

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 550 137**

(51) Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2005 E 05815562 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 1804848**

(54) Título: **Dispositivos implantables que comprenden polímeros estrella biológicamente absorbibles y métodos para fabricar estos**

(30) Prioridad:

29.10.2004 US 978031

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

04.11.2015

(73) Titular/es:

ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.

(100.0%)

**3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054, US**

(72) Inventor/es:

PACETTI, STEPHEN, D.

(74) Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 550 137 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

Dispositivos implantables que comprenden polímeros estrella biológicamente absorbibles y métodos para fabricar estos

5

ANTECEDENTES

1. Campo de la invención

10 [0001] Esta invención se refiere a recubrimientos para dispositivos de administración de fármacos, como *stents* vasculares liberadores de fármacos, y a métodos para producir estos.

2. Descripción del estado de la técnica

15 [0002] La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es un procedimiento para tratar la enfermedad cardiaca. Un conjunto de catéter que presenta una parte de balón se introduce de manera percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente a través de la arteria braquial o femoral. El conjunto de catéter se hace avanzar por la vasculatura coronaria hasta que la parte de balón se sitúa a lo largo de la lesión oclusiva. Una vez que está situado en la lesión, el balón se infla hasta un tamaño predeterminado para comprimirse radialmente contra la placa aterosclerótica de la lesión para remodelar la pared luminal. El balón se desinfla entonces a un perfil menor para permitir la retirada del catéter de la vasculatura del paciente.

20 [0003] Un problema asociado al procedimiento anterior incluye la formación de colgajos de íntima o el desgarro del endotelio, que puede colapsarse y ocluir el conducto tras desinflarse el balón. Asimismo, puede desarrollarse trombosis y reestenosis de la arteria en el transcurso de varios meses tras el procedimiento, lo cual puede exigir otro procedimiento de angioplastia o una operación quirúrgica de *bypass*. Para reducir la oclusión parcial o total de la arteria debido al colapso del endotelio, y para reducir la posibilidad de que se desarrolle trombosis y reestenosis, se implanta un *stent* en el lumen para mantener la permeabilidad vascular.

25 [0004] Los *stents* no se usan únicamente como intervención mecánica sino como vehículo para proporcionar terapia biológica. Como intervención mecánica, los *stents* actúan de andamiajes, que funcionan para mantener físicamente abierta y, si se desea, expandir la pared del conducto. Normalmente, los *stents* son capaces de comprimirse, de modo que puedan insertarse a través de pequeños vasos por medio de catéteres, y después expandirse a un diámetro mayor una vez que se encuentren en la ubicación deseada. Ejemplos en la literatura de patentes que den a conocer *stents* que hayan sido aplicados en procedimientos de ACTP incluyen *stents* ilustrados en la patente de los Estados Unidos n.º 4.733.665, expedida a Palmaz, la patente de los Estados Unidos n.º 4.800.882 expedida a Gianturco y la patente de los Estados Unidos n.º 4.886.062 expedida a Wiktor.

30 [0005] La terapia biológica puede lograrse mediante la medicación de los *stents*. Los *stents* medicados permiten la administración local de una sustancia terapéutica en el lugar enfermo. Con el fin de proporcionar una concentración eficaz al lugar tratado, la administración sistémica de dicho fármaco a menudo produce efectos secundarios adversos o tóxicos para el paciente. La administración local es un método preferido de tratamiento en el sentido de que se administran niveles totales de fármaco menores en comparación con las dosis sistémicas, pero están concentrados en un lugar concreto. Por tanto, la administración local produce menos efectos secundarios y logra resultados más favorables. Un método propuesto para medicar *stents* implica el uso de un vehículo polimérico recubierto en la superficie de un *stent*. Se aplica al *stent* una solución que incluye un disolvente, un polímero disuelto en el disolvente y una sustancia terapéutica dispersa en la mezcla. Se deja evaporar el disolvente, lo que deja en la superficie del *stent* un recubrimiento del polímero y la sustancia terapéutica impregnada en el polímero.

40 [0006] La administración local de agentes terapéuticos por medio de *stents* ha demostrado resultados favorables en la reducción de la reestenosis. Sin embargo, en la medida en que se ha optimizado la funcionalidad de los *stents* en los últimos años, los *stents* todavía pueden provocar algunos efectos no deseados. Por ejemplo, la exposición continuada de un *stent* a la sangre puede llevar a la formación de trombos, y la presencia de un *stent* en un vaso sanguíneo puede, con el tiempo, provocar que la pared del vaso sanguíneo se debilite, lo que crea el potencial para una rotura arterial o la formación de aneurismas. Un *stent* también puede verse invadido por el tejido tras su implantación hasta el punto que su utilidad puede disminuir de manera sustancial al tiempo que su presencia continuada puede provocar diversos problemas o complicaciones. Por tanto, es deseable que el *stent* sea biodegradable o bioabsorbible para disminuir los riesgos adversos que de otro modo estarían asociados a la presencia continuada del *stent* una vez que ha dejado de ser útil en el lugar de tratamiento o su utilidad al menos ha disminuido sustancialmente.

45 [0007] Para obviar dichas complicaciones, los *stents* pueden fabricarse de materiales que sean biodegradables o bioabsorbibles. Es necesario seleccionar un material que sea tanto biodegradable como biocompatible, y que presente propiedades físicas y mecánicas adecuadas como resistencia suficiente, la flexibilidad radial necesaria

para que el *stent* se expanda y la flexibilidad longitudinal para permitir que el *stent* avance por una vasculatura retorcida y para adaptarse a un lugar de despliegue no lineal. Asimismo, es deseable que los recubrimientos de *stent* biológicamente absorbibles que presentan propiedades biológicamente beneficiosas también tengan una velocidad de absorción ajustable, una velocidad de liberación de fármacos que pueda ser modulada y buenas propiedades mecánicas.

[0008] Asimismo, el uso de polímeros tradicionales para fabricar recubrimientos de *stent* puede crear algunas otras dificultades. Por ejemplo, la viscosidad de una solución de polímero usada comúnmente para depositar recubrimientos en los *stents* puede ser bastante alta incluso cuando la concentración de polímero en la solución

10 es relativamente baja. Ello se debe a que, para presentar buenas propiedades mecánicas como el alargamiento a la rotura, el peso molecular del polímero debe estar por encima de un determinado valor, $M_n = 50$ K Dalton, por ejemplo. Asimismo, la mayor parte del tiempo de fabricación en lo que respecta a recubrir los *stents*

15 liberadores de fármacos puede consistir en la aplicación de múltiples aplicaciones de un recubrimiento, con secado en medio, para lograr el espesor deseado. El recubrimiento no puede aplicarse en su totalidad de una sola vez debido a los problemas con los defectos de recubrimiento y el entrelazado entre los *struts*. Un

recubrimiento, que podría aplicarse en porcentajes de sólidos mayores, reduciría el tiempo de recubrimiento. En algunas formas de realización de los *stents* liberadores de fármacos, las provisiones de fármaco/polímero se colocan en algún tipo de depósito en el *stent*. El llenado de estos depósitos puede exigir múltiples ciclos de llenado y secado, puesto que la mayoría de formulaciones de recubrimiento de polímero presentan únicamente un pequeño porcentaje (<10 %) de sólidos. Por tanto, es deseable presentar polímeros que sean tanto adecuados para realizar recubrimientos de *stent* como capaces de formar soluciones que presentan la misma concentración de polímero o una superior, pero que presentan una menor viscosidad en comparación con los polímeros tradicionales.

25 **[0009]** El documento WO 98/47948 da a conocer composiciones para recubrir superficies biológicas y no biológicas, que minimizan o evitan el contacto célula-célula y la adhesión tisular, y métodos de preparación y uso de estas.

30 **[0010]** El documento US 6.338.904 da a conocer composiciones de recubrimiento bioactivas para sustratos poliméricos.

35 **[0011]** El documento WO 03/061631 da a conocer un recubrimiento hidrófilo muy lubricante para un dispositivo médico que comprende una mezcla de poliuretano alifático coloidal, una dilución acuosa de PVP y dendrímeros específicos para potenciar la integridad física del recubrimiento, para mejorar la adhesión y para unir por enlace covalente o cargar uno de un determinado fármaco antitrombolítico o un determinado fármaco antibiótico u otro agente dentro de la estructura dendrímera.

40 **[0012]** El documento DE 198 49 464 da a conocer un *stent* recubierto con un vehículo polimérico, al que se fija ciclodextrina.

[0013] El documento US 6.818.247 da a conocer una composición que comprende un copolímero de alcohol de vinilo de etileno y un disolvente de acetamida de dimetilo para formar un recubrimiento en prótesis como *stents*.

SUMARIO

45 **[0014]** La invención del presente documento se refiere a un artículo que comprende:

un sustrato implantable;

un recubrimiento depositado en al menos una parte del sustrato, donde el recubrimiento comprende:

50 un polímero estrella;

un polímero peine donde las cadenas laterales constituyen al menos un 10 % de la longitud del contorno de la cadena principal de polímero; o

un polímero cepillo donde las cadenas laterales constituyen al menos un 10 % de la longitud del contorno de la cadena principal de polímero,

55 donde el polímero estrella, el polímero peine o el polímero cepillo cada uno comprende una cualquiera o cualquier combinación de polímeros biológicamente absorbibles y polímeros duraderos,

donde el polímero estrella comprende una cualquiera o cualquier combinación de poli(D,L-ácido láctico), poli(D-ácido láctico), poli(L-ácido láctico), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(glicólido), poli(D,L-lactida-co-

glicólido), poli(caprolactona), poli(D,L-lactida-co-caprolactona), poli(L-lactida-co-caprolactona), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(3-hidroxibutirato), poli(4-hidroxibutirato), poli(3-hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polí(dioxanona), poli(carbonato de trimetileno), poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(metacrilato de n-butilo) n-estrella y poli(isobutileno-co-bloque-estireno) n-estrella y

5 donde el polímero cepillo o el polímero peine cada uno comprende una cualquiera o cualquier combinación de polí(D,L-ácido láctico), polí(D-ácido láctico), polí(L-ácido láctico), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(D,L-lactida-co-caprolactona), poli(L-lactida-co-caprolactona), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(3-hidroxibutirato), poli(4-hidroxibutirato), poli(3-hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(dioxanona), poli(carbonato de trimetileno), y poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno).

10 [0015] En algunas formas de realización, el sustrato es un *stent*, como un *stent* intravascular. Los polímeros pueden ser duraderos o biológicamente absorbibles y pueden comprender una cualquiera o cualquier combinación de polí(D,L-ácido láctico), polí(D-ácido láctico), polí(L-ácido láctico), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(D,L-lactida-co-caprolactona), poli(L-lactida-co-caprolactona), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(3-hidroxibutirato), poli(4-hidroxibutirato), poli(3-hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(dioxanona), poli(carbonato de trimetileno) y poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno). Algunas formas de realización seleccionan el polímero para excluir específicamente una cualquiera o cualquier combinación de los polímeros enumerados en la presente memoria.

15 [0016] En algunas formas de realización, el polímero comprende homopolímeros, copolímeros o terpolímeros. Algunas formas de realización seleccionan el polímero para excluir específicamente una cualquiera o cualquier combinación de los polímeros enumerados en la presente memoria. Algunos de estos se seleccionan de poli(metacrilato de n-butilo) y poli(isobutileno-co-bloque-estireno). Algunas formas de realización seleccionan el polímero para excluir específicamente una cualquiera o cualquier combinación de los polímeros enumerados en la presente memoria.

20 [0017] Los polímeros pueden prepararse mediante

25 (co)polimerización por abertura de una cadena,
 (co)polimerización radical,
 (co)polimerización iónica,
 (co)polimerización reactiva catiónica;
 polimerización aniónica; o
 30 técnicas de polimerización reactiva (que incluyen la (co)polimerización por transferencia de átomos, la catálisis de metalloceno, la catálisis Ziegler-Natta, técnicas mediadas por nitróxido, o técnicas por iniferter),
 35 donde la polimerización es de uno o varios tipos de monómero.

[0018] Para artículos que comprenden polímeros cepillo y peine, algunas formas de realización comprenden de 1 a 1000 o de 5 a 500 cadenas laterales.

40 [0019] Los métodos de fabricación de dichos artículos y los métodos de utilización de dichos artículos también se encuentran incluidos en la presente exposición.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 1. Expresiones y definiciones

[0020] La definición de la expresión «polímero» incluye homopolímeros y copolímeros (definidos en detalle más adelante), que incluyen cualquiera de los siguientes:

50 copolímeros aleatorios;
 copolímeros alternados;
 polímeros reticulados;
 polímeros lineales;
 55 polímeros termoplásticos; y
 copolímeros en bloque.

[0021] La expresión «polímero» está definida además como sinónimo de la expresión «compuesto polimérico». La expresión «copolímero» está definida como un polímero derivado de más de una especie de monómero, incluidos copolímeros que se obtienen por copolimerización de dos especies de monómero, los obtenidos de tres especies de monómero («terpolímeros»), etc.

- [0022] La expresión «copolímero aleatorio» se define como un copolímero que contiene macromoléculas en las que la probabilidad de encontrar una unidad monomérica determinada en cualquier sitio determinado de la cadena es sustancialmente independiente de la naturaleza de las unidades adyacentes.
- 5 [0023] La expresión «copolímero alternado» se define como un copolímero que contiene macromoléculas que comprenden dos especies de unidades monoméricas en secuencia alternada.
- [0024] La expresión «polímero reticulado» se define como un polímero que incluye reticulados. «Reticulado» se define como una región en una macromolécula de la que emana al menos cuadro cadenas, y que está formada 10 por reacciones que implican sitios o grupos en macromoléculas existentes o por interacciones entre macromoléculas existentes. La región que define el «reticulado» puede ser un átomo, un grupo de átomos o un número de puntos de ramificación conectados por enlaces, grupos de átomos o cadenas oligoméricas.
- 15 [0025] La expresión «polímero lineal» se define como una macromolécula, cuya estructura comprende una repetición múltiple, en secuencia lineal, de unidades derivadas de moléculas de bajo peso molecular relativo.
- [0026] La expresión «polímero termoplástico» se define como un polímero que no forma fácilmente reticulados, ni cuando se calienta, ya sea en presencia de un catalizador de reticulación o en ausencia de dicho catalizador. Normalmente, los reticulados no se forman debido a que los polímeros termoplásticos carecen sustancialmente 20 de fragmentos químicos reactivos en sus macromoléculas, necesarios para formar el reticulado. Como resultado, un polímero termoplástico puede reblandecerse y fusionarse cuando se calienta y endurecerse cuando se enfriá. Los ciclos de fundido y solidificación de un polímero termoplástico pueden repetirse multitud de veces sin que el polímero experimente ningún cambio químico perceptible. Asimismo, un polímero termoplástico soluble en un disolvente permanece soluble en dicho disolvente tras ser sometido a multitud de ciclos de fundido y 25 solidificación.
- [0027] Los polímeros que son tanto lineales como termoplásticos se definen como «polímeros termoplásticos lineales». A efectos de algunas formas de realización de la presente invención, cuando se usan las expresiones «polímero lineal» o «polímero termoplástico», o «polímero termoplástico lineal», dichas expresiones excluyen 30 específicamente materiales con reticulados. En otras palabras, como se usan en algunas formas de realización de la presente invención, «polímeros lineales» y «polímeros termoplásticos» están sustancialmente exentos de fragmentos reticulados.
- [0028] La expresión «copolímero en bloque» se define como un copolímero que contiene una disposición lineal de bloques, definiéndose un bloque como una parte de una molécula de polímero en la que las unidades monoméricas presentan al menos una característica de constitución o configuración que no está presente en las partes adyacentes. Por ejemplo, un copolímero en bloque de la fracción A y la fracción B puede escribirse como -A-A-A-B-B-B-B-. Dicho copolímero en bloque a menudo se denomina «copolímero en bloque AB». No es necesario que los bloques estén enlazados en los extremos, puesto que los bloques individuales son 40 normalmente lo bastante largos para considerarse polímeros como tales. Por consiguiente, el copolímero en bloque AB puede llamarse polí(A-bloque-B-bloque). La expresión «copolímero en bloque» pretende incluir, en sentido amplio, copolímeros que presentan dos o más tipos de bloques, como por ejemplo copolímeros dibloque y tribloque.
- [0029] Las expresiones «recubrimientos y/o polímeros biológicamente absorbibles, bioabsorbibles, biodegradables, bioreabsorbibles, bioerosionables, absorbibles, degradables, reabsorbibles o erosionables» se definen como recubrimientos o polímeros que son capaces de degradarse, disolverse o erosionarse sustancialmente o por completo cuando se exponen a fluidos corporales como la sangre y que el cuerpo reabsorbe, absorbe o elimina paulatinamente. Los procesos de degradación, disolución, erosión y futura 45 absorción y eliminación del recubrimiento o polímero pueden ser provocados, por ejemplo, mediante hidrólisis, acción enzimática, oxidación, fagocitosis, procesos metabólicos, erosión en masa o superficial y similares.
- [0030] Cuando se haga referencia a recubrimientos de *stent* o polímeros que forman dichos recubrimientos de *stent* «biológicamente absorbibles, bioabsorbibles, biodegradables, bioreabsorbibles, bioerosionables, absorbibles, degradables, reabsorbibles o erosionables», se entiende que después de que se haya completado sustancialmente el proceso de degradación, disolución, erosión, absorción o reabsorción, no quedará sustancialmente nada de recubrimiento en el *stent*.
- 50 [0031] La expresión «polímeros duraderos» se define como polímeros que se pretende que permanezcan en el cuerpo permanentemente o, en algunas formas de realización, más de 1, 2 o 3 años. Estos presentan mecanismos limitados mediante los cuales la cadena principal de polímero puede escindirse *in vivo* por medios hidrolíticos, enzimáticos u oxidativos. No son «biológicamente absorbibles» del modo definido anteriormente.
- [0032] La expresión «polímero estrella» se define como un polímero compuesto de macromoléculas estrella, de acuerdo con la definición de la IUPAC 2.32. «Macromoléculas estrella» se definen como una macromolécula que

contiene relativamente pocos puntos de ramificación de los que emanan cadenas o brazos sustancialmente lineales.

5 [0033] A efectos de la presente invención, «macromoléculas estrella» incluyen «macromoléculas n-estrella», «macromoléculas estrella regulares» y «macromoléculas estrella desiguales». Una «macromolécula n-estrella» contiene n cadenas o brazos sustancialmente lineales sujetos al punto de ramificación, como por ejemplo una macromolécula de tres estrellas si $n=3$. Una «macromolécula estrella regular» contiene brazos sustancialmente idénticos. Una «macromolécula estrella desigual» contiene brazos sustancialmente diferentes como la diferencia de composición de unidades monoméricas que componen los brazos; por ejemplo, los brazos pueden ser 10 diferentes con respecto a su constitución o grado de polimerización.

15 [0034] La ventaja de usar polímeros estrella es que presentan una viscosidad de la solución menor (para un porcentaje de sólidos determinado) o una viscosidad del fundido menor. Asimismo, retienen unas buenas propiedades mecánicas debido a su enmarañamiento. Estas características también están presentes en los polímeros peine y cepillo cuando los cepillos o peines que se extienden desde la cadena principal de polímero presentan longitudes de cadena similares a las de la cadena principal en sí. En algunas formas de realización, la longitud del contorno del cepillo o peine lateral constituye al menos un 10, 20, 30, 40, 60, 80 o 90 % de la longitud del contorno de la cadena principal de polímero.

20 [0035] Estos tipos de polímeros peine y cepillo también pueden usarse en lugar de polímeros estrella si los cepillos o peines que se extienden desde la cadena principal de polímero presentan al menos un 10 % de la longitud del contorno de la cadena principal de polímero en sí.

25 [0036] Las expresiones «polimerización o copolimerización por abertura de una cadena», también usadas como «(co)polimerización por abertura de una cadena» se definen del siguiente modo:

30 con respecto a la polimerización por abertura de una cadena, proceso de polimerización en el que un monómero cíclico produce una unidad monomérica que es acíclica o contiene menos anillos que el monómero;

35 con respecto a la copolimerización por abertura de una cadena, proceso de copolimerización de más de un monómero que es una polimerización por abertura de una cadena con respecto a al menos un monómero.

[0037] La expresión «polimerización o copolimerización radical», también usada como «(co)polimerización radical» se define como una polimerización o copolimerización en cadena, respectivamente, en la que los portadores de cadena cinética son radicales. La «polimerización o copolimerización en cadena» es una reacción en cadena en la que el crecimiento de una cadena de polímero prosigue sustancialmente de manera exclusiva mediante una reacción o reacciones entre monómero(s) y sitio(s) reactivos en la cadena de polímero con regeneración del sitio o sitios reactivos al final de cada etapa.

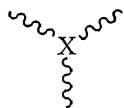
40 [0038] La expresión «polimerización o copolimerización iónica», también usada como «(co)polimerización iónica» se define como una polimerización o copolimerización en cadena, respectivamente, en la que sustancialmente todos los portadores de cadena cinética son iones o pares iónicos. La «polimerización o copolimerización aniónica» (o «(co)polimerización aniónica») y la «polimerización o copolimerización catiónica» (o «(co)polimerización catiónica») son casos concretos de «(co)polimerización iónica» donde los iones o los pares iónicos son aniones y cationes, respectivamente.

45 [0039] La expresión «polimerización o copolimerización reactiva» (o «(co)polimerización reactiva») se define como una polimerización o copolimerización en cadena en la que la transferencia de cadena y la terminación de cadena están sustancialmente ausentes.

50 [0040] La expresión «policondensación o copolicondensación», también usada como «(co)policondensación» se define como una polimerización o copolimerización en la que el crecimiento de cadenas de polímero prosigue sustancialmente mediante reacciones de condensación entre moléculas de todos los grados de polimerización.

55 2. Formas de realización de la invención

60 [0041] Según las formas de realización de la invención, un polímero estrella puede depositarse en al menos una parte de un *stent* para formar un recubrimiento de *stent*. Un ejemplo adecuado de la estructura general se ilustra esquemáticamente mediante la Estructura 1. En la Estructura 1, X es una fracción central que sirve como punto de ramificación focal del que emanan cadenas o brazos poliméricos.

**Estructura I**

[0042] Unos brazos poliméricos útiles pueden comprender polímeros lineales de diversas composiciones, que incluyen homopolímeros lineales, copolímeros lineales o terpolímeros lineales. En algunas formas de realización, los brazos poliméricos útiles incluyen polímeros formados como resultado de cualquiera de los siguientes procesos de polimerización mediante uno o varios monómeros:

- 5 polimerización o copolimerización por abertura de una cadena;
- 10 polimerización o copolimerización radical, por ejemplo mediante un iniciador de radicales libres trifuncional;
- polimerización o copolimerización iónica, que incluye polimerización o copolimerización catiónica y polimerización o copolimerización aniónica; y
- polimerización reactiva.

[0043] El recubrimiento de *stent* puede ser una estructura en varias capas que puede incluir cualquiera de las siguientes cuatro capas o una combinación de estas:

- 15 una capa iniciadora;
- 20 una capa de fármaco-polímero (también denominada «depósito» o «capa de depósito»);
- una capa de fármaco sin polímeros; y
- una capa de recubrimiento superior.

[0044] Cada capa de recubrimiento de *stent* puede formarse mediante la disolución de un polímero de estrella o una mezcla de polímero estrella en un disolvente o una mezcla de disolvente y mediante la aplicación de la solución al *stent* al pulverizar el *stent* o sumergirlo en la solución. Tras la aplicación, el disolvente se evapora, secando el material. El secado puede acelerarse al llevarse a cabo a una temperatura elevada o a una presión reducida, o ambas cosas.

[0045] Para incorporar un fármaco a la capa de depósito, el fármaco puede combinarse con la solución de polímero anteriormente descrita. De manera alternativa, puede elaborarse un depósito sin polímeros. Para fabricar un depósito sin polímeros, el fármaco puede disolverse en un disolvente adecuado o mezcla de disolvente y la solución resultante puede aplicarse al *stent*.

[0046] En lugar de introducir el fármaco como solución, el fármaco puede introducirse en forma de sistema coloidal, como por ejemplo una suspensión o dispersión en un disolvente apropiado. Para realizar la suspensión, el fármaco puede dispersarse en la fase de disolvente por medio de técnicas convencionales de química coloidal. En función de una diversidad de factores, como por ejemplo la naturaleza del fármaco, las personas del oficio de nivel medio pueden seleccionar la fase de disolvente apropiada de la suspensión, así como la cantidad de fármaco para dispersarse en la fase de disolvente. La suspensión puede mezclarse con una solución de polímero, y la mezcla puede aplicarse al *stent* del modo descrito anteriormente. De manera alternativa, la suspensión de fármaco puede aplicarse sobre el *stent* sin mezclarse con la solución de polímero.

[0047] La capa de fármaco-polímero puede aplicarse directamente sobre al menos una parte de la superficie del *stent* para servir de depósito de al menos un agente activo o un fármaco, el cual se incorpora a la capa de depósito. La capa iniciadora opcional puede aplicarse entre el *stent* y el depósito para mejorar la adhesión de la capa de fármaco-polímero al *stent*. La capa de recubrimiento superior, si se emplea, puede aplicarse sobre al menos una parte del depósito y puede servir de membrana cinéticamente limitante, lo que ayuda a controlar la liberación del fármaco. En una forma de realización, la capa de recubrimiento superior puede estar esencialmente exenta de cualquier agente activo o fármaco. En otra forma de realización, la capa de recubrimiento superior contiene agentes activos con el fin de alterar el perfil de liberación de fármacos o la permeabilidad al fármaco de la capa de recubrimiento superior.

5 [0048] En una forma de realización, cualquiera o todas las capas del recubrimiento de *stent* pueden estar hechas de un polímero estrella. En otra forma de realización, la capa más exterior del recubrimiento puede estar limitada a un polímero de dicho tipo. Para ilustrarlo con mayor detalle, en el recubrimiento de *stent* que presenta la totalidad de las tres capas descritas anteriormente (es decir, la capa iniciadora, la de depósito y la de recubrimiento superior), la capa más exterior del recubrimiento de *stent* es la capa de recubrimiento superior, la cual puede comprender un polímero estrella. En este caso, de manera opcional, las capas restantes (es decir, la iniciadora y la de depósito) también pueden comprender un polímero estrella; y cada capa puede comprender el mismo polímero estrella como sobre un polímero estrella diferente al del resto de capas. El recubrimiento de *stent* puede comprender cualquier combinación de capas iniciadoras, capas de fármaco y capas de recubrimiento superior y cada una de ellas puede contener polímeros similares o distintos.

10 15 [0049] De acuerdo con formas de realización de la presente invención, pueden usarse los polímeros estrella que pertenezcan a una de estas dos clases para fabricar cualquier capa o todas las capas de un recubrimiento de *stent*: (1) polímeros estrella biológicamente absorbibles; y/o (2) polímeros estrella duraderos. Estas dos clases de polímeros estrella pueden describirse del siguiente modo.

1. Polímeros estrella biológicamente absorbibles

20 [0050] Para elaborar polímeros estrella biológicamente absorbibles, se pueden utilizar técnicas sintéticas especiales. Por lo general, los polímeros estrella biológicamente absorbibles útiles pueden presentar entre 3 y 24 brazos en los casos en que haya una fracción central «X». De manera alternativa, los polímeros pueden presentar 5-20 o 10-15 brazos. En concreto, los polímeros estrella biológicamente absorbibles pueden obtenerse mediante (co)polimerización por abertura de una cadena, mediante (co)polimerización de radicales libres o mediante (co)polimerización reactiva de un monómero o monómeros adecuados. Puede usarse cualquier monómero o monómeros capaces de formar un (co)polímero estrella biológicamente absorbible mediante polimerización por abertura de una cadena o policondensación.

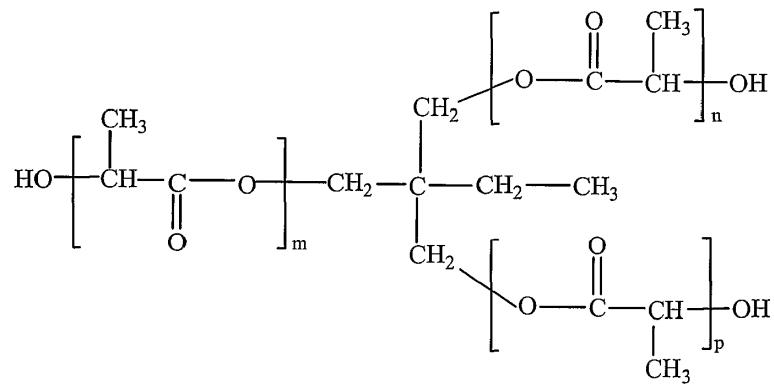
25 30 35 [0051] Ejemplos de polímeros estrella biológicamente absorbibles que pueden elaborarse mediante polimerización por abertura de una cadena o policondensación y usarse incluyen poli(D,L-lactida), poli(D-lactida), poli(L-lactida), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(L-lactida-co-caprolactona), poli(glicólido-co-caprolactona), polí(3-hidroxipropionato), poli(3-hidroxi-2-metilpropionato), poli(3-hidroxibutirato), poli(4-hidroxibutirato), poli(3-hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(dioxanona), polí(carbonato de trimetileno), poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno). Tras el proceso de polimerización por abertura de una cadena, el polímero estrella resultante puede aplicarse sobre un *stent* para formar un recubrimiento de *stent* del modo descrito anteriormente.

40 [0052] Cada uno de estos polímeros puede sintetizarse en forma de estrella por medio de la técnica de la (co)polimerización por abertura de una cadena o (co)policondensación en presencia de un iniciador multifuncional. El proceso de polimerización por abertura de una cadena puede ilustrarse para elaborar polí(D,L-lactidas) *n*-estrella del siguiente modo. El proceso de síntesis de otros polímeros estrella biológicamente absorbibles enumerados anteriormente puede ser similar.

45 [0053] La síntesis de polí(D,L-lactidas) *n*-estrella incluye la polimerización por abertura de una cadena de lactida (un dímero cíclico de ácido láctico) en presencia de un iniciador *m*-funcional que conduce a la formación de una diversidad de polí(D,L-lactidas) *n*-estrella, tanto regulares como desiguales. La expresión «iniciador *m*-funcional» se define como un iniciador que presenta *m* grupos funcionales reactivos, donde *m* es un número entero que presenta el valor de 3 o superior. Un ejemplo de grupos funcionales reactivos en el iniciador es hidroxilo.

50 [0054] El número *n* de brazos en la polí(D, L-lactida) *n*-estrella final puede corresponder al valor de *m*. Para ilustrarlo, para elaborar una polí(D,L-lactida) de tres brazos (*n* = 3) puede usarse un iniciador trifuncional (*m* = 3). Para elaborar una polí(D, L-lactida) de 4 brazos (*n* = 4) puede usarse un iniciador tetrafuncional (*m* = 4), y así sucesivamente.

55 [0055] Un ejemplo de una polí(D,L-lactida) *n*-estrella concreta que puede sintetizarse y usarse es una polí(D, L-lactida) de 3 brazos, que es un polímero de tres estrellas mostrado a continuación como el Polímero I:

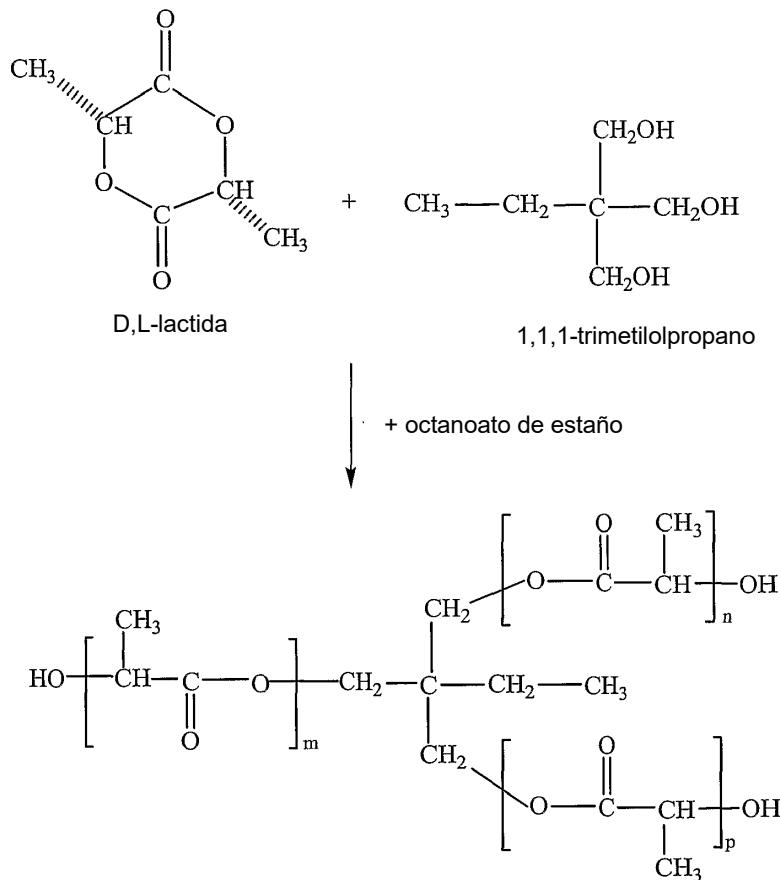
**Polímero I**

[0056] En el Polímero I, la longitud de los tres brazos viene determinada por el valor de los números enteros «m», «n» y «p», que pueden ser iguales o distintos.

5

[0057] Puede obtenerse una poli(D,L-lactida) de 3 brazos (A) mediante la polimerización por abertura de una cadena de lactida en presencia de un iniciador trifuncional como 1,1,1-trimetilolpropano o glicerol. El proceso, que puede catalizarse mediante octanoato de estaño, puede resumirse de manera esquemática como la Reacción I:

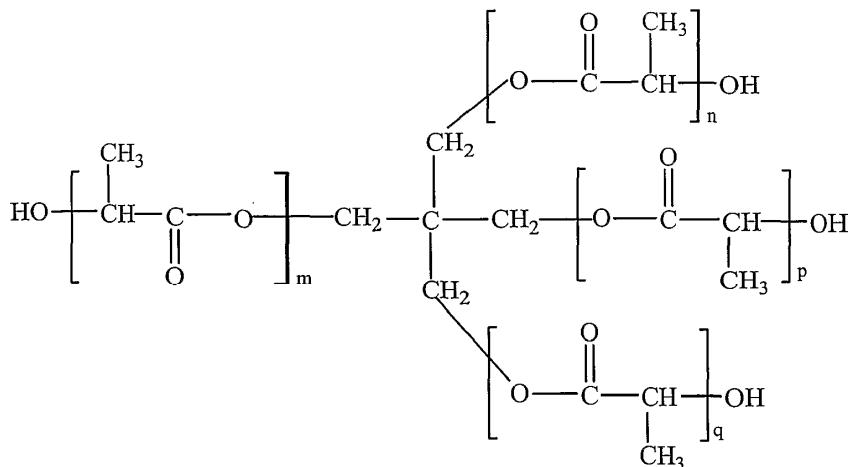
10

**Reacción I**

[0058] La polimerización puede llevarse a cabo en neto o en un disolvente como tolueno. Las condiciones típicas para la polimerización por abertura de una cadena es una temperatura de 60 °C a 140 °C de 1 a 24 horas. Un

catalizador útil es octanoato de estaño, pero las personas del oficio de nivel medio pueden proporcionar otros. Unas razones útiles entre catalizador e iniciador son 0,1/1 y 2/1 sobre una base molar.

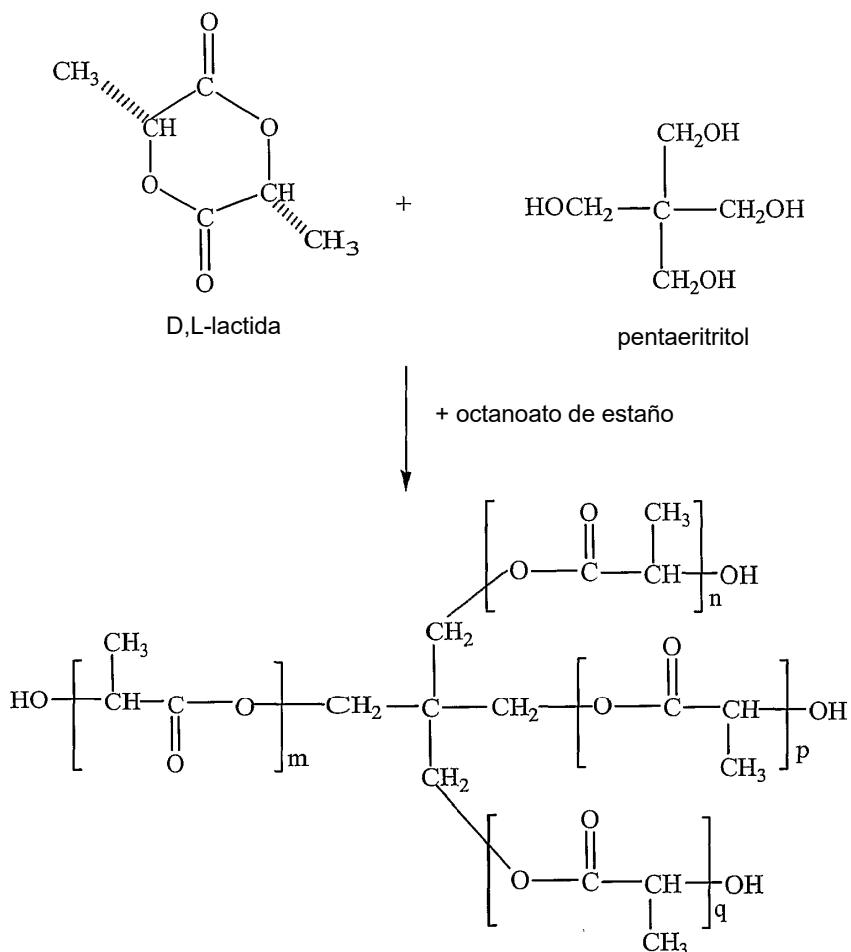
[0059] Otro ejemplo de una poli(D,L-lactida) n -estrella concreta que puede sintetizarse y usarse es una poli(D,L-lactida) de 4 brazos, que es un polímero de cuatro estrellas (Polímero II):



Polímero II

[0060] En el Polímero II, la longitud de los cuatro brazos viene determinada por el valor de los números enteros « m », « n », « p » y « q », que pueden ser iguales o distintos.

[0061] Puede obtenerse un Polímero II de poli(D,L-lactida) de 4 brazos mediante la polimerización por abertura de una cadena de lactida. El proceso es similar al proceso mostrado en la Reacción I, con la excepción de que en lugar de un iniciador trifuncional usado en la Reacción I, el proceso puede llevarse a cabo en presencia de un iniciador tetrafuncional, como por ejemplo pentaeritritol (tetrametilometano). El proceso también puede catalizarse mediante octanoato de estaño y puede resumirse de manera esquemática como la Reacción II:

**Reacción II**

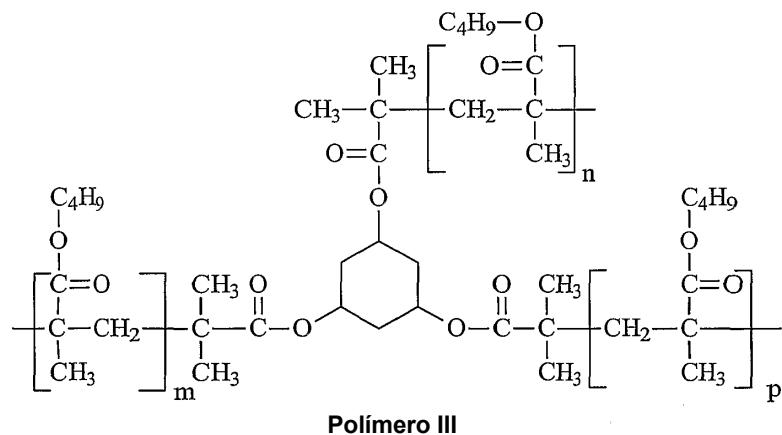
[0062] La polímero(D,L-lactida) estrella que presenta un número mayor de brazos puede elaborarse de un modo similar al procedimiento anteriormente descrito. Por ejemplo, una polímero(D,L-lactida) de 6 brazos puede elaborarse por medio de un iniciador hexafuncional, como una α -ciclodextrina. Otros iniciadores polihídricos hexafuncionales o superior pueden ser polímero(3-propionato de hidroximetilo) de bajo peso molecular o dendrímeros de ácido 2,2,-bis-hidroximetil-propiónico.

2. Polímeros estrella duraderos

[0063] Por lo general, los polímeros estrella duraderos que pueden elaborarse y usarse pueden tener entre 3 y 24 brazos. Los polímeros estrella duraderos pueden sintetizarse por medio de diversas técnicas, como por ejemplo (co)polimerización iónica, polimerización reactiva o polimerización de radicales libres. Por ejemplo, los polímeros estrella duraderos pueden sintetizarse mediante (co)polimerización iónica, como por ejemplo (co)polimerización catiónica o polimerización aniónica reactivas, o mediante técnicas de polimerización reactiva que incluyen (co)polimerización por transferencia de átomos, catálisis de metalloceno, catálisis Ziegler-Natta, técnicas mediadas por nitróxido o técnicas por iniferter o cualquier monómero o monómeros capaces de ser (co)polimerizados por medio de estas técnicas.

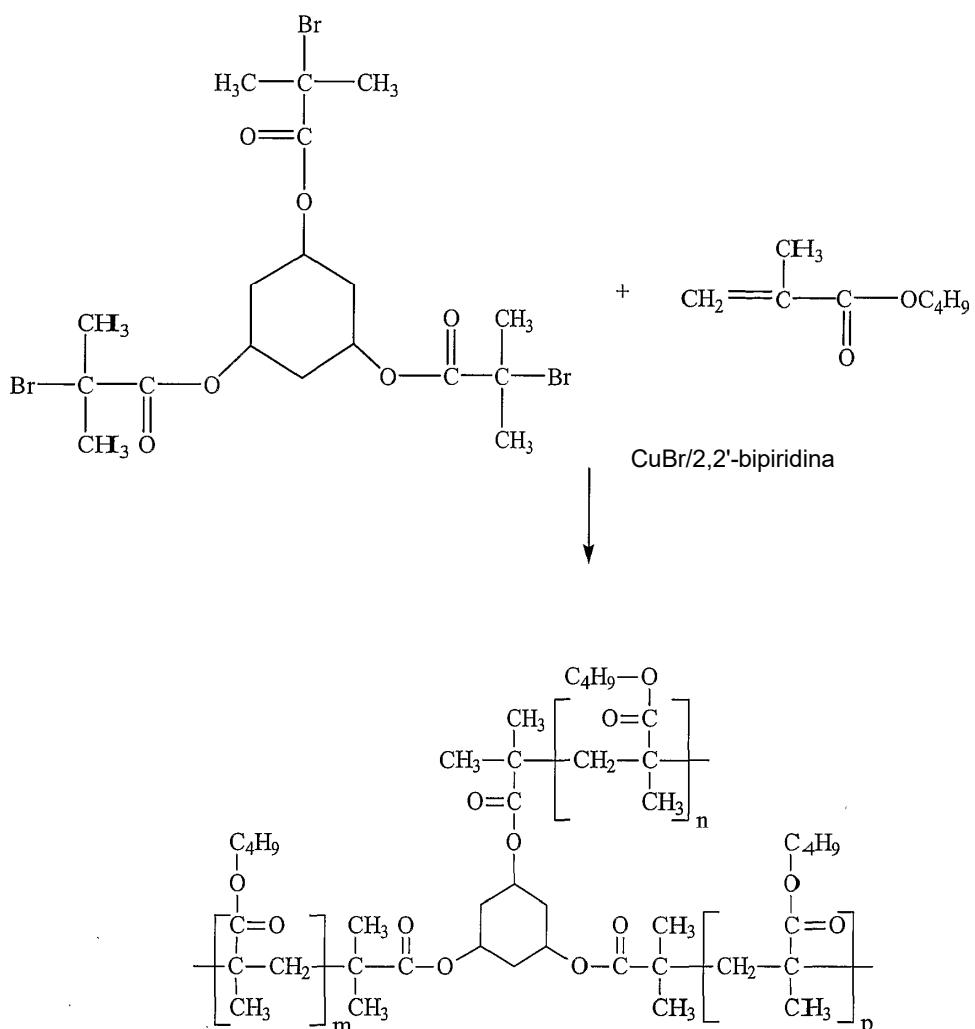
[0064] Normalmente, el proceso de (co)polimerización que conduce a la formación de un polímero estrella duradero puede llevarse a cabo en presencia de un iniciador m -funcional definido anteriormente. El número n de brazos en el polímero n -estrella duradero final puede corresponder al valor de m . Para ilustrarlo, para elaborar un polímero n -estrella duradero de 3 brazos ($n = 3$) puede usarse un iniciador trifuncional ($m = 3$). Para elaborar un polímero n -estrella duradero de 4 brazos ($n = 4$) puede usarse un iniciador tetrafuncional ($m = 4$), y así sucesivamente. Las personas del oficio de nivel medio pueden seleccionar el monómero o monómeros que pueden polimerizarse para formar polímeros estrella duraderos y las condiciones en las que puede llevarse a cabo la síntesis. Las condiciones habituales que se escogen incluyen el tipo y cantidad de un iniciador apropiado, el catalizador, la temperatura y el tiempo de reacción, entre otros.

[0065] Un ejemplo de un polímero n-estrella duradero concreto que puede sintetizarse y usarse es poli(metacrilato de *n*-butilo) *n*-estrella (PBMA), como PBMA de 3 brazos, que es un polímero de tres estrellas mostrado a continuación como el Polímero III:



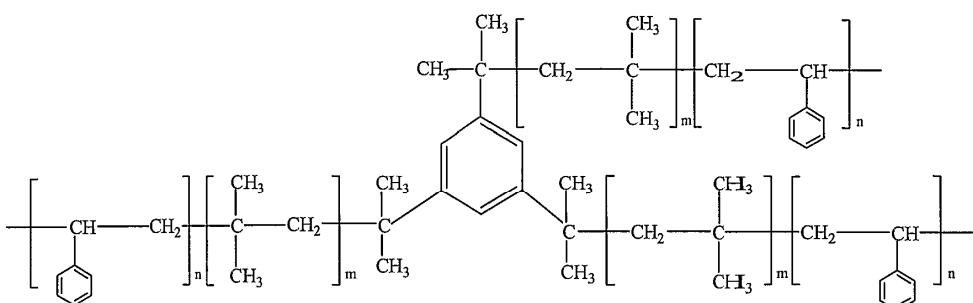
5

[0066] Un PBMA de 3 brazos, el Polímero III, puede obtenerse mediante el proceso de polimerización por transferencia de átomos de monómero de metacrilato de *n*-butilo en presencia de un iniciador trifuncional como 1,3,5-*tris*-(ciclohexanoil-2-bromo-isobutirato). Este iniciador puede sintetizarse primero por separado, al hacer reaccionar tres equivalentes de bromuro de 2-bromoisobutirilo con 1,3,5-ciclohexanetriol en presencia de una base adecuada como trietiamina para absorber el HBr liberado. La polimerización puede catalizarse mediante un complejo de bromuro de cobre (I)/ 2,2'-bipiridina, y puede resumirse de manera esquemática como la Reacción III:

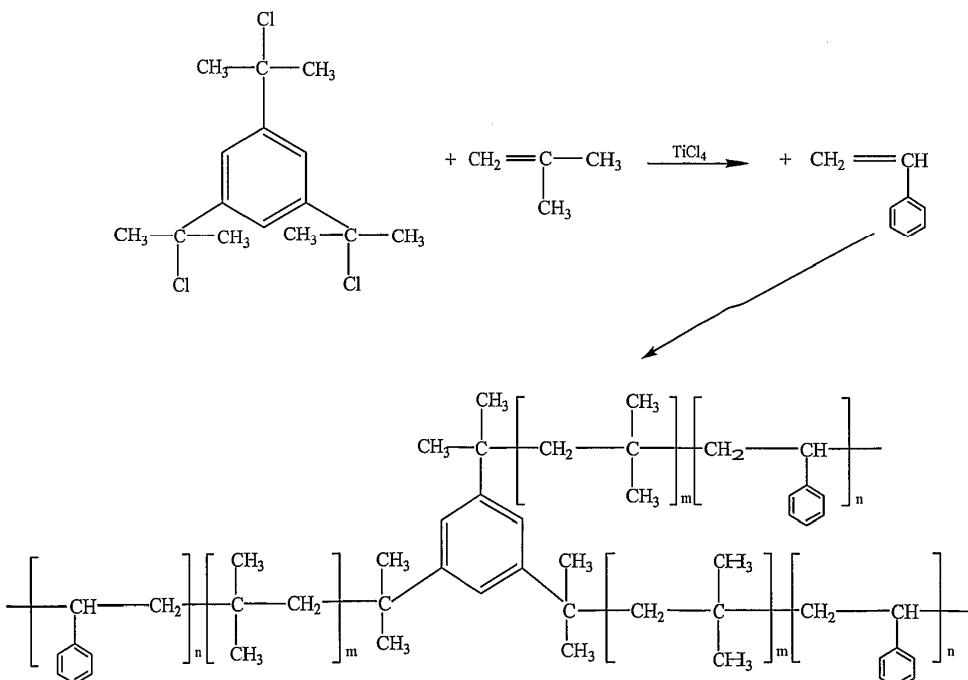


[0067] Las condiciones apropiadas son temperatura ambiente a 110 °C de 0,5 a 4 horas en una atmósfera inerte como argón. La reacción puede realizarse en neto o en disolventes como benceno, 2-butanona, clorobenceno o difenil éter. Las razones entre monómero e iniciador útiles están entre 10/1 y 1000/1. Información adicional sobre la síntesis se puede encontrar en V. Coessens *et al.* *Prog. Polym. Sci.* 26 (2001) 337-377.

[0068] Otros ejemplos de polímeros *n*-estrella duraderos que pueden sintetizarse y usarse incluyen polímeros *n*-estrella en los que los brazos ramificados lineales comprenden copolímeros, como por ejemplo copolímeros en bloque, como poli(isobutileno-co-bloque-estireno) estrella (PIBS), que es un copolímero en bloque de tres estrellas mostrado a continuación como el Polímero IV:

**Polímero IV**

[0069] Un PIBS de 3 brazos, el Polímero IV, puede obtenerse mediante el proceso de copolimerización catiónica reactiva de *iso*-butileno y estireno, en presencia de un iniciador trifuncional como 1,3,5-*tri*-(2-propil-2-cloro)benceno. El proceso, que puede catalizarse por medio de tetracloruro de titanio, puede resumirse de manera esquemática como la Reacción IV:



Reacción IV

- 5 **[0070]** Esta reacción se realiza en atmósfera inerte a temperaturas de entre -120 y 0 °C en un disolvente adecuado como ciclohexano, hexano, heptano, cloruro de metileno, benceno o tolueno durante tiempos de reacción de 1 a 24 horas. Se puede encontrar más información en Kennedy, J.P. et al. «Design of Polymers by Carbocationic Molecular Engineering», Hanser, NY, Munich (1992).
- 10 **[0071]** Se espera que la viscosidad de las soluciones poliméricas que contienen uno de los polímeros estrella descritos anteriormente sea inferior a la de las soluciones poliméricas que contienen los mismos polímeros en forma de no estrella, con alrededor la misma concentración de polímero en ambos tipos de soluciones. Por lo general, un ramificado mayor compactará el empaquetamiento del polímero en la solución, dando como resultado que, en pesos moleculares iguales, el polímero estrella tendrá una viscosidad intrínseca inferior.
- 15 **[0072]** El peso molecular medio en número determinado cromatográficamente (por ejemplo, mediante un método de cromatografía de filtración por gel o GPC) ($M_{n \text{ GPC}}$) puede diferir de los polímeros estrella anteriormente descritos en el peso molecular determinado osmometricamente ($M_{n \text{ osm}}$). La razón $M_{n \text{ GPC}} / M_{n \text{ osm}}$ puede encontrarse en el intervalo de entre alrededor de 0,5 y alrededor de 1. Para los mismos polímeros en forma de no estrella, la razón puede estar entre alrededor de 0,7 y alrededor de 1,2.
- 20 **[0073]** Cualquier capa del recubrimiento de *stent* puede contener cualquier cantidad del polímero o polímeros estrella descritos anteriormente, o una mezcla de más de uno de dichos polímeros. Si menos del 100 % de la capa está hecha del polímero o polímeros estrella descritos anteriormente, el resto lo pueden comprender polímeros alternativos que no sean polímeros estrella. Ejemplos de los polímeros alternativos que pueden usarse incluyen poliacrilatos, como polí(metacrilato de butilo), polí(metacrilato de etilo), polí(metacrilato de etilo-co-metacrilato de butilo), polí(acrilonitrilo), polí(metacrilato de etileno-co-metilo), polí(acrilonitrilo-co-estireno) y polí(cianoacrilatos); polímeros y/o copolímeros fluorados, como polí(fluoruro de vinilideno) y polí(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoro propeno); polí(pirrolidona de N-vinilo); poliortoéster; polianhídrido; polí(ácido glicólico-co-carbonato de trimetiletileno); polifosfoéster; uretano de polifosfoéster; polí(aminoácidos); co-polí(ésteres de éter); oxalatos de polialquileno; polifosfatos; biomoléculas, como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico; poliuretanos; siliconas; poliésteres; poliolefinas; copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, como cloruro de polivinilo; éteres de polivinilo, como éter de metilo de polivinilo; cloruro de polivinilideno; cetonas de polivinilo; aromáticos de polivinilo como poliestireno; ésteres de polivinilo como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, como por ejemplo polí(etileno-co-alcohol vinílico) (EVAL); resinas de ABS; y polí(etileno-co-acetato de vinilo); poliamidas

como el Nylon 66 y policaprolactama; resinas alcídicas; policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres, resinas epoxídicas; poliuretanos; rayón; rayón triacetato; celulosa; acetato de celulosa; butirato de celulosa; acetato-butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa y celulosa de carboximetilo.

5

[0074] Ejemplos representativos de algunos disolventes adecuados para elaborar los recubrimientos de *stent* incluyen N,N-dimetilacetamida (DMAC), N,N-dimetiformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), ciclohexanona, xileno, tolueno, acetona, *i*-propanol, metiletilectona, éter monometílico de propilenglicol, metilbutilectona, acetato de etilo, acetato de *n*-butilo y dioxano. También pueden usarse algunas mezclas de disolvente. Ejemplos representativos de las mezclas incluyen:

10

DMAC y metanol (por ejemplo, una mezcla de 50:50 en masa);

agua, *i*-propanol y DMAC (por ejemplo, una mezcla de 10:3:87 en masa);

i-propanol y DMAC (por ejemplo, mezclas de 80:20, 50:50 o 20:80 en masa);

acetona y ciclohexanona (por ejemplo, mezclas de 80:20, 50:50 o 20:80 en masa);

15

acetona y xileno (por ejemplo, una mezcla de 50:50 en masa);

acetona, FLUX REMOVER AMS y xileno (por ejemplo, una mezcla de 10:50:40 en masa); y

1,1,2-tricloroetano y cloroformo (por ejemplo, una mezcla de 80:20 en masa).

20

[0075] FLUX REMOVER AMS es el nombre comercial de un disolvente fabricado por Tech Spray, Inc. de Amarillo (Texas) que comprende alrededor de un 93,7 % de una mezcla de 3,3-dicloro-1,1,1,2,2-pentafluoropropano y 1,3-dicloro-1,1,2,2,3-pentafluoropropano y el resto de metanol, con trazas de nitrometano. Las personas del oficio de nivel medio seleccionarán el disolvente o una mezcla de disolventes adecuados para un polímero concreto que esté siendo disuelto.

25

[0076] La sustancia terapéutica que puede usarse en la capa de depósito puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico en un paciente. La sustancia terapéutica puede incluir pequeñas sustancias moleculares, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y similares. La sustancia terapéutica podría estar diseñada, por ejemplo, para inhibir la actividad de las células musculares lisas vasculares. Puede tener como fin la inhibición de la migración y/o proliferación anormal o inapropiada de células musculares lisas para evitar la reestenosis.

30

[0077] Estos agentes bioactivos pueden ser cualquier agente que sea un agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Estos agentes pueden presentar propiedades antiproliferativas o antiinflamatorias o pueden presentar otras propiedades como los agentes antineoplásicos, antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina, antitrombóticos, antimitóticos, antibióticos, antialérgicos, antioxidantes así como citostáticos. Ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados incluyen compuestos sintéticos, inorgánicos y orgánicos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácidos nucleicos ADN y ARN que presentan actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. Las secuencias de ácidos nucleicos incluyen genes, moléculas antisentido que se unen a ADN complementario para inhibir la transcripción y ribozimas. Otros ejemplos de otros agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos receptores, enzimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación, inhibidores o agentes disolventes de coágulos como estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno, antígenos para la inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos como los oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovíricos para su uso en terapia génica. Ejemplos de agentes antiproliferativos incluyen rapamicina y sus derivados funcionales o estructurales, 40-O-(2-hidroxietil)rapamicina (everolimus) y sus derivados funcionales o estructurales, paclitaxel y sus derivados funcionales y estructurales. Ejemplos de derivados de rapamicina incluyen metil rapamicina (ABT-578), 40-O-(3-hidroxipropiyl)rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxietoxi)etil]rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina. Ejemplos de derivados de paclitaxel incluyen docetaxel. Ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, hidrocloruro de doxorubicina (por ejemplo, Adriamycin® de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.) y mitomicina (por ejemplo, Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Ejemplos de dichos antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina y análogos de la prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilectona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo del antagonista del receptor de membrana plaquetaria de la glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, inhibidores de la trombina como por ejemplo Angiomax a (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), bloqueadores cárnicos (como el nifedipino), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento fibroblástico (FCF),

aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de la histamina, lovastatina (inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un fármaco reductor del colesterol de nombre comercial Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (como los específicos para los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la prostaglandina, suramina, bloqueadores de la serotonina, esteroideos, inhibidores de la tioproteasa, triazolopirimidina (antagonista del PDGF), óxido nítrico o donantes del óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de las superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticancerosos, complementos alimenticios como diversas vitaminas, y una combinación de estos. Ejemplos de agentes antiinflamatorios, incluyendo agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos incluyen tacrolimús, dexametasona, clobetasol y combinaciones de estos. Ejemplos de dicha sustancia citostática incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como captopril (por ejemplo, Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ). Un ejemplo de un agente antialérgico es potasio de permiolast. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen alfa-interferón, RGD biactivo y células epiteliales genéticamente modificadas. Las sustancias anteriores también pueden usarse en forma de profármacos o cofármacos de estos. Las sustancias anteriores están enumeradas a modo de ejemplo y no pretenden ser limitativas. Otros agentes activos que estén disponibles en la actualidad o que puede que se desarrollen en el futuro son de igual aplicación.

[0078] La dosis o concentración del agente bioactivo necesaria para producir un efecto terapéutico favorable debería ser inferior al nivel en que el agente bioactivo produce efectos tóxicos y superior al nivel en que se obtienen resultados no terapéuticos. La dosis o concentración del agente bioactivo necesaria para inhibir la actividad celular deseada de la región vascular puede depender de factores como las circunstancias concretas del paciente; la naturaleza de los tejidos en los que se administra; la naturaleza de la terapia deseada; el tiempo que el ingrediente administrado permanece en el lugar vascular; y, si se emplean otros agentes activos, la naturaleza y tipo de la sustancia o combinación de sustancias. Las dosis terapéuticas efectivas pueden determinarse empíricamente, por ejemplo mediante la inyección en vasos de sistemas modelo animales adecuados y mediante el empleo de métodos inmunohistoquímicos, fluorescentes o de microscopía de electrones para detectar el agente y sus efectos, o mediante la realización de estudios *in vitro* adecuados. Los procedimientos estándar de ensayo farmacológico para determinar las dosis son entendidos por una persona del oficio de nivel medio.

[0079] Los recubrimientos y métodos de la presente invención se han descrito con referencia a un *stent*, como por ejemplo un *stent* expandible con balón o autoexpandible. No obstante, el uso del recubrimiento no está limitado a los *stents*, y el recubrimiento también puede usarse con una diversidad de dispositivos médicos. Ejemplos del dispositivo médico implantable que puede usarse junto con las formas de realización de la presente invención incluyen injertos con *stent*, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, derivaciones del líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos, derivaciones coronarias axius y electrodos intracardíacos (por ejemplo, FINELINE y ENDOTAK, disponibles de Guidant Corporation). La estructura subyacente del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. El dispositivo puede estar hecho de un material metálico o de una aleación como, entre otras, aleaciones de cobalto-cromo (por ejemplo, ELGILOY), acero inoxidable (316L), «MP35N», «MP20N», ELASTINITE (Nitínol), tantalio, aleaciones a base de tantalio, aleación de níquel-titánio, platino, aleaciones a base de platino como por ejemplo aleación de platino-iridio, iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones a base de titanio, aleaciones a base de zirconio o combinaciones de estas. Los dispositivos hechos a partir de polímeros bioabsorbibles o bioestables también pueden usarse con las formas de realización de la presente invención.

[0080] «MP35N» y «MP20N» son nombres comerciales de aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles de Standard Press Steel Co. de Jenkintown, Pensilvania. «MP35N» consiste en 35 % de cobalto, 35 % níquel, 20 % de cromo y 10 % de molibdeno. «MP20N» consiste en 50 % de cobalto, 20 % de níquel, 20 % de cromo y 10 % de molibdeno.

Ejemplos

[0081] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar de manera adicional las formas de realización de la presente invención.

Ejemplo 1. Elaboración del polímero (A) como muestra la Reacción I anterior

[0082] A un matraz de 500 ml equipado con un agitador magnético, baño de aceite, columna de destilación con receptor, tubería de vacío y entrada de argón se añaden 125 ml de tolueno seco, D,L-lactida (125 g, 0,868 moles) y trimetilolpropano (0,2 g, 0,0015 moles). Sometido a una presión reducida y con agitación, el

tolueno se destila a 80 °C para retirar el agua. Tras purgar con argón, se añade otra parte de 125 ml de tolueno seco y se repite el proceso. Se añaden unos últimos 125 ml de tolueno seco con octanoato de estaño (0,608 g, 0,0015 moles) y se calienta la mezcla de reacción con agitación a 90 °C durante 14 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente en 2 litros de metanol frío con un agitado suave. El polímero se aísla por filtración y se seca sometido a vacío a 40 °C.

Ejemplo 2. Elaboración del polímero (B) como muestra la Reacción II anterior

[0083] A un matraz de 500 ml equipado con un agitador magnético, baño de aceite, columna de destilación con receptor, tubería de vacío y entrada de argón se añaden 125 ml de tolueno seco, D,L-lactida (125 g, 0,868 moles) y pentaeritritol (0,2 g, 0,0015 moles). Sometido a una presión reducida y con agitación, el tolueno se destila a 80 °C para retirar el agua. Tras purgar con argón, se añade otra parte de 125 ml de tolueno seco y se repite el proceso. Se añaden unos últimos 125 ml de tolueno seco con octanoato de estaño (0,608 g, 0,0015 moles) y se calienta la mezcla de reacción con agitación a 90 °C durante 14 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente en 2 litros de metanol frío con un agitado suave. El polímero se aísla por filtración y se seca sometido a vacío a 40 °C.

Ejemplo 3. Elaboración del polímero (C) como se muestra para la reacción III anterior

[0084] A un matraz de 3 cuellos de 250 ml equipado con un agitador magnético, tubería de vacío, entrada de argón y baño de aceite se añaden 125 ml de tolueno seco, metacrilato de n-butilo (25 g, 0,176 moles) 1,3,5-tris-ciclohexanoil-2-bromo-isobutirato (0,112 g, 3,35 x 10⁻⁴ moles) y 2,2'-bipiridina (0,105 g, 6,7 x 10⁻⁴ moles). Tras disolverse por agitación, la mezcla de reacción se somete a tres ciclos de congelación y descongelación por medio de un baño de nitrógeno líquido al tiempo que se aplica vacío. Tras una purga final con argón, se añade bromuro cuproso (0,048 g, 3,35 x 10⁻⁴ moles) y la temperatura se eleva lentamente hasta 90 °C. Tras agitarla durante 24 horas, la solución se enfriá y el polímero se precipita en 1 litro de metanol. Tras aislarlo por filtración, el polímero se seca sometido a vacío a 40 °C.

Ejemplo 5. Recubrimiento de stent que contiene polímero estrella. Polímero II

[0085] Se prepara una primera composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

alrededor de 2 % en masa de poli(D,L-lactida-co-caprolactona);
disuelta en una mezcla de acetona y ciclohexanona (70 % y 30 % en peso respectivamente).

[0086] La primera composición se aplica a la superficie de un stent VISION sin recubrir de 12 mm (disponible de Guidant Corporation) mediante pulverización y se seca para formar un recubrimiento iniciador de stent. Se usa una máquina de recubrimiento por pulverización que presenta una boquilla redonda de 0,014 mantenida a temperatura ambiente con una presión de alimentación de alrededor de 0,2 atm (alrededor de 3 psi) y una presión de pulverización de alrededor de 1,3 atm (alrededor de 20 psi). Se aplica alrededor de 20 µg del recubrimiento húmedo por pasada. Entre pasadas, el recubrimiento se secó a alrededor de 50 °C durante alrededor de 10 segundos. Tras la última pasada, el recubrimiento se coció a alrededor de 60 °C durante alrededor de 1 hora, produciendo una capa iniciadora seca. La capa iniciadora seca contiene alrededor de 80 µg de poli(D,L-lactida-co-caprolactona).

[0087] Se preparó una segunda composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

alrededor de 6 % en masa del polímero del ejemplo 2; y
alrededor de 2 % en masa de EVEROLIMUS; y
el resto, una mezcla de acetona y ciclohexanona (30 % y 70 %, respectivamente).

[0088] La segunda composición se aplicó en la capa iniciadora seca. Por medio de la misma técnica de recubrimiento, se aplica alrededor de 60 µg del recubrimiento húmedo por pasada. Entre pasadas, el recubrimiento se secó a alrededor de 50 °C durante alrededor de 10 segundos. Tras la última pasada, el recubrimiento se cuece a alrededor de 50 °C durante alrededor de 1 hora, produciendo una capa de depósito seca. Debido al alto porcentaje de sólidos que pueden pulverizarse, solo son necesarias 8 pasadas. La capa de

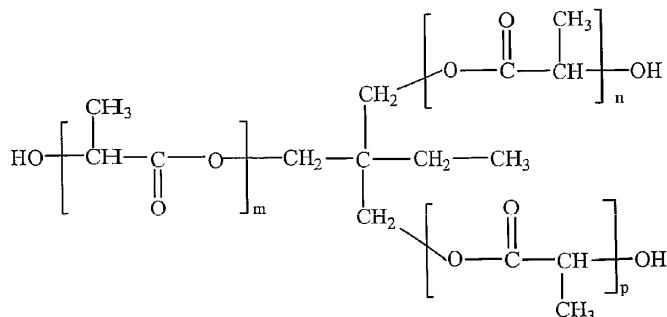
ES 2 550 137 T3

depósito seca contiene alrededor de 430 µg de polímero estrella B y 140 µg de everolimus. El peso total del recubrimiento es de alrededor de 570 µg.

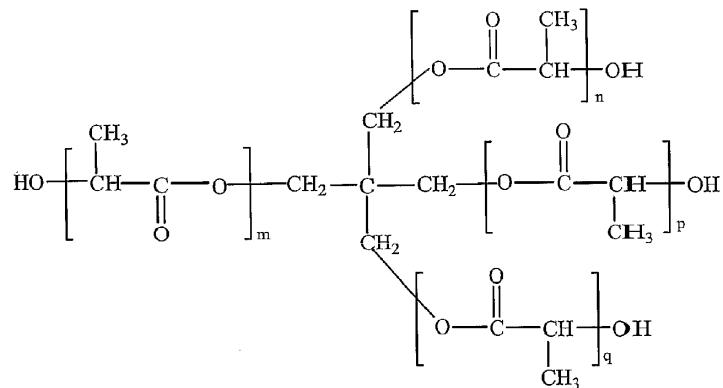
REIVINDICACIONES

1. Artículo que comprende:

- 5 un sustrato implantable; y
- un recubrimiento depositado en al menos una parte del sustrato, donde el recubrimiento comprende:
- 10 un polímero estrella;
- un polímero peine donde las cadenas laterales constituyen al menos un 10 % de la longitud del contorno de la cadena principal de polímero; o
- 15 un polímero cepillo donde las cadenas laterales constituyen al menos un 10 % de la longitud del contorno de la cadena principal de polímero, donde el polímero estrella, el polímero peine o el polímero cepillo cada uno comprende una cualquiera o cualquier combinación de polímeros biológicamente absorbibles y polímeros duraderos,
- 20 donde el polímero estrella comprende una cualquiera o cualquier combinación de polí(D,L-ácido láctico), polí(D-ácido láctico), polí(L-ácido láctico), polí(L-lactida-co-D,L-lactida), polí(glicólido), polí(D,L-lactida-co-glicólido), polí(caprolactona), polí(D,L-lactida-co-caprolactona), polí(L-lactida-co-caprolactona), polí(glicólido-co-caprolactona), polí(3-hidroxibutirato), polí(4-hidroxibutirato), polí(3-hidroxivalerato), polí(hidroxibutirato-co-valerato), polí(dioxanona), polí(carbonato de trimetileno), polí(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno), polí(metacrilato de n-butilo) n-estrella y polí(isobutileno-co-bloque-estireno) n-estrella, y
- 25 donde el polímero peine o el polímero cepillo cada uno comprende una cualquiera o cualquier combinación de polí(D,L-ácido láctico), polí(D-ácido láctico), polí(L-ácido láctico), polí(L-lactida-co-D,L-lactida), polí(glicólido), polí(D,L-lactida-co-glicólido), polí(caprolactona), polí(D,L-lactida-co-caprolactona), polí(L-lactida-co-caprolactona), polí(glicólido-co-caprolactona), polí(3-hidroxibutirato), polí(4-hidroxibutirato), polí(3-hidroxivalerato), polí(hidroxibutirato-co-valerato), polí(dioxanona), polí(carbonato de trimetileno), y polí(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno).
- 30 2. Artículo según la reivindicación 1 donde el sustrato implantable es un *stent*.
- 35 3. Artículo según la reivindicación 1 donde el polímero estrella comprende polí(D, L-lactida) n-estrella.
- 40 4. Artículo según la reivindicación 1 donde el polímero estrella comprende una cualquiera de cualquier combinación de polí(D,L-lactidas) de 3 brazos, polí(D,L-lactidas) de 4 brazos, polí(D,L-lactidas) de 5 brazos, o polí(D,L-lactidas) de 6 brazos.
- 45 5. Artículo según la reivindicación 1, donde el polímero estrella comprende una cualquiera o cualquier combinación de polímeros que presentan la fórmula de Polímero I o Polímero II:



Polímero I

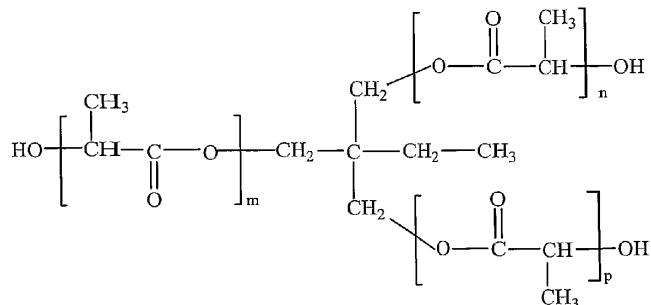


Polímero II

donde m, n, p y q son números enteros que pueden ser iguales o distintos.

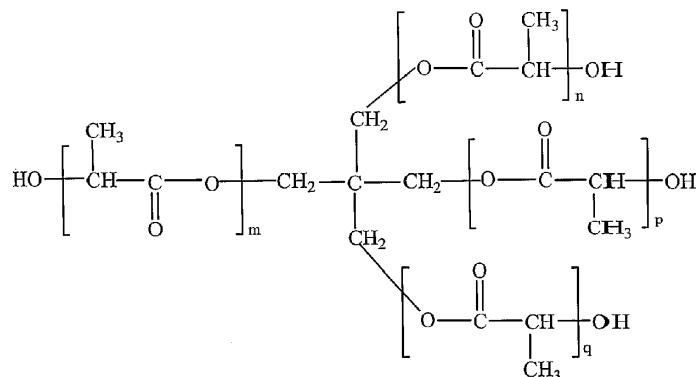
6. Artículo según la reivindicación 1 donde el polímero estrella es un producto de
5 (co)polimerización por abertura de una cadena,
(co)polimerización radical,
10 (co)polimerización iónica,
(co)polimerización reactiva catiónica,
15 polimerización aniónica, o
técnicas de polimerización reactiva,
donde la polimerización reacciona uno o varios monómeros.
- 20 7. Artículo según la reivindicación 6 donde las técnicas de polimerización reactiva incluyen la
(co)polimerización por transferencia de átomos, la catálisis de metalloceno, la catálisis Ziegler-Natta, técnicas mediadas por nitróxido o técnicas por iniferter.
- 25 8. Artículo según la reivindicación 1 donde la razón entre el peso molecular medio en número del polímero
estrella medido cromatográficamente y el peso molecular medio en número del polímero estrella medido
osmométricamente oscila entre 0,5 y 1,0.
9. Artículo según la reivindicación 1 donde el polímero peine comprende de 1 a 1000 cadenas laterales.
- 30 10. Artículo según la reivindicación 1 donde el polímero peine comprende de 5 a 500 cadenas laterales.
11. Artículo según la reivindicación 1 donde las cadenas laterales constituyen al menos un 40 % de la longitud
del contorno de la cadena principal de polímero.
- 35 12. Artículo según la reivindicación 1 donde el polímero cepillo comprende de 1 a 1000 cadenas laterales.
13. Artículo según la reivindicación 1 donde el polímero cepillo comprende de 5 a 500 cadenas laterales.
- 40 14. Artículo según la reivindicación 1 donde el polímero estrella, el polímero peine o el polímero cepillo
comprenden homopolímeros, copolímeros o terpolímeros.
15. Artículo según la reivindicación 14 donde los homopolímeros, copolímeros o terpolímeros son lineales.
16. Artículo según la reivindicación 2, donde el recubrimiento comprende un polímero estrella.

17. Artículo según la reivindicación 2, donde el recubrimiento comprende un polímero estrella que comprende una cualquiera o cualquier combinación de polímeros que presentan la fórmula de Polímero I o Polímero II:



Polímero I

5



Polímero II

donde m, n, p y q son números enteros que pueden ser iguales o distintos.

- 10 18. Artículo según la reivindicación 2, donde el recubrimiento comprende un polímero peine.
19. Artículo según la reivindicación 2, donde el recubrimiento comprende un polímero cepillo.
- 15 20. Método para fabricar un artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende el depósito del recubrimiento en la al menos una parte del sustrato implantable.
21. Método según la reivindicación 20 que incluye adicionalmente la polimerización de al menos un monómero mediante
- 20 (co)polimerización por abertura de una cadena,
- (co)polimerización radical,
- (co)polimerización iónica,
- 25 (co)polimerización reactiva catiónica,
- polimerización aniónica, o
- 30 técnicas de polimerización reactiva.
22. Método según la reivindicación 21 donde las técnicas de polimerización reactiva incluyen la (co)polimerización por transferencia de átomos, la catálisis de metalloceno, la catálisis Ziegler-Natta, técnicas mediadas por nitróxido, o técnicas por iniferter.