



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 627**

51 Int. Cl.:  
**A61L 31/10** (2006.01)  
**A61L 27/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01973601 .6**  
86 Fecha de presentación : **28.09.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1335761**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2003**

54 Título: **Revestimientos para dispositivos médicos.**

30 Prioridad: **29.09.2000 US 675882**  
**25.09.2001 US 962292**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2008**

73 Titular/es: **ETHICON, Inc.**  
**Route 22 West, P.O. Box 151**  
**Somerville, New Jersey 08876, US**

72 Inventor/es: **Llanos, Gerard, H.;**  
**Narayanan, Pallassana;**  
**Roller, Mark, B. y**  
**Scopelianos, Angelo**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 292 627 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 para dispositivos médicos.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al uso de copolímeros polifluorados como revestimientos para dispositivos médicos quirúrgicos implantables.

10 **Antecedentes de la invención**

Se usan dispositivos médicos implantables en diversos procedimientos médicos. Dispositivos de este tipo incluyen, sin limitación, endoprótesis, catéteres, suturas, mallas, injertos vasculares, desviaciones y filtros para retirar embolias.

15 Las endoprótesis vasculares, que generalmente son estructuras tubulares abiertas, han llegado a ser cada vez más importantes en procedimientos médicos para restablecer las funciones de las cavidades de lumen corporales. Ahora se usan habitualmente endoprótesis en procedimientos transluminales tales como angioplastia para restablecer adecuado flujo sanguíneo al corazón y otros órganos. Sin embargo, el despliegue de endoprótesis puede estimular reacciones a cuerpo extraño de modo que dan como resultado trombosis o reestenosis.

20 Para evitar estas complicaciones, se ha propuesto una diversidad de revestimientos y composiciones de endoprótesis para reducir la incidencia de esas complicaciones. Los revestimientos pueden ser capaces por sí mismos de reducir los estímulos que la endoprótesis proporciona a la pared de la cavidad de lumen dañada, reduciendo así la tendencia hacia trombosis o reestenosis. Alternativamente, el revestimiento puede administrar un agente o medicamento farmacéutico/terapéutico a la cavidad de lumen que reduce la proliferación o reestenosis del tejido de músculo liso. El mecanismo del que se ha informado para suministro del agente ha sido por la vía de difusión del agente bien a través de la masa de polímero, o bien a través de poros que se crean en la estructura del polímero o por erosión de un revestimiento biodegradable.

30 Se ha informado de revestimientos para endoprótesis tanto de composiciones bioabsorbibles como bioestables. Generalmente han sido revestimientos poliméricos que tanto encapsulan un agente o medicamento farmacéutico/terapéutico, por ejemplo, taxol, rapamicina, etc., como unen un agente de este tipo a la superficie, por ejemplo endoprótesis revestidas con heparina. Estos revestimientos se aplican a la endoprótesis de diversas maneras, que incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de revestimiento por inmersión, pulverización, o centrifugación.

35 Una clase de materiales bioestables de los que se ha informado como revestimientos para endoprótesis vasculares es la de homopolímeros polifluorados. Durante muchos años se han usado como implantes homopolímeros de poli(tetrafluoroetileno) (PTFE). Estos homopolímeros no son solubles en ningún disolvente a temperaturas razonables y por lo tanto son difíciles de aplicar como revestimiento en dispositivos médicos pequeños al tiempo que mantienen características importantes de los dispositivos (por ejemplo, rendijas en endoprótesis vasculares).

40 El documento EP-0633032-A describe una prótesis vascular que comprende un cuerpo tubular poroso formado de una resina sintética y, arrollado alrededor del cuerpo, un tubo, fibra o lámina formado a partir de un material polimérico y combinado con una sustancia antibacteriana. El material polimérico es poli(tetrafluoroetileno) o un copolímero de tetrafluoroetileno-hexafluoropropileno y/o la resina sintética es poli(tetrafluoroetileno).

50 El documento DE-19723723 describe un revestimiento de polímero sobre una prótesis, implante o electrodo corporal que está constituido por un copolímero de fluoruro de vinilideno/tri- o tetra- fluoruroetileno (opcionalmente como un material compuesto con un poliacrilato, poliestireno y/o policarbonato) y se caracteriza por estar eléctricamente polarizado de modo que imparte propiedades piezoeléctricas.

55 El documento WO 0038754-A describe una prótesis expansible que comprende: una endoprótesis vascular auto-expansible desplegable entre una configuración comprimida y expandida sustancialmente de modo radial, incluyendo la endoprótesis autoexpansible un primero y un segundo extremo y una superficie exterior que se extiende entre ellos, y un revestimiento biocompatible que se fija al menos a una porción de la superficie exterior de la endoprótesis autoexpansible en la configuración comprimida de modo radial para inhibir su expansión radial a la configuración expandida de modo radial. El revestimiento biocompatible es poli(tetrafluoroetileno) expandido (PTFEe) o material de fluoropolímero similar tal como copolímeros de tetrafluoroetileno con otros monómeros, por ejemplo etileno, clorotrifluoroetileno, perfluoroalcoxi-tetrafluoro-etileno o un propileno fluorado, por ejemplo hexafluoropropileno.

60 El documento US-5759205-A describe un implante ortopédico o dental biocompatible que comprende una prótesis que tiene una superficie que se pone en contacto con tejido de un material polimérico de electreto cargado negativamente que se caracteriza por una carga monopolar en masa que produce un campo electrostático externo para fomentar el crecimiento hacia dentro de las células óseas y la adherencia a la prótesis. El material de electreto de fluoropolímero preferido es copolímero de etileno propileno fluorado (EPF) aunque otros materiales que se pueden usar incluyen poli(tetrafluoroetileno) (PTFE), poli(fluoruro de vinilideno) (PFVD), y copolímeros de poli(fluoruro de vinilideno)-trifluoroetileno (P(FVD-TrFE)).

El documento WO 9808463-A describe un dispositivo médico resistente al crecimiento de microorganismos que comprende: un elemento del dispositivo que tiene superficies externas que estarán expuestas a un medio que contendrá microorganismos cuando se coloque sobre o dentro de una cavidad animal; y un fluoropolímero capaz de inhibir el crecimiento de dichos microorganismos que comprende dicha superficie. El polímero fluorocarbonado es preferiblemente un polímero o copolímero de al menos un monómero que se selecciona entre tetrafluoroetileno, cloro trifluoroetileno, fluoruro de vinilideno y hexafluoro-propileno y particularmente preferiblemente, un siloxano sustituido con fluoroalquilo.

Se han sugerido endoprótesis vasculares con revestimientos hechos a partir de homopolímeros de poli(fluoruro de vinilideno) y que contienen agentes o medicamentos farmacéuticos/terapéuticos para liberar. Sin embargo, igual que la mayoría de los homopolímeros polifluorados cristalinos, son difíciles de aplicar como películas de alta calidad sobre superficies sin someterlas a temperaturas relativamente altas, por ejemplo mayores de aproximadamente 125-200°C, que corresponden a la temperatura de fusión del polímero.

Sería ventajoso desarrollar revestimientos para dispositivos médicos implantables que reduzcan trombosis, reestenosis u otras reacciones adversas, que puedan incluir, aunque no lo requieran, el uso de agentes o medicamentos farmacéuticos o terapéuticos para conseguir tales efectos, y que posean propiedades físicas y mecánicas eficaces para uso en tales dispositivos cuando se someten a temperaturas máximas relativamente bajas.

## Resumen de la invención

Según la presente invención se proporciona un dispositivo médico implantable que comprende películas biocompatibles, según se define en las reivindicaciones anexas. Dispositivos médicos de la invención comprenden revestimientos y películas de este tipo que se aplican a su superficie que se ha de poner en contacto con tejido corporal de un mamífero. La película biocompatible proporciona una superficie inerte que se ha de poner en contacto con tejido corporal de un mamífero tras implantación del dispositivo en el mamífero.

### Breve descripción de las figuras

La figura 1 indica la fracción de medicamento que se libera como una función del tiempo desde revestimientos que se usan en la presente invención sobre los que no se ha dispuesto revestimiento superior.

La figura 2 indica la fracción de medicamento que se libera como una función del tiempo desde revestimientos que se usan en la presente invención que incluyen un revestimiento superior dispuesto sobre los mismos.

La figura 3 indica la fracción de medicamento que se libera como una función del tiempo desde revestimientos que se usan en la presente invención sobre los que no se ha dispuesto revestimiento superior.

La figura 4 indica la cinética de liberación de una endoprótesis en vivo de rapamicina desde poli(FVD/HFP).

### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona dispositivos médicos implantables, por ejemplo, endoprótesis vasculares, revestidas con una película de revestimiento polimérico polifluorado en cantidades eficaces para reducir trombosis y/o reestenosis cuando las endoprótesis de este tipo se usan, por ejemplo, en procedimientos de angioplastia.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona dispositivos médicos que se implantan en el cuerpo de un mamífero y posteriormente se recuperan del mismo que comprenden un revestimiento inerte, de baja energía superficial. El revestimiento de baja energía superficial hace difícil la humectación de la superficie del dispositivo y la deposición de proteína sobre la misma, lo que podría prolongar el tiempo para encapsulación en el cuerpo, tiempo después del que se podría retirar el dispositivo fácilmente.

En ciertas realizaciones de la invención, aunque no es necesario, los revestimientos pueden comprender agentes farmacéuticos o terapéuticos en cantidades eficaces para conseguir los fines deseados, por ejemplo para reducir trombosis o reestenosis, y endoprótesis vasculares revestidas con revestimientos de este tipo pueden proporcionar liberación retardada de los agentes. Películas preparadas a partir de ciertos revestimientos de copolímero polifluorado de la presente invención proporcionan las propiedades físicas y mecánicas requeridas de los dispositivos médicos revestidos convencionales, incluso cuando las temperaturas máximas a las que se exponen el dispositivo, revestimientos y películas están limitadas a temperaturas relativamente bajas, por ejemplo menos de 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente. Esto es particularmente importante cuando se usa el revestimiento/película para administrar agente o medicamentos farmacéuticos/terapéuticos que son sensibles al calor, o cuando se aplica el revestimiento a dispositivos sensibles a la temperatura tales como catéteres, aunque no se limitan a ellos. Cuando la temperatura máxima de exposición no es un problema, por ejemplo cuando se incorporan agentes estables al calor tales como itraconazol a los revestimientos se pueden usar copolímeros polifluorados termoplásticos de punto de fusión superior y, si se requiere elongación y adhesión muy altas, se pueden usar elastómeros. Si se desea o se requiere, los elastómeros polifluorados se pueden reticular por procedimientos estándar que se describen, por ejemplo en *Modern Fluoropolymers*, J. Shires editor, John Wiley & Sons, Nueva York, 1997, págs. 77-87.

## ES 2 292 627 T3

La presente invención emplea copolímeros polifluorados que proporcionan revestimientos biocompatibles mejorados para dispositivos médicos. Estos revestimientos proporcionan superficies inertes que se han de poner en contacto con tejido corporal de un mamífero, por ejemplo un ser humano, suficientes para reducir trombosis, o reestenosis, u otras reacciones indeseables. Mientras que la mayoría de los revestimientos hechos de homopolímeros polifluorados de los que se ha informado son insolubles y/o requieren mucho calor, por ejemplo mayor de 125°C, para obtener películas con propiedades físicas y mecánicas adecuadas para uso en dispositivos implantables, por ejemplo endoprótesis vasculares, o no son particularmente robustos o elastómeros, las películas preparadas a partir de revestimientos de copolímero polifluorado de la presente invención proporcionan adhesión adecuada, robustez o elasticidad, y resistencia al agrietamiento cuando se forman sobre los dispositivos médicos que se reivindican en este documento. En ciertas realizaciones, éste es el caso incluso cuando los dispositivos revestidos están sometidos a temperaturas máximas relativamente bajas, por ejemplo menos de 100°C, preferiblemente menos de 65°C, y más preferiblemente 60°C ó menos. En tales casos, los copolímeros polifluorados preferidos pueden comprender el resto polimerizado de 65 a 55 por ciento en peso de resto polimerizado del primer resto, es decir, FVD, y de 35 a 45 por ciento en peso de resto polimerizado del segundo resto, es decir hexafluoruropropileno. En ciertas realizaciones los copolímeros polifluorados de este tipo serán cristalinos, aunque también se emplean copolímeros amorfos de composición similar.

Los copolímeros polifluorados usados para revestimientos que se emplean en la presente invención tienen que ser polímeros que formen película que tengan peso molecular suficientemente alto para que no sean cerosos ni pegajosos. Los polímeros y las películas formadas a partir de ellos tienen que adherirse a la endoprótesis y no ser fácilmente desplazados después de la deposición sobre la endoprótesis que puedan ser desplazados por tensión hemodinámica. El peso molecular del polímero tiene que ser suficientemente alto para proporcionar suficiente robustez de modo que las películas que comprenden los polímeros no se desprenderán por el roce durante el manejo o el despliegue de la endoprótesis. En ciertas realizaciones el revestimiento no se agrietará cuando se produzca la expansión de la endoprótesis u otros dispositivos médicos, tales como los filtros de la vena cava. El punto de fluencia del polímero que se usa en la presente debería estar por encima de 40°C, preferiblemente por encima de 45°C, más preferiblemente por encima de 50°C y lo más preferiblemente por encima de 55°C.

Copolímeros polifluorados que se usan en la presente invención comprenden fluoruro de vinilideno copolimerizado con HFP, en la relación en peso de 50 a 92 por ciento en peso de fluoruro de vinilideno a 50 a 8 por ciento en peso de HFP. Preferiblemente, copolímeros polifluorados que se usan en la presente invención comprenden de 50 a 85 por ciento en peso de FVD copolimerizado con 50 a 15 por ciento en peso de HFP. Más preferiblemente, los copolímeros polifluorados comprenderán de 55 a 70 por ciento en peso de FVD copolimerizado con 45 a 30 por ciento en peso de HFP. Incluso más preferiblemente, los copolímeros polifluorados comprenden de 55 a 65 por ciento en peso de FVD copolimerizado con 45 a 35 por ciento en peso de HFP. Copolímeros polifluorados de este tipo son solubles, en diversos grados, en disolventes tales como dimetilacetamida (DMAc), tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y n-metilpirrolidona. Algunos son solubles en metiletilcetona (MEC), acetona, metanol y otros disolventes que se usan habitualmente para aplicar revestimientos a dispositivos médicos implantables convencionales.

Los homopolímeros polifluorados convencionales son cristalinos y difíciles de aplicar como películas de alta calidad sobre superficies metálicas sin exponer los revestimientos a temperaturas relativamente altas que correspondan a la temperatura de fusión (Tf) del polímero. La temperatura elevada sirve para proporcionar películas preparadas a partir de revestimientos de homopolímero de PFVD de este tipo que exhiben suficiente adhesión de la película al dispositivo, al tiempo que mantienen preferiblemente suficiente flexibilidad para resistir el agrietamiento de la película tras la expansión/contracción del dispositivo médico revestido. Ciertas películas y revestimientos según la presente invención proporcionan esas mismas propiedades físicas y mecánicas, o esencialmente las mismas propiedades, incluso cuando las temperaturas máximas a que están expuestas las películas y revestimientos son menores de 100°C, y preferiblemente menores de 65°C. Esto es particularmente importante cuando los revestimientos/películas comprenden agentes o medicamentos farmacéuticos o terapéuticos que son sensibles al calor, por ejemplo objeto de degradación química o física, o de otros efectos negativos inducidos por el calor, o cuando se revisten sustratos de dispositivos médicos sensibles al calor, por ejemplo objeto de degradación composicional o estructural inducida por el calor.

Dependiendo del dispositivo particular sobre el que se han de aplicar los revestimientos y películas de la presente invención y del uso/resultado particular requerido del dispositivo, los copolímeros polifluorados que se usan para preparar dispositivos de este tipo pueden ser cristalinos, semicristalinos o amorfos.

Cuando los dispositivos no tienen restricciones ni limitaciones con respecto a la exposición de los mismos a temperaturas elevadas, por ejemplo de 100°C o más altas, se pueden emplear copolímeros polifluorados cristalinos. Los copolímeros polifluorados cristalinos tienden a resistir la tendencia a fluir bajo la tensión o la gravedad que se aplican cuando están expuestos a temperaturas por encima de sus temperaturas de transición vítrea (Tg). Los copolímeros polifluorados cristalinos proporcionan revestimientos y películas más robustos que sus homólogos amorfos. Además, los polímeros cristalinos son más autolubricantes y más fáciles de manejar mediante procedimientos de rizado y transferencia que se usan para montar endoprótesis autoexpansivas, por ejemplo endoprótesis de nitinol.

Los copolímeros polifluorados semicristalinos y amorfos son ventajosos cuando la exposición a temperaturas elevadas es un problema, por ejemplo cuando a los revestimientos y películas se incorporan agentes farmacéuticos o terapéuticos sensibles al calor, o cuando el diseño, la estructura y/o el uso del dispositivo imposibilitan la exposición a tales temperaturas elevadas. Elastómeros de copolímeros polifluorados semicristalinos que comprenden niveles relativamente altos, por ejemplo de 30 a 45 por ciento en peso de HFP, copolimerizado con el FVD, tienen la ventaja de un coe-

ficiente de fricción reducido y autobloqueo con relación a elastómeros de copolímeros polifluorados amorfos. Tales características pueden ser de un valor significativo cuando se preparan, se envasan y se suministran dispositivos médicos revestidos con copolímeros polifluorados de este tipo. Además, elastómeros de copolímeros polifluorados de este tipo que comprenden dicho contenido relativamente alto del segundo resto sirven para controlar la solubilidad de ciertos agentes, por ejemplo Sirolimus, en el polímero y por lo tanto controlan la permeabilidad del agente a través de la matriz.

Se pueden preparar copolímeros polifluorados que se utilizan en las presentes invenciones mediante diversos procedimientos de polimerización conocidos. Por ejemplo, se pueden emplear técnicas de polimerización en emulsión semicontinua, de radicales libres, a alta presión, tales como las que se describen en Fluoroelastomers-dependence of relaxation phenomena on composition, POLYMER 30, 2180, 1989, por Ajroldi y col., para preparar copolímeros polifluorados amorfos, algunos de los cuales pueden ser elastómeros. Además, se pueden usar técnicas de polimerización en emulsión de radicales libres por lotes que se describen en este documento, para obtener polímeros que son semicristalinos, incluso cuando se incluyen niveles relativamente altos del segundo resto, por ejemplo mayores de 19-20 por ciento en moles (equivalentes a 36-37 por ciento en peso).

Una realización de la invención comprende endoprótesis vasculares revestidas con una película de un copolímero polifluorado según la presente invención. Se usan endoprótesis convencionales en procedimientos transluminales tales como angioplastia para restablecer un adecuado flujo de sangre al corazón y otros órganos. Generalmente son cilíndricos y están perforados con canales que tienen formas de rendijas, ovoidales, circulares o similares. Las endoprótesis también pueden estar compuestas de estructuras de alambres arrollados helicoidalmente o en serpentina en las que los espacios entre los alambres forman canales. Las endoprótesis pueden ser estructuras planas perforadas que se enrollan posteriormente para conformar estructuras tubulares o cilíndricas que se tejen, envuelven, perforan, tratan al ácido o cortan para formar canales. Ejemplos de endoprótesis vasculares que pueden ser revestidas ventajosamente mediante copolímeros polifluorados de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, endoprótesis descritas en los documentos de patentes de EE.UU. N<sup>os</sup>. 4.733.665; 4.800.882; 4.886.062; 5.514.154, y 6.190.403. Estas endoprótesis se pueden hacer de materiales biocompatibles, que incluyen materiales bioestables y bioabsorbibles. Metales biocompatibles adecuados incluyen, pero no se limitan a, acero inoxidable, tántalo, aleaciones de titanio (incluso nitinol), y aleaciones de cobalto (incluso aleaciones de cobalto-cromo-níquel). Materiales biocompatibles no metálicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, poliamidas, poliolefinas, (es decir polipropileno, polietileno, etc.), poliésteres no absorbibles (es decir poli(tereftalato de etileno)), y poliésteres alifáticos bioabsorbibles (es decir homopolímeros y copolímeros de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicolida, paradioxanona, carbonato de trimetileno,  $\epsilon$ -caprolactama, y sus mezclas).

Los revestimientos de polímero biocompatible que forman película generalmente se aplican a la endoprótesis vascular a fin de reducir la turbulencia local en el flujo de sangre a través de la endoprótesis, así como reacciones adversas del tejido. Los revestimientos y las películas formadas de los mismos también se pueden usar para administrar un material farmacéuticamente activo al sitio de la colocación de la endoprótesis. Generalmente, la cantidad de revestimiento de polímero que se ha de aplicar a la endoprótesis variará dependiendo, entre otros posibles parámetros, del copolímero polifluorado particular que se usa para preparar el revestimiento, del diseño de la endoprótesis y del efecto deseado del revestimiento. Generalmente, la endoprótesis revestida comprenderá de 0,1 a 15 por ciento en peso de revestimiento, preferiblemente de 0,4 a 10 por ciento en peso. Los revestimientos de copolímero polifluorado se pueden aplicar en una o más etapas de revestimiento, dependiendo de la cantidad de copolímero polifluorado que se ha de aplicar. Se pueden usar diferentes copolímeros polifluorados para diferentes capas en el revestimiento de la endoprótesis. De hecho, en ciertas realizaciones, es altamente ventajoso usar una primera solución diluida de revestimiento que comprende un copolímero polifluorado como imprimador para fomentar la adhesión de una capa posterior de revestimiento de copolímero polifluorado que puede contener materiales farmacéuticamente activos. Los revestimientos individuales se pueden preparar a partir de diferentes copolímeros polifluorados.

Adicionalmente, se puede aplicar un revestimiento superior para retrasar la liberación del agente farmacéutico, o se podría usar como matriz para el suministro de un material farmacéuticamente activo diferente. La estratificación de revestimientos se puede usar para liberar el medicamento por etapas o para controlar la liberación de diferentes agentes colocados en diferentes capas.

También se pueden usar combinaciones de copolímeros polifluorados para controlar la velocidad de liberación de diferentes agentes o para proporcionar un equilibrio deseable de propiedades del revestimiento, es decir, elasticidad, robustez, etc., y características de suministro de medicamento, por ejemplo perfil de liberación. Se pueden usar copolímeros polifluorados con diferentes solubilidades en disolventes para construir capas de polímeros diferentes que se pueden usar para administrar diferentes medicamentos o para controlar el perfil de liberación de un medicamento. Por ejemplo, copolímeros polifluorados que comprenden 85,5/14,5 (ponderal) de poli(FVD/HFP) y 60,6/39,4 (ponderal) de poli(FVD/HFP) son solubles ambos en DMAc. Sin embargo, solamente el copolímero polifluorado de poli(FVD/HFP) 60,6/39,4 (ponderal) es soluble en metanol.

Así pues, una primera capa del copolímero polifluorado de poli(FVD/HFP) 85,5/14,5 que comprende un medicamento se podría revestir por encima con un revestimiento superior de copolímero polifluorado de poli(FVD/HFP) 60,6/39,4 hecho con el disolvente de metanol. El revestimiento superior se puede usar para retrasar el suministro de medicamento contenido en la primera capa. Alternativamente, la segunda capa podría contener un medicamento diferente para proporcionar suministro secuencial de medicamento. Se pueden proporcionar múltiples capas de diferentes medicamentos alternando capas de un primer copolímero polifluorado, a continuación el otro. Como se apreciará fá-

cilmente por los expertos en la técnica se pueden usar numerosas aproximaciones de estratificación para proporcionar el suministro de medicamento deseado.

Los revestimientos se pueden usar para administrar agentes farmacéuticos y terapéuticos tales como, pero no limitados a ellos, antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (es decir, vinblastina, vincristina, y vinorelbina), paclitaxel, epidipodofilotoxinas (es decir etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorubicina, doxorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que sistemáticamente metaboliza L-asparagina e inutiliza a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos-busulfan, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina, y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxi-adenosina {cladribina}), complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógeno); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador plasminógeno de tejido, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorios; antisecretorios (brefeldina); antiinflamatorios: tales como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 $\alpha$ -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico es decir aspirina; derivados de para-aminofenol es decir acetaminofeno; ácidos indol e indeno acéticos (indometacina, sulindac, y etolac), ácidos heteroaril acéticos (tolmetin, diclofenac, y ceterolac), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico, y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, y oxifentatrazona), nabumetona, y compuestos de oro (auranofin, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo); agentes angiogénicos: factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), factor de crecimiento de fibroblastos (FCF); donantes de óxido nítrico; inhibidores de ciclo celular; inhibidores de mTOR; inhibidores de cinasa de transducción de señal de factor de crecimiento; oligonucleótido antisentido; moléculas promedicamento; y sus combinaciones.

Se pueden formular revestimientos mezclando uno o más agentes terapéuticos con los copolímeros polifluorados de revestimiento en una mezcla de revestimiento. El agente terapéutico se puede presentar como un líquido, un sólido finamente dividido, o cualquier otra forma física apropiada. Opcionalmente, la mezcla de revestimiento puede incluir uno o más aditivos, por ejemplo sustancias auxiliares no tóxicas tales como diluyentes, vehículos, excipientes, estabilizantes o similares. Otros aditivos adecuados se pueden formular con el polímero y el agente o el compuesto farmacéuticamente activos. Por ejemplo, se puede añadir un polímero hidrófilo a un revestimiento hidrófobo biocompatible para modificar el perfil de liberación, o se puede añadir un polímero hidrófobo a un revestimiento hidrófilo para modificar el perfil de liberación. Un ejemplo sería añadir un polímero hidrófilo que se selecciona entre el grupo constituido por poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, carboximetilcelulosa, e hidroximetilcelulosa a un revestimiento de copolímero polifluorado para modificar el perfil de liberación. Se pueden determinar cantidades relativas apropiadas vigilando los perfiles de liberación *in vitro* y/o *in vivo* para los agentes terapéuticos.

Las mejores condiciones para la aplicación de revestimiento se reúnen cuando el copolímero polifluorado y el agente farmacéutico tienen un disolvente común. Esto proporciona un revestimiento húmedo que es una verdadera solución. Menos deseables, aunque todavía utilizables, son los revestimientos que contienen el agente farmacéutico como dispersión sólida en una solución del polímero en disolvente. Bajo las condiciones de dispersión, hay que tener cuidado de garantizar que el tamaño de partícula del polvo farmacéutico disperso, tanto el tamaño del polvo primario como de sus agregados y aglomerados, sea suficientemente pequeño para que no provoque una superficie de revestimiento irregular ni que obstruya las rendijas de la endoprótesis que necesitan permanecer esencialmente libres de revestimiento. En casos en los que se aplica una dispersión a la endoprótesis y la suavidad de la superficie de película del revestimiento requiere mejora, o se ha de garantizar que todas las partículas del medicamento están completamente encapsuladas en el polímero, o en casos en los que la velocidad de liberación del medicamento se ha de hacer más lenta, se puede aplicar un revestimiento superior transparente (copolímero polifluorado solo) del mismo copolímero polifluorado que se usa para proporcionar liberación retardada del medicamento u otro copolímero polifluorado que restrinja adicionalmente la difusión del medicamento que se pone en el revestimiento. El revestimiento superior se puede aplicar mediante revestimiento por inmersión con mandril para despejar las rendijas, que se menciona en este documento como procedimiento de inmersión y enjuagado. Este procedimiento se describe en el documento de patente de EE.UU. 6.153.252. Otros procedimientos para aplicar el revestimiento superior incluyen revestimiento por centrifugación y revestimiento por pulverización. El revestimiento por inmersión puede ser problemático si el medicamento es muy soluble en el disolvente del revestimiento, que hincha el copolímero polifluorado, y la solución de revestimiento transparente actúa como un depósito de concentración cero y redisuelve el medicamento previamente depositado. Puede ser necesario limitar el tiempo empleado en el baño de inmersión de modo que el medicamento no sea extraído al baño sin medicamento. El secado debería ser rápido de modo que el medicamento previamente depositado no se difunda completamente al revestimiento superior.

La cantidad de agente terapéutico dependerá del medicamento particular que se emplea y de la dolencia médica que se está tratando. Típicamente, la cantidad de medicamento representa 0,001% a 70%, más típicamente 0,001% a 60%.

La cantidad y tipo de copolímeros polifluorados que se emplean en la película de revestimiento que contiene el agente farmacéutico variará dependiendo del perfil de liberación deseado y de la cantidad de medicamento que se emplea. El producto puede contener combinaciones de copolímeros polifluorados que tengan diferentes pesos moleculares para proporcionar el perfil de liberación o la consistencia deseada a una formulación dada.

5 Los copolímeros polifluorados pueden liberar medicamento que se dispersa mediante difusión. Esto puede dar como resultado suministro prolongado (léase sobre 1 a 2.000 horas, preferiblemente 2 a 800 horas) de cantidades eficaces (léase,  $0,001 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$  a  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$ ) del medicamento. La dosificación se puede hacer a la medida del sujeto que está siendo tratado, la gravedad de la enfermedad, el juicio del médico que hace la recomendación, y similares.

10 Formulaciones individuales de medicamentos y copolímeros polifluorados se pueden probar en modelos *in vitro* e *in vivo* apropiados para conseguir los perfiles de liberación de medicamento deseados. Por ejemplo, se podría formular un medicamento con un copolímero polifluorado, o combinación de copolímeros polifluorados, revestidos sobre una endoprótesis y colocados en un sistema fluido agitado o circulante, por ejemplo 25% de etanol en agua. Se podrían tomar muestras del fluido circulante para determinar el perfil de liberación (tal como por HPLC, análisis UV o uso de moléculas radiomarcadas).

15 La liberación de un compuesto farmacéutico a partir de un revestimiento de endoprótesis a la pared interior de una cavidad de lumen se podría expresar mediante modelos en un sistema animal apropiado. El perfil de liberación de medicamento podría ser luego vigilado por medios apropiados, tales como tomando muestras a tiempos específicos y analizando las muestras respecto a la concentración de medicamento (usando CLAR para detectar concentración de medicamento). La formación de trombos se puede expresar mediante modelos en modelos animales usando los procedimientos de formación de imágenes de plaquetas marcadas mediante  $^{111}\text{In}$  descritos por Hanson y Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 85:3184-3188 (1988). Siguiendo este o similares procedimientos, los expertos en la técnica podrán formular una diversidad de formulaciones de revestimiento de endoprótesis.

Aun cuando no es un requisito de la presente invención, los revestimientos y películas se pueden reticular una vez que se han aplicado a los dispositivos médicos. La reticulación se puede efectuar por cualquiera de los mecanismos de reticulación conocidos, tales como químicos, de calor o de luz. Además, se pueden usar iniciadores y promotores de reticulación cuando sean aplicables y apropiados. En aquellas realizaciones que utilizan películas reticuladas que comprenden agentes farmacéuticos, el curado puede afectar a la velocidad a la que se difunde el medicamento desde el revestimiento. Las películas y revestimientos de copolímeros polifluorados reticulados de la presente invención también se pueden usar sin medicamento que modifique la superficie de los dispositivos médicos implantables.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

35 Un homopolímero de poli(FVD) (Solef 1008 de Solvay Advanced Polymers, Houston TX, Tf aproximadamente  $175^\circ\text{C}$ ) y copolímeros polifluorados de poli(FVD/HFP), 92/8 y 91/9 por ciento en peso de FVD/HFP, respectivamente, como se determinaron mediante RMN  $^{19}\text{F}$  (por ejemplo: Solef 11010 y 11008, Solvay Advanced Polymers, Houston TX, Tf aproximadamente  $159^\circ\text{C}$  y  $160^\circ\text{C}$ , respectivamente), se examinaron como revestimientos potenciales para endoprótesis vasculares. Estos polímeros son solubles en disolventes tales como, aunque no se limitan a, DMAc, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), tetrahidrofurano (THF) y acetona. Se prepararon revestimientos de polímero disolviendo los polímeros en acetona, al 5 por ciento en peso como imprimador, o disolviendo el polímero en DMAc/acetona de 50/50, al 30 por ciento en peso como revestimiento superior. Los revestimientos que se aplicaron a las endoprótesis mediante inmersión y se secaron a  $60^\circ\text{C}$  al aire durante varias horas, seguidas por  $60^\circ\text{C}$  durante 3 horas en un vacío a  $<13,3 \text{ kPa}$ , dieron como resultado películas blancas esponjosas. Según se aplicaron, estas películas se adherían deficientemente a la endoprótesis y se desprendieron en escamas, indicando que eran demasiado quebradizas. Cuando las endoprótesis revestidas de esta manera se calentaron por encima de  $175^\circ\text{C}$ , es decir por encima de la temperatura de fusión del polímero, se formó una película transparente, adherente. Los revestimientos de este tipo requieren temperaturas altas, por ejemplo por encima de la temperatura de fusión del polímero, para conseguir películas de alta calidad.

### Ejemplo 2

55 Se evaluó un copolímero polifluorado (Solef 21508) que comprendía 85 por ciento en peso de FVD copolimerizado con 14,5 por ciento en peso de HPF, como se determinó mediante RMNF. Este copolímero es menos cristalino que el homopolímero y los copolímeros polifluorados descritos en el Ejemplo 1. También tiene un punto de fusión más bajo que se ha informado que es aproximadamente  $133^\circ\text{C}$ . Una vez más, un revestimiento que comprende aproximadamente 20 por ciento en peso de copolímero polifluorado se aplicó desde una solución de polímero en DMAc/MEC 50/50. Después de secar (al aire) a  $60^\circ\text{C}$  durante varias horas, seguidas por  $60^\circ\text{C}$  durante 3 horas en un vacío a  $<13,3 \text{ kPa}$ , se obtuvieron películas transparentes adherentes. Esto eliminó la necesidad de tratamiento a alta temperatura para conseguir películas de alta calidad. Los revestimientos fueron más lisos y más adherentes que los del Ejemplo 1. Algunas endoprótesis revestidas que experimentaron expansión mostraron algún grado de pérdida de adhesión y "abultamiento en carpa" según la película se suelta del metal. Cuando es necesario, se puede hacer una modificación de los revestimientos que contienen copolímeros de este tipo, por ejemplo, mediante adición de plastificantes o similares a las composiciones de revestimiento. Las películas preparadas a partir de revestimientos de este tipo se pueden usar para revestir endoprótesis u otros dispositivos médicos, particularmente cuando estos dispositivos no son susceptibles de expansión hasta el grado de las endoprótesis.

## ES 2 292 627 T3

Se repitió el procedimiento de revestimiento anterior, esta vez con un revestimiento que comprendía el 85,5/14,6 (ponderal) (FVD/HFP) y aproximadamente treinta (30) por ciento en peso de rapamicina (Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA), basado en el peso total de sólidos de revestimiento. Resultaron películas transparentes que se agrietarían o se pelarían ocasionalmente tras la expansión de las endoprótesis revestidas. Se piensa que la inclusión de plastificantes y similares en la composición de revestimiento dará como resultado revestimientos y películas para uso en endoprótesis vasculares y otros dispositivos médicos que no sean susceptibles de agrietamiento y pelado de este tipo.

### Ejemplo 3

Se examinaron copolímeros polifluorados de contenido en HFP aun más alto. Esta serie de polímeros no eran semicristalinos, sino que más bien se comercializaban como elastómeros. Un polímero de este tipo es Fluorel FC-2261Q (de Dyneon, 3M-Hoechst Enterprise, Oakdale, MN) un copolímero de FVD/HFP 60,6/39,4 (ponderal). Aunque este copolímero tiene una Tg bien por debajo de la temperatura ambiente (Tg aproximadamente -20°C), no es pegajoso a temperatura ambiente ni siquiera a 60°C. Este polímero no tiene cristalinidad detectable cuando se mide por Calorimetría de Barrido Diferencial (CBD) o por Difracción de Rayos X de gran ángulo. Las películas que se formaron sobre endoprótesis según se describe anteriormente fueron no pegajosas, transparentes, y se expandieron sin incidente cuando se expandieron las endoprótesis.

Se repitió el procedimiento de revestimiento anterior, esta vez con revestimientos que comprendían el poli(FVD/HFP) 60,6/39,4 (ponderal) y aproximadamente nueve (9), treinta (30) y cincuenta (50) por ciento en peso de rapamicina, basados en el peso total de sólidos de revestimiento, respectivamente. Los revestimientos que comprendían aproximadamente 9 y 30 por ciento en peso de rapamicina proporcionaron películas blancas, adherentes, robustas que se expandieron sin incidente sobre la endoprótesis. La inclusión de medicamento al 50%, de la misma manera, dio como resultado algo de pérdida de adhesión tras la expansión.

Cambios en la composición del comonomero del copolímero polifluorado también pueden afectar a la naturaleza del revestimiento en estado sólido, una vez seco. Por ejemplo, el copolímero semicristalino, Solef 21508, que contiene 85,5% de FVD polimerizado con 14,5% en peso de HFP forma soluciones homogéneas con aproximadamente 30% de rapamicina (el peso de medicamento dividido entre el peso de sólidos totales, es decir medicamento más copolímero) en DMAc y DMAc/MEC al 50/50. Cuando se seca la película (60°C/16 horas seguidas de 60°C/3 horas en vacío de 13,3 kPa) se obtiene un revestimiento transparente, que indica una solución sólida del medicamento en el polímero. Recíprocamente, cuando un copolímero amorfo, Fluorel FC-2261Q, de poli(FVD/HFP) al 60,6/39,5 (ponderal) forma una solución similar al 30% de rapamicina en DMAc/MEC y se seca de modo similar, se obtiene una película blanca, que indica separación de fases del medicamento y el polímero. Esta segunda película que contiene medicamento es mucho más lenta en liberar el medicamento a una solución de prueba *in vitro* al 25% de etanol en agua que la primera película transparente de Solef 21508 cristalino. El análisis por rayos X de ambas películas indica que el medicamento está presente en forma no cristalina. La escasa o muy baja solubilidad del medicamento en el copolímero que contiene alto HFP da como resultado baja infiltración del medicamento a través de la película delgada de revestimiento. La permeabilidad es el producto de la velocidad de difusión de las especies que se difunden (en este caso el medicamento) a través de la película (el copolímero) y la solubilidad del medicamento en la película.

### Ejemplo 4

#### 45 *Resultados de liberación in vitro de rapamicina desde revestimiento*

La figura 1 es una representación gráfica de datos para el copolímero polifluorado de FVD/HFP 85,5/14,5, que indica la fracción de medicamento liberada como una función del tiempo, sin revestimiento superior. La figura 2 es una representación gráfica de datos para el mismo copolímero polifluorado sobre el que se ha dispuesto un revestimiento superior, que indica que el máximo efecto sobre la velocidad de liberación es con un revestimiento superior transparente. Como se muestra en este documento, TC150 se refiere a un dispositivo que comprende 150 microgramos de revestimiento superior, TC235 se refiere a 235 microgramos de revestimiento superior, etc. Las endoprótesis antes de revestimiento superior tenían una media de 750 microgramos de revestimiento que contenía 30% de rapamicina (basado en medicamento/[medicamento + polímero]). La figura 3 es una representación gráfica para el copolímero polifluorado de FVD/HFP 60,6/39,4, que indica la fracción de medicamento liberada como una función del tiempo, que muestra un control significativo de la velocidad de liberación desde el revestimiento sin el uso de un revestimiento superior. La liberación se controla mediante la carga de medicamento en la película.

### Ejemplo 5

#### 60 *Cinética de la liberación de endoprótesis vascular in vivo de rapamicina desde poli(FVD/HFP)*

Se dio aspirina sobre una dieta normal a nueve (9) conejos blancos de Nueva Zelanda (2,5-3,0 kg) 24 horas antes de su operación quirúrgica, de nuevo inmediatamente antes de la operación quirúrgica y durante el resto del estudio. En el momento de la operación quirúrgica, se medicaron previamente los animales con Acepromazina (0,1-0,2 mg/kg) y se anestesiaron con mezcla de Ketamina/Xilacina (40 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente). Se dio a los animales una dosis única de procedimiento interno de heparina (150 UI/kg, i.v.).

## ES 2 292 627 T3

Se realizó la arteriotoxía de la arteria carótida común derecha y se colocó un introductor de catéter 5F (Cordis, Inc.) en el vaso y se ancló con ligaduras. Se inyectó agente de contraste de yodo para visualizar la arteria carótida común derecha, el tronco braquiocefálico y el cayado aórtico. Se insertó un alambre de guía conductible (0,036 cm/180 cm, Cordis, Inc.) por la vía del introductor y se avanzó secuencialmente en cada arteria ilíaca a una posición en la que la arteria tiene un diámetro lo más próximo a 2 mm usando la cartografía angiográfica hecho previamente. Se desplegaron en cada animal donde era factible dos endoprótesis revestidas con una película hecha con poli(FVD/HFP): (60,6/39,4), con aproximadamente 30% de rapamicina (basado en medicamento/[medicamento + polímero]), uno en cada arteria ilíaca, usando balón de 3,0 mm e inflado a 8-10 ATM durante 30 segundos seguidos después de un intervalo de 1 minuto por un segundo inflado a 8-10 ATM durante 30 segundos. Se obtienen angiogramas de seguimiento visualizando ambas arterias ilíacas para confirmar la correcta posición de despliegue de la endoprótesis.

Al final del procedimiento, se ligó la arteria carótida y se cerró la piel con sutura de vicryl 3/0 usando un cierre estratificado interrumpido. Se dio butoropropanol (0,4 mg/kg, c.s.) y gentamicina (4 mg/kg, i.m.) a los animales. Después de la recuperación, los animales volvieron a sus jaulas y se los dejó libre acceso a la comida y al agua.

Debido a muertes prematuras y a dificultades quirúrgicas, 2 de los animales no fueron usados en este análisis. Se retiraron los vasos con endoprótesis de los 7 animales restantes en los siguientes momentos puntuales: 1 vaso (1 animal) a los 10 minutos posteriormente al implante; 6 vasos (3 animales) entre 45 minutos y 2 horas posteriormente al implante (media 1,2 horas); 2 vasos (2 animales) a los 3 días posteriormente al implante; y 2 vasos (1 animal) a los 7 días posteriormente al implante. En un animal a las 2 horas, la endoprótesis se recuperó de la aorta en lugar de la arteria ilíaca. Tras la retirada, las arterias se recortaron cuidadosamente en ambos extremos proximal y distal de la endoprótesis. A continuación los vasos fueron diseccionados cuidadosamente para independizar la endoprótesis, se lavaron para retirar la sangre residual, y se congelaron inmediatamente tanto endoprótesis como vaso, se envolvieron por separado en hojas de envolver, se etiquetaron y se mantuvieron congelados a -80°C. Cuando se habían recogido todas las muestras, los vasos y las endoprótesis que estaban congelados, se transportaron y se analizaron posteriormente respecto a rapamicina en tejido. Los resultados se muestran en la figura 4.

### Ejemplo 6

#### 30 *Purificación del polímero*

Se disolvió el copolímero Fluorel FC-2261Q en MEC a aproximadamente 10 por ciento en peso y se lavó en una mezcla 50/50 de etanol/agua. Relación de solución (etanol/agua): MEC = 14:1 aproximadamente. El polímero precipitó y se separó de la fase de disolvente por centrifugación. El polímero se disolvió de nuevo en MEC y se repitió el procedimiento de lavado. Se secó el polímero después de cada etapa de lavado a 60°C en una estufa de vacío (<26,7 kPa) toda la noche.

### Ejemplo 7

#### 40 *Prueba in vivo de endoprótesis revestidas en arterias coronarias de porcino*

Se revistieron endoprótesis CrossFlex® (disponibles en Cordis, Johnson & Johnson Company) con el copolímero de PFVD Fluorel FC2261Q "tal como se recibe" y con el copolímero polifluorado purificado del ejemplo 6, usando la aproximación de inmersión y enjuagado. Las endoprótesis revestidas se esterilizaron usando óxido de etileno y un ciclo estándar. Las endoprótesis revestidas y las endoprótesis de metal desnudos (controles) se implantaron en arterias coronarias de porcino, donde permanecieron durante 28 días.

Se realizó angiografía sobre los cerdos a la implantación y a los 28 días. La angiografía indicó que la endoprótesis sin revestir de control exhibió aproximadamente 21 por ciento de reestenosis. El copolímero polifluorado "tal como se recibe" exhibió aproximadamente 26% de reestenosis (equivalente al de control) y el copolímero lavado exhibió aproximadamente 12,5% de reestenosis.

Los resultados de histología informaron que el área neointima a los 28 días era de  $2,89 \pm 0,2$ ,  $3,57 \pm 0,4$  y  $2,75 \pm 0,3$ , respectivamente, para el control de metal desnudo, el copolímero no purificado y el copolímero purificado.

### Ejemplo 8

Utilizando la siguiente técnica de polimerización en emulsión de radicales libres por lotes, a alta presión se preparó una serie elastómeros de copolímeros de poli(FVD/HFP) semicristalinos.

Se mezclaron previamente monómeros de FVD y HFP bajo presión en un vaso de presión. Se mezclaron agua de calidad para CLAR, tensioactivo e iniciador fuera de un reactor Zipperclave® (Autoclave Engineers, Erie, PA) de 2 litros y a continuación se cargaron al reactor, que fue cerrado a continuación. Los monómeros que se habían mezclado previamente se transfirieron a continuación al reactor bajo presión de nitrógeno. Al tiempo que se agitaba, se calentó el reactor a la temperatura deseada y se mantuvo durante un período de tiempo previamente determinado. A continuación se enfrió el reactor y se ventiloó el monómero residual. Se retiró del reactor el látex de polímero resultante y se coaguló o inmovilizó añadiendo ácido clorhídrico diluido, seguido de cloruro sódico acuoso. El polímero resultante se lavó abundantemente con agua y se secó.

## ES 2 292 627 T3

Los copolímeros polifluorados resultantes se compararon a continuación respecto al coeficiente cinético de fricción de una película preparada con ellos con el coeficiente cinético de fricción de una película preparada a partir de un copolímero polifluorado amorfo comercial que comprendía 59,5 por ciento en peso de FVD copolimerizado con 40,5 por ciento en peso de HFP utilizando el procedimiento siguiente.

Se moldeó por colada una película de polímero de 57,2 mm de ancho por 140,0 mm de largo sobre un panel de aluminio (Q-panel, A-48, acabado anodizado) de 101,6 mm de ancho por 203,2 mm de largo. Se colocó una junta de caucho de silicona sobre el panel de aluminio y se sujetó usando pinzas de unión. Se niveló el molde en una campana de evacuación de humos usando un nivel de burbuja. Aproximadamente 5 g de solución de polímero al 10% en metil etil cetona se vertió en el molde lentamente. La película se secó a temperatura ambiente durante 3 días, seguidos de 3 horas a 23°C y 50% H.R. antes de la prueba.

Se midió el coeficiente cinético de fricción de la película de polímero de acuerdo con el método descrito en ASTM D 1894-00, "Static and Kinetic Coefficients of Friction of Plastic Film and Sheet", Method C. Un bloque de teflón de 46,5 g, 25,4 mm de ancho por 41,3 mm de largo por 19,1 mm de grueso, con un tornillo taladrado fijado en un extremo se usó como masa deslizante. La superficie de la masa deslizante que se ponía en contacto con la película se pulió usando un papel de lija abrasivo-500. La masa deslizante de teflón estaba unida a una cadena perlada flexible y se tiró de ella usando un medidor de tracción Instron a una velocidad de 150 mm/min., a 23°C y 50% H.R. Se hicieron cinco mediciones sobre cada muestra de película. El espesor de la película se midió usando un calibre de espesores digital. Los resultados de la prueba de coeficiente cinético se dan en la Tabla I. Se calculó la media del máximo coeficiente cinético de fricción de cinco mediciones de cada película y se registró en el informe.

Los datos de Calorimetría de Barrido Diferencial (CBD) se obtuvieron sobre los siguientes polímeros usando películas secadas al vacío en un Modelo 2920 de CBD modulada de TA Instruments en modo CBD estándar (no modulado). Las muestras se enfriaron rápidamente a -80°C y se calentaron a 10°C/min hasta 275°C en nitrógeno. Los datos se registran en el informe como  $\Delta H$  (J/g) para sucesos endotérmicos, de fusión por encima de la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ).

TABLA I

Coeficiente cinético de la película de polímero					
Muestra pond. FVD/HFP	I.D.	Espesor de película ( $\mu\text{m}$ )	Máx. Coeficiente Cinético	CBD (J/g)	$\Delta H$
Comercial		22,9	2,65	Ninguno	
59,5/40,5			$\alpha = 0,17$		
Polímero 8a		38,6	1,71	16,5	
55,1/44,9			$\alpha = 0,09$		
Polímero 8b		27,5	0,27	15	
56,8/43,2			$\alpha = 0,03$		
Polímero 8c		25,4	0,35	19,5	
68,3/31,7			$\alpha = 0,07$		
Polímero 8d		21,1	2,12	4,5	
59,9/40,1			$\alpha = 0,17$		

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico implantable que comprende:

5

una película biocompatible eficaz para constituir una superficie inerte para estar en contacto con tejido corporal de un mamífero tras la implantación de dicho dispositivo en dicho mamífero,

comprendiendo dicha película un copolímero polifluorado que comprende:

10

desde más de 85 hasta 92 por ciento en peso de un resto polimerizado de fluoruro de vinilideno; y

desde menos de 15 hasta 8 por ciento en peso de un resto polimerizado de hexafluoropropileno.

15

2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicha película comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un agente terapéutico y/o farmacéutico.

20

3. El dispositivo de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho copolímero polifluorado es eficaz para proporcionar a dicha película propiedades eficaces para su uso para revestir dicho dispositivo médico implantable cuando dicho dispositivo revestido se somete a una temperatura máxima de menos de 100°C.

25

30

35

40

45

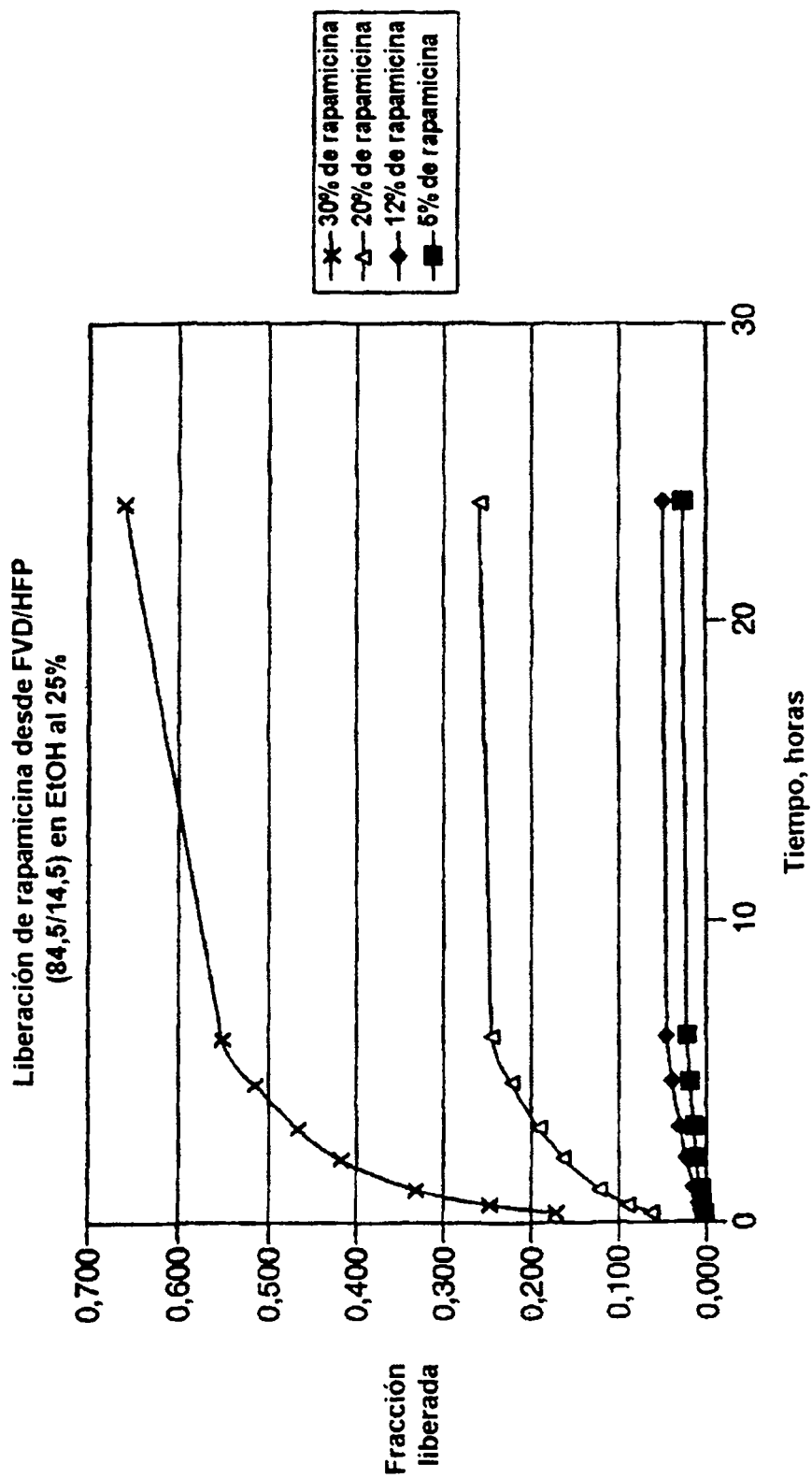
50

55

60

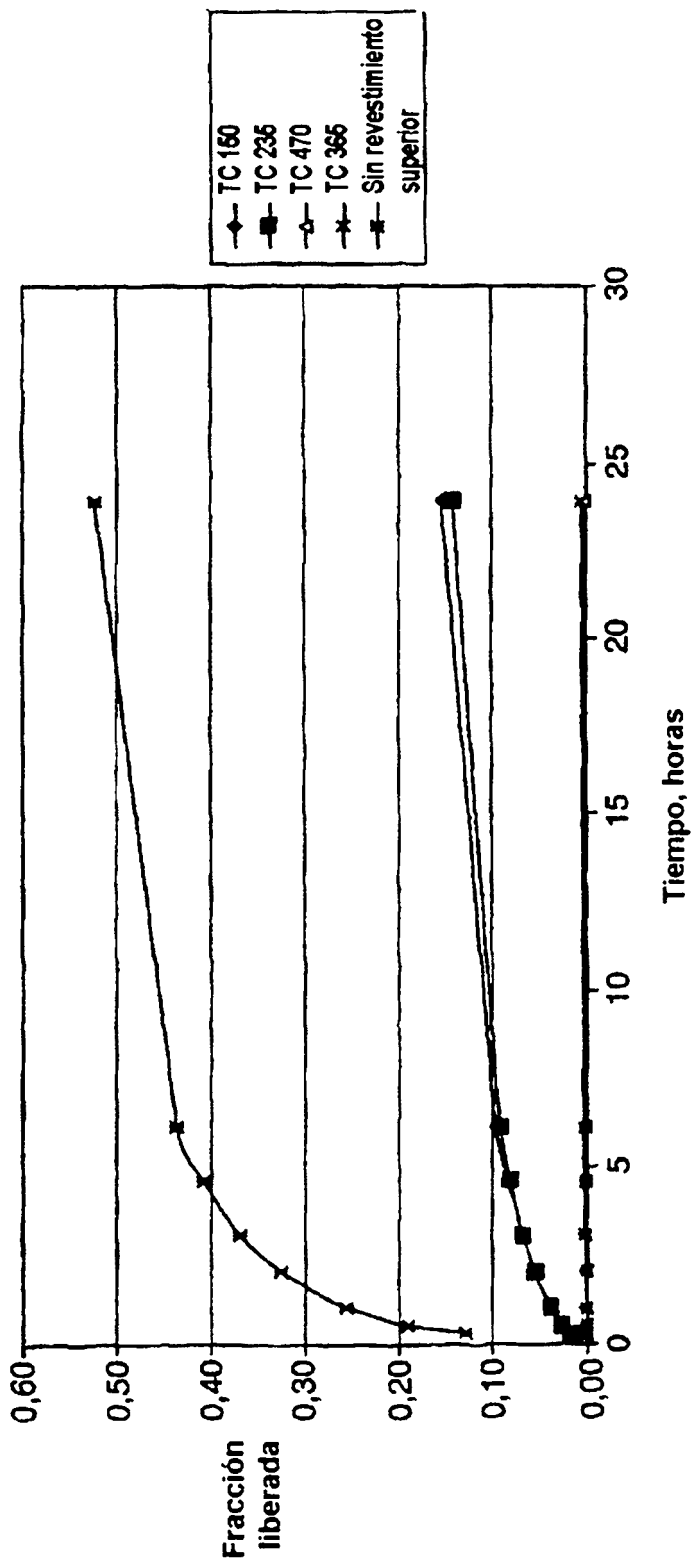
65

**FIG. 1**

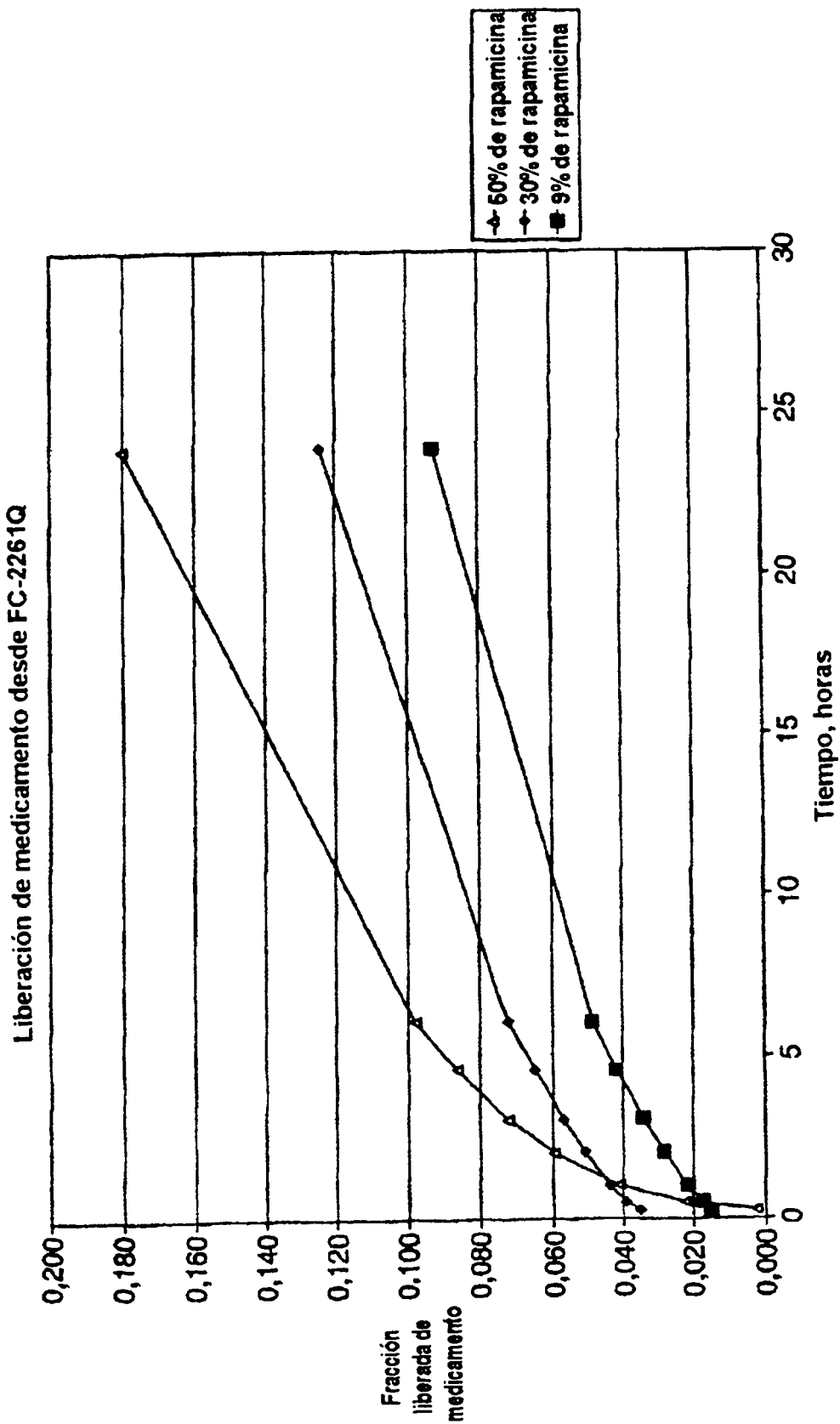


**FIG. 2**

Liberación en Etanol acuoso al 25% para 21508 + rapamicina c/ revestimiento superior



**FIG. 3**



**FIG. 4**

