



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 869**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/04** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

**A61L 29/04** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

**A61L 27/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05795625 .2**

96 Fecha de presentación : **12.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1793877**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.06.2007**

54

Título: **Revestimientos medicados para dispositivos médicos implantables que incluyen poliacrilatos.**

30

Prioridad: **22.09.2004 US 948036**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2009**

73

Titular/es: **Abbott Cardiovascular Systems Inc.**  
**3200 Lakeside Drive**  
**Santa Clara, California 95054, US**

72

Inventor/es: **Pacetti, Stephen, D. y**  
**Glauser, Thierry**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 330 869 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**

Revestimientos medicados para dispositivos médicos implantables que incluyen poliacrilatos.

**5 Antecedentes****Campo de la invención**

La presente invención se refiere a revestimientos para dispositivos médicos implantables, tales como stents vasculares de elución de fármaco.

**Descripción del estado de la técnica**

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) es un procedimiento para tratar la enfermedad cardíaca. Un conjunto de catéter que tiene una parte de balón se introduce por vía percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente por la arteria braquial o femoral. El conjunto de catéter se hace avanzar a través de la vasculatura coronaria hasta que la parte de balón se sitúa a través de la lesión oclusiva. Una vez en su posición a través de la lesión, el balón se infla hasta un tamaño predeterminado para comprimir radialmente la placa aterosclerótica de la lesión para remodelar la pared del lumen. El balón se desinfla después a un perfil más pequeño para permitir que el catéter pueda extraerse de la vasculatura del paciente.

Un problema asociado con el procedimiento anterior incluye la formación de colgajos de la íntima o desgarro de los revestimientos arteriales, que pueden colapsar y ocluir el conducto después de desinflar el balón. Además, puede desarrollarse la trombosis y reestenosis de la arteria durante varios meses después del procedimiento, lo que puede requerir otro procedimiento de angioplastia o una operación quirúrgica de derivación. Para reducir la oclusión parcial o total de la arteria por el colapso del revestimiento arterial, y reducir la posibilidad de desarrollar trombosis y reestenosis, se implanta un stent en el lumen para mantener la permeabilidad vascular.

Los stents no sólo se usan como una intervención mecánica si no también como un vehículo para proporcionar terapia biológica. Como una intervención mecánica, los stents actúan como un andamiaje, funcionando para mantener abierto físicamente y, si así se desea, para expandir el pasaje. Típicamente, los stents son capaces de comprimirse, de manera que pueden insertarse a través de pequeños vasos usando catéteres, y después expandirse a un mayor diámetro una vez que están en la localización deseada. Los ejemplos en la bibliografía de patentes que describen stents que se han aplicado en procedimientos PTCA incluyen los stents ilustrados en la Patente de Estados Unidos N° 4.733.665 expedida a Palmaz, la Patente de Estados Unidos N° 4.800.882 expedida a Gianturco, y la Patente de Estados Unidos N° 4.886.062 expedida a Wiktor.

La terapia farmacológica puede conseguirse medicando los stents. Los stents medicados permiten la administración local de una sustancia terapéutica en el sitio enfermo. Para proporcionar una concentración eficaz en el sitio tratado, la administración sistémica de dicha medicación a menudo produce efectos secundarios adversos o tóxicos para el paciente. El suministro local es un procedimiento de tratamiento preferido puesto que se administran niveles de medicación total más pequeños comparados con las dosificaciones sistémicas, pero se concentran en un sitio específico. El suministro local produce por tanto menores efectos secundarios y consigue mejores resultados. Un procedimiento propuesto para medicar los stents implica usar un soporte polimérico revestido sobre la superficie del stent. Una solución, que incluye un disolvente, un polímero disuelto en el disolvente, y una sustancia terapéutica dispersada en la mezcla se aplica al stent. Se permite que el disolvente se evapore, dejando un revestimiento del polímero y la sustancia terapéutica impregnada en el polímero sobre la superficie del stent.

Un polímero que puede usarse para preparar revestimientos de stent es poli(metacrilato de *n*-butilo) (PBMA). Este polímero es duradero, y biológicamente compatible, y puede usarse como una matriz polimérica que soporta el fármaco, o como una membrana de revestimiento superior que regula la velocidad de liberación del fármaco. Sin embargo, PBMA tiene propiedades que pueden mejorarse. En particular, la velocidad de liberación de algunos fármacos hidrófobos, de peso molecular medio, tales como EVEROLIMUS, de los revestimientos de stent basados en PBMA puede ser demasiado baja. Como resultado de esto, puede requerirse una mayor proporción fármaco a polímero, que es indeseable. A altas proporciones de fármaco a polímero, parte del fármaco basado en PBMA y las composiciones poliméricas pueden tener un alargamiento insuficiente a las altas tensiones que la expansión del stent crea en el revestimiento.

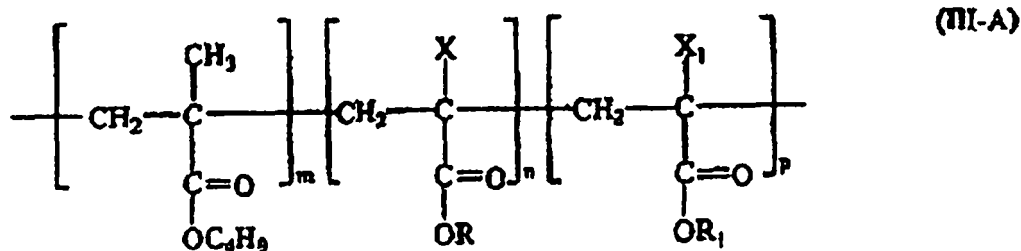
Las realizaciones de la invención proporcionan revestimientos de stent que están libres de las deficiencias descritas anteriormente y poseen otras propiedades beneficiosas.

**60 Sumario**

La presente invención proporciona un artículo médico que comprende un dispositivo médico implantable, dispositivo que es un stent, injerto de stent, injerto, válvula cardíaca artificial, derivación del fluido cefalorraquídeo, electrodo de marcapasos, derivación axio-coronaria o derivación endocárdica, y dispositivo que comprende un revestimiento, revestimiento que comprende un polímero derivado de una unidad polimérica base que comprende (a) un polímero base que es al menos uno de o cualquier combinación de poli(metacrilato de *n*-butilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de isopropilo) y poli(metacrilato de *n*-propilo) o (b) un copolímero de una unidad polimérica base con

un monómero acrílico o no acrílico, unidad polimérica base que es un monómero seleccionado entre metacrilato de *n*-butilo, metacrilato de etilo, metacrilato de isopropilo y metacrilato de *n*-propilo, donde el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene al menos una de las fórmulas:

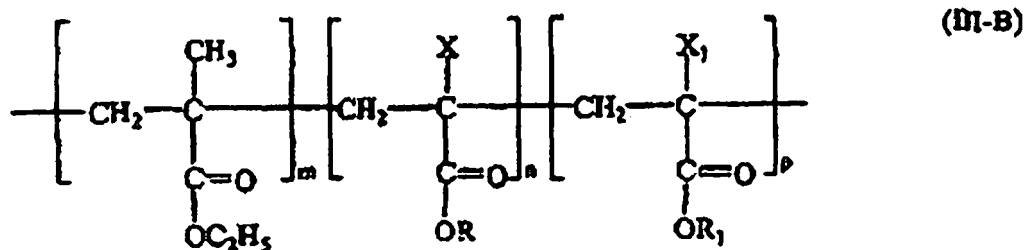
5



10

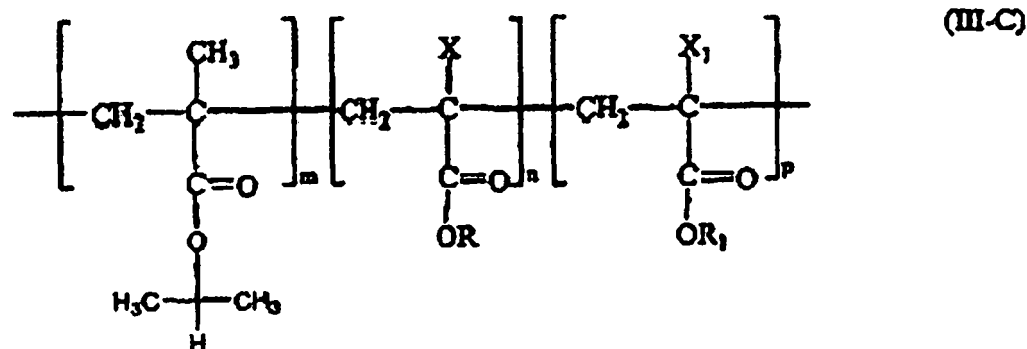
15

20



25

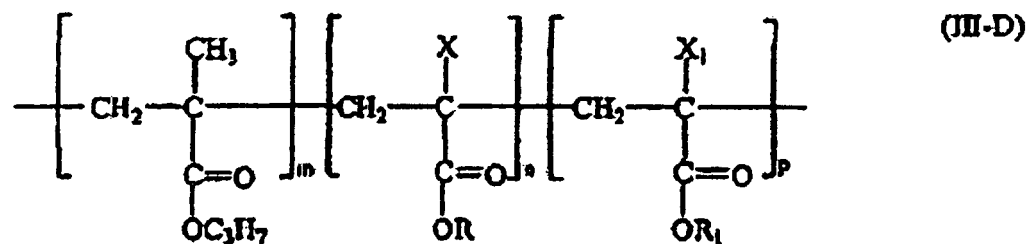
30



35

40

45



50

55

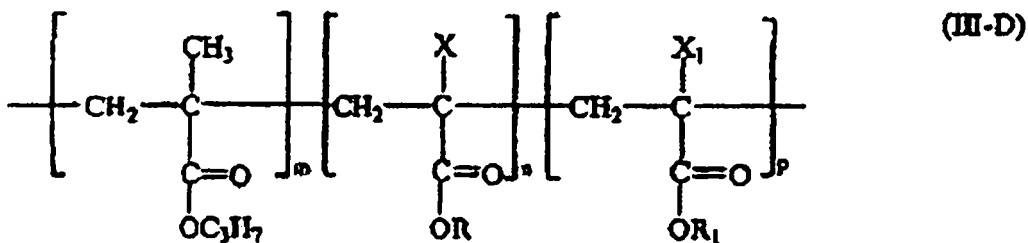
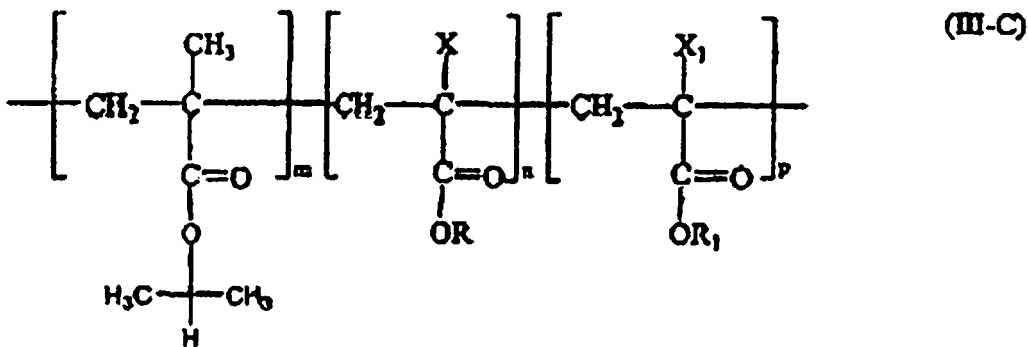
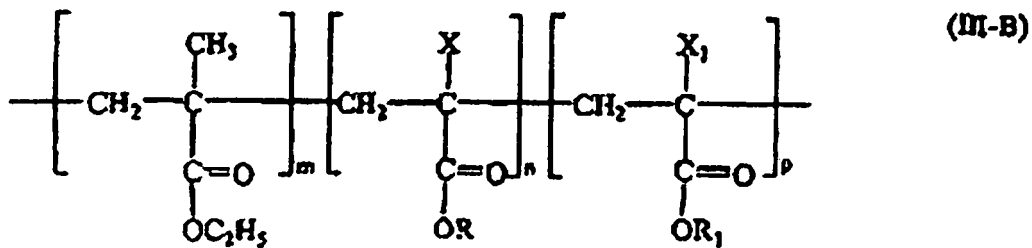
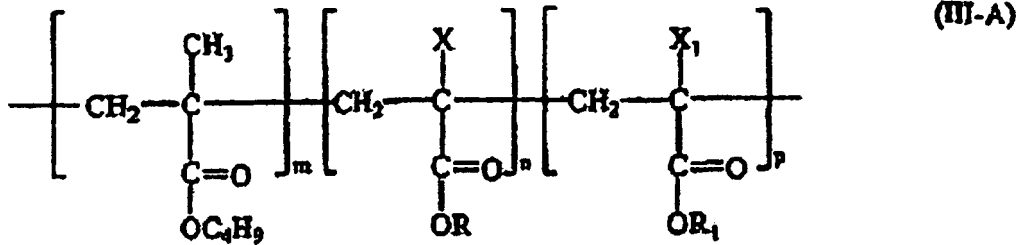
en las que X y Xi son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R y R<sub>1</sub>, son cada uno, independientemente, un radical alifático C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub> de cadena lineal o ramificado, y m, n, y p son cada uno números enteros en los que m > 0, n > 0, y p ≥ 0; y dicho copolímero de dicha unidad polimérica base con dicho monómero no acrílico tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 20°C, donde el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene un grado de alargamiento de rotura del 20% al 500%.

60

La invención permite adicionalmente producir un dispositivo médico implantable, dispositivo que es un stent, injerto de stent, injerto, válvula cardíaca artificial, derivación del fluido cefalorraquídeo, electrodo de marcapasos, derivación axio-coronaria o derivación endocárdica, y dispositivo que comprende un revestimiento, procedimiento que comprende depositar dicho revestimiento sobre un dispositivo médico implantable, en el que el revestimiento comprende un polímero derivado de una unidad polimérica base que comprende (a) un polímero base que es al menos uno de o cualquier combinación de poli(metacrilato de *n*-butilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de isopropilo)

65

y poli(metacrilato de *n*-propilo) o (b) un copolímero de una unidad polimérica base con un monómero acrílico o no acrílico, unidad polimérica base que es un monómero seleccionado entre metacrilato de *n*-butilo, metacrilato de etilo, metacrilato de isopropilo y metacrilato de *n*-propilo, donde el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene al menos una de las fórmulas:



60 en las que X y Xi son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R y R<sub>1</sub> son cada uno, independientemente, un radical alifático C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub> de cadena lineal o ramificado, y m, n, y p son cada uno números enteros en los que m > 0, n > 0, y p ≥ 0; y dicho copolímero de dicha unidad polimérica base con dicho monómero no acrílico tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 20°C, donde el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene un grado de alargamiento de rotura del 20% al 500%.

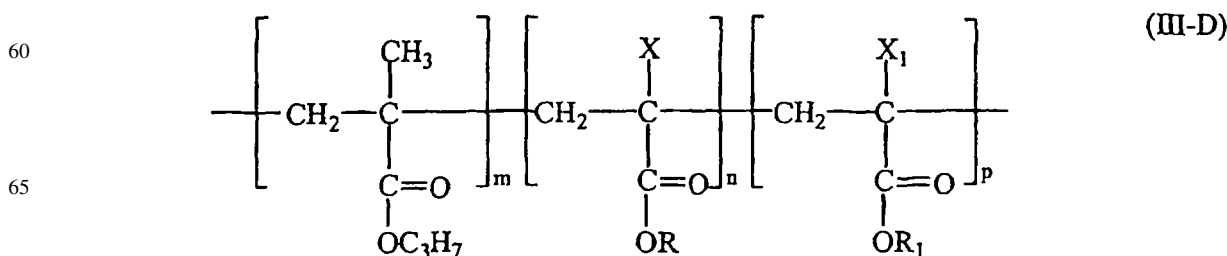
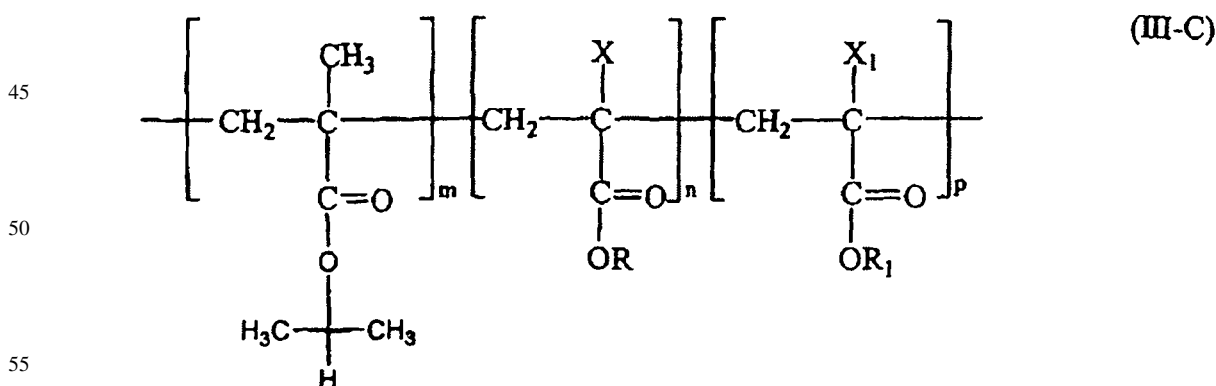
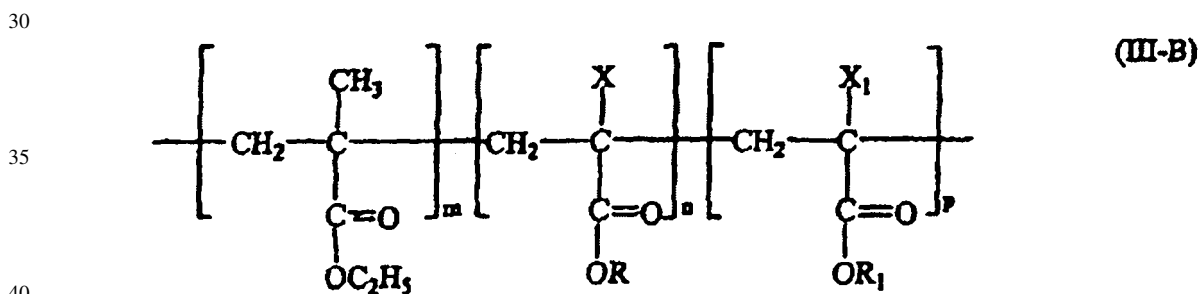
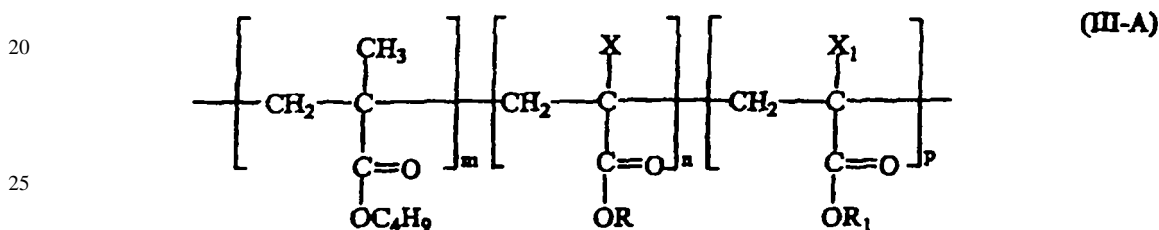
65 Diversas realizaciones incluyen artículos médicos que comprenden un polímero derivado de un polímero base que comprende restos de un monómero base (que cuando se polimerizan producen el polímero base), teniendo el polímero base un grado de alargamiento de rotura del 20-500%. En algunas de estas realizaciones, el polímero comprende un polímero base con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 200 k-1000 k Daltons. En estas u otras

realizaciones, el polímero base tiene un índice de polidispersidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 6. En estas u otras realizaciones, el polímero tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de aproximadamente 20°C; como alternativa de -30 a 20°C.

5 En estas u otras realizaciones, el polímero incluye al menos un primer monómero acrílico. Algunas realizaciones seleccionan el polímero para que sea una mezcla de al menos un primer monómero acrílico y el polímero base, algunas seleccionan el polímero para que sea un copolímero de monómeros base y primeros monómeros acrílicos.

10 En estas u otras realizaciones, el primer monómero acrílico es al menos uno de metacrilato de *n*-hexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de laurilo (metacrilato de dodecilo), metacrilato de *n*-octilo, metacrilato de *n*-heptilo, metacrilato de *n*-nonilo, metacrilato de 2-etoxietilo, metacrilato de 2-metoxietilo, metacrilato de pentilo, metacrilato de iso-decilo, metacrilato de *n*-decilo, metacrilato de *n*-dodecilo, metacrilato de 1-hexadecilo, metacrilato de undecilo, metacrilato de 3,5,5-trimetilhexilo o una combinación de estos monómeros. En algunas realizaciones, el primer monómero acrílico se elige entre un grupo que excluye específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de  
15 estos monómeros.

El polímero incluye al menos una de las siguientes fórmulas:



## ES 2 330 869 T3

en las que X y X<sub>1</sub> son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R y R<sub>1</sub> son cada uno, independientemente, un radical alifático C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub> de cadena lineal o ramificado, y m, n, y p son cada uno números enteros en los que m > 0, n > 0, y p ≥ 0.

5 En estas u otras realizaciones, el polímero base comprende al menos uno de o cualquier combinación de poli(metacrilato de *n*-butilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de isopropilo), o poli(metacrilato de *n*-propilo). En algunas realizaciones, el polímero base se elige entre un grupo que excluye específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de los mismos.

10 En estas u otras realizaciones, el polímero comprende poli(metacrilato de *n*-butilo) y un segundo material polimérico en el que el polímero tiene una temperatura de transición vítrea sustancialmente única. En algunas de estas realizaciones, esta temperatura de transición vítrea sustancialmente única está por debajo de aproximadamente 20°C; como alternativa de -30°C a aproximadamente 20°C.

15 En estas u otras realizaciones, el segundo material polimérico es al menos uno de poli(metacrilato de *n*-hexilo), poli(metacrilato de *n*-heptilo), poli(metacrilato de 2-etilhexilo), poli(metacrilato de *n*-octilo), poli(metacrilato de *n*-nonilo), poli(metacrilato de 2-etoxietilo), poli(metacrilato de 2-metoxietilo), poli(metacrilato de pentilo), poli(metacrilato de iso-decilo), poli(metacrilato de *n*-decilo), poli(metacrilato de 1-hexadecilo), poli(metacrilato de undecilo), poli(metacrilato de 3,5,5-trimetilhexilo), poli(metacrilato de laurilo), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el segundo monómero acrílico se elige entre un grupo que excluye específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de estos monómeros.

20 En estas u otras realizaciones, el segundo material polimérico comprende un polímero no acrílico con una T<sub>g</sub> por debajo de la del polímero base.

25 En estas u otras realizaciones, el dispositivo médico adicionalmente comprende uno o cualquier combinación de estos agentes: inhibidores de la actividad de las células vasculares del músculo liso, antiproliferativos, antineoplásicos, antimitóticos, anti-inflamatorios, antiplaquetas, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antibióticos, antialérgicos, antioxidantes, y cualquier profármaco, metabolitos, análogos, homólogos, congéneres, derivados, o sales de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes se eligen entre un grupo que excluye específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de estas categorías.

30 Los procedimientos de preparación de las realizaciones analizadas anteriormente están también dentro del alcance de la presente invención.

35 En algunas realizaciones de la invención, el dispositivo médico implantable es un stent.

### Descripción detallada

#### 40 *Términos y Definiciones*

Se aplican las siguientes terminologías y definiciones:

45 El término “polímero” se define como que incluye homopolímeros, copolímeros, y terpolímeros. El término “polímero” se define adicionalmente como un sinónimo del término “compuesto polimérico”. El término “copolímero” se define como un polímero derivado de más de una especie de monómero, incluyendo copolímeros que se obtienen por copolimerización de dos especies de monómero y aquellos que se obtienen a partir de tres especies de monómeros (“terpolímeros”). El término “copolímero aleatorio” se define como un copolímero constituido por macromoléculas en las que la probabilidad de encontrar una unidad monomérica dada en cualquier sitio dado en la cadena es independiente de la naturaleza de las unidades adyacentes. El término “copolímero alterno” se define como un copolímero constituido por macromoléculas que comprende dos especies de unidades monoméricas en secuencia alterna.

50 El término “polidispersidad”, expresado como el índice de polidispersidad (IP), se refiere a la distribución del peso molecular de un polímero, ya que cada polímero comprende moléculas que tienen diversas longitudes de cadena y, por lo tanto, diversos pesos moleculares. El término “índice de polidispersidad” se define como la proporción P<sub>m</sub>/M<sub>n</sub> del peso molecular promedio en peso de un polímero (P<sub>m</sub>) al peso molecular promedio en número del mismo polímero (M<sub>n</sub>).

60 El término “peso molecular promedio en peso” (P<sub>m</sub>) se define como el peso molecular de una muestra de polímero polidisperso, promediado dando un mayor peso estadístico para moléculas mayores; calculado como

$$P_m = \Sigma(M_i^2 N_i) / \Sigma (M_i N_i).$$

65 donde M<sub>i</sub> es el peso molecular de una macromolécula de una fracción “i”, y N<sub>i</sub> es un número de macromoléculas en la fracción “i”.

## ES 2 330 869 T3

El término “peso molecular promedio en número” ( $M_n$ ) se define como el peso molecular de una muestra de polímero polidisperso, promediado dando un peso estadístico equitativo a cada molécula, calculado como

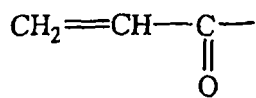
$$M_n = \Sigma(M_i N_i) / \Sigma(N_i).$$

donde  $M_i$  y  $N_i$  son como se han definido anteriormente.

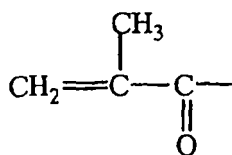
Para la mayoría de polímeros, un fenómeno frecuente es que  $P_m > M_n$  y, en consecuencia,  $IP > 1,0$ . Como la distribución del peso molecular del polímero se hace más estrecha, el valor del IP se aproxima a 1,0, y viceversa. Para un polímero teóricamente monodisperso,  $P_m = M_n$ ; y para dicho polímero  $IP = 1,0$ .

El término “temperatura de transición vítrea” o  $T_g$  se define como una temperatura aproximadamente en la mitad de la zona de temperatura donde, como resultado de una exposición de un polímero amorfo o semi-cristalino a una temperatura en aumento, ocurre el comienzo del movimiento molecular segmental en las cadenas del polímero, que conduce a la transición final del polímero desde un sólido vítreo hasta un sólido amorfo a presión atmosférica. En otras palabras, la  $T_g$  se define como una temperatura media en la zona de temperatura a la que un polímero amorfo (o las zonas amorfas en un polímero parcialmente cristalino) cambia de una naturaleza dura y relativamente quebradiza a una naturaleza viscoelástica (gomosa). Para los fines de la presente invención, la  $T_g$  para todos los polímeros analizados a continuación se han determinado usando calorimetría de exploración diferencial (DSC) cuando el polímero está en un estado seco. La DSC mide el cambio en la capacidad térmica de un polímero como una función de la temperatura. El “estado seco” se refiere a que un polímero contiene menos de aproximadamente el 1% de agua (como un porcentaje del peso del polímero).

El término “polímeros acrílicos” o “acrilatos” se refiere a polímeros (incluyendo homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, oligómeros, y prepolímeros) derivados de monómeros que tienen un grupo acrílico (I) o un grupo metacrílico (II)



(I)



(II)

El término “alargamiento máximo” o “alargamiento de rotura” se define como el aumento fraccional en longitud de una película libre de un polímero en el punto de rotura de la película, cuando la muestra se estira a una velocidad constante de una manera lineal y unidireccional.

### Realizaciones de la invención

El revestimiento de stent puede ser una estructura multi-capa que puede incluir una cualquiera o cualquier combinación de las siguientes capas:

(a) una capa de imprimación;

(b) una capa de fármaco-polímero (denominada también “depósito” o “capa de depósito”) o, como alternativa, una capa de fármaco sin polímero;

(c) una capa de revestimiento superior; o

(d) un revestimiento superior de acabado.

En algunas realizaciones, la estructura multicapa puede excluir específicamente una cualquiera o cualquier combinación de las capas indicadas anteriormente.

Cada capa del revestimiento de stent puede formarse sobre el stent disolviendo un polímero o una mezcla de polímeros en un disolvente o una mezcla de disolventes, y aplicando la solución resultante al stent pulverizándolo o sumergiéndolo en la solución. Después de la aplicación el disolvente se evapora dejando un revestimiento seco. El secado puede acelerarse realizándolo a una temperatura elevada.

Para incorporar un fármaco en la capa de depósito, el fármaco puede combinarse con la solución de polímero descrita anteriormente. Como alternativa, puede prepararse un depósito sin polímero. Para fabricar un depósito sin polímero, el fármaco puede disolverse en un disolvente adecuado o mezcla de disolvente, seguido de la aplicación de la solución pulverizando o sumergiendo el stent en la solución de fármaco.

En lugar de introducir el fármaco en forma de una solución, puede introducirse en forma de un sistema coloidal, tal como una suspensión en un disolvente apropiado. Para preparar la suspensión, el fármaco puede dispersarse en el disolvente usando técnicas convencionales de química de coloides. Dependiendo de diversos factores, por ejemplo, la naturaleza del fármaco, los especialistas habituales en la técnica pueden seleccionar el disolvente para la suspensión, así como la cantidad de fármaco dispersado en el disolvente. La suspensión puede mezclarse con una solución de polímero, y la mezcla puede aplicarse al stent como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, la suspensión de fármaco puede aplicarse al stent sin mezclarla con la solución de polímero.

La capa de fármaco-polímero puede aplicarse directamente a al menos parte de la superficie del stent para servir como un depósito para al menos un agente activo o fármaco, que se incorpora en la capa de depósito. La capa de imprimación opcional puede aplicarse entre el stent y el depósito para mejorar la adhesión fármaco-polímero al stent. La capa de revestimiento superior, si se usa, puede aplicarse sobre al menos una parte del depósito, y puede servir como una membrana limitadora de la velocidad, que ayuda a controlar la velocidad de liberación del fármaco. En algunas realizaciones, la capa de revestimiento superior puede estar esencialmente libre de cualquier agente activo o fármaco; independientemente de ello, durante la formación del revestimiento superior, una cantidad de fármaco, por lo demás pequeña, puede migrar al revestimiento superior desde la capa de fármaco-polímero. La capa de acabado opcional puede aplicarse a toda o una parte de la superficie del stent para potenciar la biocompatibilidad del stent.

De acuerdo con una realización de la presente invención, cualquiera o todas las capas del revestimiento de stent pueden ser un polímero derivado de poli(metacrilato de *n*-butilo) (PBMA), poli(metacrilato de etilo) (PEMA), poli(metacrilato de isopropilo) (PIPMA), poli(metacrilato de *n*-propilo) (PPMA) o copolímeros incluyendo unidades derivadas de PBMA, PEMA, PIPMA, o PPMA que tienen un alto grado de alargamiento de rotura, tal como de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 500%, de forma más restringida, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 300%, por ejemplo, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 200%. Para los fines de esta descripción, todos estos polímeros se denominan de forma colectiva como polímeros base. Además, una unidad polimérica base se refiere a cualquier unidad monomérica a partir de la cual puede derivarse un polímero base. Algunas realizaciones de la invención excluyen específicamente una cualquiera o cualquier combinación de los polímeros o las unidades de polímero base indicadas anteriormente para incluirlos como polímeros base o unidades de polímero base.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, pueden usarse diversos procedimientos para fabricar revestimientos de stent que incluyen un polímero base o un polímero derivado de una unidad polimérica base con un alto grado de alargamiento de rotura. El siguiente análisis describe estos procedimientos, que incluyen:

*Uso de un polímero base que tiene un alto peso molecular promedio en peso ( $P_m$ ):*

*Uso de un polímero base que tiene un amplio índice de polidispersidad (IP); y*

*Uso de composiciones poliméricas derivadas de una unidad polimérica base que tienen una  $T_g$  menor que la del polímero base.*

*Uso de un Polímero Base de Alto  $P_m$*

De acuerdo con una realización de la presente invención, pueden usarse polímeros base que tienen un alto  $P_m$ . Por ejemplo, un  $P_m$  útil del polímero base puede ser de aproximadamente 100.000 Daltons a aproximadamente 1.000.000 Daltons. La viscosidad puede ser una cuestión a tener en cuenta a 1.000.000 PM, pero ajustando la aplicación de una solución viscosa o ajustando la viscosidad de una solución está dentro de las habilidades de los especialistas habituales.

En algunas realizaciones, los polímeros base pueden tener un  $P_m$  de aproximadamente 200.000 Daltons a aproximadamente 600.000 Daltons, por ejemplo, de aproximadamente 250.000 Daltons a aproximadamente 500.000 Daltons.

Aparte de conseguir un mayor grado de alargamiento de rotura, usando polímeros base de alto peso molecular para preparar revestimientos de stent se espera mejorar muchas propiedades físicas y mecánicas del revestimiento. Por ejemplo, se espera que mejore todo lo siguiente: resistencia a tracción, límite elástico, resistencia al agrietamiento, y resistencia a abrasión.

*Uso de Polímeros Base de Amplio IP*

En algunas realizaciones, para tener un polímero base con un alto grado de alargamiento de rotura, se usa un polímero base con una amplia distribución del peso molecular. Por ejemplo, puede usarse un polímero base que tiene un IP de aproximadamente 3 a aproximadamente 6. En otras realizaciones,  $P_m$  puede variar de aproximadamente 300.000 Daltons a aproximadamente 1.000.000 Daltons, como se ha descrito anteriormente, y el IP puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 6.

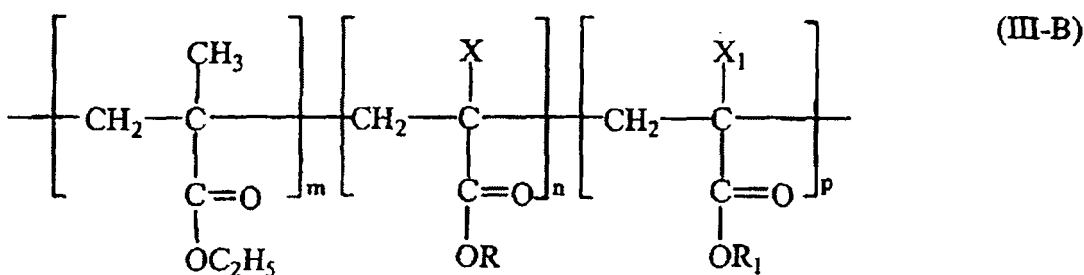
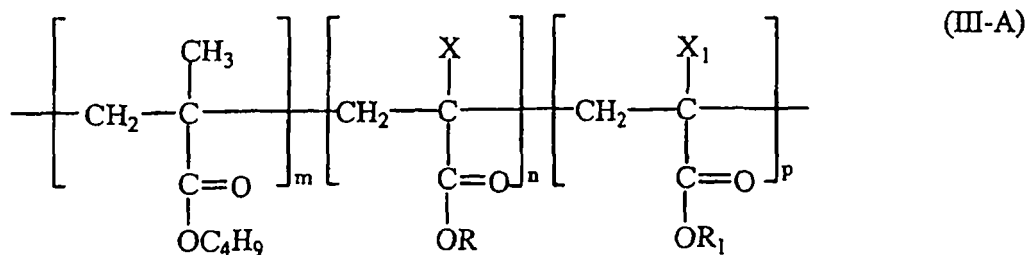
*Uso de Composiciones Poliméricas Derivadas de una Unidad Polimérica Base con  $T_g$  Reducida*

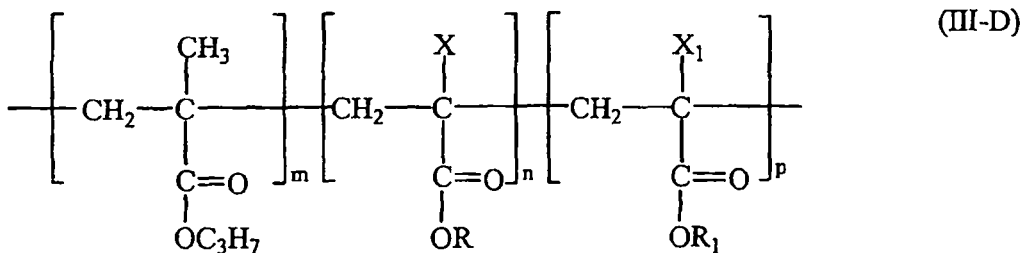
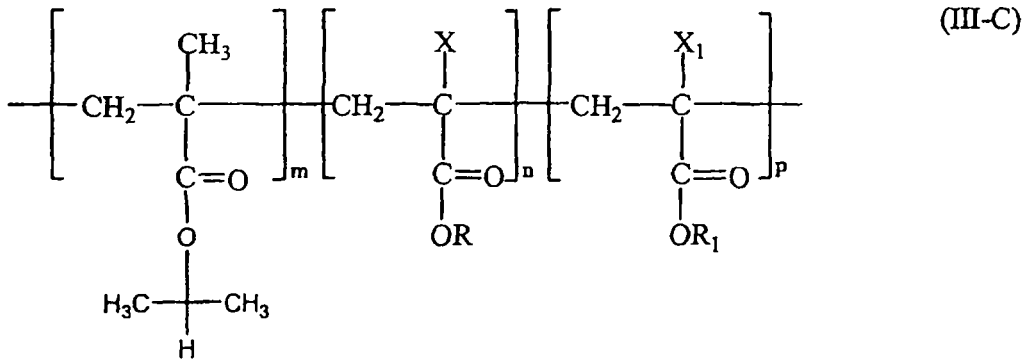
Aunque típicamente es beneficioso disminuir la velocidad de liberación del fármaco, en ocasiones la velocidad de liberación del fármaco es demasiado baja. En esas ocasiones, es deseable aumentar la velocidad de liberación del fármaco. La velocidad de liberación del fármaco está relacionada con la permeabilidad del polímero al fármaco. La permeabilidad es el producto de la solubilidad del fármaco y la difusividad del fármaco en el polímero. La solubilidad es una propiedad termodinámica del fármaco en el polímero. A su vez, la difusividad del fármaco está relacionada con la estructura del polímero. Típicamente, el polímero tiene un mayor alargamiento final cuando tiene una menor  $T_g$  y un menor grado de cristalinidad, si existiera cristalinidad. Estas mismas propiedades conducen también a una mayor velocidad de difusión del fármaco a través del polímero. Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, cualquiera o todas las capas del revestimiento de stent puede prepararse a partir de composiciones poliméricas que tienen una  $T_g$  reducida. Estas composiciones incluyen un componente derivado de metacrilato de *n*-butilo y un componente derivado de otro compuesto acrílico. Dichas composiciones pueden ser de dos tipos: en primer lugar, las composiciones que comprenden polímeros que incluyen unidades derivadas de una unidad polimérica base, y en segundo lugar, composiciones que son mezclas físicas del polímero base con al menos otro polímero acrílico. Además, en algunas realizaciones, cualquiera o todas las capas del revestimiento de stent pueden prepararse a partir de composiciones poliméricas que tienen una  $T_g$  reducida, incluyendo las composiciones un componente derivado de la unidad polimérica base y un componente derivado de un compuesto no acrílico.

*Copolímeros que Incluyen Unidades Derivadas de una Unidad Polimérica Base*

En algunas realizaciones, la composición polimérica puede incluir un copolímero de una unidad polimérica base con otro monómero acrílico (copolímero de la unidad polimérica base (copolímero upb)), donde la  $T_g$  del copolímero upb es menor que la  $T_g$  del polímero base puro, que depende del peso molecular. Los copolímeros upb pueden ser de cualquier clase, por ejemplo, copolímeros aleatorios, alternos o de bloque. La  $T_g$  de un copolímero upb puede estar por debajo de aproximadamente 20°C, por ejemplo, entre aproximadamente -30°C a aproximadamente 20°C, como alternativa, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, por ejemplo, aproximadamente 15°C.

Los copolímeros de la unidad polimérica base que tienen una  $T_g$  reducida adecuada para revestimientos de stent pueden tener una fórmula general ejemplar (III-A), fórmula (III-B), fórmula (III-C), o fórmula (III-D):





en las que:

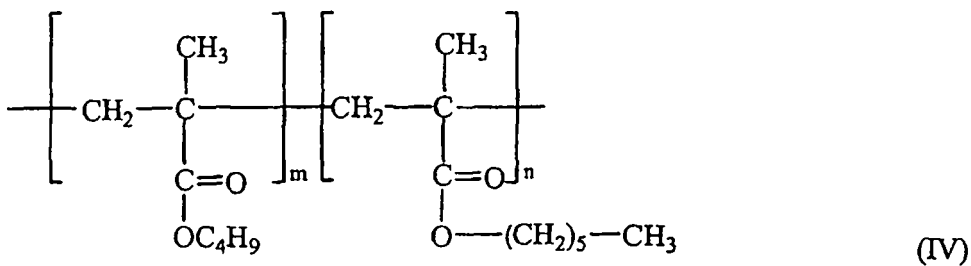
X y X<sub>1</sub> es cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, tal como un grupo metilo o etilo;

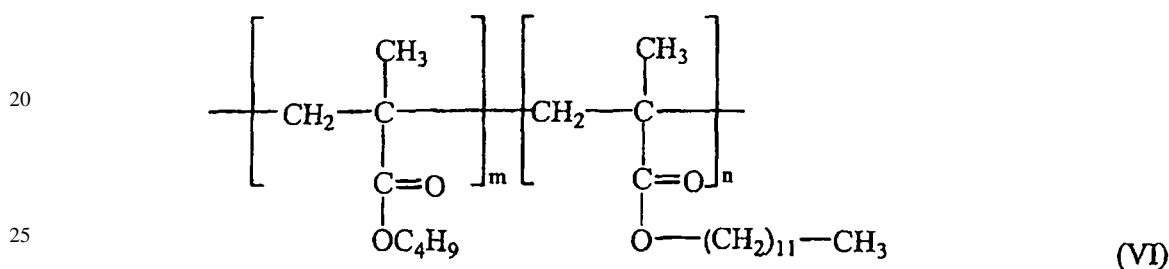
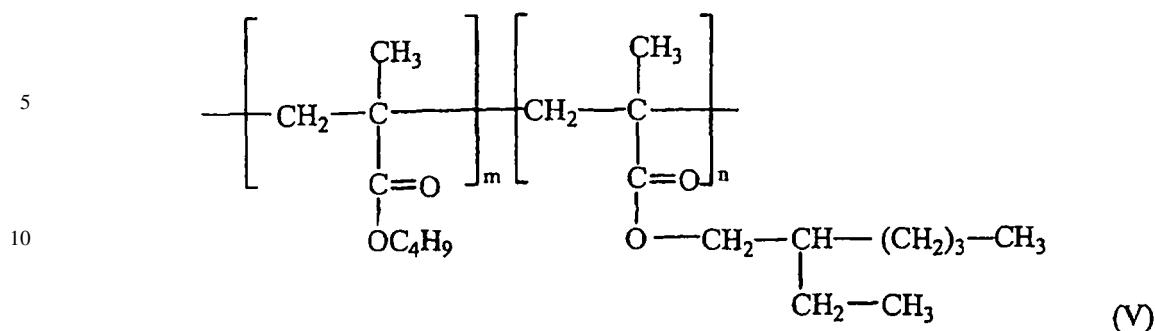
R y R<sub>1</sub> es cada uno, independientemente, un radical alifático C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado; y

m, n, y p son cada uno números enteros, donde m > 0, n > 0, y p ≥ 0.

El peso molecular total (P<sub>m</sub>) de un polímero de acuerdo con las fórmulas (III-A a III-D) puede ser de aproximadamente 50.000 Daltons a aproximadamente 500.000 Daltons, como alternativa, de aproximadamente 100.000 Daltons a aproximadamente 400.000 Daltons, tal como de aproximadamente 250.000 Daltons.

Los ejemplos de copolímeros de la unidad polimérica base descritos por las fórmulas (III-A a III-D) incluyen poli (metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de *n*-hexilo), poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de 2-etilhexilo), poli (metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de *n*-octilo), poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de 2-etoxietilo), poli (metacrilato de *n*-butilo-co-2-metoximetacrilato de etilo), poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de pentilo), poli (metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de iso-decilo), poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de *n*-decilo), poli (metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de *n*-dodecilo), poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de 1-hexadecilo), poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de undecilo) poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de laurilo). Las fórmulas ejemplares de algunos de estos copolímeros se muestran a continuación como las fórmulas (IV), (V), y (VI), respectivamente. Los especialistas habituales en la técnica entienden que las fórmulas (IV), (V), y (VI) no son las únicas fórmulas que ilustran la estructura de los copolímeros, y que las estructuras pueden tomar otras formas.





30 Para un copolímero o un terpolímero,  $T_g$  (en la escala Kelvin) generalmente es el promedio ponderado de la fracción en masa de los constituyentes del polímero, de acuerdo con la ecuación de Fox. En consecuencia, un copolímero o terpolímero de fórmulas (III-A a III-D) puede diseñarse con un valor de  $T_g$  predeterminado. Por ejemplo, el poli (metacrilato de laurilo) puro tiene una  $T_g$  de aproximadamente 208 K (-65°C), y el poli(metacrilato de *n*-butilo) tiene una  $T_g$  de aproximadamente 293 K (20°C). Por consiguiente, el poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de laurilo) (VI) [P(BMA-LMA)] que tiene de aproximadamente el 2% en masa a aproximadamente el 25% en masa de unidades de metacrilato de laurilo, y el equilibrio derivado de metacrilato de *n*-butilo puede tener una  $T_g$  de aproximadamente 17°C a aproximadamente -5°C, como se muestra en la Tabla 1.

35

TABLA I

40 *Temperatura de Transición Vítrea de Poli(metacrilato de n-butilo-co-metacrilato de laurilo)*

45

Nº	Contenido en Masa de Metacrilato de Laurilo en el Copolímero, %	$T_g$ del Copolímero, °C
1	2	17
50 2	5	14
3	10	8
55 4	25	-7

60 *Mezclas Físicas de polímero base con otros Polímero(s) Acrílicos*

60 En algunas realizaciones, pueden usarse mezclas físicas del polímero base con al menos otro polímero acrílico donde la  $T_g$  de la mezcla es menor que la  $T_g$  del polímero base puro que puede usarse para preparar cualquiera o todas las capas del revestimiento de stent. La  $T_g$  de una mezcla puede estar por debajo de aproximadamente 20°C, por ejemplo, de aproximadamente -30°C a aproximadamente 20°C, de forma más restringida, entre aproximadamente -15°C a aproximadamente 18°C, por ejemplo, aproximadamente 15°C.

65

Los ejemplos de polímeros acrílicos distintos del polímero base que pueden combinarse con el polímero base para formar una mezcla incluyen poli(metacrilato de *n*-hexilo) (PHMA), poli(metacrilato de 2-etilhexilo) (PEHMA),

## ES 2 330 869 T3

poli(metacrilato de *n*-octilo), poli (metacrilato de 2-etoxietilo), poli(metacrilato de 2-metoxietilo), poli(metacrilato de pentilo), poli(metacrilato de iso-decilo), poli(metacrilato de 3,5,5-trimetilhexilo), poli(metacrilato de *n*-decilo), poli (metacrilato de *n*-dodecilo), poli(metacrilato de 1-hexadecilo), poli(metacrilato de undecilo), y poli(metacrilato de laurilo) (PLMA).

Como con los copolímeros, la  $T_g$  de una mezcla de polímero individual (en la escala Kelvin) es generalmente el promedio ponderado de la fracción en masa de los polímeros que constituyen la mezcla siempre y cuando la mezcla sea no cristalina cuando los polímeros de la mezcla son miscibles. Por consiguiente, una mezcla física del polímero base con al menos otro polímero acrílico puede tener un valor predeterminado de  $T_g$ , en estos ejemplos 15°C. Los ejemplos de mezclas que contienen aproximadamente un 92% en masa de polímero base y un 8% en masa de poli (metacrilato de decilo), y las mezclas que contienen aproximadamente un 69% en masa de polímero base y un 21% en masa de poli(metacrilato de 2-etil hexilo) son útiles. Las mezclas de polímeros pueden incluir mezclas de copolímeros de la unidad polimérica base con al menos un polímero acrílico distinto de un polímero base o un copolímero de la unidad polimérica base, por ejemplo poli(metacrilato de *n*-hexilo) (PHMA), poli(metacrilato de 2-etilhexilo) (PEHMA), poli(metacrilato de *n*-octilo), poli(metacrilato de 2-etoxietilo), poli(metacrilato de 2-metoxietilo), poli(metacrilato de pentilo), poli(metacrilato de iso-decilo), poli(metacrilato de 3,5,5-trimetilhexilo), poli(metacrilato de *n*-decilo), poli (metacrilato de *n*-dodecilo), poli(1-hexametacrilato de decilo), poli(metacrilato de undecilo), y poli(metacrilato de laurilo) (PLMA).

### *Composiciones que Incluyen un Componente No Acrílico*

De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, algunos monómeros o polímeros no acrílicos pueden usarse también para preparar el revestimiento de stent. Algunas realizaciones seleccionan monómeros no acrílicos que polimerizan por radicales libres o por un procedimiento de transferencia de átomos. Los monómeros no acrílicos son aquellos que están sustancialmente libres del grupo acrílico (I) y del grupo metacrílico (II) mostrados anteriormente. Los polímeros no acrílicos son aquellos que se obtienen a partir de monómeros no acrílicos. El término polímeros no acrílicos incluye homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, oligómeros y prepolímeros no acrílicos.

En algunas realizaciones, puede usarse un copolímero de la unidad polimérica base con un monómero o monómeros no acrílicos en los que el copolímero tiene una  $T_g$  por debajo de aproximadamente 20°C, por ejemplo, de aproximadamente -30°C a aproximadamente 18°C, como alternativa, de aproximadamente -15°C a aproximadamente 18°C, por ejemplo, aproximadamente 15°C. Los ejemplos de monómeros no acrílicos que pueden copolimerizarse con una unidad polimérica base para formar dicho copolímero incluyen aquellos mostrados en la Tabla II. Los copolímeros de una unidad polimérica base con un monómero o monómeros no acrílicos que pueden usarse pueden ser de cualquier clase, por ejemplo, copolímeros aleatorios, alternos o de bloque. Los copolímeros de una unidad polimérica base con un monómero o monómeros no acrílicos pueden diseñarlos los especialistas habituales en la técnica de manera que los copolímeros tengan un valor predeterminado de  $T_g$ , como se ha descrito anteriormente para los copolímeros de la unidad polimérica base que tienen la fórmula (III-A) a la fórmula (III-D).

En algunas realizaciones, pueden usarse mezclas físicas de polímero base con al menos un polímero no acrílico para cualquiera o todas las capas del revestimiento de stent, donde la  $T_g$  de la mezcla es menor que la  $T_g$  del polímero base puro.

La  $T_g$  de una mezcla puede estar por debajo de aproximadamente 20°C, por ejemplo, de aproximadamente -30°C a aproximadamente 20°C, de forma más restringida, de aproximadamente -15°C a aproximadamente 18°C, por ejemplo, aproximadamente 15°C.

TABLA II

*Ejemplos de polímeros no acrílicos*

Nº	Polímero	$T_g$ , K
1	Poli(4-metoxicarbonil-3-metil-1-butenileno)	326
2	Poli(2-ciclohexiletiletieno)	313
3	Poli(hexadeciletieno)	328
4	Poli(iso-butiletieno)	302

ES 2 330 869 T3

Nº	Polímero	T <sub>g</sub> , K
5	Poli(iso-propiletileno), atáctico	323
6	Poli(3,3-dimetilbutiletileno)	326
7	Poli(1,1,2-trimetiletileno)	310
8	Poli(4,4 dimetilpentiletileno)	313
9	Poli(propil-2-propileno)	300
10	Poli(2,2,2-trifluoroetoxitri-fluoroetileno)	308
11	Poli(4-metoxibenzoiletileno)	319
12	Poli(3,4-dimetoxibenzoiletileno)	315
13	Poli(fluoruro de vinilo)	314
14	Poli(acetato de vinilo)	305
15	Poli(alcohol etileno-co-vinílico)(EVAL)	328
16	Poli(ciclopentanoiloxietileno)	309
17	Poli(formiloxietileno), 60% sindiotáctico	310
18	Poli(formiloxietileno), 50% sindiotáctico	306
19	Poli(4-(sec-butoximetil)estireno)	313
20	Poli(4-butoxiestireno)	320
21	Poli(3-etilestireno)	303
22	Poli( <i>n</i> -octil acrilamida)	220
23	Poli(4-butilestireno)	279
24	Poli(4-octilestireno)	228
25	Poli(butoxietileno)	218
26	Poli(butilen adipato)	223
27	Poli(oxibutileno)	185
28	Poli(fluoruro de vinilideno)	244

Como en los copolímeros de una unidad polimérica base con monómeros no acrílicos, para una mezcla de polímero base con polímeros individuales no acrílicos, la T<sub>g</sub> de la mezcla (en la escala Kelvin) generalmente es el promedio ponderado de la fracción en masa de los polímeros que constituyen la mezcla como se da mediante la ecuación de Fox. Por consiguiente, una mezcla física de polímero base con al menos otro polímero no acrílico puede tener un valor predeterminado de T<sub>g</sub>, por ejemplo 15°C. Los ejemplos de las mezclas que pueden usarse incluyen una mezcla que contiene aproximadamente un 29% en masa de polímero base y un 71% en masa de poli(4-butilestireno) y una mezcla que contienen aproximadamente un 82% en masa de polímero base y un 18% en masa de poli(fluoruro de vinilideno).

Al menos una de la capa de fármaco-polímero o la capa de revestimiento superior pueden incluir una unidad polimérica base o polímero basado en PBMA o mezcla que tiene una T<sub>g</sub> dentro de los intervalos descritos previamente. Sin embargo, pueden usarse también otros polímeros para la capa de imprimación, la capa de fármaco-polímero, o la capa de revestimiento superior siempre y cuando el polímero o una mezcla de polímeros que forma la capa de fármaco-polímero o la capa de revestimiento superior tenga una T<sub>g</sub> dentro de los intervalos especificados.

## ES 2 330 869 T3

Los ejemplos representativos de polímeros alternativos que pueden usarse para preparar la capa de imprimación, la capa fármaco-polímero, o la capa de revestimiento superior se muestran a continuación.

5	éteres de polivinilo	polivinil metil éter
	haluros de polivinilideno	polifluoruro de vinilideno cloruro de polivinilideno
10	aromáticos de polivinilo	poliestireno
	poliamidas	Nylon 66 policaprolactama
15	biomoléculas	fibrina fibrinógeno celulosa almidón colágeno
20		ácido hialurónico
25		poli(hidroxibutirato-co-valerato)
		polidioxanona
30		poliortoéster
		polianhídrido
35		poli(ácido glicólico)
		poli(ácido D,L-láctico)
40		poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno)
		polifosfoéster
		polifosfoéster uretano
45		poli(aminoácidos)
		policianoacrilatos
		poli(carbonato de trimetileno)
50		poli(iminocarbonato)
		co-poli(éter-ésteres)
55		oxalatos de polialquileo
		polifosfacenos
		poliuretanos
60		siliconas
		poliésteres
65		poliolefinas
		poliisobutileno

## ES 2 330 869 T3

- copolímeros de etileno-alfa-olefina
- policloruro de vinilo
- 5 poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno)
- poliacrilonitrilo
- polivinil cetonas
- 10 polivinil ésteres
- copolímeros de acrilonitrilo-estireno
- 15 resinas ABS
- copolímeros de etileno-acetato de vinilo
- resinas de alquido
- 20 policarbonatos
- polioximetilenos
- 25 poliimidas
- poliéteres
- resinas epoxi
- 30 poliuretanos
- rayón
- 35 rayón-triacetato
- celulosa
- acetato de celulosa
- 40 butirato de celulosa
- acetato butirato de celulosa
- 45 celofán
- nitrato de celulosa
- propionato de celulosa
- 50 éteres de celulosa
- carboximetil celulosa

55 El revestimiento de la presente invención se ha descrito junto con un stent. Sin embargo, el revestimiento puede usarse también con otros diversos dispositivos médicos. Los ejemplos del dispositivo médico implantable que pueden usarse junto con las realizaciones de la presente invención incluyen injertos de stent, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), válvulas cardíacas artificiales, derivaciones del fluido ceforraquídeo, electrodos de marcapasos, derivaciones axio-coronarias y derivaciones endocárdicas (por ejemplo, FINELINE y ENDOTAK, Guidant Corporation). La estructura subyacente del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. El dispositivo puede hacerse de un material metálico o una aleación tal como, pero sin limitación, aleaciones de cobalto-cromo (por ejemplo, ELGILOY), acero inoxidable (316L), "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tantalio, aleaciones basadas en tantalio, aleación de níquel-titanio, platino, aleaciones basadas en platino tales como, por ejemplo, aleación de platino-iridio, iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones basadas en titanio, aleaciones basadas en zirconio, o combinaciones de los mismos. Los dispositivos preparados a partir de polímeros bioabsorbibles o bioestables pueden usarse también con las realizaciones de la presente invención.

“MP35N” y “MP20N” son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co. de Jenkintown, Pensilvania. “MP35N” consiste en 35% de cobalto, 35% de níquel, 20% de cromo, y 10% de molibdeno. “MP20N” consiste en 50% de cobalto, 20% de níquel, 20% de cromo, y 10% de molibdeno.

Los términos agente activo, sustancia terapéutica o fármaco, que se usan de forma intercambiable, pueden incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico para un paciente. El fármaco puede incluir fármacos de molécula pequeña, péptidos, proteínas, oligonucleótidos, y similares. El fármaco podría diseñarse, por ejemplo, para inhibir la actividad de las células vasculares del músculo liso. Puede dirigirse a la inhibición de la migración o proliferación anormal o inapropiada de las células de músculo liso para inhibir la reestenosis.

Los ejemplos de fármacos incluyen sustancias antiproliferativas tales como actinomicina D, o derivados y análogos de la misma (fabricados por Sigma-Aldrich de Milwaukee, Wisconsin, o COSMEGEN disponible en Merck). Los sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I<sub>1</sub>, actinomicina X<sub>1</sub> y actinomicina C. El agente activo puede ser también sustancias del género antineoplásico, anti-inflamatorio, antiplaqueta, anticoagulante, antifibrina, anti-trombina, antimitótico, antibiótico, antialérgico y antioxidante. Los ejemplos de dichos antineoplásicos o antimitóticos incluyen paclitaxel (por ejemplo, TAXOL<sup>®</sup> de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxel (por ejemplo, Taxotere<sup>®</sup>, de Aventis S.A., Frankfurt, Germany) metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina (por ejemplo, Adriamicina<sup>®</sup> de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (por ejemplo, Mutamicina<sup>®</sup> de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Los ejemplos de dichas antiplaquetas, anticoagulantes, antifibrina, y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor de membrana para plaquetas glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, e inhibidores de trombina tales como Angio-max<sup>™</sup> (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.). Los ejemplos de dichos agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril (por ejemplo, Capoten<sup>®</sup> y Capozide<sup>®</sup> de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil<sup>®</sup> y Prinzide<sup>®</sup> de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ); bloqueadores del canal de calcio (tales como nifedipina), colquicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un fármaco reductor del colesterol, nombre comercial Mevacor<sup>®</sup> de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tales como aquellos específicos para los receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF)), nitroprusida, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF), y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es permirolast potásico. Otras sustancias terapéuticas o agentes que pueden ser apropiados incluyen interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, tacrolimus, dexametasona, y rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de los mismos, tales como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocida por el nombre comercial de EVEROLIMUS disponible en Novartis), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina.

## Ejemplos

Algunas realizaciones de la presente invención se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplo Profético 1

Puede prepararse una solución de polímero que contiene de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 15% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0% en masa de EVAL y hasta el equilibrio, una mezcla de disolventes de DMAC y etanol, conteniendo la mezcla de disolventes aproximadamente el 80% en masa de DMAC a aproximadamente el 20% en masa de etanol. La solución puede aplicarse sobre un stent para formar una capa de imprimación. Para aplicar la capa de imprimación, puede usarse un aparato pulverizador, tal como una boquilla de pulverización EFD 780S con un sistema de control VALVEMATE 7040 (EFD, Inc. de East Providence, Rhode Island). La boquilla de pulverización EFD 780S es un atomizador de mezcla externa asistido por aire. La composición se atomiza mediante aire y se aplica a la superficie de los stents. Durante el procedimiento de aplicación de la composición, el stent puede girarse opcionalmente alrededor de su eje longitudinal, a una velocidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 rpm. El stent puede moverse también linealmente a lo largo del mismo eje durante la aplicación.

La solución de EVAL puede aplicarse a un stent TETRA de 13 mm (Guidant Corporation) en una serie de pasadas de 10 segundos, para depositar, por ejemplo, 10  $\mu$ g de revestimiento por pasada de pulverización. En lugar del stent TETRA de 13 mm, puede usarse otro stent adecuado, por ejemplo, un stent VISION de 12 mm (también de Guidant Corporation). Entre las pasadas de pulverización, el stent puede secarse durante aproximadamente 10 segundos usando un flujo de aire con una temperatura de aproximadamente 60°C. Pueden aplicarse cinco pasadas de pulverización, seguido del horneado de la capa de imprimación a aproximadamente 110°C durante aproximadamente 1 hora. Como resultado de esto, puede formarse una capa de imprimación que tiene un contenido de sólidos de aproximadamente 50  $\mu$ g. “Sólidos” se refiere a la cantidad del resto seco depositado sobre el stent después de que todos los compuestos orgánicos volátiles (por ejemplo, el disolvente) se hayan retirado.

## ES 2 330 869 T3

Puede prepararse una formulación que contiene fármaco que comprende:

(a) de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 1% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0% en masa de EVAL;

(b) de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 2% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 1,0% en masa de un agente activo, por ejemplo, EVEROLIMUS; y

(c) hasta el equilibrio, una mezcla de disolventes de DMAC y pentano, conteniendo la mezcla de disolventes aproximadamente el 80% en masa de DMAC y aproximadamente el 20% en masa de pentano.

De una manera idéntica a la aplicación de la capa de imprimación, pueden realizarse cinco pasadas de pulverización, seguido del horneado de la capa de fármaco-polímero a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas, para formar la capa de fármaco-polímero que tiene un contenido de sólidos de aproximadamente 30  $\mu\text{g}$  y 750  $\mu\text{g}$ , por ejemplo, aproximadamente 90  $\mu\text{g}$ , y un contenido de fármaco de aproximadamente 10  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{g}$ , por ejemplo, 30  $\mu\text{g}$ .

Finalmente, puede prepararse una composición para el revestimiento superior, que comprende:

(a) de aproximadamente el 1% en masa a aproximadamente el 10% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2% en masa de poli(metacrilato de *n*-butilo) (PBMA) que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 500.000; y

(b) hasta el equilibrio, una mezcla de disolventes de acetona y ciclohexanona, conteniendo la mezcla de disolventes aproximadamente el 70% en masa de acetona y aproximadamente el 30% en masa de ciclohexanona.

De una manera idéntica a la aplicación de la capa de imprimación y la capa de fármaco-polímero, se realiza un número de pasadas de pulverización seguido de un horneado final a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 1 hora. Como resultado de esto, la membrana de revestimiento superior puede formarse con un contenido de sólidos de aproximadamente 40  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{g}$ , por ejemplo, aproximadamente 60  $\mu\text{g}$ .

### Ejemplo Profético 2

Un stent puede revestirse como se describe en el Ejemplo Profético 1, donde el PBMA en el revestimiento superior puede tener un índice de polidispersidad de aproximadamente 4. El peso molecular promedio en peso de PBMA puede ser de aproximadamente 150.000 Daltons a aproximadamente 400.000 Daltons.

### Ejemplo Profético 3

Un stent puede revestirse como se describe en el Ejemplo Profético 1, excepto que la capa de revestimiento superior PBMA puede sustituirse por la misma cantidad de poli(metacrilato de *n*-butilo-co-metacrilato de laurilo) [P(BMA-LMA)] que tiene de aproximadamente el 2% en masa a aproximadamente el 25% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 10% en masa de unidades derivadas de metacrilato de laurilo, y hasta el equilibrio de unidades derivadas de metacrilato de *n*-butilo. El disolvente que puede usarse para disolver el poli(BMA-LMA) antes de formar la capa de revestimiento superior puede ser una mezcla de disolventes de acetona y ciclohexanona, conteniendo la mezcla de disolventes aproximadamente el 70% en masa de acetona y aproximadamente el 30% en masa de ciclohexanona.

### Ejemplo Profético 4

Un stent puede revestirse con una capa de imprimación y una capa de fármaco-polímero como se describe en el Ejemplo Profético 1. Puede prepararse una composición para el revestimiento superior, que comprende:

(a) de aproximadamente el 1% en masa a aproximadamente el 10% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 1,8% en masa de PBMA;

(b) de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 10% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 0,2% en masa poli(metacrilato de laurilo) (PLMA); y

(c) hasta el equilibrio, una mezcla de disolventes de acetona y xileno, conteniendo la mezcla de disolventes aproximadamente el 50% en masa de acetona y aproximadamente el 50% en masa de xileno.

De una manera similar a la aplicación de la capa de imprimación y la capa de fármaco-polímero, se realiza un número de pasadas de pulverización seguido del horneado final a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 hora. Como resultado de esto, puede formarse la membrana de revestimiento superior, teniendo la membrana un contenido de sólidos de aproximadamente 40  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 120  $\mu\text{g}$ , por ejemplo, aproximadamente 75  $\mu\text{g}$ .

## ES 2 330 869 T3

### Ejemplo Profético 5

Puede prepararse una solución de polímero que contiene de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 15% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0% en masa de PBMA y, hasta el equilibrio, una mezcla de disolventes de acetona y ciclohexanona que contiene aproximadamente el 70% en masa de acetona a aproximadamente el 30% en masa de ciclohexanona. La solución puede aplicarse sobre un stent para formar una capa de imprimación. Para aplicar la capa de imprimación, puede usarse un aparato pulverizador, tal como una boquilla de pulverización EFD 780S con un sistema de control VALVEMATE 7040 (EFD, Inc. de East Providence, Rhode Island). La boquilla de pulverización EFD 780S es un atomizador de mezcla externa asistido por aire. La composición se atomiza mediante aire y se aplica a la superficie de los stents. Mientras se aplica la composición, el stent puede girarse opcionalmente alrededor de su eje longitudinal, a una velocidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 rpm. El stent puede moverse también linealmente a lo largo del mismo eje durante la aplicación.

La solución de PBMA puede aplicarse a un stent small VISION de 12 mm (Guidant Corporation) en una serie de pasadas de 10 segundos, para depositar, por ejemplo, 10  $\mu\text{g}$  de revestimiento por pasada de pulverización. Entre las pasadas de pulverización, el stent puede secarse durante aproximadamente 10 segundos usando un flujo de aire con una temperatura de aproximadamente 60°C. Puede aplicarse cinco pasadas de pulverización, seguido del horneado de la capa de imprimación a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 hora. Como resultado de esto, puede formarse una capa de imprimación que tiene un contenido de sólidos de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$ . "Sólidos" se refiere a la cantidad del resto seco depositado sobre el stent después de que todos los compuestos orgánicos volátiles (por ejemplo, el disolvente) se hayan retirado.

Puede prepararse una formulación que contiene fármaco que comprende:

(a) de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 15% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0% en masa de poli(metacrilato de *n*-butilo-co-4-butilestireno) donde el 66% de la masa procede de unidades BMA y el 34% de la masa procede de unidades 4-butilestireno;

(b) de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 2% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 0,8% en masa de un agente activo, por ejemplo, SIROLIMUS; y

(c) hasta el equilibrio, una mezcla de disolventes de acetona y 4-metil-2-pentanona, conteniendo la mezcla de disolventes aproximadamente el 50% en masa de acetona y aproximadamente el 50% en masa de 4-metil-2-pentanona.

De una manera idéntica a la aplicación de la capa de imprimación, pueden realizarse diecinueve pasadas de pulverización, seguido del horneado de la capa de fármaco-polímero a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas, para formar la capa de depósito fármaco-polímero que tiene un contenido de sólidos de aproximadamente 30  $\mu\text{g}$  y 750  $\mu\text{g}$ , por ejemplo, aproximadamente 190  $\mu\text{g}$ , y un contenido de fármaco de aproximadamente 10  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{g}$ , por ejemplo, 50  $\mu\text{g}$ .

### Ejemplo Profético 6

Un stent puede revestirse con una capa de imprimación como se describe en el Ejemplo Profético 5. Puede prepararse una composición de depósito de fármaco que comprende:

(a) de aproximadamente el 1% en masa a aproximadamente el 10% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 1,8% en masa de PBMA;

(b) de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 10% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 0,2% en masa de poli(adipato de butileno); y

(c) de aproximadamente el 0,1% en masa a aproximadamente el 2% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 0,5% en masa de un agente activo, por ejemplo, PACLITAXEL

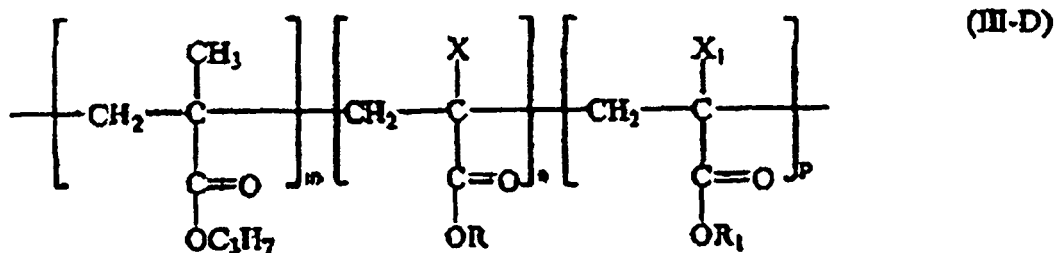
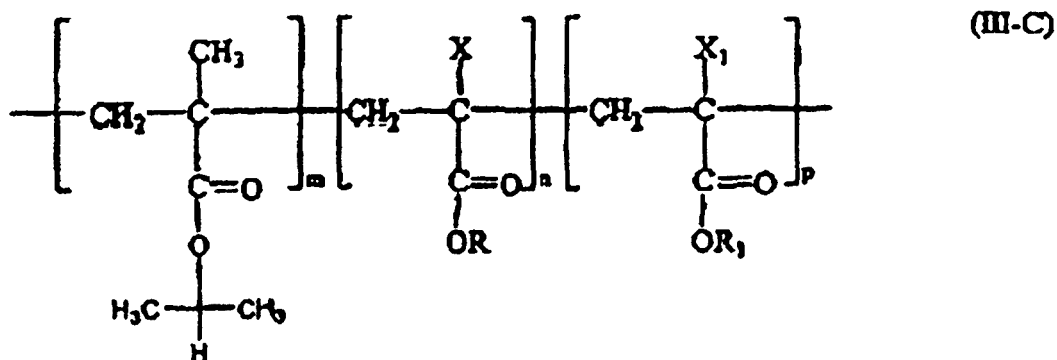
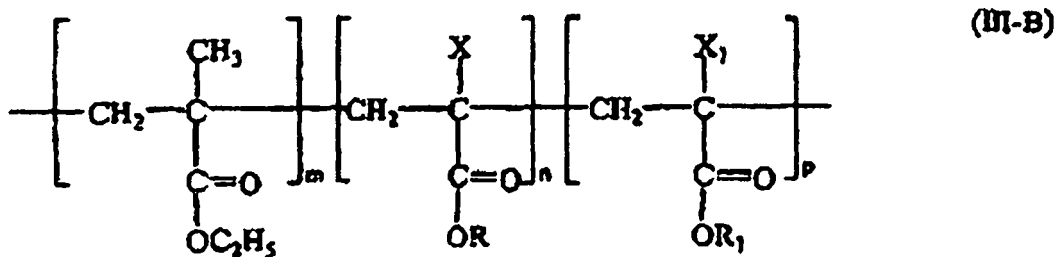
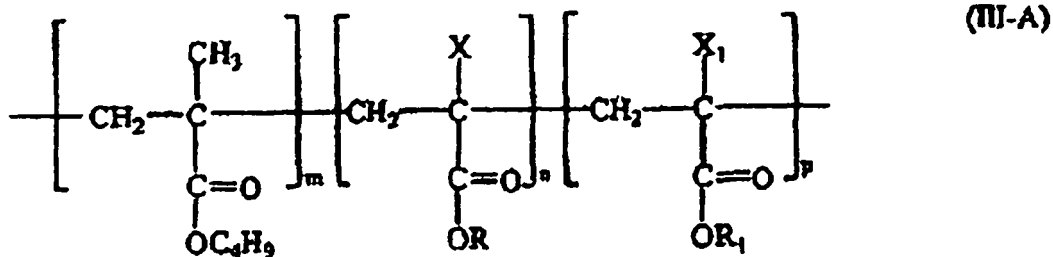
(d) hasta el equilibrio, una mezcla de disolventes de acetona y xileno, conteniendo la mezcla de disolventes aproximadamente el 50% en masa de acetona y aproximadamente el 50% en masa de xileno.

De una manera idéntica a la aplicación de la capa de imprimación, se realiza un número de pasadas de pulverización seguido de un horneado final a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 hora. Como resultado de esto, puede formarse una capa de depósito de fármaco que tiene un contenido de sólidos de aproximadamente 40  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{g}$ , por ejemplo, aproximadamente 125  $\mu\text{g}$ .

Además, algunas realizaciones citan intervalos. Cuando se hace esto, se pretende describir los intervalos como un intervalo, describiendo todos y cada uno de los puntos dentro del intervalo, incluyendo los puntos finales. Para aquellas realizaciones que describen un valor o condición específica para un aspecto, existen realizaciones complementarias que por lo demás son idénticas, pero que excluyen específicamente el valor o las condiciones para el citado aspecto.

REIVINDICACIONES

1. Un artículo médico que comprende un dispositivo médico implantable, dispositivo que es un stent, un injerto de stent, injerto, válvula cardíaca artificial, derivación del fluido cefalorraquídeo, electrodo de marcapasos, derivación axio-coronaria o derivación endocárdica, y dispositivo que comprende un revestimiento, revestimiento que comprende un polímero derivado de una unidad polimérica base que comprende (a) un polímero base que es al menos uno de o cualquier combinación de poli(metacrilato de *n*-butilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de isopropilo) y poli(metacrilato de *n*-propilo) o (b) un copolímero de una unidad polimérica base con un monómero acrílico o no acrílico, unidad polimérica base que es un monómero seleccionado entre metacrilato de *n*-butilo, metacrilato de etilo, metacrilato de isopropilo y metacrilato de *n*-propilo, donde el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene al menos una de las fórmulas:

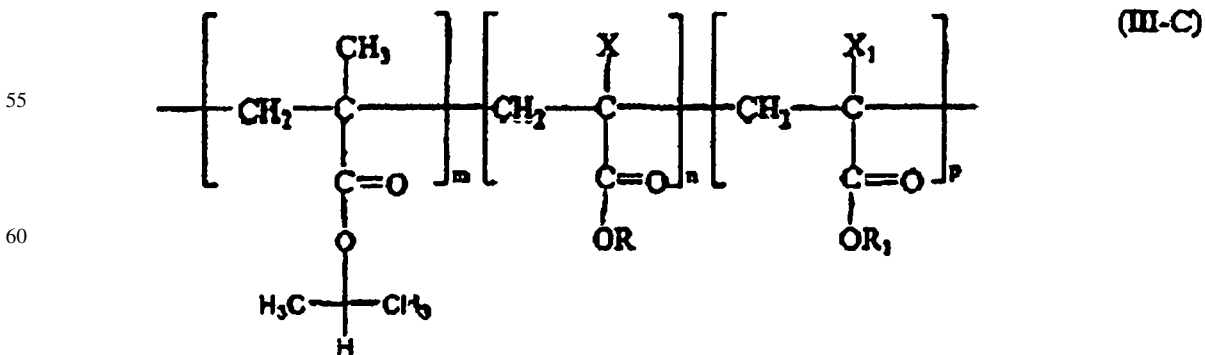
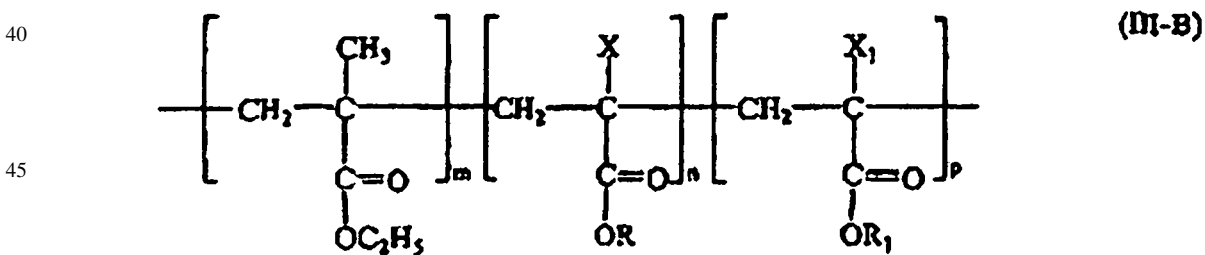
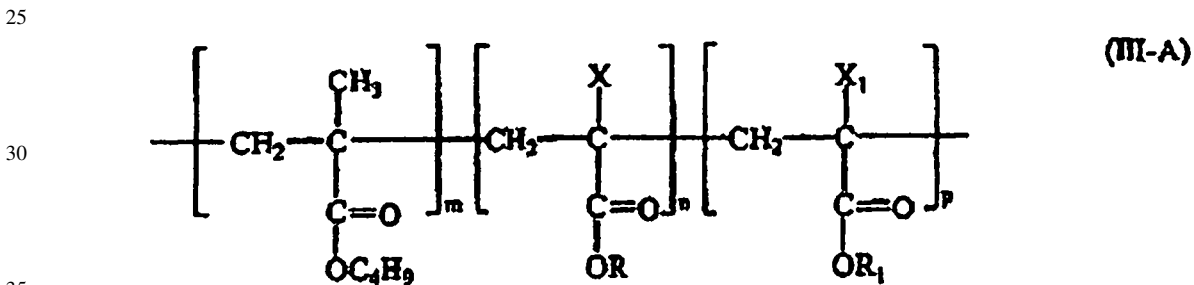


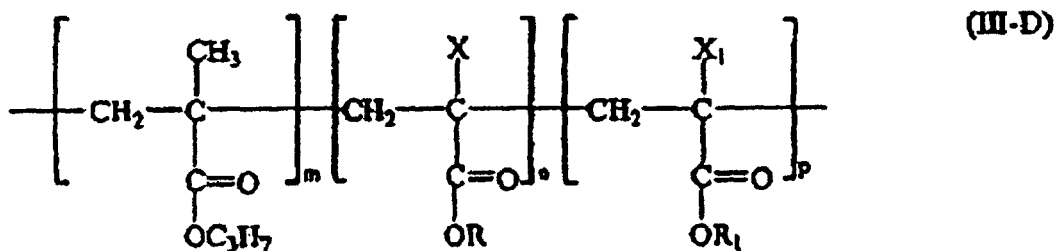
en las que X y Xi son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R y R<sub>1</sub> son cada uno, independientemente, un radical alifático C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub> de cadena lineal o ramificado, y m, n, y p son cada uno números enteros en los que m > 0, n > 0, y p ≥ 0;

5 y dicho copolímero de dicha unidad polimérica base con dicho monómero no acrílico tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 20°C, en el que el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene un grado de alargamiento de rotura del 20% al 500%.

10 2. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero comprende poli(metacrilato de *n*-butilo) y un segundo material polimérico en el que el polímero tiene una temperatura de transición vítrea sustancialmente única que está por debajo de 20°C.

15 3. Un procedimiento para producir un dispositivo médico implantable, dispositivo que es un stent, injerto de stent, injerto, válvula cardíaca artificial, derivación del fluido cefalorraquídeo, electrodo de marcapasos, derivación axio-coronaria o derivación endocárdica, y dispositivo que comprende un revestimiento, procedimiento que comprende depositar dicho revestimiento sobre un dispositivo médico implantable, en el que el revestimiento comprende un polímero derivado de una unidad polimérica base que comprende (a) un polímero base que es al menos uno de o cualquier combinación de poli(metacrilato de *n*-butilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de isopropilo) y poli(metacrilato de *n*-propilo) o (b) un copolímero de una unidad polimérica base con un monómero acrílico o no acrílico, unidad polimérica base que es un monómero seleccionado entre metacrilato de *n*-butilo, metacrilato de etilo, metacrilato de isopropilo y metacrilato de *n*-propilo, donde el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene al menos una de las fórmulas:





en las que X y X<sub>i</sub> son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R y R<sub>1</sub> son cada uno, independientemente, un radical alifático C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub> de cadena lineal o ramificado, y m, n, y p son cada uno números enteros en los que m > 0, n > 0, y p ≥ 0;

y dicho copolímero de dicha unidad polimérica base con dicho monómero no acrílico tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 20°C, donde el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene un grado de alargamiento de rotura del 20% al 500%.

4. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el dispositivo médico implantable es un stent.

5. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el polímero derivado de una unidad polimérica base comprende dicho polímero base, teniendo el polímero base un peso molecular promedio en peso de 200.000 Daltons a 1.000.000 Daltons.

6. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 5 o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 5, en el que el polímero base tiene un índice de polidispersidad de 3 a 6.

7. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el polímero derivado de una unidad polimérica base es dicho copolímero de dicha unidad polimérica base con dicho monómero acrílico.

8. Un artículo médico o procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el monómero acrílico es al menos uno de metacrilato de *n*-hexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de laurilo (metacrilato de dodecilo), metacrilato de *n*-octilo, metacrilato de *n*-heptilo, metacrilato de *n*-nonilo, metacrilato de 2-etoxietilo, metacrilato de 2-metoxietilo, metacrilato de pentilo, metacrilato de iso-decilo, metacrilato de *n*-decilo, metacrilato de *n*-dodecilo, metacrilato de 1-hexadecilo, metacrilato de undecilo y metacrilato de 3,5,5-trimetilhexilo.

9. Un artículo médico o procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 7, en el que el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 20°C.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el polímero derivado de una unidad polimérica base comprende dicho polímero base y un segundo material polimérico, en el que el polímero derivado de una unidad polimérica base tiene una temperatura de transición vítrea sustancialmente única que es menor de 20°C.

11. Un artículo médico o procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 2 o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la temperatura de transición vítrea es de -30°C a 20°C.

12. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 2 o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el segundo material polimérico es al menos uno de poli(metacrilato de *n*-hexilo), poli(metacrilato de *n*-heptilo), poli(metacrilato de 2-etilhexilo), poli(metacrilato de *n*-octilo), poli(metacrilato de *n*-nonilo), poli(metacrilato de 2-etoxietilo), poli(metacrilato de 2-metoxietilo), poli(metacrilato de pentilo), poli(metacrilato de iso-decilo), poli(metacrilato de *n*-decilo), poli(metacrilato de 1-hexadecilo), poli(metacrilato de undecilo), poli(metacrilato de 3,5,5-trimetilhexilo) y poli(metacrilato de laurilo).

13. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 2 o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el segundo material polimérico es un polímero no acrílico con una T<sub>g</sub> menor que la del polímero base.

14. Un artículo médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 9 y 11, o un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 7 y 10 a 12 en el que el dispositivo médico adicionalmente comprende uno o cualquier combinación de inhibidores de la actividad de las células vasculares del músculo liso, anti-proliferativos, antineoplásicos, antimitóticos, anti-inflamatorios, antiplaquetas, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antibióticos, antialérgicos, antioxidantes, y cualquier profármaco, metabolito, análogo, homólogo, congénere, derivado o sal de los mismos.

## ES 2 330 869 T3

15. Un artículo médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 11, 13 y 14, o un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 7, 11 y 14, en el que el polímero base es poli (metacrilato de *n*-butilo).

5 16. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero derivado de una unidad polimérica base es dicho copolímero de dicha unidad polimérica base con dicho monómero no acrílico.

17. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el monómero no acrílico es acetato de vinilo.

10 18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el polímero derivado de una unidad polimérica base es dicho copolímero de dicha unidad polimérica base con dicho monómero no acrílico.

15 19. Un artículo médico de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el artículo médico es un stent.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65