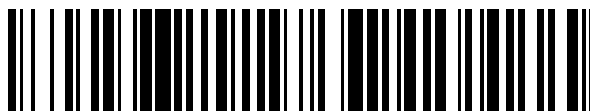


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 653**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2007 E 07717043 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1986711**

54 Título: **Dispositivo médico implantable con revestimiento de suministro de fármacos de poliéster de erosión superficial**

30 Prioridad:

10.02.2006 US 351598

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

28.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HOSSAINY, SYED FAIYAZ AHMED;
PACETTI, STEPHEN D. y
SIMHAMBHATLA, MURTHY V.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 451 653 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo médico implantable con revestimiento de suministro de fármacos de poliéster de erosión superficial**Campo**

Esta invención se refiere al campo de la química de polímeros, la química médica, la ciencia de materiales y los dispositivos médicos.

Antecedentes

La discusión que sigue está destinada únicamente como información antecedente para ayudar a la comprensión de esta invención; nada en esta sección pretende ser, ni debe ser interpretado como, técnica anterior a la invención.

A principios de 1980, la utilidad de los dispositivos médicos implantables, que habían estado en uso por la comunidad médica durante aproximadamente 30 años, se amplió para incluir el suministro localizado de fármacos. Se encontró que los dispositivos implantables podrían fabricarse con fármacos incorporados directamente a su estructura o, más comúnmente, incorporados en un revestimiento adherido a una superficie del dispositivo. En cualquiera de los casos, el fármaco era protegido del entorno hasta que el dispositivo era suministrado a y liberado en el lugar de tratamiento. Las ventajas del suministro localizado de fármacos son manifiestas.

El suministro específico del sitio permite la creación de una alta concentración local de un fármaco con una exposición sistémica de bajo nivel concomitante y un menor potencial de efectos secundarios no deseables. Así, por ejemplo, se pueden evitar las complicaciones hemorrágicas que pueden acompañar a la administración sistémica de un agente antitrombótico. Asimismo, la toxicidad penetrante de los antineoplásicos a todas las células vivas se puede centrar en las células malignas sólo mediante el suministro del fármaco a o en un tumor. El suministro local también permite el uso de fármacos que, por una razón u otra, no son susceptibles de suministro por otros medios. Esto incluye fármacos que, por ejemplo, son susceptibles a la degradación bajo condiciones fisiológicas y por lo tanto serían biodegradables antes de llegar al sitio de tratamiento si se administraran sistémicamente y fármacos que son sustancialmente insolubles en solución fisiológica, que es principalmente acuosa, de manera que precipitan y se inmovilizan casi inmediatamente después de la administración.

Por supuesto, la capacidad de utilizar menos de un fármaco utilizando el suministro localizado también puede constituir un beneficio económico sustancial.

Una técnica para la distribución localizada de fármacos implica la dispersión del fármaco en un vehículo polimérico para crear un "reservorio de fármaco" desde el cual se puede suministrar el fármaco una vez situado en un sitio de tratamiento. Un polímero reservorio de fármaco debe ser biocompatible, es decir, su estado como se sintetiza intacto, y sus productos de degradación, si se descompone en cualquier grado sustancial, no deben ser, o al menos deberían ser mínimamente, tóxicos o de otra manera perjudiciales para el tejido vivo. Además, el polímero o sus productos de degradación no deberían, o de nuevo deberían causar al menos mínimamente y/o controlablemente, una reacción inmunológica en el tejido vivo.

Un área de investigación actual con respecto a la administración localizada de fármacos es el control de un perfil de liberación de fármacos. Las propiedades físicas y químicas del polímero empleado como reservorio de fármaco en gran parte controlan el perfil de liberación de un fármaco disperso en él. Por ejemplo, si el polímero reservorio de fármaco es duradero, es decir, si es estable en un entorno fisiológico y no se biodegrada en un grado sustancial, el mecanismo predominante por el que un fármaco escapará del reservorio es mediante la simple difusión pasiva desde el polímero matriz, con o sin dilatación anterior del polímero debido a la exposición a los fluidos corporales. El perfil de liberación de fármaco logrado por difusión pasiva no puede, sin embargo, ser óptimo. Condiciones tales como si el polímero reservorio está entrecruzado; y si es así la estructura de la matriz entrecruzada, en particular, el tamaño de los poros y la tortuosidad de la ruta que el fármaco debe tomar para llegar a la superficie del polímero; afectarán el perfil de liberación. Las dimensiones físicas del propio fármaco, así como la geometría del dispositivo implantable y la geometría de la capa de reservorio, también tendrán un impacto en el perfil de liberación. Por ejemplo, la liberación desde una fina capa de polímero recubierto sobre un dispositivo puede diferir sustancialmente de la liberación desde microesferas o nanoesferas adheridas a la superficie del dispositivo. El espesor o, en el caso de una esfera, el diámetro medio, del reservorio también afectarán a la liberación del fármaco.

Una alternativa al uso de polímeros duraderos como reservorio de fármaco es el uso de polímeros biodegradables. Si bien una serie de parámetros tales como el peso molecular, la distribución de peso molecular, la historia de esterilización, la forma, el recocido, las condiciones de procesamiento, la presencia de grupos iónicos, la estructura configuracional, etc., contribuyen a la determinación de características de degradación de polímeros, un factor principal que determina la biodegradabilidad es composición química. Es decir, los polímeros biodegradables tienen

grupos conectores funcionales que unen los monómeros entre sí que se seleccionan de manera que sean susceptibles a la biodegradación *in vivo*. La degradación es a menudo catalizada por enzima; pero también puede verse afectada por otros factores fisiológicos tales como el pH. Los polímeros biodegradables se pueden dividir en dos tipos generales, de erosión superficial y de erosión masiva.

Los polímeros de erosión superficial tienden a ser hidrófobos, haciendo que la pérdida de masa en la superficie del polímero sea mayor que la pérdida de masa causada por la entrada de agua en la masa de polímero. La erosión de la superficie generalmente se produce a una velocidad controlada, predecible. Por lo tanto, un fármaco contenido dentro de la matriz de polímero se libera a una velocidad constante a medida que progresa la erosión, siempre que el área de superficie expuesta del polímero no cambie. Polímeros de erosión superficial incluyen polianhídridos, polioctoésteres, y policetales. Con la excepción de los policetales, los productos de degradación de estos polímeros incluyen ácidos. Dado que esta degradación puede ser catalizada por ácido también se puede producir una autocatálisis catalizada por enzima.

La autocatálisis se produce cuando los productos de degradación de los propios polímeros son capaces de catalizar la degradación adicional del polímero. La subsiguiente acumulación de más y más catalizador causa una velocidad creciente de degradación. En el caso de polímeros de erosión superficial, sin embargo, el fenómeno no se produce por lo general debido a que los productos de degradación ácida se eliminan rápidamente de la superficie del polímero y no están presentes a concentración suficientemente alta para autocatalizar sustancialmente una degradación adicional.

Los productos de degradación de polímeros de erosión superficial, como cualquier polímero destinado a uso *in vivo*, deben ser biocompatibles. Aunque se conocen una serie de tales polímeros; y han encontrado uso en dispositivos médicos implantables utilizados para la liberación de fármaco controlada de agentes terapéuticos, en general, sus productos de degradación son rara vez totalmente inocuos y su uso debe ser controlado cuidadosamente en general.

Por otro lado, las polilactidas, los poliglicólidos y sus copolímeros son en gran medida inocuos *in vivo*. Se han utilizado *in vivo* a lo largo de más de 20 años comenzando con las suturas biodegradables. Su popularidad deriva del hecho de que sus productos de degradación, ácido láctico y ácido glicólico, son compuestos de origen natural que, tras la formación *in vivo*, son capaces de entrar en el ciclo de Krebs y, posteriormente, convertirse en dióxido de carbono y agua. Por lo tanto, estos polímeros y sus productos de degradación ponen poca o ninguna tensión adicional sobre el estado fisiológico menudo ya comprometido del paciente. Las polilactidas y los poliglicólidos son, sin embargo, polímeros de erosión masiva.

Los polímeros biodegradables de erosión masiva tienden a ser hidrófilos, es decir, compatibles con agua. Estos polímeros compatibles con agua absorben agua y junto con ella las enzimas y otros componentes causantes de biodegradación de un sistema fisiológico. Los componentes absorbidos causan la degradación interna del polímero a una velocidad que compite con la velocidad de erosión de la superficie. Es decir, la degradación tiene lugar simultáneamente en toda la matriz de polímero. El resultado puede ser un perfil de liberación de fármaco extremadamente complejo a medida que la degradación diferencial tiene lugar en la mayor parte del polímero y el fármaco se libera a partir de toda la matriz de polímero de una manera casual. En lugar de un perfil de liberación uniforme y lineal como el que se obtiene con polímeros de erosión superficial, se pueden producir liberaciones en ráfagas de grandes cantidades de fármaco, que pueden ser perjudiciales para la salud y la seguridad del paciente. La autocatálisis agrava esta situación para poliésteres tales como polilactidas y poliglicólidos. A diferencia de los polímeros de erosión superficial, cuando los polímeros de erosión masiva se degradan a sus componentes ácidos, los ácidos permanecen atrapados durante un período prolongado de tiempo dentro de la matriz de polímero restante en la que catalizan la degradación adicional, lo que complica adicionalmente el perfil de liberación de un agente terapéutico incorporado.

Sería deseable un método para manipular polímeros de erosión masiva de manera que al utilizarlos exhiban características de erosión superficial en lugar de características de erosión masiva. La presente invención proporciona un método de este tipo.

Compendio

Por lo tanto, en un aspecto la presente invención se refiere a un dispositivo médico implantable, que comprende: una capa de polímero que comprende un polímero biodegradable biocompatible que es un polímero de erosión masiva en donde la capa de polímero está dispuesta sobre una superficie del dispositivo médico a un área de superficie con respecto a la razón en volumen de 100 mm^{-1} a 1000 mm^{-1} ; y, que comprende un agente terapéutico dispersado en la capa de polímero a una proporción en peso/peso de fármaco/polímero de 1:5 a 5:1.

En un aspecto de esta invención, la superficie es una superficie exterior y opcionalmente toda o parte de una superficie del borde.

En un aspecto de esta invención, la superficie es una superficie luminal y opcionalmente toda o parte de una superficie del borde.

5 En un aspecto de esta invención, la capa de polímero tiene una razón de área de superficie con respecto al volumen de 100 mm^{-1} a 500 mm^{-1} .

En un aspecto de esta invención, la capa de polímero tiene un área de superficie con respecto al volumen de 100 mm^{-1} a 250 mm^{-1} .

10 En un aspecto de esta invención, la razón en peso/peso de fármaco/polímero es 1:0 a 2:1.

En un aspecto de esta invención, la razón en peso/peso de fármaco/polímero es de aproximadamente 1:1.

15 En un aspecto de esta invención, el polímero biocompatible y biodegradable se selecciona del grupo que consiste en poli(L-lactida), poli(D-lactida), poli(D,L-lactida), poli(meso-lactida), poliglicólido, poli(L-lactida-co-glicólido), poli(D-lactida-co-glicólido), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(meso-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato) y poli(etilenglicol-co-tereftalato de butileno) (POLYACTIVE®), poli(esteramida).

20 En un aspecto de esta invención, el polímero biocompatible y biodegradable tiene un peso molecular de 20 a 600 kDaltons.

25 En un aspecto de esta invención, el polímero biocompatible y biodegradable tiene un peso molecular de 40 a 200 kDaltons.

En un aspecto de esta invención, el polímero biocompatible y biodegradable tiene un peso molecular de 50 a 70 kDaltons.

30 En un aspecto de esta invención, el polímero biodegradable biocompatible es sustancialmente amorfo.

En un aspecto de esta invención, el polímero biodegradable biocompatible amorfo se selecciona del grupo que consiste en poli(D,L-lactida), poli(meso-lactida), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(D-lactida-co-glicólido); poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), y poli(mesolactida-co-glicólido).

35 En un aspecto de esta invención, el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de actinomicina D, paclitaxel, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, hidrocortisona, doxorubicina, mitomicina, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, derivados de heparina que tienen contraiones hidrófobos, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina, dextrano, D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona, dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor de glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante, y trombina, angiopeptina, captopril, cilazapril, lisinopril, nifedipina, colchicina, agonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso $\omega 3$), antagonistas de histamina, lovastatina, anticuerpos monoclonales, nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina, óxido nítrico, permirolast potásico, interferón alfa, células epiteliales manipuladas genéticamente, rapamicina, everolimus, biolimus, dexametasona y 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina.

En un aspecto de esta invención, el agente terapéutico es un agente antiproliferativo.

50 En un aspecto de esta invención, el agente terapéutico es everolimus.

En un aspecto de esta invención, el agente terapéutico es 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina.

55 En un aspecto de esta invención, el dispositivo médico implantable comprende adicionalmente una capa de imprimación aplicada sobre la superficie del dispositivo entre la superficie y la capa de polímero.

60 En un aspecto de esta invención, la capa de imprimación comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(monocloro-paraxilileno) (PARYLENE C®), poli(acrilato), poli(n-metacrilato de butilo), polimetacrilato, poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(meso-lactida), poli(meso-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato) y poli(etilenglicol-co-tereftalato de butileno) (POLYACTIVE®), poli(esteramida).

En un aspecto de esta invención, la capa de imprimación comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(metacrilato de n-butilo) y PARYLENE

Descripción detallada

Definiciones

- 5 Según se utiliza en la presente memoria, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique expresamente lo contrario. Es decir, "un", "uno", "una" y "el" o "la" pueden referirse a uno o a una pluralidad de lo que esté modificado por la palabra. Por ejemplo, un "agente farmacéutico" incluye uno de tales agentes o dos o más de tales agentes. Del mismo modo, "un polímero" o "el polímero" puede referirse a un polímero o a una pluralidad de polímeros.
- 10
- 15 Según se utilizan en la presente memoria, los términos "alrededor de" o "aproximadamente" significa que el parámetro modificado de este modo no tiene que ser exactamente el valor o intervalo de valores que se indican en la presente memoria para encontrarse todavía dentro del alcance de esta invención. Si bien las circunstancias y el conocimiento de los expertos en la técnica pueden requerir una mayor desviación del valor o intervalo de valores indicados, se debe considerar que a un mínimo "alrededor de" o "aproximadamente" es al menos $\pm 15\%$ del valor modificado de este modo, en algunas realizaciones, al menos más o menos 5% del valor.
- 20 Según se utiliza en la presente memoria, "opcional" u "opcionalmente" cuando se utiliza para modificar un elemento de esta invención significa que el elemento puede estar presente o puede no estar presente y ambos están dentro del ámbito de esta invención.
- 25 Según se utiliza en la presente memoria, "biodegradable" se refiere a la escisión *in vivo* de los enlaces en una cadena de polímero que conectan entre sí las porciones derivadas de monómeros que da como resultado la descomposición del polímero en fragmentos cada vez más pequeños hasta que los fragmentos son lo suficientemente pequeños para ser bien absorbidos y metabolizados o excretados por el organismo. El principal mecanismo de biodegradación de algunas realizaciones de esta invención es la hidrólisis de los grupos éster catalizada por enzimas.
- 30 Según se utiliza en la presente memoria, "biocompatible" se refiere a un polímero intacto y con sus productos de biodegradación todos los cuales no son, o al menos son mínimamente, tóxicos para el tejido vivo; no causan, o al menos causan mínimamente y reversiblemente, lesiones a los tejidos vivos; y/o no causan, o al menos causan mínimamente y/o controlablemente, una reacción inmunológica en el tejido vivo.
- 35 Según se utiliza en la presente memoria, el "sistema vascular" se refiere a las arterias, las venas y los capilares que transportan la sangre por todo el cuerpo. Esto incluye, sin limitación, el sistema cardiovascular, el sistema de la arteria carótida, el sistema vascular periférico y las venas que completan el sistema circulatorio entre cada uno de los anteriores y el corazón. El sistema cardiovascular es el sistema circulatorio en general entre el corazón y todas las partes del cuerpo. El sistema de la carótida suministra sangre al cerebro. El sistema vascular periférico lleva la
- 40 sangre hacia y desde los órganos periféricos, tales como, sin limitación, los brazos, las piernas, los riñones y el hígado.
- 45 Según se utiliza en la presente memoria, "enfermedad vascular" se refiere a las enfermedades o trastornos de las arterias coronarias, enfermedades o trastornos de las arterias carótidas y/o enfermedades o trastornos de las arterias periféricas tal como se conoce o llega a conocer en la técnica.
- En particular, en la actualidad, el dispositivo médico implantable de la presente invención se puede usar para tratar o prevenir la aterosclerosis, laestenosis y la placa vulnerable.
- 50 La aterosclerosis es una enfermedad de la íntima arterial en el que la formación de placas fibrosas resultantes del depósito de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho celular y similares en el revestimiento interior de una arteria conduce a estenosis/oclusión del lumen de la arteria. Las arterias del cerebro, el corazón, los riñones y otros órganos vitales, así como los de los brazos y las piernas pueden ser afectadas. La aterosclerosis de las arterias del cerebro, en particular las arterias carótidas, puede dar como resultado un derrame cerebral mientras la aterosclerosis de las arterias del corazón puede conducir a un infarto de miocardio, es decir, un ataque al corazón.
- 55 La restenosis se refiere al re-estrechamiento u obstrucción de una arteria (es decir, la recurrencia de la estenosis) en el mismo sitio donde se realizó previamente una angioplastia. Por lo general, se debe a trombosis y a lesión vascular acompañadas de proliferación de células del músculo liso renovado. Antes del advenimiento de los dispositivos intraluminales implantables para mantener la permeabilidad de los vasos abiertos por angioplastia, la restenosis se producía en 40 - 50% de los pacientes en el plazo de 3 a 6 meses después de someterse al procedimiento. La restenosis post-angioplastia antes de los dispositivos intraluminales se debía principalmente a la hiperplasia de la neoíntima en el sitio del procedimiento. Si bien los dispositivos intraluminales han reducido sustancialmente la aparición de restenosis, ellos mismos también son susceptibles a la restenosis debido a un crecimiento anormal de
- 60

tejido en el sitio de la implantación. Esta forma de la restenosis tiende a ocurrir también en el plazo de 3 a 6 meses después de la colocación del dispositivo intraluminal, pero no se ve afectada por el uso de medicamentos anti-coagulación. En lugar de eso, fármacos tales como el sirolimus y, más recientemente, el everolimus y la 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina se han utilizado o sugerido para la administración localizada en el sitio de la colocación del dispositivo intraluminal para reducir la incidencia de restenosis.

Una placa vulnerable se refiere a una placa de ateroma que tiene una pared muy fina que separa un núcleo cargado de lípidos del lumen de una arteria. La delgadez de la pared vuelve a la placa susceptible o vulnerable a la ruptura. Cuando la placa se rompe, el factor tisular, lípidos y cristales de colesterol quedan expuestos al flujo de sangre que causa la formación de coágulos sanguíneos que pueden dar como resultado el estrechamiento o bloqueo completo del lumen. Los restos se liberan en el orificio arterial y son transportados por el flujo de sangre a otras partes de la vasculatura en las que el tamaño de las partículas de desecho hace que sean atrapadas en vasos más pequeños tales como los capilares dando como resultado la obstrucción con posibles consecuencias graves. Además, la rotura de un ateroma puede dar como resultado hemorragia desde el lumen de la arteria al tejido del ateroma dando como resultado un aumento del tamaño del ateroma hasta el punto de que puede estrechar u obstruir completamente el lumen. Además, la formación de coágulos de sangre en el sitio de la rotura del ateroma puede por sí misma dar lugar a estrechamiento o bloqueo completo del lumen.

Según se utiliza en la presente memoria, que se "sabe o se sospecha" que está aquejado de una enfermedad vascular se refiere al grado de certeza de la existencia de la enfermedad en un paciente. Estar aquejado de una enfermedad "conocida" significa que las pruebas de diagnóstico ha revelado con una certeza razonable una enfermedad vascular particular localizada en una región razonablemente bien definida de la vasculatura de un paciente. Un ejemplo de una enfermedad vascular de este tipo es, sin limitación, la restenosis, cuyo diagnóstico y localización en la vasculatura de un paciente están bien establecidos en la técnica. Un ejemplo de una enfermedad vascular que se "sospecha" es, sin limitación, la placa vulnerable que es difícil de diagnosticar y/o localizar en la vasculatura de un paciente. Tales indicadores como las diferencias de temperatura en la región afectada de la vasculatura en comparación con las regiones no afectadas han sido explorados por su utilidad diagnóstica pero en la actualidad no se ha referido ningún método razonablemente seguro para diagnosticar y localizar la placa vulnerable. Está relativamente bien establecido, sin embargo, que la placa vulnerable tiende a aparecer más frecuentemente en el primer tercio de las principales arterias coronarias midiendo distalmente desde las ostias coronarias.

Según se utiliza en la presente memoria, un "dispositivo médico implantable" se refiere a cualquier tipo de aparato que está totalmente o parcialmente introducido, quirúrgicamente o médicamente, en el cuerpo de un paciente o mediante intervención médica, en un orificio natural, y que está destinado a permanecer allí después del procedimiento. La duración de la implantación puede ser esencialmente permanente, es decir, destinada a permanecer en su lugar durante el período de vida restante del paciente; hasta que el dispositivo se biodegrade; o hasta que se elimine físicamente. Los ejemplos de los dispositivos médicos implantables incluyen, sin limitación, marcapasos y desfibriladores cardíacos implantables; cables y electrodos para los anteriores; estimuladores de órganos implantables tales como estimuladores de nervios, vejiga, esfínter y diafragma, implantes cocleares, prótesis, injertos vasculares, dispositivos intraluminales autoexpandibles, dispositivos intraluminales expandibles con balón, dispositivos intraluminales-injertos, injertos, válvulas cardíacas artificiales y drenaje de líquido cefalorraquídeo. Por supuesto, un dispositivo médico implantable diseñado específicamente y destinado exclusivamente al suministro localizado de un agente terapéutico se encuentra dentro del alcance de esta invención. El dispositivo médico implantable puede estar construido de cualquier material biocompatible susceptible de ser revestido con una capa adherente que contiene un agente terapéutico.

Se pueden utilizar dispositivos médicos implantables elaborados de casi cualquier material, es decir, materiales actualmente conocidos por ser útiles para su fabricación y materiales que se puede encontrar que van a serlo en el futuro, con un revestimiento de esta invención. Por ejemplo, sin limitación, un dispositivo médico implantable útil con esta invención se puede elaborar de uno o más metales o aleaciones biocompatibles de los mismos incluyendo, pero no limitados a, aleación de cobalto-cromo (ELGILOY, L-605), aleación de cobalto-níquel (MP-35N), acero inoxidable 316L, acero inoxidable de alta contenido de nitrógeno, por ejemplo, BIODUR 108, aleación de níquel-titanio (NITINOL), tantalio, platino, aleación de platino-iridio, oro y combinaciones de los mismos.

Alternativamente, el dispositivo médico implantable puede estar elaborado de uno o más polímeros biocompatibles, duraderos incluyendo, pero no limitados a, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliureas, poliuretanos, poliolefinas, poli(haluros de vinilo), poli(haluros de vinilideno), poli(éteres vinílicos), compuestos polivinílicos aromáticos, poli(ésteres vinílicos), poliacrilonitrilos, resinas alquídicas, polisiloxanos y resinas epoxídicas.

Un dispositivo médico implantable actualmente preferido es un dispositivo intraluminal. Un dispositivo intraluminal se refiere en general a cualquier dispositivo que se utiliza para mantener el tejido en su lugar en el cuerpo de un paciente. Un subgrupo de dispositivos intraluminales son los dispositivos intraluminales utilizados para el mantenimiento de la permeabilidad de un vaso en el cuerpo de un paciente cuando el vaso se estrecha o se cierra debido a enfermedades o trastornos que incluyen, sin limitación, tumores (en, por ejemplo, conductos biliares,

esófago, tráquea/bronquios, etc.), enfermedad pancreática benigna, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad de la arteria carótida y enfermedad arterial periférica, tal como aterosclerosis, restenosis y placa vulnerable. Un dispositivo intraluminal se puede utilizar para reforzar la pared del vaso en las proximidades de una placa vulnerable y actuar como un escudo contra tal ruptura. Un dispositivo intraluminal se puede utilizar, sin limitación, en las arterial neural, carótida, coronaria, pulmonar, aorta, renal, biliar, ilíaca, femoral y poplíteas, así como en otras regiones de la vasculatura. Un dispositivo intraluminal se puede utilizar en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos tales como, sin limitación, trombosis, restenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica, obstrucción del conducto biliar y obstrucción del uréter.

Un dispositivo intraluminal vascular puede estar formado por cualquiera de una serie de métodos bien conocidos que incluyen la extrusión de un polímero en forma de tubo. A continuación se pueden formar patrones preseleccionados de huecos en el tubo con el fin de definir una pluralidad de espinas o puntales que confieren un grado de flexibilidad y capacidad de expansión al tubo. Alternativamente, el polímero cargado con fármaco se puede aplicar a las superficies seleccionadas de un dispositivo intraluminal elaborado, por ejemplo, de acero inoxidable. El dispositivo intraluminal puede ser, por ejemplo, sumergido en el polímero fundido o pulverizado con una forma líquida o disuelta del polímero. O un polímero puede ser extrudido en forma de tubo; que a continuación se retira simultáneamente con un tubo de acero inoxidable, u otros materiales o aleaciones metálicos adecuados. Mediante la retirada simultánea de dos tubos de polímero con el tubo de metal, un situado sobre el exterior del tubo de metal y otro situado en el interior del tubo de metal, se forma un tubo que tiene paredes de varias capas. La perforación posterior de las paredes del tubo para definir un patrón de espinas o puntales preseleccionado confiere la flexibilidad y capacidad de expansión deseadas al tubo para crear un dispositivo intraluminal.

. Además de los usos anteriores, los dispositivos intraluminales también pueden ser desplegados para el suministro localizado de agentes terapéuticos a sitios de tratamiento específicos en el cuerpo de un paciente. De hecho, el suministro de agente terapéutico puede ser el único propósito de un dispositivo intraluminal o el dispositivo intraluminal puede estar destinado principalmente a otro propósito, tales como los discutidos anteriormente proporcionando la administración de fármacos un beneficio secundario.

Un dispositivo intraluminal utilizado para el mantenimiento de la permeabilidad se suministra generalmente al sitio diana en un estado comprimido y a continuación se expande para ajustarlo en el vaso en el que ha sido insertado. Una vez en un lugar diana, un dispositivo intraluminal puede ser autoexpandible o expandible por balón. En cualquier caso, debido a la expansión del dispositivo intraluminal, cualquier revestimiento sobre el mismo debe ser flexible y susceptible de alargamiento. Los revestimientos poliméricos de esta invención exhiben estas características.

Según se utiliza en la presente memoria, un "reservorio" o "capa de reservorio" se refiere a un polímero que está dispuesto en una capa sobre una superficie de un dispositivo médico implantable y que tiene disperso dentro de su estructura tridimensional un agente terapéutico que se libera de la matriz al entorno circundante una vez que el dispositivo ha sido colocado en una localización deseada en el cuerpo de un paciente. Un reservorio también puede referirse a una capa independiente de un polímero en la forma de una cinta o similar en donde la cinta tiene todas las propiedades indicadas en la presente memoria para una capa de revestimiento. La cinta también exhibirá características de biodegradación de un polímero de erosión superficial a pesar de que está construido normalmente de un polímero de erosión masiva.

Según se utiliza en la presente memoria, "revestimiento" se refiere a una sola capa o a múltiples capas de una sustancia o sustancias dispuestas sobre una superficie de un dispositivo médico implantable. Por lo tanto, una capa de reservorio por sí sola puede constituir un revestimiento, como lo será una capa de imprimación aplicada directamente a la superficie de un dispositivo médico implantable entre una capa de reservorio y la superficie del dispositivo y al igual que una capa superior dispuesta sobre la capa de reservorio. Una combinación de cualquiera de las capas anteriores compondrá asimismo un revestimiento. Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica cuál significado de revestimiento se desea en cualquier aspecto particular de la invención descrita en la presente memoria basándose en el contexto.

Según se utiliza en la presente memoria, una "superficie" de un dispositivo médico implantable se refiere a una superficie exterior, que es una superficie que está directamente en contacto con el entorno externo y/o una superficie interna si el dispositivo comprende un lumen y/o el borde de el dispositivo que conecta la superficie exterior con el lumen. A menos que se indique expresamente lo contrario, "superficie" se referirá a la totalidad o cualquier combinación de lo anterior.

Según se utiliza en la presente memoria, "disponer" una capa sobre una superficie significa formar una capa de un polímero sobre la superficie de un dispositivo médico implantable o sobre la superficie formada por una capa previamente dispuesta. La capa puede estar formada por cualquier medio conocido en la actualidad o, como tal, puede llegar a ser conocido en el futuro, incluyendo en la actualidad, sin limitación, pulverización, inmersión,

electrodepósito, revestimiento con rodillo, cepillado, aplicación por goteo directo y moldeo.

Según se utiliza en la presente memoria, disponer una capa "sobre" una superficie de un dispositivo o sobre la superficie formada por una capa previamente dispuesta se refiere a la aplicación de la capa entre la superficie indicada y el entorno externo, pero no necesariamente en contacto directo con la superficie indicada. Es decir, puede haber una o más capas adicionales entre la capa que está dispuesta "sobre" la superficie y la propia superficie, tal como, sin limitación, una capa de separación, una capa de temporización, etc.

En contraste con lo anterior, "aplicada sobre", y sus variaciones, una superficie se refiere a la formación de una capa de un polímero directamente sobre y en contacto con la superficie indicada.

Según se utiliza en la presente memoria, "desplegar" un dispositivo a un sitio en la vasculatura de un paciente se refiere al suministro del dispositivo por cualquier número de mecanismos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, sin limitación, tal técnica puede implicar la anejió del dispositivo al extremo distal de un catéter, que se introduce a continuación en la vasculatura del paciente en un lugar de entrada remoto tal como, sin limitación, la arteria femoral si se trata de una arteria cardiovascular que está siendo tratada. El catéter se guía a través de la vasculatura hasta que se alcance el sitio conocido o que se sospecha que está afectado por la enfermedad. Allí, el dispositivo médico implantable se libera desde el extremo distal del catéter, que se retira a continuación, dejando el dispositivo implantado en la arteria.

Según se utiliza en la presente memoria, una razón de "área de superficie con respecto al volumen" se refiere al resultado de la división de la superficie de una capa de polímero en unidades de mm^2 dividido por el volumen de la capa, es decir, el área de superficie multiplicado por el espesor de la capa, en mm^3 . Según se utiliza en la presente memoria, "área de superficie" significa el área que está expuesta al cuerpo o al entorno externo. Las mediciones se toman únicamente después de que todos los disolventes que pueden haber sido utilizados en el proceso de revestimiento se han eliminado sustancialmente de las capas. El número resultante tiene las unidades de mm^2/mm^3 o $1/\text{mm}$ o mm^{-1} .

Según se utiliza en la presente memoria, la "razón en peso/peso de fármaco/polímero" es sinónimo de, y se utiliza indistintamente con la "razón en peso/peso de agente terapéutico/polímero" y se refiere al peso bruto de una sustancia terapéutica en una capa de polímero aplicada como revestimiento sobre un dispositivo médico implantable dividido por el peso bruto del polímero en la capa, siendo expresada cada una en las mismas unidades de medida.

Según se utiliza en la presente memoria, peso molecular en cuanto a un polímero se refiere a un peso molecular medio numérico según se determina mediante cromatografía de penetración en gel.

Según se utiliza en la presente memoria, una "capa de imprimación" se refiere a una capa polimérica aplicada directamente a una superficie de un dispositivo médico implantable para mejorar la adherencia de las capas aplicadas posteriormente: Los cebadores útiles incluyen polímeros tales como, sin limitación, poliésteramidas (PEA), Parylene C®, poliácrlatos y polimetacrilatos (por ejemplo, poli(metacrilato de butilo).

Según se utiliza en la presente memoria, un "agente terapéutico" se refiere a una sustancia que, cuando se administra a un paciente, tiene un efecto beneficioso sobre la salud y el bienestar del paciente. Un agente terapéutico puede ser, sin limitación, un fármaco de molécula pequeña, un fármaco de molécula grande, un radioisótopo, un péptido, un anticuerpo, una proteína, una enzima, un oligonucleótido, un ADN, un ARN, un liposoma, una micropartícula o nanopartícula que tiene encapsulado en su interior cualquiera de los anteriores o incluso una nanopartícula desnuda, que puede comprender cualquiera de los agentes anteriores. Alternativamente, los agentes terapéuticos pueden ser nanoparticulados en la medida que puedan estar disponibles en el futuro.

Los ejemplos específicos, sin limitación, de los agentes terapéuticos que pueden utilizarse con los polímeros de esta invención incluyen, sin limitación, fármacos antiproliferativos tales como la actinomicina D, o derivados o análogos de los mismos. La actinomicina D también es conocida como dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁, y actinomicina C₁; antineoplásicos y/o antimetabólicos tales como, sin limitación, paclitaxel, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, hidroccloruro de doxorubicina, y mitomicina;

antiagregantes, anticoagulantes, antifibrina y fármacos antitrombina tales como, sin limitación, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina, dextrano prostaciclina, D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona, dipiridamol, anticuerpo antagonista de los receptores de glucoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante, y trombina;

agentes citostáticos o antiproliferativos tales como, sin limitación, angiopeptina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril, cilazapril o lisinopril; bloqueadores de los canales de calcio tales como nifedipina; colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso $\omega 3$); antagonistas de histamina; lovastatina, anticuerpos monoclonales tales como, sin limitación, los que son específicos para los receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF); nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores

de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista del PDGF) y óxido nítrico; un agente antialérgico tal como, sin limitación, permirrolast potásico; y, otros agentes terapéuticos tales como, sin limitación, interferón alfa, células epiteliales manipuladas genéticamente, tacrolimus, clobetasol, dexametasona y sus derivados, y rapamicina, sus derivados y análogos, tales como 40-O-(2-hidroxiethyl)rapamicina (EVEROLIMUS®), 40-O-(3-hidroxiethyl)rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxiethyl)]etil-rapamicina, 40-O-tetrazolilrapamicina y 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina y biolimus.

Según se utiliza en la presente memoria, "heparinas de bajo peso molecular" se refiere a fragmentos de heparina no fraccionada. Si bien la heparina no fraccionada es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos altamente sulfatados que tienen un peso molecular que oscila de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 30.000 Da, las heparinas de bajo peso molecular tienen un peso molecular entre aproximadamente 4000 y aproximadamente 6000 DA. El término "heparinas de bajo peso molecular" y las moléculas a las que se refiere el término son bien conocidos por los expertos en las técnicas médicas.

Según se utiliza en la presente memoria, "heparinoides" se refiere a polisacáridos altamente sulfatados de origen natural y sintéticos que son estructuralmente similares a la heparina. Los ejemplos, sin limitación, de heparinoides son danaparoina sódica, fondaparinux e idraparinux. Al igual que con las heparinas de bajo peso molecular, los heparinoides son bien conocidos por los expertos en las técnicas médicas.

Además de los agentes terapéuticos, una o más de las capas dispuestas sobre un dispositivo médico implantable de la presente invención pueden tener dispersados dentro de las mismas uno o más agentes beneficiosos desde el punto de vista biológico. Un agente beneficioso desde el punto de vista biológico difiere de un agente terapéutico en que un agente terapéutico debe ser liberado de una capa de revestimiento al entorno para iniciar su efecto terapéutico o profiláctico mientras que los agentes beneficiosos desde el punto de vista biológico tienen un efecto sin dejar de estar sustancialmente dentro de, o sobre, el revestimiento. Por "sustancialmente" se entiende que, si bien algunos de los agentes beneficiosos desde el punto de vista biológico pueden abandonar un revestimiento, la liberación del revestimiento no es necesaria (aunque no es necesariamente perjudicial) para que tenga su efecto beneficioso. Los agentes beneficiosos desde el punto de vista biológico son generalmente sustancias no tóxicas, no antigénicas, no inmunogénicas que mejoran la biocompatibilidad de un dispositivo médico implantable por ser resistente al ensuciamiento, hemocompatible, activamente no trombogénico y/o anti-inflamatorio.

Los materiales beneficiosos desde el punto de vista biológico representativos incluyen, pero no se limitan a, poliéteres tales como poli(etilenglicol) (PEG) y poli(propilenglicol); copoli(éter-ésteres), tales como poli(óxido de etileno-co-ácido láctico); óxidos de polialquileño tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); polifosfocenos, fosforilcolina, colina, polímeros y co-polímeros de monómeros que portan hidroxilo, tales como metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, hidroxipropilmetacrilamida, acrilato de poli(etilenglicol), 2-metacrilatoiloxietilfosforilcolina (MPC) y *n*-vinilpirrolidona (VP), ácido carboxílico que porta monómeros tales como ácido metacrílico, ácido acrílico, alcoximetacrilato, alcoxiacrilato, y metacrilato de 3-trimetilsililpropilo; poliestireno-PEG, poliisobutileno-PEG, policaprolactona-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, poli(metacrilato de metilo)-PEG (PMMA-PEG), polidimetilsiloxano-co-PEG (PDMS-PEG), poli(fluoruro de vinilideno)-PEG (PVDF-PEG), tensioactivos PLURONIC™ (óxido de polipropileno-co-poli(etilenglicol)), poli(tetrametilenglicol), poli(vinilpirrolidona) funcionalizada con hidroxilo; biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno, dextrano, dextrina, ácido hialurónico, heparina, glicosaminoglicano, polisacáridos, elastina, quitosano, alginato, siliconas, PolyActive™, y combinaciones de los mismos. PolyActive™ se refiere a un copolímero de bloque de poli(etilenglicol) y poli(tereftalato de butileno).

Según se utiliza en la presente memoria, el término "tratar" se refiere a un método de cura o al menos alivio de una enfermedad o trastorno y/o sus síntomas concomitantes una vez que un paciente ha contraído la enfermedad o trastorno.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "prevención" se refiere a un procedimiento para evitar que un paciente contraiga una enfermedad o trastorno en primera instancia o que vuelva a contraer la enfermedad o trastorno después de haber sido tratado para ello.

Según se utiliza en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un agente terapéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal deseada en un paciente que ya está mostrando síntomas de una enfermedad o trastorno particular. La respuesta puede ser, sin limitación, el retraso del progreso de la enfermedad o trastorno, el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno o la eliminación de la enfermedad o trastorno.

Según se utiliza en la presente memoria, una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad que previene o retrasa la aparición de, una enfermedad o trastorno en primera instancia. También se refiere a una cantidad que puede ser menor que una cantidad terapéutica y se administra a un paciente después de que se ha completado un curso o tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz con el fin de prevenir o retrasar la

recurrencia de la enfermedad o trastorno.

Un aspecto de esta invención es el uso de una razón de área de superficie con respecto al volumen en el rango de 100 mm^{-1} a 1000 mm^{-1} . El efecto de la razón grande es aumentar el área sobre la cual se lleva a cabo la erosión de la superficie del revestimiento polimérico hasta el punto de que se excede, preferiblemente se excede en gran medida, la tasa de penetración de sustancias que inducen la degradación tales como agua, enzimas, ácidos, etc. en el grueso del revestimiento. El resultado es una capa de polímero que exhibe las características de biodegradación de un polímero de erosión superficial a pesar de que el polímero es caracterizado normalmente como un polímero de erosión masiva. Tales polímeros incluyen, sin limitación, polilactidas, poliglicólidos y copolímeros de los mismos.

Con respecto a las polilactidas y poliglicólidos, los polímeros preferidos en la actualidad incluyen poli(L-lactida), poli(D-lactida), poli(D,L-lactida), poli(mesolactida), y copolímeros de cualquiera de los anteriores con glicólido. Meso-lactida se refiere a una lactida cíclica preparada a partir de una molécula de ácido L-láctico y una molécula de ácido D-láctico. Mientras que las composiciones químicas de la poli(D,L-lactida) y la poli(meso-lactida) son idénticas, sus morfologías son diferentes, teniendo la poli(meso-lactida) no más de dos unidades derivadas de ácido L- o D-láctico consecutivas mientras que las unidades de poli(D,L-lactida) tiene una distribución estadística de 2, 3, 4 y más unidades de derivados del ácido láctico, esto es L o D, enantioméricamente idénticas consecutivas.

Además de emplear una razón de alta razón de superficie con respecto al volumen, se prefiere actualmente un polímero de peso molecular medio relativamente bajo. Se puede utilizar peso molecular medio numérico de 20 kDa a 600 kDa, preferiblemente de 40 kDa a 200 kDa y más preferiblemente en la actualidad de 50 kDa a 100 kDa. Sin estar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que el uso de polímeros de bajo peso molecular reduce el tiempo de retraso de la liberación masiva.

También es deseable utilizar una alta razón de sustancia terapéutica con respecto al polímero en la capa de reservorio de esta invención. Se puede emplear una razón en peso/peso de fármaco a polímero de 1:5-5:1. Preferiblemente, el intervalo es de 1:2-2:1 y lo más preferiblemente en la actualidad se puede utilizar una razón de 1:1. Estos intervalos, junto con las razones de área de la superficie con respecto a volumen y los pesos moleculares de los polímeros, permiten que se alcancen una amplia gama de velocidades de liberación y por lo tanto de perfiles de liberación, siendo el intervalo sustancialmente mayor que los normalmente descritos para tales polímeros de erosión masiva en la técnica, particularmente con respecto a los agentes terapéuticos hidrófobos.

También se prefiere actualmente que el polímero sea sustancialmente amorfo. Si el polímero es de dos fases, es decir, si contiene regiones sustancialmente cristalinas, así como amorfas, la erosión de la superficie puede dar como resultado la liberación de partículas cristalinas grandes que pueden migrar a las regiones de la vasculatura que comprende los vasos de diámetro más pequeño tales como capilares donde pueden presentar y causar efectos secundarios graves. "Sustancialmente amorfo" se refiere a un polímero que es menos de cristalino en 10%, preferiblemente cristalino en menos de 5% y actualmente más preferiblemente cristalino en menos de 1%. Un polímero sustancialmente amorfo, según se utiliza en la presente memoria tiene la característica adicional de no liberar partículas cristalinas grandes a medida que se erosiona.

Utilizando los parámetros anteriores, se pueden obtener capas de polímero de lactida que tienen características de degradación sustancialmente diferentes de las observadas normalmente. Por ejemplo, la literatura informa de la absorción de un sistema basado en poli(L-lactida) de alrededor de 50% en 12-24 meses y la absorción de un sistema basado en poli(D,L-lactida) de alrededor de 50% en 6 - 9 meses, dependiendo de la geometría de la construcción. Sin embargo, un sistema basado en poli(D,L-lactida) de la presente invención ha exhibido una absorción de 60 - 70% a los 180 días, sustancialmente diferente de la referida anteriormente. Por otra parte, la pérdida de masa de polímero en el sistema de la presente invención era aproximadamente lineal, que se esperaría de un polímero que erosionan la superficie. Además, la pérdida de masa se produce antes de que el peso molecular medio del polímero de fragmentación se haya reducido al nivel sugerido en la literatura para la pérdida de masa en un polímero de erosión masiva. Por lo tanto, mediante el uso de los aspectos de esta invención, resulta evidente que los polímeros normalmente experimentan erosión masiva tales como, sin limitación, polilactida, poliglicólido y copolímeros de los mismos, se pueden usar como capas de reservorio para dispositivos médicos implantables y exhibirán características de biodegradación que son o se aproximan muy estrechamente a las características de erosión superficial.

Ejemplo 1

Un dispositivo intraluminal "S-Stent" de acero inoxidable de 14 mm, de 6 crestas se reviste con 2 micras de PARYLENE C[®]. Sobre esto se aplican 400 µg de una mezcla 1:1 de everolimus en poli(D,L-lactida) como un 9% p/p de disolución total de sólidos en acetona. El revestimiento se lleva a cabo utilizando una jeringa, lo que da como resultado un revestimiento que cubre las superficies abluminales completas y aproximadamente la mitad del área de la superficie de la pared lateral. La acetona se elimina mediante la colocación del dispositivo intraluminal en un horno de vacío a -71,12 cm de mercurio durante 4 horas a aproximadamente 30°C. El resultado es un dispositivo

intraluminal que tiene un espesor de revestimiento medio de 7 micras y una razón de superficie a volumen de 140 mm^{-1} .

Ejemplo 2

- 5 Una película, 20 micras de espesor, se forma mediante revestimiento por disolución de una mezcla 1:2 de rapamicina y poli(D,L-lactida-co-glicolido) en forma de 20% p/p de disolución total de sólidos en acetona sobre un sustrato flexible. Después de la eliminación de la acetona por cocción a 60°C durante una hora, el sustrato revestido
- 10 se corta en tiras de 2 mm de ancho y las bandas poliméricas se eliminan del sustrato. Las tiras resultantes tienen una razón de superficie a volumen de aproximadamente 100 mm^{-1} . Las tiras se envuelven alrededor de la anastomosis de injertos vasculares utilizados para la diálisis para reducir la proliferación anastomótica.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable, que comprende:
una capa de polímero que comprende un polímero biodegradable biocompatible en donde la capa de polímero
está dispuesta sobre una superficie del dispositivo médico en una razón de superficie a volumen de 100 mm^{-1} a
 1000 mm^{-1} ; y,
un agente terapéutico dispersado en la capa de polímero en una razón en peso/peso de fármaco/polímero de
1:5 a 5:1;
en donde el polímero biodegradable biocompatible es un polímero de erosión masiva.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la superficie es una superficie exterior y, opcionalmente, toda o
parte de una superficie del borde.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la superficie es una superficie luminal y opcionalmente toda o parte
de una superficie del borde.
4. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde la capa de polímero tiene una razón de área de
superficie a volumen de 100 mm^{-1} a 500 mm^{-1} .
5. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde la capa de polímero tiene una razón de área de
superficie a volumen de 100 mm^{-1} a 250 mm^{-1} .
6. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde la relación peso/peso de fármaco/polímero es
de 1:2-2:1.
7. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde la razón en peso/peso de fármaco/polímero es
de 1:1.
8. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde el polímero biodegradable biocompatible se
selecciona del grupo que consiste en poli(L-lactida), poli(D-lactida), poli(D,L-lactida), poli(meso-lactida), poliglicólido,
poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(D-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido),
poli(meso-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(hidroxiclaurato), poli(hidroxibutirato), poli(esteramida), y poli
(etilenglicol-co-tereftalato de butileno) (POLYACTIVE®).
9. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1 o 8, en donde el polímero biocompatible y biodegradable
tiene un peso molecular de 20 a 600 kDaltons.
10. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1 o 8, en donde el polímero biocompatible y biodegradable
tiene un peso molecular de 40 a 200 kDaltons.
11. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1 o 8, en donde el polímero biocompatible y biodegradable
tiene un peso molecular de 50 a 100 kDaltons.
12. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde el polímero biodegradable biocompatible es
sustancialmente amorfo.
13. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 12, en donde el polímero biodegradable biocompatible se
selecciona del grupo que consiste en poli(D,L-lactida), poli(meso-lactida), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(L-lactida-
co-glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(D-lactida-co-glicólido) y poli(meso-lactida-co-glicólido).
14. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo
que consiste de actinomicina D, paclitaxel, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo,
hidrocloruro de doxorrubicina, mitomicina, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides,
derivados de heparina que tienen contraiones hidrófobos, hirudina, argatrofano, forskolina, vapirost, prostaciclina,
dextrano, D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona, dipiridamol, anticuerpo antagonista de receptores de glucoproteína IIb/IIIa
de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante, y trombina, angiopeptina, captopril, cilazapril, lisinopril,
nifedipina, colchicina, agonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácidos grasos
 $\omega 3$), antagonistas de histamina, lovastatina, anticuerpos monoclonales, nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa,
inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa,
triazolopirimidina, óxido nítrico, permirolast potásico, interferón alfa, células epiteliales manipuladas genéticamente,
rapamicina, everolimus, dexametasona y 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina.
15. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es un agente
antiproliferativo.

16. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico es everolimus.
17. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico es 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina.
- 5 18. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una capa de imprimación aplicada sobre la superficie del dispositivo entre la superficie y la capa de polímero.
- 10 19. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 18, en donde la capa de imprimación comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(monocloro-paraxilileno) (PARYLENE C[®]), poliacrilato, polimetacrilato, poli(D,L-lactida), poli(L-lactida), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(meso-lactida), poli(meso-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato) y poli(etilenglicol-co-tereftalato de butileno) (POLIACTIVE[®]).
- 15 20. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 19, en donde la capa de imprimación comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(metacrilato de n-butilo) y PARYLENE C[®].