

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 290**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07752379 .3**

96 Fecha de presentación: **05.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1996244**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Recubrimientos resistentes a la corrosión que comprenden un polímero eléctricamente conductor para cánulas endoluminales metálicas biodegradables**

30 Prioridad:
22.03.2006 US 387032

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2012

73 Titular/es:
**BOSTON SCIENTIFIC LIMITED
P.O. BOX 1317 SEASTON HOUSE HASTINGS
CHRIST CHURCH, BB**

72 Inventor/es:
**WEBER, Jan;
ATANASOSKA, Liliana y
EIDENSCHINK, Tracee**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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).

ES 2 380 290 T3

DESCRIPCIÓN

Recubrimientos resistentes a la corrosión que comprenden un polímero eléctricamente conductor para cánulas endoluminales metálicas biodegradables

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con cánulas endoluminales implantables y más particularmente con cánulas endoluminales metálicas biodegradables.

Antecedentes

- 10 Uno de los desarrollos más recientes en diseños de implantes metálicos se basa en aleaciones metálicas que se degradan *in vivo*. Por ejemplo como se describe en la solicitud de Patente de los Estados Unidos publicación No. 2002/0004060 A1, titulada "Implante metálico que es degradable *in vivo*" los implantes pueden formarse a partir de metales puros o aleaciones metálicas cuyos principales componentes se seleccionan a partir de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, hierro y zinc. Se prefieren particularmente metales y aleaciones de metales que contienen magnesio, hierro o zinc como constituyente principal y uno o más constituyentes adicionales seleccionados de los siguientes: metales alcalinos tales como Li, metales alcalinotérreos tales como Ca y Mg, metales de transición tales como Mn, Co, Ni, Cr, Cu, Cd, Zr, Ag, Au, Pd, Pt, Re, Fe y Zn. Metales del grupo IIIa tales como Al, y elementos del grupo IVa tales como C, Si, Sn y Pb. De estos, las aleaciones de magnesio tienen altas velocidades de corrosión, particularmente en la presencia de NaCl, el cual se encuentra *in vivo*.

- 20 La US2005/0209680 A1 divulga un dispositivo y un método para manufacturar un dispositivo médico implantable, tal como una cánula endoluminal. El dispositivo incluye una región metálica compuesta de un material bioerosionable y una región polimérica compuesta de un polímero biodegradable que hace contacto con la región metálica. La región metálica puede erosionarse a una velocidad diferente cuando se expone a los fluidos corporales, que la región polimérica cuando se expone a los fluidos corporales. En ciertas realizaciones, la región polimérica es una capa externa y la región metálica es una capa interna del dispositivo. Un aspecto adicional de la invención incluye un dispositivo y un método para manufacturar el dispositivo que incluye una mezcla de un polímero biodegradable y partículas metálicas bioerosionables. La mezcla puede ser utilizada para fabricar un dispositivo médico implantable o para recubrir un dispositivo médico implantable.

Resumen de la invención

La invención se relaciona con una cánula endoluminal implantable tal como se describe en la reivindicación 1.

- 30 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan cánulas endoluminales implantables que contienen (a) al menos una región metálica biodegradable y (b) un recubrimiento polimérico resistente a la corrosión sobre la región metálica biodegradable. El recubrimiento polimérico resistente a la corrosión disminuye la velocidad de corrosión de la región metálica biodegradable después de la implantación en un sujeto.

Una ventaja de la invención es que las velocidades de corrosión pueden controlarse en regiones metálicas de cánulas endoluminales implantables, sin necesidad de alterar las propiedades globales de las regiones metálicas.

- 35 Otra ventaja de la presente invención es que la corrosión puede controlarse de tal manera que ocurra preferencialmente en localizaciones predefinidas de los implantes, si se desea.

Estos y otros aspectos, realizaciones y ventajas de la presente invención serán inmediatamente evidentes para las personas de experiencia normal en la técnica al leer la divulgación que sigue.

Breve descripción de los dibujos

- 40 La figura 1A es una vista esquemática de una cánula endoluminal de acuerdo con una realización de la invención.

La figura 1B es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea b-b de la figura 1A.

Descripción detallada de la invención

- 45 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan cánulas endoluminales implantables ("implantes") que contienen al menos una región metálica biodegradable y un recubrimiento polimérico resistente a la corrosión eléctricamente conductor (también denominado aquí como "recubrimientos", "recubrimientos poliméricos",

“recubrimientos protectores”, “recubrimientos protectores a la corrosión” y similares) sobre la región metálica biodegradable. El recubrimiento resistente a la corrosión disminuye la velocidad de corrosión de la región metálica biodegradable por implantación en un sujeto. Los sujetos preferidos en los cuales pueden introducirse los implantes de la presente invención son sujetos vertebrados, más preferiblemente sujetos mamíferos, y aún más preferiblemente sujetos humanos.

En una primera ojeada, el uso de los recubrimientos resistentes a la corrosión de regiones metálicas biodegradables de implantes parece incongruente, parece ser contradictorio con la meta de tener biodegradadas las regiones metálicas (esto es, que se corroan) in vivo. Sin embargo, para implantes parciales o completamente biodegradables (por ejemplo, cánulas endoluminales vasculares, etc.), es realmente muy útil en algunos casos retardar la corrosión por una cierta longitud de tiempo (por ejemplo, hasta que el ritmo de los vasos se haya restaurado, etc.), pero no indefinidamente, lo cual es el propósito de los recubrimientos convencionales resistentes a la corrosión.

Tal como se utiliza aquí un material “metálico” es uno que contiene uno o más metales, y comúnmente contiene hasta 50% en peso, hasta 75% en peso, hasta 90% en peso, hasta 95% en peso, hasta 99% en peso, o incluso más, de metales. Por lo tanto los materiales metálicos incluyen metales puros y aleaciones metálicas de dos o más metales. Además, los materiales metálicos pueden contener diversos aditivos no metálicos opcionales. Tal como se utiliza aquí una “región” metálica puede corresponder, por ejemplo, a un implante completo (diferente al recubrimiento resistente a la corrosión). Por otro lado, una región metálica puede corresponder, por ejemplo, a solamente una porción de un implante. Por ejemplo, una región metálica puede corresponder a un componente metálico de un implante, o puede estar en la forma de una capa metálica que se provee sobre un sustrato subyacente, por ejemplo, para dar rigidez temporal al sustrato subyacente. Tal como se utiliza aquí una “capa” de un material dado es una región de ese material cuyo espesor es pequeño en comparación tanto con su longitud como con su anchura. Tal como se utiliza aquí una capa no necesita ser plana, por ejemplo, tomando los contornos de un sustrato subyacente.

Los materiales metálicos biodegradables específicos para uso en la invención presente incluyen los definidos en la solicitud de Patente de los Estados Unidos publicación No. 2002/0004060 A1, e incluye metales puros y aleaciones de metales que tienen un constituyente principal (por ejemplo, 50% en peso o más, en algunos casos), seleccionado de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, hierro y zinc. Ejemplos incluyen metales y aleaciones metálicas que contienen (a) magnesio, como constituyente principal y (b) uno o más constituyentes adicionales seleccionados de los siguientes: metales alcalinos tales como Li, metales alcalinotérreos tales como Ca y Mg, metales de transición tales como Mn, Co, Ni, Cr, Cu, Cd, Zr, Ag, Au, Pd, Pt, Re, Fe y Zn, metales del grupo IIIa tales como Al, elementos del grupo IVa (por ejemplo, metales y semiconductores) tales como C, Si, Sn y Pb, entre otros. Ejemplos específicos de materiales biodegradables metálicos incluyen los siguientes, entre otros: un material que contiene 50-98% de magnesio, 0-40% de litio, 0-5% de hierro y menos de 5% de otros metales o tierras raras, materiales que contienen 79-97% de magnesio, 2-5% de aluminio, 0-12% de litio y 1-4% de tierras raras, en particular cerio, lantano, neodimio, y/o praseodimio, materiales que contienen 85-91% de magnesio, 6-12% de litio, 2% de aluminio y 1% de tierras raras, materiales que contienen 86-97% de magnesio, 0-8% de litio, 2-4% de aluminio y 1-2% de tierras raras, materiales que contienen 55-65% de magnesio, 30-40% de litio y 0-5% de otros metales y/o tierras raras.

Materiales específicos para la presente invención incluyen adicionalmente metal magnesio y aleaciones de metal magnesio que contienen uno o más de los siguientes: Ce, Ca, Zn, Fe, Zr, Mn, Al y Li, entre otros.

Los materiales metálicos biodegradables pueden contener otras especies no metálicas. Ejemplos incluyen aleaciones con constituyentes no metálicos tales como carbono (véase, por ejemplo), entre otros elementos. Ejemplos adicionales incluyen materiales compuestos que tiene regiones metálicas biodegradables distinguibles y regiones no metálicas distinguibles, los cuales pueden estar, por ejemplo, en la forma de partículas, fibras, tubos y así sucesivamente. Véase, por ejemplo Yan Feng et al., “Superplasticity and texture of SIC whiskers in a magnesium-based composite”, Scripta materialia 53 (2005) 361-365; Q.C. Jiang et al., “Effect of TiB₂ particulate on partial remelting behavior of Mg-11Al-0.5 Zn matrix composite”, Materials Science and Engineering A 381 (2004) 223-229; M. Russell-Stevens et al., “The effect of thermal cycling on the properties of a carbón fibre reinforced magnesium composite”, Materials Science and Engineering A 397 (2005) 294-256; H.Z Ye et al., “In situ synthesis of AlN particles in Mg-Al alloy by Mg₃N₂ addition”, Materials letters 58 (2004) 2361-2364.

Los implantes para la presente invención son cánulas endoluminales (incluyendo cánulas endoluminales vasculares coronarias, cánulas endoluminales cerebrales, uretrales, biliares, traqueales, gastrointestinales y esofágicas).

Se describirá ahora una realización de la presente invención en conjunción con una estructura de cánula endoluminal similar a la mostrada en las figuras 1A y 1B. La cánula endoluminal de la figura 1 comprende primeros segmentos 120 de forma cilíndrica que están definidos por un patrón ondulante de primeros refuerzos pareados interconectados 123 en los cuales los pares adyacentes de primeros refuerzos 129' y 129" en un primer segmento dado 120 están interconectados en extremos opuestos 131' y 131", respectivamente. Las ondulaciones están caracterizadas por una pluralidad de picos 124 y pasos 128 que toman en general una dirección longitudinal a lo largo de la superficie cilíndrica

de tal forma que las ondas entre los primeros segmentos 120 se abren a medida que la cánula endoluminal se expande desde un estado no expandido que tiene un primer perfil hasta un estado expandido que tiene un segundo perfil. La cánula endoluminal comprende adicionalmente uno o más segundos segmentos 132 en forma cilíndrica estando definido cada segundo segmento por un miembro formado en un patrón ondulado de segundos refuerzos 135 apareados interconectados y en los cuales los pares adyacentes de segundos refuerzos 137' y 137" en un segundo segmento dado 132 están interconectados en extremos opuestos 139' y 139", respectivamente. Las ondulaciones en los segundos segmentos están caracterizadas por una pluralidad de picos 136 y pasos 140 que tienen en general una dirección longitudinal a lo largo del cilindro de tal forma que las ondas en los segundos segmentos 132 se abren a medida que la cánula endoluminal se expande desde un estado no expandido con un primer diámetro hasta un estado expandido que tiene un segundo diámetro. Los primeros segmentos 120 se forman a partir de un número de primeros refuerzos 123 y segundos segmentos 132 formados a partir de un número de segundos refuerzos 135. Los primeros refuerzos 123 son más cortos que los segundos refuerzos 135. Los primeros y segundos segmentos 120 y 132 están alineados sobre un eje longitudinal común 195 para definir un cuerpo de cánula endoluminal tubular en general, mostrado de forma general en 115, con extremos 152. Los primeros y segundos segmentos 120 y 132 se alternan a lo largo del cuerpo de la cánula endoluminal. Los primeros y segundos segmentos adyacentes 120 y 132 están conectados por una pluralidad de elementos de interconexión 144. Cada elemento de interconexión 144 se extiende desde un extremo 131" de primeros refuerzos apareados sobre un primer segmento 120 y hasta un extremo 139" de segundos refuerzos apareados sobre un segundo segmento adyacente 132. Los extremos de los elementos de interconexión 144 están separados circunferencialmente uno con respecto a otro.

La estructura global de la cánula endoluminal de las figuras 1A y 1B es análoga a la descrita en la publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2004/0181276. Sin embargo, como se ve a partir de la vista transversal de la figura 1B, los elementos estructurales de la cánula endoluminal comprenden una región metálica biodegradable 100, la cual puede ser formada, por ejemplo, a partir de materiales metálicos biodegradables descritos anteriormente. Sobre la región metálica biodegradable 100 se provee un recubrimiento resistente a la corrosión 110. Se describen diversas realizaciones de recubrimientos poliméricos resistentes a la corrosión en detalle a continuación.

Tal como se utiliza aquí un material "polimérico" es aquel que contiene uno o más tipos de polímeros, comúnmente que contienen 50% en peso a 75% en peso, a 90% en peso a 95% en peso a 99% en peso o aún más de polímeros. Así los materiales poliméricos incluyen aquellos que contienen un tipo individual de polímeros así como mezclas de polímeros. Los materiales poliméricos además pueden contener diversos componentes opcionales no poliméricos, tal como se describe más adelante.

Tal como se utiliza aquí, "polímeros" son moléculas que contienen copias múltiples de una o más unidades constitutivas, denominadas comúnmente como monómeros, y típicamente contienen de 5 a 10 a 25 a 50 a 100 a 500 a 1000 o más unidades constitutivas. Los polímeros pueden ser, por ejemplo, homopolímeros, los cuales contienen copias múltiples de una unidad constitutiva individual, o copolímeros, que contienen copias múltiples de al menos dos unidades constitutivas disímiles, unidades que pueden estar presentes en cualquiera de una variedad de distribuciones incluyendo distribuciones aleatorias, estadísticas, en gradiente y periódicas (por ejemplo alternantes). Los polímeros para uso en la presente invención pueden tener una variedad de arquitecturas, incluyendo arquitecturas cíclicas, lineales y ramificadas. Las arquitecturas ramificadas incluyen arquitecturas en forma de estrella (por ejemplo, arquitecturas en las cuales tres o más cadenas emanan de un punto de una cadena individual), arquitecturas de peine (por ejemplo, arquitecturas que tienen una cadena principal y una pluralidad de cadenas laterales) y arquitecturas dendríticas (por ejemplo, polímeros arborescentes o hiperramificados), entre otras. Los "copolímeros de bloque" son polímeros que contienen dos o más segmentos poliméricos diferentes, por ejemplo, seleccionados de cadenas homopoliméricas, y cadenas copoliméricas aleatorias y periódicas.

En ciertas realizaciones de la invención, los implantes de acuerdo con la invención se proporcionan con recubrimientos que comprenden uno o más polímeros eléctricamente conductores, recubrimientos que pueden por si mismo ser conductores en algunos casos. Tal como se define aquí un recubrimiento polimérico es conductor cuando tiene una conductividad global de al menos 10^{-4} S/cm.

Es conocido por diversos estudios que los recubrimientos que contienen polímeros conductores (por ejemplo, polipirrol, entre otros) son capaces de proveer protección a la corrosión para los metales. Además, incluso recubrimientos con un bajo porcentaje del polímero conductor han demostrado proveer significativa protección a la corrosión, tal como se discute más adelante.

A manera de antecedente, mucho de los polímeros conductores utilizados en la protección a la corrosión caen dentro de las siguientes clases: polianilina y sus derivados y copolímeros, poli(fenilen vinileno) y sus derivados y copolímeros, poliheterociclos y sus derivados y copolímeros. Los copolímeros conductores se transforman comúnmente a partir del estado de aislamiento al estado conductor a través del dopaje. Las técnicas para dopar incluyen, por ejemplo, (1) dopaje químico por transferencia de carga, (2) dopaje electroquímico (3) dopaje por química ácido-base (por ejemplo la polianilina sufre esta forma de dopaje), (4) fotodopaje, y así sucesivamente.

Por ejemplo, la polianilina (PANI) se prepara normalmente según las técnicas de polimerización conductiva. Por tratamiento con una base puede obtenerse la base esmeraldina (EB). El proceso de dopaje utilizado para incrementar y disminuir la conductividad eléctrica de la PANI es típicamente por protonación (dopaje) y desprotonación (desdopaje). Ejemplos de dopantes incluyen ácidos tales como ácido tolueno sulfónico, ácido perclórico, ácido clorhídrico y así sucesivamente. Se sabe cómo se modifica el esqueleto polimérico de la PANI a través de la introducción de diversos grupos funcionales tales como grupos alquilo, arilo, alcoxi, amino y sulfonilo, entre otros, por ejemplo, con el fin de mejorar el procesamiento y para mejorar las características química o físicas del material. Se ha reportado que la PANI trabaja bien en ambientes ácidos pero no en básicos. Se ha postulado que esto se debe a la presencia de la sal conductora esmeraldina a pH ácidos, mientras que a pH más altos (>7), se forma la esmeraldina no conductora, de la cual se sostiene que no proporciona una protección adecuada contra la corrosión. No obstante, tanto la forma dopada como la no dopada de la PANI ha demostrado proveer protección a la corrosión. Para información adicional véase, por ejemplo, P. Zarras, "Progress in using conductive polymers as corrosion-inhibiting coatings", *Radiation Physics and Chemistry* 68 (2003) 387-394 and the references cited therein. Examples of PANI copolymers include poli(aniline-co-2-anisidina) reported in G. Bereket et al., "Electrochemical synthesis and anti-corrosive properties of polianiline, poli(2-anisidina), and poli(aniline-co-2-anisidina) films on stainless steel", *Progress in Organic Coatings* 54(2005) 63-72, entre otros.

Entre los poli (fenilen vinileno) (PPV), se han utilizado poli (bis-dialquilamino) fenilen vinileno (BAM-PPV) con esqueleto modificado para formar recubrimientos poliméricos conductores resistentes a la corrosión. El BAM-PPV se conoce por ser efectivo en condiciones neutras hasta básicas. Para información, véase, por ejemplo N. Anderson, "A new conductive polymer as a replacement for chrome conversion coatings", 2003 Aerospace Coatings Removal and Coatings Conference, May 20-22, 2003, in Colorado Springs, CO, USA.

Los poliheterociclos para uso en recubrimientos poliméricos conductores incluyen polipirrol, politiofeno y sus derivados y copolímeros. Como sucede con PANI y PPV anteriormente, es conocida la modificación del esqueleto polimérico de estos materiales a través de la introducción de diversos grupos funcionales (por ejemplo, poli (3-alquil pirrol) y poli (3-alquil tiofeno) como ejemplos de derivados alquilo), y las técnicas de polimerización química y electroquímica pueden emplearse para formar tales polímeros. Para información adicional véase, por ejemplo, P. Zarras, supra y referencias citadas allí.

Ejemplos adicionales de polímeros conductores incluyen poli (2-anisidina) (véase, por ejemplo, G. Bereket et al., supra) y poli (tioflavina S) (véase, por ejemplo N.F. Atta, "Electrochemical synthesis, characterization and some properties of a polymer derived from thioflavin S", *European Polymer Journal* 41 (2005) 3018-3025), entre otros.

El uso de los anteriores y otros recubrimientos poliméricos conductores resistentes a la corrosión puede proveerse mediante el uso en la presente invención, por ejemplo, por electropolimerización directamente sobre un sustrato metálico biodegradable subyacente o por polimerización química o electroquímica, las cuales pueden ser seguidas por un procesamiento adicional posterior al recubrimiento sobre una región metálica biodegradable subyacente.

Además de la reducción de la corrosión en los materiales metálicos, los polímeros conductores también han demostrado potencial el crecimiento de las células. En particular, se ha observado que el polipirrol soporta la proliferación de células endoteliales. Véase, por ejemplo Gamer et al., "Polipirrole-heparin composites as stimulus-responsive substrates for endothelial cell growth", *J. Biomed. Mater. Res.* 1999 Feb; 44(2): 121-9. Consecuentemente, los recubrimientos poliméricos conductivos sobre implantes metálicos biodegradables tales como cánulas endoluminales vasculares pueden retardar la corrosión de la estructura metálica mientras se aseguran que se promueva el crecimiento celular endotelial sustancial en el sitio del implante.

Como se indicó anteriormente, los recubrimientos biodegradables son provistos para protección a la corrosión en diversas realizaciones de la invención. Aunque los polímeros conductores generalmente no son fácilmente biodegradables, existen varias estrategias para crear recubrimientos poliméricos conductores biodegradables a partir de los polímeros conductores anteriores y otros.

De acuerdo con algunas estrategias, por ejemplo, pueden formarse oligómeros conductores a partir de monómeros de polímeros conductores y conectarse a través de enlaces biodegradables. En este aspecto, véase, por ejemplo, T.J. Rivers et al., "Synthesis of a Novel, Biodegradable Electrically Conducting Polymer for Biomedical Applications", *Adv. Funct. Mater.*, 2002, 12, No. 1, January, 33-37, en la cual se reporta la síntesis y caracterización de un polímero biodegradable eléctricamente conductor sintetizado a partir de oligómeros conductores de pirrol y tiofeno. Los oligómeros conductores se conectan a través de enlaces éster biodegradables. El polímero tiene una conductividad de 10^{-4} S/cm y es soluble en THF, abriendo diversas opciones para un procesamiento con base en solventes.

En otras estrategias, las regiones de polímeros conductores son provistas con una matriz polimérica biodegradable. Tales regiones pueden ser formadas, por ejemplo, por trituración o de otra manera por formación de partículas a partir de un polímero conductor previamente sintetizado e introducido posteriormente en los polímeros biodegradables. Tales

regiones también pueden ser formadas en la presencia de polímeros biodegradables. Por ejemplo, regiones poliméricas conductoras en la forma de nanopartículas pueden ser polimerizadas por emulsión en una solución polimérica biodegradable y la composición resultante puede ser utilizada como recubrimiento sobre un sustrato metálico biodegradable. Por ejemplo, G. Shi et al., "A novel electrically conductive and biodegradable composite made of polypyrrole nanoparticles and polylactide". *Biomaterials*, 2004 Jun; 25(13):2477-88, han reportado un material compuesto biodegradable eléctricamente conductor hecho de poli (d,l-láctido) y nanopartículas de polipirrol, que tiene una resistividad en superficie tan baja como $1 \times 10^3 \Omega/\text{cuadrado}$. El material fue preparado por polimerización por emulsión del pirrol en una solución de poli (d,l-láctido) (en CHCl_3), seguida por precipitación y fusión sobre un sustrato. Desde luego pueden aplicarse técnicas de aplicación diferentes a la fundición, tales como las técnicas de recubrimiento descritas aquí en otros lugares, para producir regiones poliméricas conductoras de la forma deseada. Véase también A.Yfantis et al., "Novel corrosión-resistant films for Mg alloys". *Surface and Coatings Technology* 151-152 (2002) 400-404.

Como otro ejemplo, las regiones poliméricas conductoras han sido polimerizadas a partir de la fase de vapor dentro de una matriz biodegradable porosa. En este aspecto, véase por ejemplo, Y. Wan et al., "Preparation and characterization of porous conducting poly (dl-lactide) composite membranes", *Journal of Membrane Science* 246 (2005) 193-201, quienes reportan membranas compuestas biodegradables conductoras, específicamente, poli (dl-láctido), poroso, dentro del cual se incorpora polipirrol polimerizando el monómero del pirrol a partir de la fase de vapor utilizando FeCl_3 como oxidante. Utilizando estas y otras técnicas relacionadas, puede aplicarse un recubrimiento de polímero biodegradable a una región metálica biodegradable, convertida en porosa, y formándose en la misma regiones poliméricas conductoras.

Se ha observado que el grado de protección ofrecido por los recubrimientos porosos está influenciado por la cantidad de polímero conductor dentro de tales composiciones. Por ejemplo, en G. Shi et al., supra, se observó que un incremento de conductividad de seis órdenes de magnitud acompañado de un incremento en el contenido de pirrol del 1% al 17%. Esto puede utilizarse, por ejemplo, para optimizar la resistencia a la corrosión de un recubrimiento completo, o para proveer un gradiente de cambio paso a paso en la protección a la corrosión, si se desea.

Los polímeros biodegradables adecuados para uso como materiales de matriz para regiones poliméricas conductoras pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir de poliésteres, polianhídridos y polímeros basados en aminoácidos tales como los definidos anteriormente, entre otros.

Pueden proveerse diversos aditivos opcionales con los recubrimientos protectores de la invención. Por ejemplo. En ciertas realizaciones, puede agregarse un agente regulador del pH para detener los cambios de pH asociados con la corrosión de las regiones metálicas biodegradables. Por ejemplo, se sabe que la corrosión del magnesio y sus aleaciones pueden dar como resultado un incremento en pH, lo cual puede ser, por ejemplo, nocivo para los tejidos que rodean un implante que utilice el mismo. Los agentes de regulación del pH pueden seleccionarse de cualquier agente regulador de pH, y generalmente incluyen los que son capaces de mantener el pH que rodea el implante en un rango de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8 unidades estándar de pH para evitar la irritación o quema del tejido biológico circundante, por ejemplo la pared de un vaso sanguíneo. Ejemplos de agentes reguladores de pH incluyen resinas de intercambio aniónico y catiónico, las cuales pueden ser seleccionadas, por ejemplo, de las series Amberlite® y Duolite® disponibles en Rohm & Haas Corporation y la serie de resinas Dowex® disponible en Dow Corporation. Ejemplos de resinas de Amberlite® adecuadas incluyen Amberlite® IRP-64, Amberlite® IRP-68, Amberlite® IRP-88, Amberlite® CG-50 and Amberlyst® A21 resins. Examples of suitable Duolite® resins include Duolite® C-433, Duolite® A-368, and Duolite® A-392S resins. Examples of suitable Dowex® resins include Dowex® WGR, Dowex®WGR-Z, and Dowex® MWA-1 resins. En general, para ayudar a alcanzar el rango de pH de aproximadamente 4 a 8, la resina de intercambio iónico puede ser tanto básica como ácida. La resina puede ser de tamaño de partícula fino y preferiblemente es de grado farmacéutico. Se han descrito resinas de este tipo para uso en electrodos de iontoforésis, por ejemplo, para evitar la irritación o quema de la piel. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,941, 843 de Atanassoska et al.

Como otro ejemplo, pueden emplearse agentes quelantes que capturen cationes metálicos asociados con la ruptura de los metales biodegradables y de las aleaciones metálicas (por ejemplo, para retirar especies metálicas que puedan ser de alguna manera tóxicas o que pudieran participar en reacciones que son indeseables, por ejemplo, reacciones que llevan a un ambiente de pH alto, si no se capturan). Por ejemplo, se conocen agentes quelantes biocompatibles que capturan iones magnesio, incluyendo aminoácidos, clorofila, porfirina, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietilentríaminopentaacético (DTPA), etilenglicol-O, O'-bis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA), N-(2-hidroxyetil)etilenediamina-N,N',N'-triacetic acid trisodium salt (HEDTA), y agentes quelantes poliméricos conjugados tales como quitosano-EDTA y quitosano-DTPA en conjugados, en los cuales se proporcionan agentes quelantes tales como EDTA y DTPA, entre otros, junto con el esqueleto polimérico (véase, por ejemplo A. Bernkop-Schnürch, *International Journal of Pharmaceutics* 194, 2000, 1-13), entre otros agentes quelantes. Cuando se proveen con un recubrimiento biodegradable, estos agentes aditivos opcionales pueden formar complejos metálicos solubles que se retiran del sitio del implante y finalmente se expelen del cuerpo.

5 Como aún otro ejemplo, pueden proveerse agentes potenciadores del transporte que potencian el transporte iónico de cationes metálicos que están asociados con la ruptura de los metales biodegradables y las aleaciones de metales a través del recubrimiento resistente a la corrosión, de tal forma que se liberan en el ambiente circundante. Por ejemplo, como se describe en D.A. Reece et al., *infra*, se sabe que la ciclodextrinas promueven el transporte de los iones Mg y Fe, entre otros.

En aún otro ejemplo, los agentes de contraste de imágenes (esto es, sustancias que potencian la imagen producida por un equipo de diagnóstico médico) pueden agregarse a los recubrimientos de la presente invención. Entre los agentes de contraste actualmente disponibles están los agentes de contraste para imágenes de resonancia magnética (MRI), agentes de contraste para imágenes ultrasónicas y agentes de contraste para rayos X, entre otros.

10 Los agentes de contraste para imágenes ultrasónicas son materiales que potencian la imagen producida por un equipo de ultrasonido. Los agentes de contraste para imágenes ultrasónicas introducidos en las composiciones de la presente invención pueden ser, por ejemplo, ecogénicos (esto es, materiales que dan como resultado un incremento en la energía ultrasónica reflejada) o ecolucentes (esto es, materiales que dan como resultado un descenso en la energía ultrasónica reflejada). Ejemplos incluyen micropartículas/microesferas de carbonato de calcio, hidroxiapatita, sílica, poli
15 (ácido láctico) y poli (ácido glicólico). También pueden utilizarse microburbujas como agentes de contraste para imágenes ultrasónicas, tal como es conocido en la técnica de imágenes.

Para MRI con contraste potenciado, es deseable que el agente de contraste tenga un momento magnético grande, con un tiempo de relajación electrónica relativamente largo. Con base en estos criterios, agentes de contraste tales como Gd(III), Dy(III), Mn(II) y Fe(III) han sido empleados. El gadolinio (III) tiene el momento magnético más grande entre estos
20 tres y es, por lo tanto, una especie paramagnética ampliamente utilizada para potenciar el contraste en MRI. Los quelatos de iones paramagnéticos tales como Gd-DTPA (ión gadolinio quelado con el ligando ácido dietilentriaminopentaacético) se han empelado como agentes de contraste para MRI.

Para ser visible bajo rayos X (por ejemplo, por fluoroscopia de rayos X), los dispositivos y/o composiciones se hacen típicamente más absorbentes de los rayos X que el tejido circundante (esto es, se hacen más radioopacos). Ejemplos
25 de agentes radioopacos incluyen metales, sales y óxidos de metales, y compuestos yodados. Ejemplos más específicos de tales agentes de contraste incluyen oro, tungsteno, platino, tantalio, iridio, u otros metales densos, sulfato de bario, subcarbonato de bismuto, trióxido de bismuto, oxiclورو de bismuto, metrizamida, iopamidol, iotalamato sodio, yodomida sodio y meglumina.

30 Como ejemplo específico, tanto el magnesio como el hierro poseen una baja radioopacidad debido a sus bajos números atómicos. Así colocando dos cánulas endoluminales adyacentes hechas de estos metales (o cánulas endoluminosas hechas de sus aleaciones, particularmente las que tienen constituyentes adicionales que tiene bajos números atómicos) dentro del mismo procedimiento puede ser problemático debido a la invisibilidad de la primera cánula endoluminal colocada bajo las imágenes de rayos X. Sería por lo tanto ventajoso en ciertas realizaciones proveer estas cánulas endoluminales biodegradables con un recubrimiento radioopaco, por ejemplo, un recubrimiento que contenga partículas
35 de oro.

Para información adicional sobre agentes de contraste en imágenes, véase, por ejemplo, la solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2003/0100830 titulada "Dispositivos médicos implantables o insertables visibles bajo imágenes de resonancia magnética".

40 Otros aditivos opcionales incluyen agentes terapéuticos. "Agentes terapéuticos", "agentes farmacéuticos", "agentes farmacéuticamente activos", "fármacos" y otros términos relacionados pueden utilizarse de forma intercambiable aquí e incluyen agentes terapéuticos genéticos, agentes terapéuticos no genéticos y células. Los agentes terapéuticos pueden utilizarse individualmente o en combinación. Los agentes terapéuticos pueden ser, por ejemplo, no iónicos o pueden ser aniónicos y/o catiónicos en su naturaleza.

45 Agentes terapéuticos no genéticos de ejemplo para uso en conexión con la presente invención incluyen: (a) agentes antitrombóticos tales como heparina, derivados de heparina, uroquinasa y PPACK (dextrofeniltalanin prolina arginina clorometilcetona); (b) agentes antiinflamatorios como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonide, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina; (c) agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimicrobianos tales como paclitaxel, 5-fluoruracil, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatin, anglostatin, anglopeptin, anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de células lisas musculares, e inhibidores de timina quinasa; (d)
50 agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaina y ropivacaina; (e) anticoagulantes tales como D Phe-Pro-Arg clorometil cetona, un compuesto que contiene el péptido RGD, heparina, hirudina, compuestos antitrombina, anticuerpos del receptor de antiplaquetas, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores de plaquetas y péptidos antiplaquetas gruesas; (f) promotores de crecimiento de células vasculares tales como factores de crecimiento, activadores transcripcionales y promotores translacionales; (g) inhibidores del crecimiento de células vasculares tales como
55 inhibidores de factor del crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, represores transcripcionales,

- represores traslacionales, inhibidores de replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten de un factor de crecimiento y una citotóxina, moléculas bifuncionales que consisten de un anticuerpo y una ciclotóxina; (h) inhibidores de proteína quinasa y tirosina quinasa (por ejemplo, trifostinas, genisteína, quinoxalinas); (i) análogos de prostaciclina; (j) agentes para la disminución del colesterol; (k) angiopoyetinas; (l) agentes antimicrobianos tales como triclosan, cefalosporinas, aminoglicósidos y nitrofurantoina; (m) citotóxicos, agentes citostáticos y agentes que afectan la proliferación celular; (n) agentes vasodilatadores; (o) agentes que interfieren con mecanismos vasoactivos endógenos; (p) inhibidores del reclutamiento de leucocitos, tales como anticuerpos monoclonales; (q) citoquinas; ® hormonas; (s) inhibidores de la proteína HSP 90 (esto es, proteína de choque al calor, que es una chaperona molecular o una proteína ama de llaves y que es necesaria para la estabilidad de función de otras proteínas cliente/proteínas de señales de transducción responsables del crecimiento y supervivencia de las células) incluyendo geldanamicina, (t) bloqueadores beta, (u) inhibidores bARKct (v) inhibidores del fosfolambano, (w) gen/proteína Serca 2, (x) modificadores de la respuesta inmune incluyendo aminoquinoxalinas, por ejemplo imidazoquinolinas, tales como requisimod e imiquimod, (y) apoliproteínas humanas, por ejemplo AI, AII, AIII, AIV, AV, etc.)
- 15 Varios agentes terapéuticos no genéticos específicos incluyen paclitaxel (incluyendo formas en partículas del mismo, por ejemplo, partículas de paclitaxel enlazadas a proteínas tales como nanopartículas de paclitaxel enlazadas a albumina, por ejemplo, ABRAXANE) sirolimus, everolimus, tacrolimus, Epo D, dexametasona, estradiol, halofuginona, cilostazol, geldanamicina, ABT-578 (Abbott Laboratories), trapidil, liprostin, Actinomycin D, Resten-NG, Ap-17, abciximab, clopidogrel, Ridogrel, bloqueadores beta, inhibidores de bARKct, inhibidores de fosfolambano, gen/proteína Serca 2, imiquimod, apoliproteínas humanas (por ejemplo AI-AV), factores de crecimiento (por ejemplo, VEGF-2) así como derivados de los anteriores, entre otros.

- Ejemplos de agentes terapéuticos genéticos para uso en conexión con la presente invención incluyen ADN y ARN antisentido así como ADN que codifica para las diversas proteína (así como las proteínas mismas): (a) ARN antisentido, (b) ARNt o ARNr para reemplazar moléculas defectuosas o endógenas deficientes, (c) angiogénicos y otros factores que incluyen factores de crecimiento tales como factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factor de crecimiento vascular endotelial, factores de crecimiento mitogénicos endoteliales, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante y un factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas β , un factor de crecimiento derivado de plaquetas, un factor de necrosis tumoral, un factor de crecimiento de hepatocitos y un factor de crecimiento similar a la insulina, (d) inhibidores del ciclo celular incluyendo inhibidores CD y (e) timidina quinasa ("TK") y otros agentes útiles para interferir con la proliferación celular. También es de interés el ADN que codifica para la familia de proteínas morfogénicas de hueso ("BMP") incluyendo BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (Vgr-1), BMP-7 (OP-1), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15, y BMP-16. BMP preferidos actualmente son cualquiera de BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 y BMP-7. Estas proteínas diméricas pueden proporcionarse como homodímeros, heterodímeros o combinaciones de los mismos, solos o en conjunto con otras moléculas. Alternativamente, o además las moléculas capaces de inducir un efecto corriente arriba o corriente abajo de una BMP pueden proveerse. Tales moléculas incluyen cualquiera de las proteínas "erizo" o el ADN que las codifica.

- Vectores para administrar los agentes terapéuticos genéticos incluyen vectores virales tales como adenovirus, adenovirus en acanalamiento, virus adenoasociado, retrovirus, virus alfa (Semliki Forest, Sindbis, etc.), lentivirus, virus de herpes simplex, virus competentes de replicación (por ejemplo, ONYX-015) y vectores híbridos; y vectores no virales tales como cromosomas y minicromosomas artificiales, vectores de plásmidos de ADN (por ejemplo, pCOR), polímeros catiónicos (por ejemplo, polietilenimina, polietilenimina (PEI)), copolímeros de injerto, (por ejemplo, poliéter-PEI y óxido de polietileno-PEI), polímeros neutros tales como polivinilpirrolidona (PVP), SP1017 (SUPRATEK), lípidos tales como lípidos catiónicos, liposomas, lipoplexis, nanopartículas o micropartículas, con y sin secuencias objetivo tales como el dominio de transducción de proteínas (PTD).

- Las células para uso en relación con la presente invención incluyen células de origen humano (autólogas o alogénicas) incluyendo médula ósea entera, células mononucleares derivadas de médula ósea, células progenitoras, (por ejemplo células progenitoras endoteliales), células madre (por ejemplo, mesenquimales, hematopoyéticas, neuronales), células madres pluripotentes; fibroblastos, mioblastos, células satélites, pericitos; cardiomiocitos, miositos de esqueleto o macrofágos, o de una fuente animal, bacteriana o fúngica (xenogénica), que pueden ser manipuladas genéticamente, si se desea, para suministrar proteínas de interés.

- Se han identificado numerosos agentes terapéuticos, no necesariamente exclusivos de los listados anteriormente, como candidatos para regímenes de tratamiento vascular, por ejemplo, como agentes que apuntan a la restenosis. Tales agentes son útiles para la práctica de la presente invención e incluyen uno o más de los siguientes: (a) bloqueadores del canal de Ca incluyendo benzotiazapinas tales como diltiazem o clentiazem, dihidropiridinas tales como nifedipina, aminodipina y nicardapina y fenilalquilaminas tales como verapamil, (b) moduladores de la ruta de la serotonina incluyendo; antagonistas de 5-HT tales como quetancarina y naftidrofurilo, así como inhibidores del consumo de 5-HT tales como fluoxetina; (c) agentes de la ruta de los nucleótidos cíclicos incluyendo inhibidores de fosfodiesterasa tales como xilostazoles y piridamol, estimulantes de la adenilato/guanilato ciclasa tales como forskolin, así como análogos de la adenosina, (d) moduladores de la catecolamina incluyendo antagonistas α tales como prazosin y bunazosina,

antagonistas β tales como propanolol y antagonistas α/β tales como labetalol y carvedilol, (e) antagonistas del receptor de endotelina, (f) moléculas donantes/liberadoras de óxido nítrico incluyendo nitratos/nitritos orgánicos tales como nitroglicerina, dinitrato de isosorbide y nitrito de amilo, compuestos nitroso inorgánicos tales como nitroprusiuro de sodio, sidnoniminas tales como molsidomina y linsidomina, nonoatos tales como diolatos de diacenio y aductos de NO de alquelodiaminas, compuestos S-nitroso incluyendo compuestos de bajo peso molecular (por ejemplo, derivados S-nitroso de captopril, glutatona y n-acetil penicilamina), y compuestos de alto peso molecular (por ejemplo, derivados S-nitroso de proteínas, péptidos, oligosacáridos, polisacáridos, polímeros/oligómeros sintéticos y polímeros/oligómeros naturales), así como compuestos C-nitroso, compuestos O-nitroso, compuestos N-nitroso y L-arginina, (g) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) tales como cilazapril, fosinopril y enalapril, (h) antagonistas del receptor de ATII tales como saralasina y losartín, (i) inhibidores de la adhesión de plaquetas tales como albumina y óxido de polietileno, (j) inhibidores de la agregación de plaquetas incluyendo cilostazol, aspirina y tienopiridina (ticlopidina, clopidogrel) e inhibidores de GP IIb/IIIa tales como abciximab, epitifibatide y tirofiban, (k) moduladores de la ruta de coagulación incluyendo heparinoides tales como heparina, heparina de bajo peso molecular, sulfato de dextrano y tetradecasulfato de β -ciclodextrina, inhibidores de la trombina tales como hirudin, hirulog, PPACK (D-phe-L-propyl-L-arg-clorometilcetona) y argatroban, inhibidores de FXa tales como antistatina y TAP (péptido anticoagulante grueso), inhibidores de vitamina K tales como warfarina, así como proteína C activada, (l) inhibidores de la ruta de la ciclooxigenasa tales como aspirina, ibuprofeno, flurbiprofeno, endometazina y sulfínpirazona, (m) corticosteroides naturales y sintéticos tales como dexametasona, prednisolona, metprednisolona e hidrocortisona, (n) inhibidores de la ruta de la lipooxigenasa tales como ácido nordihidroguayarático y ácido cafeico, (o) antagonistas del receptor de leucotrieno, (p) antagonistas de las E- y P- selectinas, (q) inhibidores de las interacciones VCAM-1 e ICAM-1, (r) prostaglandinas y análogos de los mismos que incluyen prostaglandinas tales como PGE1 y PGI2 y análogos de prostaciclina tales como ciprostenol, epoprostenol, carbaciclina, iloprost y beraprost, (s) agentes de prevención de la activación de macrófagos incluyendo bifosfonatos, (t) inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina y cerivastatina, (u) aceites de pescado y ácidos grasos omega 3, (v) sustractores/antioxidantes de radicales libres tales como probucol, vitaminas C y E, ebselen, ácido trans-retinoico y imitadores de SOD, (w) agentes que afectan diversos factores de crecimiento incluyendo agentes de la ruta FGF tales como anticuerpos bFGF y proteínas de fusión quiméricas, antagonistas del receptor de PDGF tales como trapidil, agentes de la ruta de IGF incluyendo análogos de somatostatina tales como angiopeptina y ocreótido, agentes de la ruta de TGF- β tales como agentes de poliano iónicos (heparina, fucoidina), decorina y los anticuerpos TGF-S, agentes de la ruta EGF tales como anticuerpos de EGF, antagonistas receptores y proteínas de fusión quimérica, agentes para la ruta de TNF- α tales como talidomida y análogos de la misma, moduladores de la ruta de tromboxano A2 (TXA2) tales como sulotroban, vapirost, dazoxiben y ridogrel, así como inhibidores de la proteína tirosina quinasa tal como ticlostina, genisteína y derivados de quinoxalina, (x) inhibidores de la ruta de MMP tales como marimastat, ilomastat y metastat, (y) inhibidores de la motilidad celular tales como citocalasina B, (z) agentes antiproliferativos/antineoplásticos que incluyen metabolitos tales como análogos de purina (por ejemplo, 6-mercaptopurina o cladribina, el cual es un análogo nucleósido de una purina clorada), análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina y 5-fluoromucil) y metotrexato, mostaza de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, etileniminas, antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina), nitrosoureas, cisplatino, agentes que afectan la dinámica de los microtúbulos (por ejemplo, vinblastina, vincristina, colchicina, Epo D, paclitaxel y epotilona), activadores de la caspasa, inhibidores de proteosoma, inhibidores de la angiogénesis, (por ejemplo, endostatina, angiostatina y escualamina), raparnicina, cerivastatina, flavopiridol y suramina, (aa) inhibidores de la ruta de deposición/organización de la matriz tales como halofuginona u otros derivados de quinazolinona y tranilast, (bb) facilitadores de la endotelización tales como VEGF y el péptido RGD, y (cc) moduladores de la reología de la sangre tales como pentoxifilina.

También se divulgan numerosos otros agentes terapéuticos útiles en la práctica de la presente invención en la patente de los Estados Unidos No. 5,733,925 asignada a NeoRx Corporation.

Puede utilizarse un amplio rango de cargas de agentes terapéuticos en relación con las formas de dosificación de la presente invención, siendo determinada la cantidad farmacéuticamente efectiva por parte de las personas de experiencia normal en la técnica y dependiendo finalmente, por ejemplo, de la condición que se va a tratar, la naturaleza del agente terapéutico, el tejido en el cual se va a introducir la forma de dosificación, y así sucesivamente.

Como se indicó anteriormente, en alguna realización de la invención, los recubrimientos resistentes a la corrosión están configurados para dar como resultado una corrosión reducida en ciertas áreas del implante con respecto a otras áreas. Con este propósito, pueden proveerse algunas áreas de los implantes con materiales de recubrimiento, mientras que otras no. Adicionalmente, pueden proveerse materiales de recubrimiento que proporcionan diferente protección a la corrosión, por ejemplo, debido a una diferencia en la composición del material que constituye el recubrimiento, debido a una diferencia en el espesor del material de recubrimiento, y así sucesivamente. En este aspecto, la composición de recubrimiento y/o el espesor pueden cambiar abruptamente (por ejemplo, en una forma por etapas) y/o gradualmente a lo largo de la superficie del implante.

Utilizando una cánula endoluminal vascular metálica biodegradable formada a partir de magnesio o una aleación de magnesio como ejemplo específico, como se indicó anteriormente, tales aleaciones son conocidas por crear un ambiente de pH alto (altamente básico) en las áreas donde ocurre la corrosión. Con tal cánula endoluminal, la corrosión

- puede ser promovida preferencialmente en la superficie interior (luminal) (por ejemplo, de tal manera que los productos de corrosión puedan diluirse y ser retirados del cuerpo, en vez de concentrarse en la pared del vaso sanguíneo donde pueden causar daño) en una variedad de vías, incluyendo las siguientes: (a) no proveer recubrimiento en la superficie interior de la cánula endoluminal y un recubrimiento en la superficie externa, (b) proveer un recubrimiento más delgado en la superficie interna de la cánula endoluminal con respecto al recubrimiento de la superficie externa, (c) proveer un primer material de recubrimiento biodegradable sobre la superficie interna y un segundo material de recubrimiento biodegradable, de degradación más lenta sobre la superficie externa, (d) proveer un material de recubrimiento biodegradable sobre la superficie interna y un material de recubrimiento bioestable sobre la superficie externa, y así sucesivamente.
- Con respecto al ítem (d) en el párrafo anterior, entre otras realizaciones, se nota que un beneficio del uso de metales biodegradables en las cánulas endoluminales es una reducción en la rigidez del implante una vez que ha servido para su función (por ejemplo, en el caso de una cánula endoluminal vascular, después de que se restaura el ritmo de un vaso sanguíneo). En la medida en que se emplee un recubrimiento polimérico bioestable biocompatible, flexible, adecuado, (por ejemplo un copolímero vinilaromático/alquileño tal como los copolímeros estireno-isobutileno descritos más arriba, entre otros), este beneficio puede ser alcanzado sin efectos adversos significativos (por ejemplo, sin inflamación significativa debida a la presencia del material polimérico bioestable en el cuerpo).

Como otro ejemplo, puede ser deseable biodegradar una cánula endoluminal a lo largo de su longitud, de manera muy similar a la desaparición de una vela que se enciende en uno o en ambos extremos. Esto puede implementarse en una variedad de maneras, incluyendo proveer un recubrimiento progresivamente más grueso (o más delgado) a lo largo de la longitud del dispositivo, proveyendo un gradiente en la composición del recubrimiento a lo largo de la longitud del dispositivo, y así sucesivamente.

Los recubrimientos poliméricos resistentes a la corrosión pueden formarse utilizando cualquiera de una variedad de técnicas dependiendo del polímero o polímeros que constituyen los recubrimientos, incluyendo, por ejemplo, deposición física de vapor, deposición química de vapor, deposición electroquímica (por ejemplo, para polímeros conductores tales como los descritos más abajo), técnicas de capa por capa (discutidas en detalle más adelante), y técnicas de recubrimiento basadas en la aplicación de composiciones poliméricas líquidas, ejemplos de las cuales incluyen fundidos de polímero (por ejemplo, donde se emplean polímeros que tienen características termoplásticas), soluciones poliméricas (por ejemplo, cuando los polímeros que se emplean son solubles en solventes acuosos u orgánicos), y sistemas de polímeros curables (por ejemplo, sistemas que sufren cura química, y sistemas que curan por exposición a la radiación, incluyendo luz UV y calor), entre otras técnicas.

Tales composiciones poliméricas líquidas pueden ser ventajosas cuando se desea incluir uno o más aditivos opcionales, tales como agentes reguladores del pH, agentes quelantes, agentes potenciadores del transporte, agentes para contraste de imágenes, agentes terapéuticos, y así sucesivamente, en los recubrimientos. Las composiciones poliméricas líquidas también pueden aplicarse utilizando una variedad de técnicas de aplicación, incluyendo recubrimiento por inmersión, recubrimiento por rotación, recubrimiento por aspersión, recubrimiento con un aplicador (por ejemplo, mediante un rodillo o brocha), recubrimiento por humectación, estampado, impresión por rotograbado, e impresión de chorro, entre otros métodos.

Tal como se indica los polímeros conductores se proveen comúnmente con una o más especies dopantes cargadas para incrementar la conductividad. En algunas realizaciones, pueden incluirse especies cargadas para incrementar la conductividad. Las especies cargadas también pueden incluirse para proveer funcionalidad además de, o en vez de incrementar la conductividad, y pueden proveerse tanto en recubrimientos poliméricos conductivos como no conductivos de acuerdo con la invención.

Por ejemplo, pueden proveerse especies cargadas para inhibir la corrosión. Véase, por ejemplo G. Paliwoda-Porebska et al., "On the development of polypyrrole coatings with self healing properties for iron corrosion protection". Corrosion Science 47 (2005) 3216-3233, donde se demuestra que el pirrol, dopado con aniones $[PMo_{12}O_{40}]^{3-}$ libera los mismos cuando el potencial en la interfaz disminuye, por ejemplo, como consecuencia de la corrosión del metal en la localización de un defecto de recubrimiento. Por descomposición, los aniones $[PMo_{12}O_{40}]^{3-}$ producen los aniones Mo_4O^{2-} y HPO_4^{2-} . El MoO_4^{2-} es un inhibidor de la disolución del hierro y es capaz de pasivar el defecto en el recubrimiento. Así, los aniones inhibidores se liberan preferiblemente en defectos activos, proveyendo por lo tanto inhibición "inteligente" de la corrosión.

Las especies cargadas también pueden proveerse para modificar la liberación de un fármaco. Por ejemplo, ciertas especies cargadas pueden complejarse con e incrementar la solubilidad en agua de, un agente terapéutico dado.

Otros ejemplos de especies cargadas son polioxometalatos (POM). Las POM son una clase grande de moléculas de escalanano, aniónicas, con contenido de metales y oxígeno. Los polioxometalatos han sido sintetizados durante muchos años (la primera síntesis conocida data de 1826), se ensamblan por si mismo fácilmente bajo condiciones apropiadas

(por ejemplo, en medios acuosos ácidos), y son bastante estables. Los POM comprenden uno o más tipos de átomos metálicos, a veces denominados átomos agregados (comúnmente molibdeno, tungsteno, vanadio, niobio, tantalio o una mezcla de dos o más de estos átomos), los cuales con los átomos de oxígeno forman un marco (a veces denominado como la "corteza" o "jaula") para la molécula. Ejemplos más específicos incluyen V^V , Nb^V , Mo^VI y W^VI , entre otros.

5 Algunos POM comprenden adicionalmente uno o más tipos de átomos centrales, algunas veces denominados heteroátomos, que yacen dentro de la corteza que se forma por el oxígeno y los átomos agregados. Una variedad muy amplia de elementos (esto es una mayoría de elementos en la Tabla Periódica) puede actuar como heteroátomos siendo algunos ejemplos típicos P^{5+} , As^{5+} , Si^{4+} , Ge^{4+} , B^{3+} , y así sucesivamente. En ciertos casos, uno o más de los átomos de oxígeno dentro del POM es/son sustituidos por S, F, Br y/o otros elementos de bloque p. Los materiales para

10 formar POM pueden obtenerse, por ejemplo, de Sigma Aldrich and Goodfellow Corp., entre otras fuentes.

Los POM son conocidos, por ejemplo, por tener comportamiento antitumoral y antiviral. Véase, por ejemplo, A. Ogata et al., "A novel anti-tumor agent, polioxomolybdate induces apoptotic cell death in AsPC-1 human pancreatic cancer cells," *Biomedicine & Pharmacotherapy* 59 (2005) 240-244; "Study of Some Polioxometallates of Keggin's Type as Potential Antitumour Agents," *Jugoslav Med Biochem* 2004, 23; Lan Ni et al., "Cellular localization of antiviral polioxometallates in J774 Macrophages," *Antiviral Research* 32 (1995) 141-148.

15

Estando cargados, los POM pueden utilizarse para modular la liberación de fármacos, por ejemplo, formando complejos con agentes terapéuticos cargados.

Los POM son conocidos por actuar como moldes para el crecimiento de nanopartículas poliméricas conductoras, las cuales pueden, por ejemplo crecer in situ, crecer y ser dispersadas en una matriz polimérica, crecer y ser depositadas en un esquema de ensamble capa a capa, y así sucesivamente. Véase, por ejemplo L.Liu et al., "Characteristics of polypyrrole (PPy) nano-tubules made by templated ac electropolymerization," *European Polymer Journal* 41 (2005) 2117-2121. Véase también F. Wang et al., "Polianiline microrods synthesized by a polioxometallates/poli(vinil alcohol) microfibers template" *Materials Letters* 59 (2005) 3982-3985, en la cual las microbarras de polianilina fueron obtenidas mediante un método de molde de microfibras. El diámetro promedio de las microbarras de polianilina estuvo entre 200 y

20 250 nm.

25

Los POM también son conocidos por auxiliar en la formación de películas poliméricas conductores. Véase, por ejemplo X. Zou "Preparation of a phosphopolioxomolybdate $P_2Mo_{18}O_{626}$ -doped polypyrrole modified electrode and its catalytic properties," *Journal of Electroanalytical Chemistry* 566 (2004) 63-71 and S.A. Cheng et al., *Synthetic Metals*, 129 (2002) 53-59, en la cual los materiales híbridos polímero-POM, específicamente, las películas de polipirrol dopadas con POM, fueron formadas mediante la electropolymerización del pirrol en presencia de los POM. En ambos casos se notó que los POM monosustituidos son capaces de estimular/catalizar la polimerización del pirrol.

30

Alternativamente, los POM preformados pueden simplemente dispersarse en soluciones poliméricas, por ejemplo en soluciones poliméricas conductoras o no conductoras, utilizando técnicas de dispersión adecuadas tales como ultrasonido, entre otras. Véase, por ejemplo, W. Feng et al., "Sonochemical preparation of photochromic nanocomposite thin film based on polioxometallates well dispersed in polyacrylamide," *Journal of Solid State Chemistry* 169 (2002) 1-5.

35

Como se indicó anteriormente, los recubrimientos poliméricos de la invención pueden incluir uno o más aditivos opcionales, bien sea cargados o no cargados, tales como agentes aseguradores del pH, agentes quelantes, agentes de contraste para imágenes, agentes terapéuticos, agentes potenciadores del transporte, y así sucesivamente. Con respecto a estos últimos, véase, por ejemplo, D.A. Reece et al., "Metal transport studies on inherently conducting polymer membranes containing cyclodextrin dopants," *Journal of Membrane Science* 249 (2005) 9-20, en los cuales las películas poliméricas conductoras se preparan electroquímicamente utilizando soluciones acuosas que contienen polipirrol (PPy) y bien sea alfa-ciclodextrina sulfatada (alfa-CDS) o beta-ciclodextrina sulfatada (beta-CDS) como dopante. Se encontró que las conductividades eléctricas de las películas eran 0.7 S cm^{-1} y 0.4 S cm^{-1} , respectivamente. En general, las películas beta-CDS fueron más permeables al transporte de iones metálicos (incluyendo iones

40 magnesio) que las películas alfa-CDS.

45

Como se indicó anteriormente, el recubrimiento polimérico de acuerdo con la presente invención puede crearse también por procesos, comúnmente conocidos como técnicas capa por capa (LbL), en los cuales los sustratos se recubren utilizando materiales cargados a través de un ensamblaje autoelectrostático. Las capas cargadas autoensambladas resultantes actúan entonces como un recubrimiento protector a la corrosión limitado en el tiempo.

En un proceso capa por capa típico, el crecimiento de las capas múltiples procede a través de etapas secuenciales, en las cuales se sumerge un sustrato en soluciones de especies catiónicas y aniónicas, frecuentemente con un enjuague intermitente entre las etapas. De esta manera, una primera capa que tiene una primera carga de superficie es depositada típicamente (o adsorbida) sobre un sustrato subyacente, seguida por una segunda capa que tiene una segunda carga de superficie que es opuesta en signo a la carga de superficie de la primera capa, y así sucesivamente.

La carga en la capa exterior se reversa por deposición de cada capa secuencial. Comúnmente, se aplican 5 a 10 a 25 a 50 a 100 a 200 o más capas en esta técnica, dependiendo por ejemplo, del grado de protección a la corrosión deseado.

Las regiones de capas múltiples creadas utilizando el autoensamblaje capa por capa incluyen generalmente uno o más tipos de polielectrolitos como especies iónicas. Tal como se utiliza aquí, "polielectrolitos" son polímeros que tienen grupos cargados múltiples (por ejemplo, 5 a 10 a 25 a 50 a 100 a 250 a 500 a 1000 o más) (por ejemplo grupos iónicamente disociables que proporcionan cationes y aniones).

Frecuentemente, el número de grupos cargados es tan grande que los polímeros son solubles en solventes polares (incluyendo agua) cuando están en forma iónicamente disociada (también llamados poliiones). Dependiendo del grupo de tipo disociables, los polielectrolitos pueden clasificarse como poliácidos y polibases. Cuando se disocian, los poliácidos forman polianiones, desprendiendo protones. Ejemplos de poliácidos son los ácidos polifosfóricos, ácidos polivinilsulfúricos, ácidos polivinilsulfónicos, ácidos polivinilfosfónicos y ácidos poliacrílicos. Ejemplo de las sales correspondientes, que también se denominan polisales, son polifosfatos, polivinilsulfatos, polivinilsulfonatos, polivinilfosfonatos y poliacrilatos. Las polibases contienen grupos que son capaces de aceptar protones, por ejemplo, por reacción con ácidos, formándose una sal. Ejemplos de polibases que tienen grupos disociables dentro de su esqueleto y/o grupos laterales son polialilamina, polietilimina, polivinilamina y polivinilpiridina. Al aceptar protones, las polibases forman policationes.

Algunos polielectrolitos tienen grupos tanto aniónicos como catiónicos, pero no obstante tienen una carga neta negativa, por ejemplo, porque los grupos aniónicos superan el número de los grupos catiónicos, o tienen una carga positiva neta, por ejemplo, porque los grupos catiónicos superan los grupos aniónicos. En este aspecto, la carga neta de un polielectrolito particular puede cambiar con el pH de su ambiente circundante. Los polielectrolitos que contienen grupos tanto catiónicos como aniónicos son generalmente categorizados aquí bien sea como policationes o polianiones, dependiendo en que grupo predomina.

Así, tal como se definió aquí el término "polielectrolito" abarca un amplio rango de especies, incluyendo policationes y sus precursores (por ejemplo, polibases, polisales, etc.), polianiones y sus precursores (por ejemplo, poliácidos, polisales, etc.), polímeros que tienen múltiples grupos aniónicos o catiónicos (por ejemplo, polímeros que tienen múltiples grupos ácidos o básicos tales como los encontrados en diversas proteínas), ionómeros (polielectrolitos en los cuales una pequeña pero significativa porción de las unidades constitucionales portan carga), y así sucesivamente.

Los polielectrolitos lineales o ramificados pueden ser usados en algunas realizaciones. El uso de polielectrolitos ramificados puede llevar a capas múltiples de polielectrolitos menos compactas que tienen un grado más alto de porosidad de la pared, lo que puede dar como resultado una corrosión incrementada. Las moléculas de polielectrolitos pueden entrecruzarse dentro de y/o entre las capas individuales en algunas realizaciones (por ejemplo, entrecruzando grupos amino con aldehídos, por calentamiento, etc.) por ejemplo, para incrementar la estabilidad y así prolongar la protección a la corrosión.

Ejemplos específicos de policationes adecuados pueden ser seleccionados, por ejemplo, a partir de los siguientes: poliaminas, incluyendo poliamidoaminas, poli(amino metacrilatos) including poli(dialquilaminoalquil metacrilatos) tales como poli(dimetilaminoetil metacrilato) y poli(dietilaminoetil metacrilato), polivinilaminas, polivinilpiridinas incluyendo polivinilpiridinas cuaternarias tales como poli(N-etil-4-vinilpiridina), poli(vinilbenciltrimetilaminas), polialilaminas tales como poli(alilamina clorhidrato) (PAH) y poli(dialildialquilaminas) tales como poli(dialildimetilamonio cloruro), espermina, espermidina, hexadimetreno bromuro (polibreno), poliiminas incluyendo polialquileneiminas tales como polietileneiminas, polipropileneiminas y polietileneiminas etoxiladas, péptidos y proteínas básicos, incluyendo polipéptidos de histona y homopolímeros y copolímeros que contienen lisina, arginina, ornitina y combinaciones de los mismos incluyendo poli-L-lisina, poli-D-lisina, poli-L,D-lisina, poli-L-arginina, poli-D-arginina, poli-D,L-arginina, poli-L-ornitina, poli-D-ornitina, and poli-L,D-ornitina, gelatina, albúmina, protamina y protamina sulfato, y polisacáridos policationicos tales como almidón y quitosano catiónicos, así como copolímeros; derivados y combinaciones de los precedentes entre diversos otros.

Ejemplos específicos de polianiones adecuados pueden seleccionarse, por ejemplo, de los siguientes: polisulfonatos tales como polivinilsulfonato, poli (estiren sulfonato) tales como poli (sodio estiren sulfonato) (PSS), poli (tetrafluoroetilen sulfonato), polímeros sulfonados tales como los descritos en la patente de Estados Unidos No. 5,840,387, que incluyen copolímeros de tribloque sulfonatados estireno-etileno/butileno-estireno, homopolímeros estirénicos sulfonados y copolímeros tales como versiones sulfonatadas de copolímeros de poliestireno-olefina descritos en la patente de los Estados Unidos No. 6,545,097 de Pinchuk et al., polímeros que pueden ser sulfonatados, por ejemplo, utilizando el proceso descrito en la patente de los Estados Unidos No. 5,840,387 y la patente de los Estados Unidos No. 5,468,574, así como versiones sulfonatadas de diversos otros homopolímeros y copolímeros, polisulfatos tales como polivinil sulfonatos, glicosaminoglicanos sulfatados y no sulfatados así como ciertos proteoglicanos por ejemplo, heparina, sulfato de heparina, sulfato de condroitina, sulfato de keratan, sulfato de dermatan, policarboxilatos tales como polímeros del ácido acrílico y sales del mismo (por ejemplo, amonio, potasio, sodio, etc.), por ejemplo, los disponibles de Atofina y Polisciences Inc, polímeros de ácido metacrílico y sales de los mismos (por ejemplo, EUDRAGIT, un ácido metacrílico y

5 copolímero de etil acrilato), carboximetil celulosa, carboximetil amilosa y derivados de ácido carboxílico de varios otros polímeros, péptidos polianiónicos y proteínas tales como ácido glutámico y copolímeros, polímeros y copolímeros de ácido aspártico, polímeros y copolímeros de ácidos urónicos tales como ácido manurónico, ácido galacturónico y ácido gulurónico, y sus sales, por ejemplo, ácido alginico y alginato de sodio, ácido hialurónico, gelatina y carraginato, polifosfatos tales como derivados de ácido fosfórico de diversos polímeros, polifosfonatos tales como polivinil fosfonatos, polisulfatos tales como polivinil sulfatos, así como copolímeros, derivados y combinaciones de los precedentes entre varios otros.

10 En ciertas realizaciones de la invención, los polielectrolitos seleccionados son polielectrolitos biodegradables (los cuales pueden actuar como agentes terapéuticos también). Ejemplos de polielectrolitos biodegradables incluyen miembros adecuados de aquellos conjuntos definidos anteriormente incluyendo por ejemplo, policationes biodegradables tales como quitosano, sulfato de protamina, gelatina, espermidina, y albumina, entre mucho otros, y polianiones biodegradables tales como heparina, alginato de sodio, gelatina [la gelatina es un polímero anfifílico, por lo tanto encaja en ambas categorías dependiendo de cómo está siendo preparada], ácido hialurónico, carraginato, y sulfato de condroitina, entre muchos otros.

15 Aunque las películas de electrolitos de capa múltiple son permeables al agua, estas películas, que son comúnmente menores de un micrón de espesor, han demostrado tener un efecto significativo sobre la rata de corrosión. Por ejemplo, T.R.Farhat et al., "Corrosion Control Using Polyelectrolyte Multilayers", Electrochemical and Solid-State Letters Volume 5, Issue 4, pp. B13-B15, April 202, han reportado que la corrosión del acero inoxidable bajo condiciones aniónicas en soluciones salinas fue suprimida fuertemente por las multicapas de polielectrolitos aplicadas utilizando el método de deposición LbL. En controles efectivos de corrosión fueron observados tanto para capas hidrofílicas como hidrófobas, sin importar el contenido diferente de agua y la permeabilidad iónica de las películas degradadas. Una explicación de la rata de corrosión reducida se basa sobre la actividad química reducida del agua, debido a que está siendo rodeada por los pares de iones electrolitos. Esto también explica porque las películas tanto hidrofílicas como las hidrófobas LbL, tienen similar resultados de protección. En cuanto mayor sea la atracción electrostática entre los pares
25 aniónico/catiónico, más fuertemente está enlazada químicamente el agua.

Con independencia del mecanismo de operación, las características atractivas de los recubrimientos de polielectrolitos de capa múltiple incluyen su capacidad de protección a la corrosión y su capacidad para cubrir implantes médicos que tienen contornos tridimensionales complejos tales como cánulas endoluminales. En este aspecto, tales recubrimientos se unen a sustratos metálicos subyacente de una manera tal que excluye bolsas de aire, las cuales se encuentran usualmente en otros recubrimientos protectores basados en polímeros. Tales bolsas favorecen el inicio de la corrosión y permiten un rápido inicio en el proceso de corrosión. Con el fin de adherirse de forma cercana al sustrato, los recubrimientos de polielectrolitos también permiten que las cánulas endoluminales se expandan sin producir rupturas en los recubrimientos. Las estructuras en las películas de protección ante la corrosión convencionales producen corrosión virtualmente de forma inmediata.

35 El uso de polielectrolitos biodegradables permite que se suprima la corrosión durante un tiempo predefinido, dependiendo del número de capas de polielectrolitos así como de la selección de policationes y polianiones. Los recubrimientos hechos a partir de estos son completamente biodegradables en cuanto los polielectrolitos que los forman se deshacen in vivo.

40 Las capas cargadas depositadas en el proceso LbL también pueden incluir opcionalmente uno o más agentes terapéuticos cargados. Por "agente terapéutico cargado" se entiende un agente terapéutico que tiene una carga asociada. Por ejemplo, un agente terapéutico puede tener una carga asociada porque es inherentemente cargado (por ejemplo, porque tiene grupos ácidos y/o básicos que pueden estar en forma de sal). Unos pocos ejemplos de agentes terapéuticos catiónicos cargados de forma inherente incluyen amiloride, digoxin, morfina, procainamida y quinina, entre mucho otros. Ejemplos de agentes terapéuticos aniónicos incluyen heparina y ADN, entre muchos otros.

45 Un agente terapéutico puede tener una carga asociada porque ha sido modificado químicamente para ser provisto con uno o más grupos funcionales cargados. Por ejemplo, la conjugación de fármacos insolubles o pobremente solubles en agua (por ejemplo, agentes antitumorales tales como paclitaxel, entre otros) en polímeros hidrofílicos se ha llevado a cabo recientemente con el fin de solubilizar el fármaco (en algunos casos para mejorar el direccionamiento hacia el tumor y reducir la toxicidad del fármaco). De la misma forma también han sido desarrollados derivados catiónicos o
50 aniónicos no poliméricos de fármacos insolubles o pobremente solubles en agua.

Tomando el paclitaxel como un ejemplo específico, se conocen diversas formas catiónicas de este fármaco, incluyendo paclitaxel N-metil piridinio mesilato y un polielectrolito en el cual el paclitaxel está conjugado con N-2-hidroxipropilmetilamida, así como hay diversas formas aniónicas de paclitaxel incluyendo formas en polielectrolito tales como paclitaxel-poli (ácido 1-glutámico), paclitaxel-poli (ácido 1-glutámico)-PEO. Véase, por ejemplo, la Patente de los
55 Estados Unidos No. 6,730,699; Duncan et al., Journal of Controlled Release 74(2001) 135; Duncan, Nature Reviews/Drug Discovery, Vol.2, May 2003, 347; Jaber G. Qasem et al., AAPS PharmaSciTech 2003, 4(2) Article 21.

Además de estos, la Patente de los Estados Unidos No. 6,730,699, también describe formas en electrolito de paclitaxel en las cuales el paclitaxel está conjugado con diversos polímeros cargados incluyendo poli (ácido d-glutámico), poli (ácido dl-glutámico), poli (ácido l-aspartico), poli (ácido d-aspartico), poli (l-lisina), poli (d-lisina), poli (dl-lisina), copolímeros de los ácidos poliamino antes listados con polietilenglicol (por ejemplo, paclitaxel-poli (ácido l-glutámico)-PEO, así como poli (2-hidroxietil-1-glutamina), quitosano, carboximetil dextrano, ácido hialurónico, albumina de suero humana y ácido algínico. Aún otras formas de paclitaxel incluyen formas carboxiladas tales como 1'-malil paclitaxel sal de sodio (véase, por ejemplo, E.W. Damen et al., "Paclitaxel esters of malic acid as prodrugs with improved water solubility", Bioorg Med Chem., 2000 Feb, 8(2), pp. 427-32). Poliglutamato paclitaxel, en el cual el paclitaxel está enlazado a través del hidroxilo en la posición 2' del ácido A-carboxílico del ácido poli-L-glutámico (PGA) producido por Cell Therapeutics, Inc, Seattle, WA, Estados Unidos. (La posición hidroxilo 7 también está disponible para la esterificación). Se dice que esta molécula es escindida en vivo por la catepsina B para liberar el diglutamil paclitaxel. En esta molécula, el paclitaxel está enlazado a alguno de los grupos carboxilo a lo largo del esqueleto del polímero, llevando a múltiples unidades de paclitaxel por molécula. Para información adicional, véase, por ejemplo, R. Duncan et al., "Polymer-drug conjugates, PDEPT y PELT: basic principles for design and transfer from the laboratory to clinic," Journal of Controlled Release 74 (2001) 135-146, C. Li, "Poly(L-glutamic acid anticancer drug conjugates," Advanced Drug Delivery Reviews 54 (2002) 695-713; Duncan, Nature Reviews/Drug Discovery, Vol. 2, May 2003, 347; Qasem et al, AAPS PharmSciTech 2003, 4(2) artículo 21; y la Patente de los Estados Unidos No. 5,614,549.

Un agente terapéutico también puede tener una carga asociada porque está asociado con una partícula cargada, la cual puede a su vez participar en el proceso de ensamblaje capa por capa. Por ejemplo, un agente terapéutico puede estar enlazado a una nanopartícula cargada (por ejemplo, una partícula cargada y que tiene una dimensión de sección transversal mayor de 100 nm o menos, por ejemplo, una partícula esférica o una partícula en forma de barra que tiene un diámetro de 100 nm o menos, una partícula en forma de cinta que tiene un espesor de 100 nm o menos, etc.), o puede estar encapsulada dentro de una partícula cargada, por ejemplo, encapsulada dentro de una nanocápsula cargada (tal como una capa nanocápsula de capa sencilla o capas múltiples), o puede estar provista de un micelio cargado, entre otras posibilidades. Otros ejemplos incluyen partículas de paclitaxel enlazadas a proteínas, tales como nanopartículas de paclitaxel enlazadas a albumina, por ejemplo, ABRAXANE. Puede proveerse un agente terapéutico dentro de una cápsula cargada, por ejemplo, utilizando técnicas LbL tales como las descritas anteriormente y en las publicaciones de solicitud de Patente de los Estados Unidos asignada No. 2005/0129727.

Además de los agentes terapéuticos, pueden encapsularse otros agentes dentro de las cubiertas de capas múltiples de polielectrolitos, por ejemplo, agentes anticorrosión tales como una sal de los aniones $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ descritos más arriba entre otros.

Especies cargadas adicionales que pueden participar en el proceso LbL incluyen agentes reguladores del pH tales como las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, redes de polielectrolitos insolubles que son capaces de intercambiar contraiones, específicamente, cationes o aniones, con los componentes iónicos de una solución) y agentes para el contraste de imágenes. Con respecto a estos últimos, se pueden incorporar nanopartículas de oro recubiertas con polielectrolitos para incrementar temporalmente la radioopacidad del implante. Las nanopartículas de oro son bien compatibles y pueden incorporarse directamente en el recubrimiento de polielectrolito como una capa cargada. A medida que el recubrimiento se degrada, las partículas de oro entran a la corriente sanguínea y son eliminadas del cuerpo. Para ejemplos de nanopartículas de oro recubiertas con polielectrolitos véase G. Schneider et al., "From Functional Core /Shell Nanoparticles Prepared via Layer-by-Layer Deposition to Empty Nanospheres", Nano Letters, 4(10), 1833-1839, 2004, quienes reportan que las nanopartículas de oro pueden recubrirse fácilmente utilizando deposición LbL (LbL). Tales nanopartículas están cargadas y pueden ensamblarse en un proceso LbL. Por ejemplo, Yanjing Liu et al., "Layer-by-layer ionic self assembly of Au colloids into multilayer thin-film with bulk metal conductivity", Chemical Physics Letters 298 (1998) 315-319, reportan que las nanopartículas de Au coloidales, encapsuladas cada una por polielectrolitos, han sido autoensambladas en películas de capas múltiples en forma LbL, alternando capas de nanopartículas encapsuladas cargadas positivamente con un polielectrolito cargado negativamente.

Otros ejemplos de especies cargadas que pueden ser ensamblados en el proceso LbL incluyen polioxometalatos (POM) que se describen en más detalle y más arriba. Como se anotó anteriormente, los POM son conocidos por tener un comportamiento antitumoral y antiviral. Además, los POM también son conocidos por actuar como moldes para el crecimiento de nanopartículas de polímeros conductores, por ejemplo, nanopartículas de polipirrol y polianilina. Las nanopartículas resultantes son cargadas y así pueden participar en el proceso de ensamblaje LbL. Al ser conductoras las nanopartículas resultantes también pueden potenciar el efecto anticorrosión del recubrimiento. Como se anotó anteriormente, el polipirrol también es conocido por promover el crecimiento de las células endoteliales. Para ejemplos del uso de los POM en el ensamblaje LbL, véase, por ejemplo, J. Zhang et al., Materials Chemistry and Physics 90 (2005) 47-52, en el cual se preparó una película de capas múltiples construida a partir de un POM aniónico tipo Dawson y una resina diazo (película que podría ser estabilizada mediante una interacción fotoinducida entre el POM y la resina diazo si se desea) y Y. Wang et al., "Self-assembled multilayer films base don a Keggin-type poli-oxometatae and polianiline", Journal of Colloid and Interface Science 264 (2003) 176-183, en el cual se preparó una película de capas múltiples construida para un POM tipo Keggin y una polianilina catiónica (PAN, base esmeraldina). Con respecto a esta

última, las películas de capas múltiples fueron conductoras, exhibiendo conductividades del orden de $10^{-3} \text{ S cm}^{-1}$. Así pueden formarse películas, que son tanto electroconductoras como electroestáticamente autoensambladas.

Ejemplos adicionales de especies poliméricas conductoras cargadas que pueden participar en las técnicas de ensamblaje LbL incluyen los polímeros compuestos polipirrol-heparina descritos en Garner et al. supra. Véase también C.Sun et al. "Fabrication of a multilayer film electrode containing porphyrin and its application as a potentiometric sensor of iodine ion", *Talanta* 46 (1998) 15-21 en los cuales se produjo un electrodo selectivo para iones de baja resistencia utilizando técnicas de deposición LbL en donde la porfirina soluble en agua se deposita alternativamente con polipirrol soluble en agua sobre un sustrato metálico modificado con 2-aminoetanol (por ejemplo, plata). Como se anotó anteriormente, la porfirina es un agente quelante metálico que forma complejos con iones metálicos tales como iones Mg.

El proceso LbL en general comienza proveyendo un sustrato cargado. Ciertos sustratos son cargados inherentemente y así fácilmente se prestan para las técnicas de ensamblaje LbL. Hasta el grado de que el sustrato no tenga una carga superficial neta inherente, puede proveerse no obstante una carga de superficie. Por ejemplo, en la presente invención, las regiones metálicas biodegradables para ser recubiertas son conductoras, y puede proveerse una carga de superficie aplicando un potencial eléctrico adecuado a la misma.

Como otro ejemplo, los grupos cargados pueden ser introducidos uniendo compuestos cargados a las superficies metálicas biodegradables, por ejemplo, a través de interacciones covalentes o interacciones no covalentes tales como interacciones de van der Waals, puentes de hidrógeno, interacciones hidrofílicas/hidrófobas, y/o otras interacciones entre el sustrato y los compuestos cargados.

Por ejemplo, puede proveerse una carga de superficie sobre un sustrato exponiendo el sustrato a una sustancia anfífila cargada. Las sustancias anfífilas incluyen cualquier sustancia que tenga grupos hidrofílicos e hidrófobos. Cuando se utilizan, las sustancias anfífilas deben tener al menos un grupo cargado eléctricamente para proveer la superficie de sustrato con una carga eléctrica neta. Por lo tanto, las sustancias anfífilas que se utilizan aquí pueden también denominarse como sustancias anfífilas iónicas.

Los polielectrolitos anfífilos se utilizan como sustancias anfífilas iónicas en algunas realizaciones. Por ejemplo, puede proveerse una carga de superficie sobre un sustrato adsorbiendo polianiones (por ejemplo, seleccionados de polietilenimina (PEI), sulfato de protamina, polialil amina, especies de polialil dimetil amonio, quitosano, gelatina, espermidina y albumina, entre otras) o absorbiendo polianiones (por ejemplo, seleccionados de ácido poliacrílico, alginato de sodio, sulfonato de poliestireno (PSS), eudragit, gelatina, ácido hialurónico, carraginato, sulfato de condroitina y carboximetilcelulosa, entre otros) a la superficie del sustrato en una primera capa cargada. La PEI se utiliza comúnmente para este propósito, puesto que promueve fuertemente la adhesión a una variedad de sustratos. Este proceso ha sido demostrado sobre sustratos de vidrio utilizando materiales poliméricos cargados (polielectrolitos). Véase, por ejemplo, "Multilayer on solid planar substrates", *Multi-layer thin films, sequential assembly of nanocomposite materials*, Wiley-VCH ISBN 3-527-30440-1, Chapter 14; and Hau, Winky L. W. et al "Surface-chemistry technology for microfluidics", *J. Micromech. Microeng.* 13 (2003) 272-278. Véase también, Y. Wang et al. supra en el cual se depositó una película LbL precursora de PEI/PSS sobre una superficie limpia, antes del ensamblaje de la película deseada POM/PAN.

La tecnología de capas cargadas autoensambladas permite definir la composición del recubrimiento y el espesor en una escala local. Se podría, por lo tanto, diseñar el proceso de corrosión para que sea específico para cada región del implante (por ejemplo, cada elemento de la cánula endoluminal). Como ejemplo específico, los extremos de una cánula endoluminal pueden recubrirse con 10 capas, estando la sección media recubierta con 20 capas, en cuyo caso los extremos comenzarán a corroerse antes de la sección media. A medida que el proceso de recubrimiento LbL puede adelantarse, por ejemplo, con base en ciclos de inmersión repetidos, la inmersión de la cánula a 2/3 de su longitud para aplicar las primeras 10 capas de recubrimiento y reversar la orientación de la cánula endoluminal durante las siguientes 10 capas doblará la cantidad de capas en la parte 1/3 media. Esto desde luego, es un ejemplo muy simple. Por otro lado, se pueden crear patrones de recubrimiento con polielectrolitos muy complejos utilizando técnicas tales como técnicas de aspersión, técnicas de recubrimiento con rodillo y brocha, técnicas de chorro de tinta, y técnicas de estampado con micropolímeros. Para esta última véase, por ejemplo, S. Kidambi et al., "Selective Depositions on Polyelectrolyte Multilayers: Self-Assembled Monolayers of m-dPEG Acid as Molecular Templates" *J. Am. Chem. Soc.* 126, 4697-4703, 2004.

También son conocidas ciertas películas LbL las cuales cerca a pH altos (véase, por ejemplo, A. Alexei et al., "Polyelectrolyte multilayer capsules as vehicles with tunable permeability". *Advances In Colloid and Interface Science* 111 (2004) 49-61), te ofrecen por lo tanto el potencial para crear recubrimientos autoreguladores, particularmente para materiales metálicos biodegradables tales como magnesio y aleaciones de magnesio, las cuales producen productos de alto pH durante el proceso de corrosión.

REIVINDICACIONES

1. Una cánula endoluminal implantable que comprende
 - una región metálica biodegradable de magnesio o aleación de magnesio (100) y
 - un recubrimiento polimérico biodegradable resistente a la corrosión (110) sobre la región metálica biodegradable (100) que disminuye la velocidad de corrosión de la región metálica biodegradable (100) por implantación en un sujeto, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión (110) comprende un polímero eléctricamente conductor.
2. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde la región metálica biodegradable corresponde a una cánula endoluminal implantable completa, o a un componente de una cánula endoluminal implantable.
3. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, que comprende una pluralidad de dichas regiones metálicas biodegradables, o comprende una pluralidad de dichos recubrimientos resistentes a la corrosión, o donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión está provisto sobre solamente una porción de dicha región metálica biodegradable, o donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión varía en espesor a lo largo de una superficie de dicha cánula implantable, o donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión varía en composición a lo largo de una superficie de dicha cánula endoluminal implantable.
4. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento polimérico comprende un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH, un agente quelante, un agente anticorrosión, un agente potenciador del transporte, y combinaciones de los mismos.
5. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende un agente de contraste de imágenes, preferiblemente comprende partículas de oro.
6. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende un agente terapéutico.
7. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho polímero eléctricamente conductor se selecciona de homopolímeros, copolímeros y derivados de anilina, pirrol, tiofeno, fenileno vinileno, anisidina, y tioflavina así como combinaciones de los mismos.
8. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho polímero eléctricamente conductor es biodegradable.
9. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende regiones de dicho polímero eléctricamente conductor dentro de una matriz polimérica biodegradable, preferiblemente donde dicha matriz polimérica biodegradable comprende un polímero biodegradable seleccionado de poliésteres, polianhídridos y polímeros biodegradables con base en aminoácidos.
10. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende una especie cargada dopante.
11. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende una especie cargada seleccionada de un inhibidor de corrosión, un agente terapéutico y combinaciones de los mismos.
12. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende partículas cargadas, preferiblemente donde dichas partículas cargadas se seleccionan a partir de partículas que comprenden una especie seleccionada de polímeros conductores, agentes radio opacos, polioxometalatos, agentes terapéuticos, agentes anticorrosión y combinaciones de los mismos.
13. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende (a) una pluralidad de capas cargadas positivamente que comprenden un polielectrolito cargado positivamente, (b) una pluralidad de capas cargadas negativamente que comprenden un polielectrolito cargado negativamente, o (c) una pluralidad de capas cargadas positivamente que comprenden un polielectrolito cargado positivamente y una pluralidad de capas cargadas negativamente que comprenden un polielectrolito cargado negativamente.

14. La cánula endoluminal implantable de la reivindicación 13, donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión, comprende de 100 a 200 capas, o donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende adicionalmente una capa que comprende partículas cargadas preferiblemente donde dichas partículas cargadas se seleccionan de partículas que comprenden una especie seleccionada de polímeros eléctricamente conductores, agentes radioopacos, polioxometalatos, agentes terapéuticos, agentes anticorrosión, agentes reguladores del pH, agentes quelantes, agentes potenciadores del transporte y combinaciones de los mismos, o comprende un polielectrolito que comprende un agente seleccionado de agentes radioopacos, agentes terapéuticos, agentes anticorrosión, agentes reguladores del pH, agentes quelantes, agentes potenciadores del transporte y combinaciones de los mismos, o comprende un polielectrolito que comprende un polímero conductor, preferiblemente donde dicho polímero conductor se selecciona de polipirrol, polianilina, y combinaciones de los mismos, o donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión varía en porosidad con el cambio de pH, o donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión disminuye en porosidad al aumentar el pH, o donde dicho recubrimiento resistente a la corrosión comprende una pluralidad de capas cargadas positivamente que comprenden un polielectrolito biodegradable cargado positivamente y una pluralidad de capas cargadas negativamente que comprenden un polielectrolito biodegradable cargado negativamente.

15

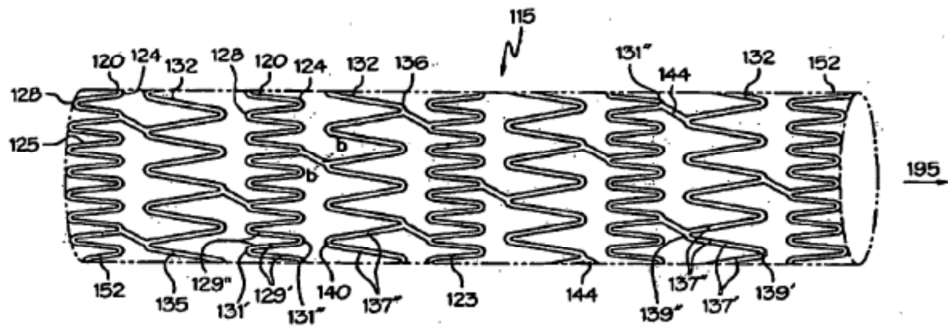


Fig. 1A

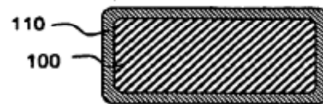


Fig. 1B