicho metal; dicho sistema polimérico que comprende una mezcla de al menos dos polímeros que tienen diferentes pesos moleculares promedios en peso; en el que la relación de peso molecular promedio en peso es 1:2 a 1:10 y proporciona un tiempo de bioabsorción preseleccionado y (c) al menos un agente bioactivo dispersado en al menos una porción de dicho recubrimiento polimérico.

En una realización, el stent se selecciona del grupo que consiste en stents tejidos, stents de anillo individuales, stents de anillo secuenciales, stents de celda cerrada, stents de celda abierta, stents de tubo con corte por láser, stents de trinquete y stents modulares. En otra realización, el metal se selecciona del grupo que consiste en acero inoxidable, tantalio, titanio, aleaciones de níquel y titanio, aleaciones con memoria de forma, aleaciones superelásticas, aleaciones de Ti-Nb-Zr de bajo módulo, acero de aleación de cobalto y níquel (MP-35N) y combinaciones de los mismos.

En una realización, los polímeros se seleccionan del grupo que consiste en polilactida, poliglicólido, polisacáridos, proteínas, poliésteres, polihidroxialcanoatos, ésteres de polialquileño, poliamidas, policaprolactona, ésteres de polivinilo, ésteres de poliamida, alcohol polivinílico, derivados modificados de polímeros de caprolactona, carbonato de politrimetileno, poliácridatos, polietilenglicol, hidrogeles, hidrogeles fotocurables, dioles terminales y combinaciones de los mismos.

En una realización, el tiempo de degradación es inferior a 9 meses. En otra realización, el tiempo de degradación es inferior a 6 meses.

En una realización, el agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste en antiproliferativos, estrógenos, inhibidores de chaperona, inhibidores de proteasa, inhibidores de proteína tirosina quinasa, leptomicina B, ligandos de receptor gamma activados por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), hipotemicina, óxido nítrico, bisfosfonatos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, anticuerpos, inhibidores del proteosoma, antibióticos, antiinflamatorios, nucleótidos antisentido, ácidos nucleicos transformantes, sirolimus (rapamicina), tacrolimus (FK506), everolimus (certican), temsirolimus (CCI-779) y zotarolimus (ABT-578).

En el presente documento también se describe un método para proporcionar un recubrimiento con un tiempo de degradación preseleccionado para un stent no erosionable, que comprende las etapas de: (a) seleccionar un primer polímero bioabsorbible con un primer peso molecular promedio en peso; (b) seleccionar al menos un polímero bioabsorbible adicional con un segundo peso molecular promedio en peso; (c) mezclar dicho primer polímero y dicho al menos un polímero adicional formando así una mezcla de polímeros; (d) asociar opcionalmente un agente bioactivo con dicha mezcla polimérica; y (e) recubrir dicha mezcla polimérica sobre un stent metálico no erosionable, proporcionando así un recubrimiento bioactivo sobre dicho stent con un tiempo de degradación preseleccionado.

En una realización, el primer polímero y dicho al menos un polímero adicional se seleccionan del grupo que consiste en polilactida, poliglicolida, polisacáridos, proteínas, poliésteres, polihidroxicanoatos, ésteres de polialquileño, poliamidas, policaprolactona, ésteres de polivinilo, ésteres de poliamida, poli(alcoholes vinílicos), derivados modificados de polímeros de caprolactona, carbonato de politrimetileno, poliacrilatos, polietilenglicol, hidrogeles, hidrogeles fotocurables, dioles terminales y combinaciones de los mismos. En una realización, el stent no erosionable comprende metales seleccionados del grupo que consiste en acero inoxidable, tántalo, titanio, aleaciones de níquel-titanio, aleaciones con memoria de forma, aleaciones superelásticas, aleaciones de Ti-Nb-Zr de bajo módulo, acero de aleación de cobalto-níquel (MP-35N) y combinaciones de los mismos.

En una realización, el agente bioactivo se dispersa dentro de dicha mezcla de polímeros. En una realización, el agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste en antiproliferativos, estrógenos, inhibidores de chaperona, inhibidores de proteasa, inhibidores de proteína tirosina quinasa, leptomicina B, ligandos de receptor gamma activados por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), hipotemicina, óxido nítrico, bisfosfonatos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, anticuerpos, inhibidores del proteosoma, antibióticos, antiinflamatorios, nucleótidos antisentido, ácidos nucleicos transformantes, sirolimus (rapamicina), tacrolimus (FK506), everolimus (certican), temsirolimus (CCI-779) y zotarolimus (ABT-578).

En una realización, el tiempo de degradación es inferior a 9 meses. En otra realización el tiempo de degradación es inferior a 6 meses.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el tiempo de degradación del polímero en el transcurso de 115 días. Se representan dos polímeros separados junto con una mezcla de los dos polímeros.

La Figura 2 representa el tiempo de degradación del polímero de varios polímeros y mezclas de polímeros en el transcurso de 115 días.

La Figura 3 representa el tiempo de degradación del polímero en función del porcentaje de masa restante del recubrimiento polimérico original.

#### Definiciones

Agente bioactivo: tal como se usa en el presente documento, "agente bioactivo" incluirá cualquier fármaco, compuesto farmacéutico o molécula que tenga un efecto terapéutico en un animal. El uso de fármaco en el presente documento pertenece al alcance del agente bioactivo. Ejemplos no limitantes incluyen antiproliferativos que incluyen, pero no están limitados a, antibióticos macrólidos que incluyen compuestos de unión a FKBP 12, estrógenos, inhibidores de chaperona, inhibidores de proteasa, inhibidores de proteína tirosina quinasa, leptomicina B, ligandos de receptor gamma activados por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), hipotemicina, óxido nítrico, bisfosfonatos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, anticuerpos, inhibidores del proteosoma, antibióticos, antiinflamatorios, nucleótidos antisentido, ácidos nucleicos transformantes. Los agentes bioactivos también pueden incluir compuestos citostáticos, agentes quimioterapéuticos, analgésicos, estatinas, ácidos nucleicos, polipéptidos, factores de crecimiento y vectores de suministro que incluyen, pero sin limitación, microorganismos recombinantes y liposomas.

Ejemplos de compuestos de unión a FKBP12 incluyen sirolimus (rapamicina), tacrolimus (FK506), everolimus (certican o RAD-001), temsirolimus (CCI-779 o rapamicina amorfa 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico) y zotarolimus (ABT-578). Además, y otros hidroxiésteres de rapamicina pueden usarse en combinación con los terpolímeros de la presente invención.

Biocompatible: tal como se usa en el presente documento, "biocompatible" significará cualquier material que no cause daño o muerte al animal o induzca una reacción adversa en un animal cuando se pone en contacto cercano con los tejidos del animal. Las reacciones adversas incluyen inflamación, infección, formación de tejido fibrótico, muerte celular o trombosis.

Biodegradable: tal como se usa en el presente documento, "biodegradable" se refiere a una composición polimérica que es biocompatible y que está sujeta a descomponerse in vivo mediante la acción de rutas bioquímicas normales. De vez en cuando, "biorreadSORBIBLE" y "biodegradable" se puede usar indistintamente, sin embargo, no son coextensivos. Los polímeros biodegradables pueden reabsorberse o no en los tejidos circundantes, sin embargo, todo polímero

biorreabsorbible se considera biodegradable. Los polímeros biodegradables pueden dividirse en subproductos biocompatibles a través de hidrólisis química o enzimática.

No biodegradable: tal como se usa en el presente documento, "no biodegradable" se refiere a una composición polimérica que es biocompatible y que no está sujeta a descomponerse in vivo mediante la acción de rutas bioquímicas normales.

No sustancialmente tóxico: tal como se usa en el presente documento, "no sustancialmente tóxico" significará toxicidad sistémica o localizada en la que el beneficio para el receptor se ve compensado por los efectos fisiológicamente nocivos del tratamiento según lo determinado por médicos y farmacólogos que tienen experiencia ordinaria en la técnica de la toxicidad.

Farmacéuticamente aceptable: tal como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a todos los derivados y sales que no son sustancialmente tóxicos a niveles efectivos in vivo.

### Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describe un sistema polimérico y un método para reducir el riesgo de trombosis tardía asociada con el tratamiento con stent liberador de fármaco (SLF). Un stent recubierto de polímero biodegradable puede ser una solución a este problema. Idealmente, se puede implantar un stent en un sitio adecuado en la vasculatura en el que un recubrimiento de polímero bioabsorbible puede ayudar a la administración local de uno o más agentes bioactivos. Después de que el recubrimiento polimérico haya cumplido su requisito de suministro local de un agente bioactivo, sería ventajoso que el recubrimiento se absorba en el tejido circundante o que se expulse del paciente dejando atrás la estructura del stent de metal desnudo.

En una realización, los stents pueden usarse como una plataforma de administración de agente bioactivo. Los stents pueden ser stents vasculares, stents uretrales, stents biliares o stents destinados para su uso en otros conductos y lúmenes de órganos. Los stents vasculares, por ejemplo, pueden usarse en aplicaciones de arterias periféricas, cerebrovasculares o coronarias. Los stents pueden ser stents expansibles rígidos o stents autoexpansibles flexibles. Cualquier metal biocompatible se puede usar para fabricar stents. En una realización, los stents vasculares se implantan en las arterias coronarias inmediatamente después de la angioplastia. En otra realización, los stents vasculares se implantan en la aorta abdominal para tratar un aneurisma abdominal.

En una realización, el stent es un stent vascular con una forma cilíndrica (tubular). La forma se puede definir por un eje longitudinal con un extremo proximal y un extremo distal. Además, el stent tiene una superficie interna que puede entrar en contacto con los fluidos que fluyen a través del vaso de implantación y una superficie externa que contacta la superficie del vaso en el que se implanta el stent.

En una realización, los stents pueden recubrirse con un polímero biodegradable. Un posible recubrimiento de polímero puede ser una mezcla de polímero. En el presente documento se describen mezclas de polímeros útiles para adaptar el tiempo de bioabsorción mezclando polímeros con diferentes pesos moleculares promedios en peso ( $M_p$ ) y/o peso molecular promedio en número ( $M_n$ ). En una realización, el tiempo de bioabsorción se incrementa, en otra realización, el tiempo de bioabsorción disminuye.

En una realización, los recubrimientos poliméricos se pueden aplicar a al menos una porción de un stent. Los polímeros bioabsorbibles adecuados incluyen, pero no están limitados a, polilactida, poliglicolida, polisacáridos, proteínas, poliésteres, polihidroxicanoatos, ésteres de polialquileño, poliamidas, policaprolactona, ésteres de polivinilo, ésteres de poliamida, alcoholes polivinílicos, derivados modificados de polímeros de caprolactona, carbonato de politrimetileno, poliácridatos, polietilenglicol, hidrogeles, hidrogeles fotocurables y dioles terminales. Los polímeros anteriores son generalmente bien recibidos por la vasculatura. Sin embargo, los polímeros tienden a ser hidrófobos y, por lo tanto, tienen tiempos de biodegradación más largos como resultado.

En una realización, se mezclan al menos dos polímeros para formar un sistema polimérico. El sistema de polímero puede consistir en polímeros con diferentes  $M_p$ . Generalmente, los polímeros mencionados anteriormente con  $M_p$  más grande tienen menos grupos terminales por unidad de polímero y tienden a tener grandes resistencias a la tracción. Los polímeros con menor  $M_p$  pueden tener más grupos terminales por unidad de polímero, más volúmenes libres dentro de las cadenas de polímero, y tienen más resistencia a la deformación. El tiempo de biodegradación para los polímeros equivalentes de bajo  $M_p$  es más rápido como resultado del número incrementado de grupos terminales por peso molecular y la facilidad de penetración del agua en las cadenas del polímero. Se entiende que diferentes cadenas principales de polímero tienen tiempos de degradación diferentes, pero cadenas principales de polímero idénticas con unidades de polímero de diferente  $M_p$  pueden tener también diferentes tiempos de biodegradación.

Como resultado, generalmente, una mezcla de polímero  $M_p$  más grande y de polímero  $M_p$  inferior puede producir una mezcla con una velocidad de biodegradación adaptada dependiendo de la cantidad de cada polímero añadido a la mezcla. Además, en una realización, los polímeros de mayor  $M_p$  contribuirán a una mayor resistencia a la tracción en el recubrimiento y los polímeros de menor  $M_p$  mejorarán la resistencia a la deformación. Por lo tanto, además de adaptar el tiempo de biodegradación, también se pueden adaptar las propiedades mecánicas.

Además de los beneficios de un tiempo de biodegradación adaptable, las mezclas de polímeros descritas en el presente documento tendrán un índice de polidispersidad característico (IPD). En una realización, usando un polímero con un bajo  $M_p$  y un segundo polímero con un alto  $M_p$ , las mezclas de polímero tendrán un IPD amplio. En general, cuanto más amplio sea el IPD, más distribución de resistencia mecánica tendrá la mezcla de polímero. Por lo tanto, si el IPD es muy amplio, por ejemplo 3, la mezcla de polímeros puede tener una resistencia mecánica excepcional tanto en tracción como en deformación. Por otro lado, si el IPD es muy estrecho, por ejemplo 1,5, la mezcla de polímeros puede tener una distribución

de resistencia mecánica reducida ya sea en tracción o deformación.

Los tiempos de degradación para algunos stents de metal desnudo pueden ser de aproximadamente un mes. En una realización, el tiempo de degradación puede aumentarse creando así un nuevo tiempo de degradación. En una realización, el nuevo tiempo de degradación es inferior a 6 meses. En otra realización, el nuevo tiempo de degradación es inferior a 9 meses. En otra realización, el nuevo tiempo de degradación está entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 3 meses. En otra realización, el nuevo tiempo de degradación está entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 6 meses. En otra realización, el nuevo tiempo de degradación está entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 9 meses. En otra realización, el nuevo tiempo de degradación está entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 9 meses. En otra realización, el nuevo tiempo de degradación está entre aproximadamente 6 meses y aproximadamente 9 meses.

Además del tiempo de degradación adaptado del recubrimiento de polímero, el recubrimiento de polímero puede acomodar uno o más agentes bioactivos. La elección del agente bioactivo a incorporar, o cuánto incorporar, tendrá mucho que ver con el polímero seleccionado para recubrir o formar el dispositivo médico implantable. Un experto en la técnica apreciará que los agentes hidrófobos prefieren polímeros hidrófobos y los agentes hidrófilos prefieren polímeros hidrófilos. Por lo tanto, los recubrimientos y dispositivos médicos se pueden diseñar para un agente o combinaciones de agentes con liberación inmediata, liberación sostenida o una combinación de las dos.

En una realización, se puede usar una mezcla de polímeros con regiones hidrófobas y regiones hidrófilas. Por ejemplo, una mezcla de polímeros en la que los polímeros hidrófilos se asocian entre sí en la superficie y los polímeros hidrófobos se asimilan en el núcleo de la mezcla de polímeros. En tal caso, un agente bioactivo hidrófobo se puede dispersar en el núcleo hidrófobo de la mezcla de polímeros.

Ejemplos, no limitantes de agentes bioactivos incluyen antiproliferativos que incluyen, pero no están limitados a, antibióticos macrólidos que incluyen compuestos de unión a FKBP12, estrógenos, inhibidores de chaperona, inhibidores de proteasa, inhibidores de proteína tirosina quinasa, leptomicina B, ligandos de receptor gamma activados por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), hipotemicina, óxido nítrico, bisfosfonatos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, anticuerpos, inhibidores del proteosoma, antibióticos, antiinflamatorios, nucleótidos antisentido, ácidos nucleicos transformantes. Los agentes bioactivos también pueden referirse a agentes bioactivos que incluyen compuestos antiproliferativos, compuestos citostáticos, compuestos tóxicos, compuestos antiinflamatorios, agentes quimioterapéuticos, analgésicos, antibióticos, inhibidores de la proteasa, estatinas, ácidos nucleicos, polipéptidos, factores de crecimiento y vectores de suministro que incluyen microorganismos recombinantes, liposomas y similares.

Los agentes de unión a FKBP-12 de ejemplo incluyen sirolimus (rapamicina), tacrolimus (FK506), everolimus (certican o RAD-001), temsirolimus (CCI-779 o rapamicina amorfa 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico como se divulga en el documento USPASN 10/930.487) y zotarolimus (ABT-578; véase los documentos USPN 6.015.815 y 6.329.386). Adicionalmente, otros hidroxiésteres de rapamicina como se divulga en el documento USPN 5.362.718 se pueden usar en combinación con los polímeros descritos en el presente documento.

Los recubrimientos poliméricos tratados en el presente documento pueden diseñarse con una dosis específica de agente bioactivo. Esa dosis puede ser un peso específico de cada agente bioactivo añadido, o una relación de cada agente bioactivo a polímero. En una realización, el dispositivo médico puede cargarse de 0 a 1000  $\mu$ g de un agente bioactivo; en otra realización, de 5 a 500  $\mu$ g de un agente bioactivo; en otra realización, de 10 a 250  $\mu$ g de un agente bioactivo; en otra realización, 15 a 150  $\mu$ g de un agente bioactivo.

También se puede establecer una relación que describe cuánto agente bioactivo se añade al polímero recubierto en el dispositivo médico. En una realización, se puede usar una relación de 1 parte de agente bioactivo a 1 parte de polímero; en otra realización, 1:1-5; en otra realización, 1:1-9; en otra realización, 1:1-20. Un experto en la técnica apreciará que existen innumerables combinaciones que pueden contemplarse y todas se consideran dentro del alcance de la presente descripción.

En una realización, al menos una porción del stent puede estar recubierta. En otra realización, diferentes porciones del stent pueden recubrirse con diferentes mezclas de polímeros. Por ejemplo, el cuerpo longitudinal externo del stent puede recubrirse con una mezcla de polímeros con un IPD muy amplio, proporcionando así una alta resistencia mecánica al stent en la que está recubierto. En otra realización, por ejemplo, el cuerpo longitudinal puede recubrirse como anteriormente, sin embargo, además, los extremos proximal y distal se pueden recubrir con un polímero que tiene un IPD más estrecho proporcionando así una baja resistencia mecánica a los extremos del stent.

Ejemplo 1

Síntesis de copolímeros de CTM/DLLA

Se pesaron 20 g of carbonato de trimetileno (CTM), 30 g de dl-láctido (3,6-dimetil-1, 4-dioxano-2, 5-diona) (DLLA), 50 mg de 1,8 octanodiol (iniciador) y 50 mg de 2-etilhexanoato de estaño (II) en un matraz de tres bocas de 250 ml. Los tres cuellos se taponaron de la siguiente manera: un cuello se equipó con un agitador mecánico, un cuello se equipó con un termómetro y un cuello se equipó con un condensador acoplado a un burbujeador de nitrógeno. El matraz se purgó con nitrógeno durante toda la reacción. El reactivo se agitó con una cuchilla de Teflon® a 110 rpm. El matraz se colocó a continuación en un baño de aceite de silicio a 150 °C con una barra de agitación que mezclaba los reactivos durante 24 horas. Cuando finalizó la reacción, el reactivo se disolvió en 200 ml de cloroformo y se vertió en 800 ml de metanol para la precipitación a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió tres veces. El polímero purificado final se disolvió en cloroformo y se vertió en una bandeja de PTFE. La bandeja se colocó en un homo de vacío durante una noche a 50 °C.

Se generaron polímeros de diferente peso usando cantidades diferentes de 1,8-octanodiol (iniciador). Algunos polímeros de ejemplo se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Polímero	Monómeros	Relación RMN de protón	M <sub>n</sub>	M <sub>p</sub>	IPD	Tg (° C)
1	CTM/DLLA	19,72/80,28	13528	20373	1,49	30,66
2	CTM /DLLA	32,07/67,93	18162	27830	1,53	20,52
3	CTM /DLLA	32,05/67,95	28900	47667	1,65	23,07
4	CTM /DLLA	10,58/89,42	39818	62250	1,56	36,17
5	CTM /DLLA	34,37/65,63	54798	91292	1,67	22,14
6	CTM /DLLA	33,90/66,10	91337	167485	1,84	23,61
7	CTM /DLLA	21,72/78,28	161156	303624	1,89	25,95
8*	CTM /DLLA	-	23709	41459	1,75	26,63
9**	CTM /DLLA	-	32481	90420	2,78	20,63
10***	CTM /DLLA	-	30688	75150	2,45	25,04

\*El polímero 8 era una mezcla de 50:50 en peso de los polímeros 2 y 4.

5 \*\* El polímero 9 era una mezcla de 50:50 en peso de los polímeros 2 y 6.

\*\*\* El polímero 10 era una mezcla de 33:33:33 en peso de los polímeros 2, 4 y 6.

## Ejemplo 2

## Síntesis de terpolímeros de CTM/PEG/DLLA

10 Se pesaron 20 g de CMT, 30 g de DLLA, 2,5 gramos de polietilenglicol (PEG) (peso molecular 3500) y 50 mg de 2-etilhexanoato de estaño (II) en un matraz de tres bocas de 250 ml. Los tres cuellos se taponaron de la siguiente manera: un cuello se equipó con un agitador mecánico, un cuello se equipó con un termómetro y un cuello se equipó con un condensador acoplado a un burbujeador de nitrógeno. El matraz se purgó con nitrógeno durante toda la reacción. El reactivo se agitó con una cuchilla de Teflon® a 110 rpm. El matraz se colocó a continuación en un baño de aceite de silicio a 150 °C con una barra de agitación que mezclaba los reactivos durante 16 horas. Cuando finalizó la reacción, el reactivo se disolvió en 200 ml de cloroformo y se vertió en 800 ml de metanol para precipitar a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió tres veces. El polímero purificado final se disolvió en cloroformo y se vertió en una bandeja de PTFE. La bandeja se colocó en un homo de vacío durante una noche a 50 °C.

15

Algunos polímeros de ejemplo preparados de acuerdo con este método se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Polímero	Relación de alimentación (p)	Relación de RMN de protón	M <sub>n</sub>	M <sub>p</sub>	IPD	Tg (° C)
11	PEG/CMT/DLLA 2,5/20/30	0,12/33,68/66,07	52210	82141	1,58	12,51
12	PEG/CMT/DLLA 2,5/20/30	0,12/33,28/66,48	50580	80421	1,60	14,37
13	PEG/CMT/DLLA 2,5/20/30	0,12/33,88/65,87	65935	98661	1,50	12,93

20

## Ejemplo 3

## Síntesis de terpolímeros de CMT/DLLA/GA

25 Se pesaron 15 g de CMT, 17,5 g de DLLA, 17,5 g de glicolida (GA) y 50 mg de 2-etilhexanoato de estaño (II) en un matraz de tres bocas de 250 ml. Los tres cuellos se taponaron de la siguiente manera: un cuello se equipó con un agitador mecánico, un cuello se equipó con un termómetro y un cuello se equipó con un condensador acoplado a un burbujeador de nitrógeno. El matraz se purgó con nitrógeno durante toda la reacción. El reactivo se agitó con una cuchilla de Teflon® a 110 rpm. El matraz se colocó a continuación en un baño de aceite de silicio a 150 °C con una barra de agitación que mezclaba los reactivos durante 16 horas. Cuando finalizó la reacción, el reactivo se disolvió en 200 ml de cloroformo y se vertió en 800 ml de metanol para precipitar a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió tres veces. El polímero purificado final se disolvió en cloroformo y se vertió en una bandeja de PTFE. La bandeja se colocó en un horno de vacío durante una noche a 50 °C.

30

Algunos polímeros de ejemplo preparados de acuerdo con este método se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Polímero	Relación de alimentación (wt)	Relación de RMN de protón	M <sub>n</sub>	M <sub>p</sub>	IPD	Tg (°C)
14	CMT/DLLA/GA 15/17,5/17,5	22,06/31,21/46,73	11705	18388	1,57	18,81
15	CMT/DLLA/GA 15/17,5/17,5	21,86/32,73/45,41	48997	78513	1,60	20,43
16	CMT/DLLA/GA	21,47/33,51/45,02	61685	96827	1,57	19,54

	15/17,5/17,5					
17	CMT/DLLA/GA 15/17,5/17,5	20,01/33,54/46,45	94216	149952	1,59	28,13

## Ejemplo 4

## Tiempo de degradación del polímero

5 Varios de los polímeros producidos de acuerdo con el Ejemplo 1 se ensayaron in vitro. Sus respectivos tiempos de degradación se midieron en función del peso molecular y en función del porcentaje de masa restante. Los polímeros usados en este ejemplo pueden tener diferentes pesos moleculares que los polímeros enumerados en la Tabla 1, pero se prepararon de una manera similar y, por lo tanto, se numeran como referencia.

10 Las muestras se prepararon y ensayaron de acuerdo con el siguiente procedimiento: se cortó una lámina NP35 de acero inoxidable en muestras para ensayo rectangulares de 7,62 x 2,54 centímetros (3 x 1 pulgadas) y se limpió con cloruro de metileno en un baño ultrasónico. Las muestras para ensayo limpias se secaron en un horno de vacío. A continuación, se pesaron dos polímeros con diferentes pesos moleculares, uno alto y uno bajo. Estos polímeros se disolvieron en cloruro de metileno al 5 % p/v. Las disoluciones de polímero se colocaron en un agitador durante 30 minutos. Luego, se extrajeron volúmenes iguales de estas dos disoluciones de polímero y se mezclaron en una botella de vidrio previamente limpiada. Las muestras para ensayo limpias se sumergieron en las disoluciones de polímero y se secaron usando una pistola de calentamiento. Las muestras para ensayo secas se secaron adicionalmente en un horno de vacío. Las muestras para ensayo secas se pesaron usando una balanza. El peso del recubrimiento objetivo fue de 24 mg por muestra para ensayo (igual a 0,6 mg por polímero en cada stent de 18 mm). Las muestras para ensayo recubiertas se colocaron en tubos de ensayo llenos con solución salina tamponada con fosfato (STF). Los tubos de ensayo se colocaron en una incubadora isotérmica a 37 °C. Se prepararon tres muestras para ensayo para cada punto de tiempo. Las muestras de ensayo se tomaron a intervalos de 2, 4, 8, 12 y 16 semanas para secarse primero con la pistola de calentamiento, luego con un horno de vacío. Las muestras para ensayo secas se pesaron en equilibrio para obtener el peso restante y luego se lavaron con tetrahidrofurano (THF). La solución de THF se sometió luego a cromatografía de permeación en gel para medir el peso molecular del polímero en la solución de THF.

15 Los resultados indicaron que la mezcla de un polímero de peso molecular más alto y un polímero de peso molecular más bajo da como resultado una mezcla de polímeros con un peso molecular intermedio y un porcentaje de pérdida de masa. Con referencia a la Figura 1, el polímero 6 tiene un  $M_n$  alto y el polímero 2 tiene un  $M_n$  mucho más bajo que el polímero 6. La mezcla de 50/50 (peso/peso) de polímero 2 y polímero 6 proporciona un sistema de polímero con un  $M_n$  que es más bajo que el del polímero 6 pero más alto que el polímero 2. Un experto en la técnica puede apreciar que mezclar más o menos de un polímero en el sistema permitirá que el  $M_n$  del sistema se ajuste con precisión. La Figura 2 muestra la degradación de varios sistemas poliméricos descritos en el presente documento.

20 La Figura 3 muestra el porcentaje de pérdida de masa de un sistema polimérico a lo largo del tiempo. El polímero 6 con un  $M_n$  mayor tiene un mayor porcentaje de masa restante después del período de ensayo de 115 días que el polímero 2 con un  $M_n$  menor. Mezclando 50/50 de polímero 2 y polímero 6, el porcentaje de masa restante se reduce en comparación con el polímero 6 solo. Un experto en la técnica puede apreciar que mezclar más o menos de un polímero en el sistema permitirá que se ajuste con precisión el porcentaje de pérdida de masa (tiempo de degradación) del sistema. Por ejemplo, añadir más polímero 2 y menos polímero 6 dará como resultado un sistema polimérico con un tiempo de degradación más rápido que una mezcla 50/50. Por otro lado, una mezcla de más polímero 6 y menos polímero 2 dará como resultado un sistema polimérico con un tiempo de degradación más largo en comparación con la mezcla 50/50.

## Ejemplo 5

## Procedimiento de limpieza de stents metálicos

25 Se colocaron stents de acero inoxidable en un vaso de precipitados de vidrio y se cubrieron con hexano de grado reactivo o mejor. El vaso de precipitados que contiene los stents sumergidos en hexano se colocó luego en un baño de agua ultrasónico y se trató durante 15 minutos a una frecuencia de entre aproximadamente 25 a 50 KHz. A continuación, los stents se retiraron del hexano y el hexano se descartó. Los stents se sumergieron en 2-propanol de grado reactivo o mejor y en un recipiente que contenía los stents y el 2-propanol se trató en un baño de agua ultrasónico como antes. Después de limpiar los stents con disolventes orgánicos, se lavaron completamente con agua destilada y después se sumergieron en una solución de hidróxido de sodio 1,0 N y se trataron en un baño de agua ultrasónico como antes. Finalmente, los stents se retiraron del hidróxido de sodio, se enjuagaron completamente en agua destilada y luego se secaron en un horno de vacío durante una noche a 40 °C. Después de enfriar los stents secados a temperatura ambiente en un ambiente desecado se pesaron y se registraron sus pesos.

## Ejemplo 6

## Recubrimiento de un stent limpio y seco usando un agente bioactivo/sistema polimérico

30 En un ejemplo no limitante, el agente bioactivo es zotarolimus y el sistema polimérico es el polímero 2 de los ejemplos anteriores. Tanto el polímero como zotarolimus se disuelven en un disolvente adecuado. Los expertos en la técnica de la química de polímeros pueden emparejar fácilmente el sistema de disolvente adecuado con la combinación de polímero y fármaco y conseguir resultados óptimos con nada más que experimentación habitual.

35 El zotarolimus se pesa cuidadosamente y se añade a una botella de vidrio de cuello pequeño que contiene el disolvente. La

suspensión de zotarolimus se mezcla a fondo hasta que se consigue una solución clara.

El siguiente polímero 2 se añade a la solución de zotarolimus y se mezcla hasta que el polímero 2 se disuelve formando una solución de agente bioactivo/solución polimérica.

5 Los stents limpios y secos se recubren usando técnicas de pulverización o se sumergen en la solución de fármaco/polímero. Los stents se recubren según sea necesario para conseguir un peso de recubrimiento final de entre aproximadamente 10 µg y 1 mg. Finalmente, los stents recubiertos se secan en un horno de vacío a 50 °C durante una noche. Los stents recubiertos y secos se pesan y se registran los pesos.

10 La concentración de agente bioactivo cargado en los stents se determina basándose en el peso del recubrimiento final. El peso final del recubrimiento se calcula restando el peso del recubrimiento previo del stent del peso del stent recubierto y seco.

15 Cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos indicados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se indican de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente determinados errores necesariamente resultantes de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo.

20 Los términos "un", "una", "el" y los referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o claramente contradicho por el contexto. La enumeración de los intervalos de valores del presente documento está simplemente destinada a servir como un método de taquigrafía para referirse individualmente a cada valor separado que pertenece al intervalo. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara en el presente documento individualmente. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje de ejemplo (p. ej., "tal como") proporcionado en el presente documento está destinado meramente a dilucidar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención de otro modo reivindicada. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

25 Las agrupaciones de elementos alternativos o realizaciones de la invención divulgadas en el presente documento no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser referido y reivindicado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en el presente documento. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo pueden ser incluidos o eliminados de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado, cumpliendo así la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

30 Determinadas realizaciones de la presente invención se describen en el presente documento, que incluyen el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, variaciones en estas realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos empleen dichas variaciones según sea adecuado, y los inventores pretenden que la invención se practique de otra manera que la descrita específicamente en el presente documento. Además, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

35 40 A modo de cierre, es de entenderse que las realizaciones de la invención divulgada en el presente documento son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden emplear están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, a modo de ejemplo, pero no de limitación, configuraciones alternativas de la presente invención se pueden utilizar de acuerdo con las enseñanzas del presente documento. De acuerdo con ello, la presente invención no se limita a lo que precisamente se muestra y se describe.

45

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que comprende:
- (a) un stent que comprende un metal no erosionable;
- 5 (b) un sistema polimérico bioabsorbible recubierto en al menos una porción de dicho metal; comprendiendo dicho sistema polimérico una mezcla de al menos dos polímeros que tienen diferentes pesos moleculares promedio en peso; en el que la relación de pesos moleculares promedios en peso es 1:2 a 1:10 y proporciona un tiempo de bioabsorción preseleccionado; y
- (c) al menos un agente bioactivo dispersado en al menos una porción de dicho recubrimiento de polímero.
2. El sistema de dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho stent se selecciona del grupo que
- 10 consiste en stents tejidos, stents de anillo individuales, stents de anillo secuenciales, stents de celdas cerradas, stents de celdas abiertas, stents de tubo cortados por láser, stents de trinquete y stents modulares.
3. El sistema de dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho metal se selecciona del grupo que consiste en acero inoxidable, tántalo, titanio, aleaciones de níquel-titanio, aleaciones con memoria de forma, aleaciones superelásticas, aleaciones de Ti-Nb-Zr de bajo módulo, acero de aleación de cobalto y níquel (MP-35N) y combinaciones de
- 15 los mismos.
4. El sistema de dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dichos polímeros se seleccionan del grupo que consiste en polilactida, poliglicolida, polisacáridos, proteínas, poliésteres, polihidroxicanoatos, ésteres de polialquileo, poliamidas, policaprolactona, ésteres de polivinilo, ésteres de poliamida, alcoholes poli vinílicos, derivados modificados de
- 20 polímeros de caprolactona, carbonato de politrimetileno, poliacrilatos, polietilenglicol, hidrogeles, hidrogeles fotocurables, dioles terminales y combinaciones de los mismos.
5. El sistema de dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho tiempo de degradación es inferior a 9 meses.
6. El sistema de dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho tiempo de degradación es inferior a 6 meses.
- 25 7. El sistema de dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste en antiproliferativos, estrógenos, inhibidores de chaperona, inhibidores de proteasa, inhibidores de proteína tirosina quinasa, leptomicina B, ligandos de receptor gamma activados por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), hipotemicina, óxido nítrico, bisfosfonatos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, anticuerpos, inhibidores del
- 30 proteasoma, antibióticos, antiinflamatorios, nucleótidos antisentido, ácidos nucleicos transformantes, sirolimus (rapamicina), tacrolimus (FK506), everolimus (certican), temsirolimus (CCI-779) y zotarolimus (ABT-578).
8. Un método para proporcionar un recubrimiento de stent no erosionable con un tiempo de degradación preseleccionado que comprende las etapas de:
- (a) seleccionar un primer polímero bioabsorbible con un primer peso molecular promedio en peso;
- (b) seleccionar al menos un polímero bioabsorbible adicional con un segundo peso molecular promedio en peso;
- 35 (c) mezclar dicho primer polímero y dicho al menos un polímero adicional formando así una mezcla de polímeros, en el que dicha mezcla de polímeros comprende una relación de peso molecular promedio en peso, en el que dicha relación molecular media en peso es de 1:2 a 1:10;
- (d) asociar opcionalmente un agente bioactivo con dicha mezcla polimérica; y
- (e) recubrir dicha mezcla de polímeros sobre un stent metálico no erosionable, proporcionando de este modo un
- 40 recubrimiento bioactivo sobre dicho stent con un tiempo de degradación preseleccionado.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicho primer polímero y dicho al menos un polímero adicional se seleccionan del grupo que consiste en polilactida, poliglicolida, polisacáridos, proteínas, poliésteres, polihidroxicanoatos, ésteres de polialquileo, poliamidas, policaprolactona, ésteres de polivinilo, ésteres de poliamida, alcoholes polivinílicos, derivados modificados de
- 45 polímeros de caprolactona, carbonato de politrimetileno, poliacrilatos, polietilenglicol, hidrogeles, hidrogeles fotocurables, dioles terminales y combinaciones de los mismos.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicho stent no erosionable comprende metales seleccionados del grupo que consiste en acero inoxidable, tántalo, titanio, aleaciones de níquel-titanio, aleaciones con memoria de forma, aleaciones superelásticas, aleaciones de Ti-Nb-Zr de bajo módulo, acero de aleación de cobalto y níquel (MP-35N) y combinaciones de los mismos.
- 50 11. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicho agente bioactivo se dispersa dentro de dicha mezcla de polímeros.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicho agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste en antiproliferativos, estrógenos, inhibidores de chaperona, inhibidores de proteasa, inhibidores de proteína tirosina quinasa, leptomicina B, ligandos de receptor gamma activados por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), hipotemicina, óxido nítrico,
- 55 bisfosfonatos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, anticuerpos, inhibidores del proteasoma, antibióticos, antiinflamatorios, nucleótidos antisentido, ácidos nucleicos transformantes, sirolimus (rapamicina), tacrolimus (FK506), everolimus (certican), temsirolimus (CCI-779) y zotarolimus (ABT-578).
13. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicho tiempo de degradación es inferior a 9 meses.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicho tiempo de degradación es inferior a 6 meses.
- 60

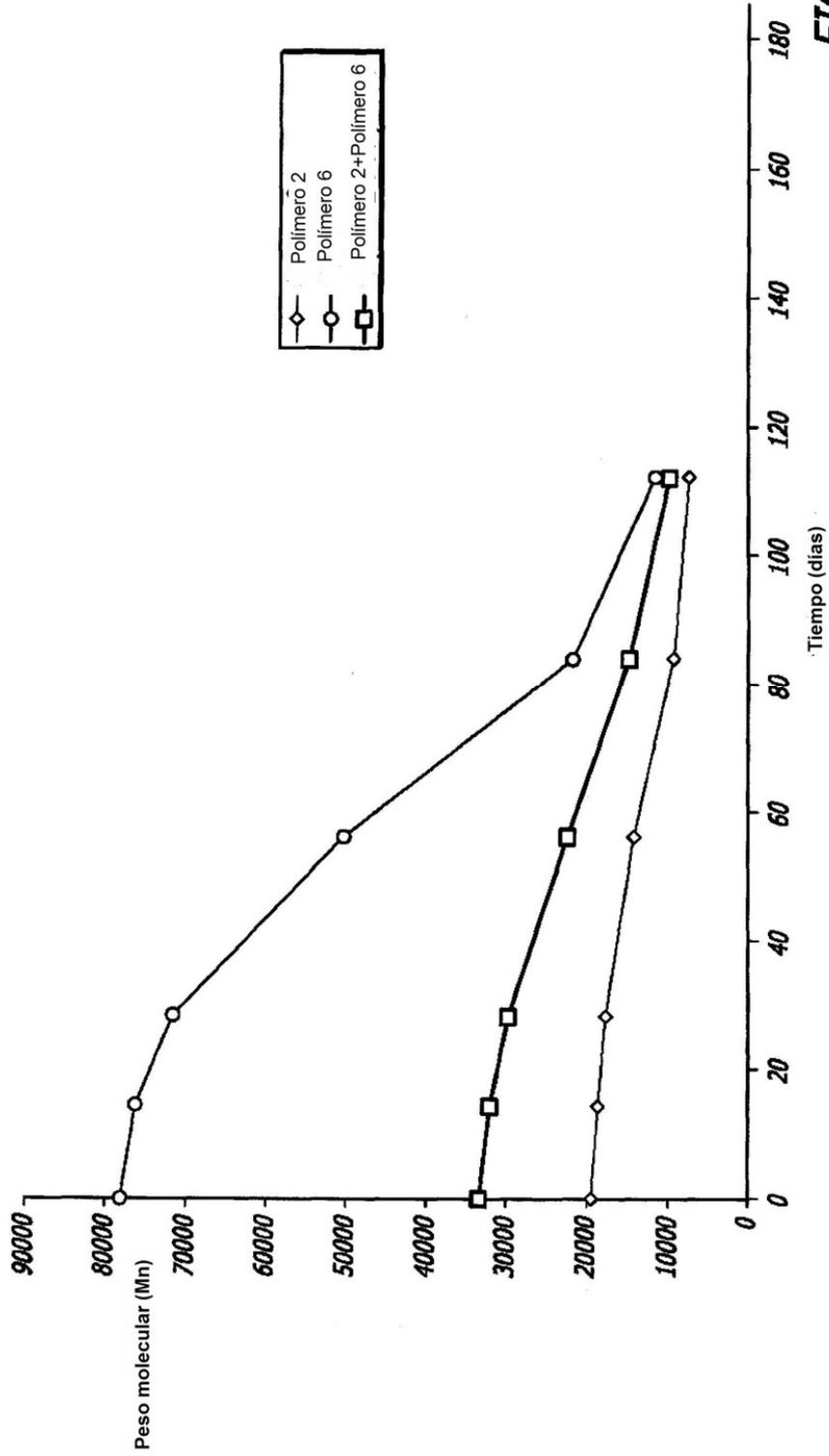
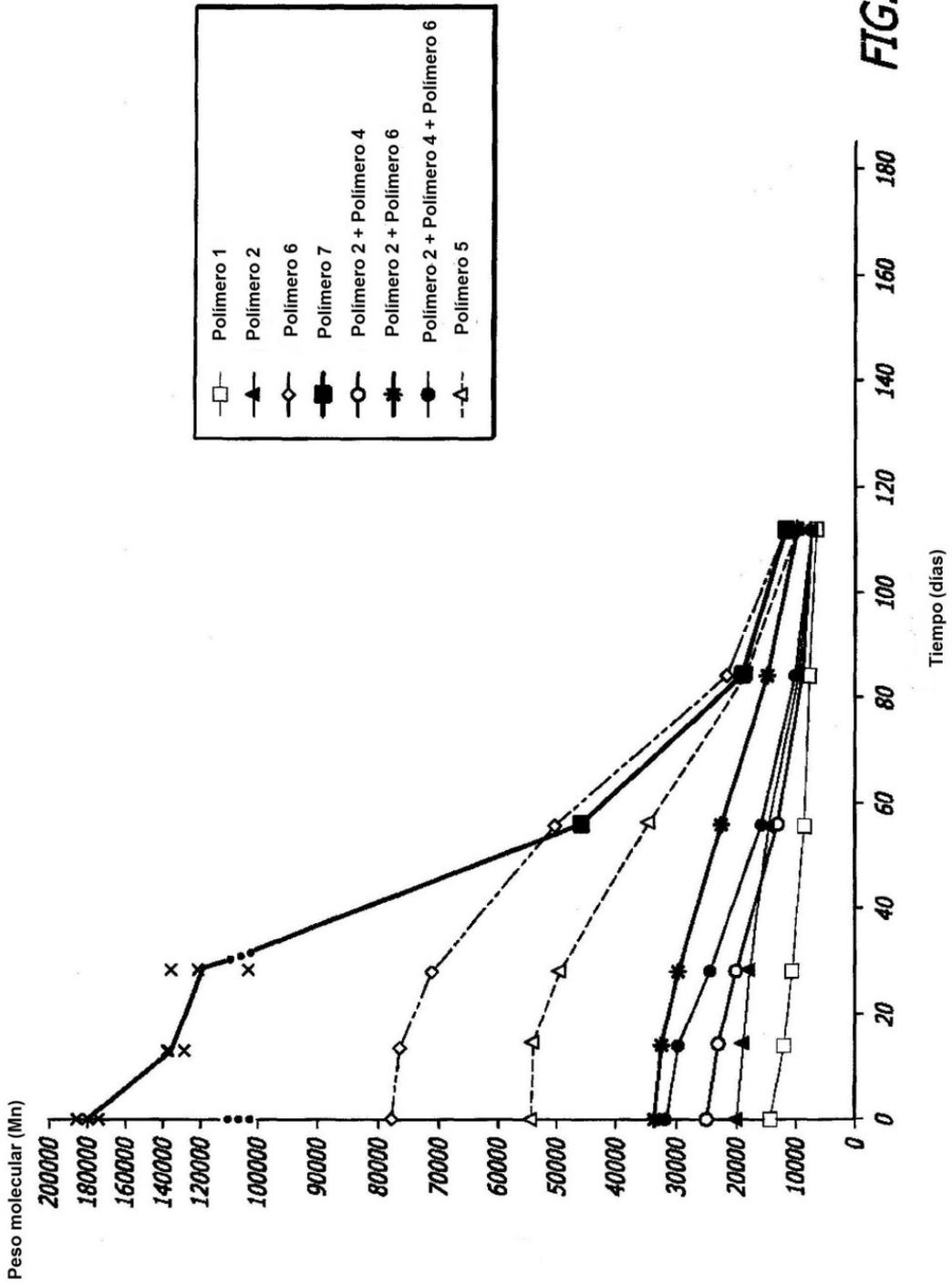


FIG. 1



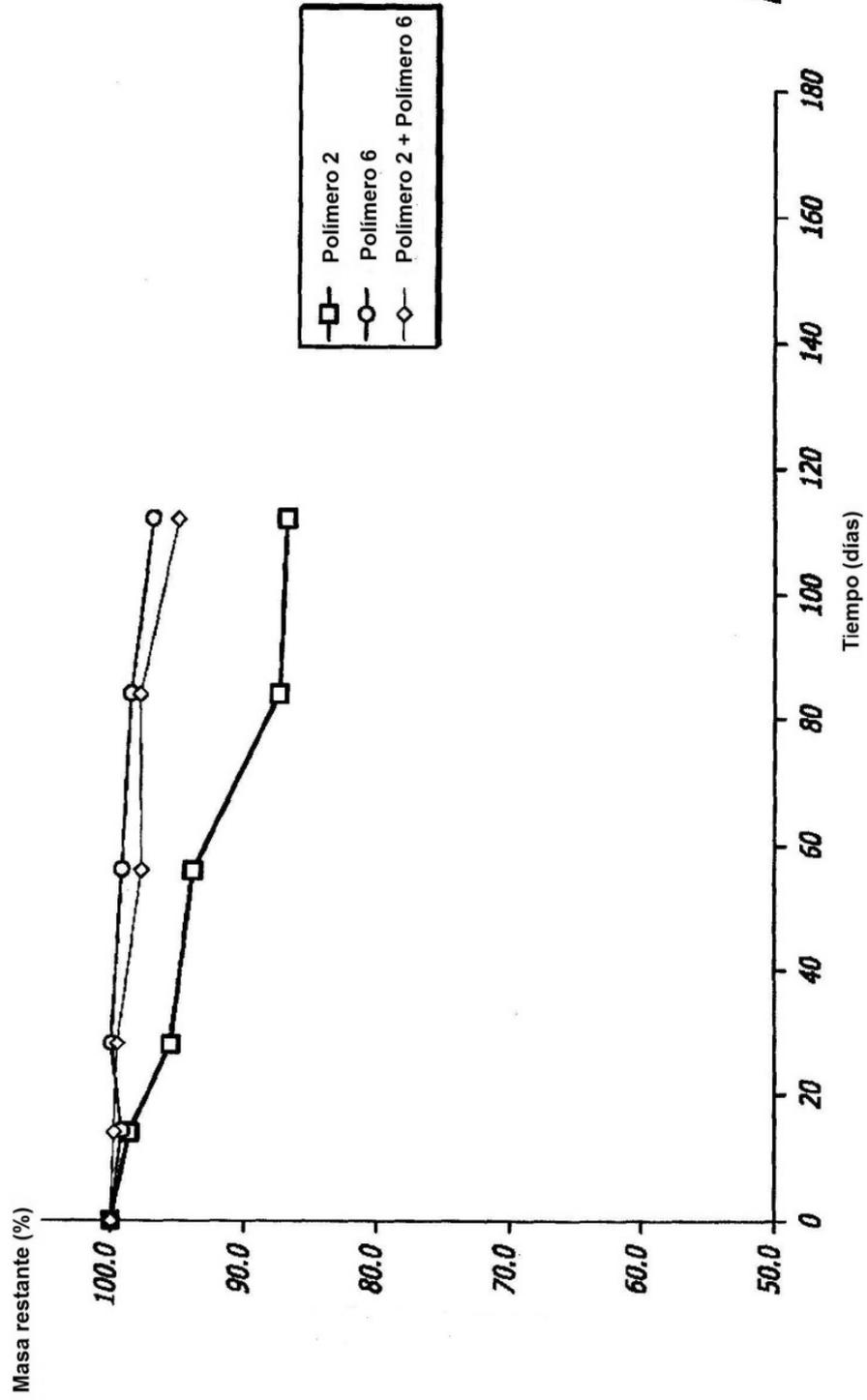


FIG. 3