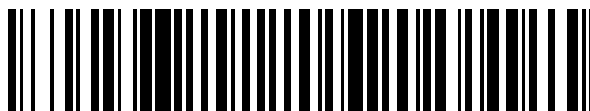


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 252**

51 Int. Cl.:

A61L 29/04 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2008 E 08769646 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2173398**

54 Título: **Copolímeros tribloque biodegradables para dispositivos implantables**

30 Prioridad:

29.06.2007 US 824011

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

08.04.2013

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)
3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054-2807, US**

72 Inventor/es:

**PACETTI, STEPHEN, D. y
TROLLSAS, MIKAEL, O.**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 400 252 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).

COPOLÍMEROS TRIBLOQUE BIODEGRADABLES PARA DISPOSITIVOS IMPLANTABLES

Descripción

5 **ANTECEDENTES**

Campo de la invención

[0001] La presente invención se dirige a los materiales poliméricos elaborados con copolímeros tribloque biodegradables y bioabsorbibles y a los dispositivos implantables (p.ej. stents para la administración de medicamentos) que contienen dichos materiales poliméricos.

Descripción del estado de la técnica

[0002] La angioplastia es un procedimiento muy conocido para tratar enfermedades del corazón. Un problema asociado con la angioplastia incluye la formación de desgarro intimal o de desgarro de las paredes arteriales que puede colapsar y ocluir el conducto después de desinflar el balón. Además, la trombosis y la reestenosis de la arteria pueden desarrollarse varios meses después de la angioplastia, lo que puede requerir otra angioplastia o una operación quirúrgica de bypass. La "estenosis" se refiere al estrechamiento o constricción del diámetro de un canal u orificio corporal, y la "reestenosis" hace referencia a la reincidencia de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca tras haber sido tratada (con una angioplastia de balón, un stent, o una valvuloplastia) con aparente éxito.

[0003] Los stents se utilizan frecuentemente en el tratamiento de estenosis aterosclerótica en vasos sanguíneos. Con tal de reducir la oclusión parcial o total de la arteria mediante la contracción de las paredes arteriales y para reducir la probabilidad de trombosis y reestenosis consecuencia de una angioplastia en el sistema vascular, se puede implantar un stent en el lumen para reforzar los vasos corporales y mantener la permeabilidad vascular. Un "lumen" se refiere a la cavidad de un órgano tubular como un vaso sanguíneo. Al igual que en una intervención mecánica, los stents actúan como andamiaje y se utilizan para mantener físicamente abiertas y, si se desea, para expandir las paredes de un canal, p.ej. un vaso sanguíneo, tracto urinario o conducto biliar.

[0004] Los stents también se utilizan como un vehículo para proporcionar terapia biológica. La terapia biológica puede conseguirse medicando los stents. Los stents medicados proporcionan administración local de una sustancia terapéutica en el área de enfermedad, evitando posiblemente de este modo los efectos secundarios

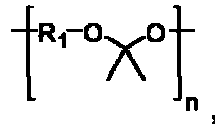
asociados con la administración sistémica de dicha medicación. Un método para medicar los stents incluye el uso de un portador polimérico cubriendo la superficie de un stent, en el que una sustancia terapéutica se impregna de polímero.

- 5 **[0005]** La trombosis tardía por stent se ha convertido en un problema de los stents para la administración de medicamentos. La frecuencia de trombosis tardía por stent parece haber aumentado con los stents de administración de medicamentos más que con los correspondientes stents de metal. Una causa potencial de la trombosis tardía con los stents para administrar medicamentos es una reacción inflamatoria crónica o de hipersensibilidad al revestimiento polimérico del stent. La patente US 2005/112172
- 10 publica un revestimiento de dispositivo médico con un efecto bioactivo, como un stent cargado de medicamento. El revestimiento comprende un copolímero con un bloque que tiene una temperatura de transición vítrea por encima de la temperatura corporal y otro bloque con una temperatura de transición vítrea por debajo de la temperatura corporal.
- 15 **[0006]** La presente invención aborda la trombosis tardía del stent y ofrece otras características ventajosas.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 20 **[0007]** La presente invención hace referencia a materiales poliméricos biodegradables utilizados en dispositivos implantables (p.ej. stents) que permiten a los dispositivos realizar sus funciones de manera más efectiva y evitar los efectos adversos. Los materiales poliméricos se configuran para desgastarse completamente o sustancialmente por completo después de que los dispositivos hayan conseguido su propósito (p.ej. mantener la permeabilidad vascular y administrar medicamentos de
- 25 manera local), evitando así los efectos adversos como la trombosis tardía del stent. Otras ventajas de los materiales poliméricos biodegradables incluyen, entre otras, buenas propiedades mecánicas (p.ej. fuerza, rigidez, dureza y flexibilidad), control del ritmo de administración de medicamentos, y una adhesión mejorada a las superficies metálicas. La invención hace referencia a una composición, comprendiendo un
- 30 copolímero tribloque biodegradable con la estructura A-B-A', en la que los bloques A y A' cada uno son independientemente bloques rígidos con una T_g o una T_m superior a la temperatura corporal; el bloque B es un bloque blando con una T_g menor a la T_g o a la T_m de los bloques A y A'; los bloques A, B y A' cada uno independientemente con un polímero de peso molecular estándar (M_n) desde aproximadamente 1 kDa hasta
- 35 aproximadamente 500 kDa; y los bloques A y A' pueden ser iguales o diferentes, y A y A' están seleccionados independientemente del grupo que consiste en poli(L-

láctido)(PLLA), poli(D,L-láctido), poli (glicólido) (PGA), poli(GA-co-D, L-láctido), poli(GAco-L-láctido), y cualquier variación en la configuración de sus monómeros; y B comprende un policetal con la estructura:



5 en el que R1 es un poli(caprolactona)diol o un OH-(C2-C24)-OH diol, que contiene un grupo alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, aromático o heteroaromático, o una de sus combinaciones, opcionalmente sustituido y n es un entero de entre 5 y 5.000 aproximadamente.

10 **[0008]** En otro modo de realización, al menos un grupo dihidroxiaril se conjuga con los extremos de polímero del copolímero tribloque.

[0009] En otro modo de realización, la composición de la invención también comprende al menos una fracción biocompatible.

[0010] En un modo de realización alternativo, la composición también comprende al menos un polímero adicional biológicamente absorbible.

15 **[0011]** En algunos modos de realización, la composición también comprende al menos un agente biológicamente activo. En un modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en las sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes.

20 **[0012]** De acuerdo con otro modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos que capturan células madre, medicamentos pro-cicatrización, sus profármacos, sus co-fármacos, y sus
30 combinaciones.

[0013] Otros modos de realización de la invención hacen referencia a un revestimiento que comprende cualquier combinación de modos de realización de la composición de la invención.

[0014] Otros modos de realización alternativos de la invención hacen referencia a un

dispositivo implantable elaborado con un material que comprende cualquier combinación de modos de realización de la composición de la invención. En un modo de realización, el material comprende cualquier combinación de los modos de realización del revestimiento de la invención, que se dispone sobre el dispositivo implantable. En otro modo de realización, el dispositivo implantable es un stent, un injerto, un injerto de stent, un catéter, una derivación, un electrodo, un clip, una derivación shunt, un dispositivo de cierre o una válvula.

[0015] Otros modos de realización diferentes de la invención hacen referencia al método para preparar cualquier combinación de modos de realización de la composición de la invención, p.ej. a través de la polimerización por apertura de anillo de los monómeros correspondientes a los bloques A, B y A'.

[0016] Otros modos de realización de la invención hacen referencia al método de elaboración de un dispositivo implantable. En un modo de realización, el método comprende la elaboración del dispositivo implantable con un material que comprende cualquier combinación de modos de realización de la composición de la invención. En otro modo de realización, el método comprende la deposición de cualquier combinación de modos de realización del revestimiento de la invención sobre al menos una parte del dispositivo implantable. En algunos modos de realización, el dispositivo implantable es un stent, un injerto, un injerto de stent, un catéter, una derivación, un electrodo, un clip, una derivación shunt, un dispositivo de cierre o una válvula.

[0017] Otros modos de realización adicionales de la invención hacen referencia a un dispositivo implantable para su uso en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno en un paciente, comprendiendo la implantación en el paciente de cualquier combinación de los modos de realización del dispositivo implantable de la invención. En un modo de realización, la afección o trastorno se encuentra dentro del grupo que consiste en aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, fosa oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de injertos de vena e injertos artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral.

[0018] Varios modos de realización de la invención se describen abajo con más detalle.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Términos y definiciones

[0019] Las siguientes definiciones se aplican a:

[0020] Los términos "biológicamente degradable" (o "biodegradable"), "biológicamente erosionable" (o "bioerosionable"), "biológicamente absorbible" (o "bioabsorbible"), y "biológicamente reabsorbible" (o "bioreabsorbible"), con referencia a los polímeros y a los revestimientos, se utilizan indistintamente y se refieren a polímeros y revestimientos capaces de ser completamente o sustancialmente por completo rebajados, disueltos y/o reducidos a lo largo del tiempo al exponerse a fluidos corporales como la sangre, y pueden reabsorberse, absorberse y/o eliminarse de manera gradual por el cuerpo, o pueden rebajarse a fragmentos que pueden pasar a través de la membrana del riñón de un humano (p.ej. fragmentos con un peso molecular de unos 40.000 Daltons (40 kDa) o menos). El proceso de desglose y eventual absorción y eliminación del polímero o revestimiento puede conseguirse mediante, p.ej., hidrólisis, procesos metabólicos, oxidación, procesos enzimáticos, erosión de superficie o de volumen, y similares. Por el contrario, un polímero o revestimiento "bioestable" se refiere a un polímero o revestimiento que no es biodegradable.

[0021] Siempre que se haga referencia a polímeros o revestimientos de stent "biológicamente degradables", "biológicamente reducibles", "biológicamente absorbibles" y "biológicamente reabsorbibles" que forman dichos revestimientos, se entenderá que tras el proceso de degradación, erosión, absorción y/o reabsorción haya sido completado o sustancialmente completado, no quedará nada o sustancialmente muy poco revestimiento en el stent. Siempre que se utilicen los términos "degradable", "biodegradable", o "biológicamente degradable" en esta invención, se pretende incluir en general los polímeros o revestimientos biológicamente degradables, biológicamente erosionables, biológicamente absorbibles, y biológicamente reabsorbibles.

[0022] La "biodegradabilidad", "bioerosionabilidad", "bioabsorbibilidad", y "bioreabsorbibilidad" se definen como una propiedad inherente del revestimiento o polímero que forma el revestimiento que es biológicamente degradable, biológicamente erosionable, biológicamente absorbible, o biológicamente reabsorbible.

[0023] Como se utiliza aquí, las fracciones "biocompatibles" hacen referencia a fracciones capaces de aumentar la compatibilidad biológica de la composición, el material o la estructura que las contiene.

[0024] Las "condiciones fisiológicas" hacen referencia a condiciones a las que el implante está expuesto en el cuerpo de un animal (p.ej., un humano). Las condiciones fisiológicas incluyen, pero no se limitan a, la temperatura del cuerpo humano

(aproximadamente 37°C) y a un entorno acuoso de fuerza iónica y pH fisiológica/o y enzimas.

[0025] En el contexto de un dispositivo implantable que contacta con la sangre, un medicamento o agente "cicatrizante" hace referencia a un medicamento o un agente que tiene la propiedad de mejorar o aumentar la reendotelialización del lumen arterial para fomentar la cicatrización del tejido vascular.

[0026] Según se usa aquí, un "co-fármaco" es un fármaco que se administra simultánea o secuencialmente con otro fármaco para conseguir un efecto farmacológico particular. El efecto puede ser general o específico. El co-fármaco puede ejercer un efecto diferente al del otro fármaco, o puede fomentar, aumentar o potenciar el efecto del otro fármaco.

[0027] Según se utiliza aquí, el término "profármaco" hace referencia a un agente representado menos activo por una fracción química o biológica, que se metaboliza en o se somete a una hidrólisis *in vivo* para formar un fármaco o un ingrediente activo del mismo. El término "profármaco" puede utilizarse de manera intercambiable con los términos como "proagente", "fármaco latentiated" (convertido de una droga hidrofílica en una droga soluble en lípidos), "derivados bioreversibles", y "congéneres". N.J. Harper, Drug latentiation, *Prog Drug Res.*, 4: 221-294 (1962); E.B. Roche, *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Washington, DC: American Pharmaceutical Association (1977); A.A. Sinkula and S.H. Yalkowsky, Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: prodrugs, *J. Pharm. Sci.*, 64: 181-210 (1975). El uso del término "profármaco" normalmente implica un enlace covalente entre un fármaco y una fracción química, pese a que algunos autores también lo utilizan para caracterizar algunas formas de sales de la molécula activa del fármaco. Pese a que no existe una definición universal estricta del propio profármaco, y la definición puede variar de un autor a otro, los profármacos pueden definirse de forma general como derivados químicos menos activos farmacológicamente que pueden convertirse *in vivo*, enzimáticamente o no enzimáticamente, en moléculas de fármaco activas, o más activas, que ejercen un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Sinkula y Yalkowsky, arriba; V.J. Stella et al., Prodrugs: , *Drugs*, 29: 455-473 (1985).

[0028] Los términos "copolímero de bloque" y "copolímero de injerto" se definen de acuerdo con la terminología utilizada por la *International Union of Pure and Applied Chemistry*(IUPAC). Un "copolímero de bloque" se refiere a un copolímero con una configuración lineal de bloques. El bloque se define como una parte de una molécula de polímero en la que las unidades de monómero tienen al menos una característica

constitucional o configuracional ausente de las partes adyacentes. Un "copolímero de injerto" hace referencia a un polímero compuesto de macromoléculas con una o más especies de bloques conectadas a la cadena principal como cadenas secundarias, estas cadenas secundarias teniendo características constitucionales o configuracionales que difieren de aquellas en la cadena principal.

[0029] El término "copolímero tribloque ABA' " se define como un copolímero de bloque con fracciones A, B y A' organizadas de acuerdo con la fórmula general $-[A]_m-[B]_n-[A']_p-$, donde cada "m", "n", "p" y "x" es independientemente un entero positivo ≥ 1 . Por ejemplo, cada m, n y p puede ser independientemente ≥ 1 y $\leq 10,000$.

[0030] Los bloques del copolímero tribloque ABA' no necesitan estar enlazados en los extremos, ya que los valores de los enteros que determinan el número de los bloques A, B y A' son tales para asegurarse de que los bloques individuales son normalmente lo suficientemente largos para considerarse polímeros por sí mismos. Por lo tanto, el copolímero tribloque ABA' puede denominarse copolímero de poli-bloque-A poli-bloque-B poli-bloque-A'. Los bloques A, B y A' pueden alternarse o ser aleatorios.

[0031] Como se usa aquí, un material que se describe como un revestimiento "dispuesto sobre" un sustrato indicado, p.ej. un dispositivo implantable, hace referencia a un revestimiento del material depositado directa o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie del sustrato. La deposición directa significa que se aplica el revestimiento directamente a la superficie expuesta del sustrato. La deposición indirecta significa que el revestimiento se aplica a una capa intermedia que se ha depositado directa o indirectamente sobre el sustrato.

[0032] Según se utiliza aquí, un "dispositivo implantable" puede referirse a cualquier dispositivo que pueda implantarse en un animal. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, pero no se limitan a, stents autoexpandibles, stents de balón expandible, stents coronarios, stents periféricos, stents de injerto, catéteres, otros dispositivos tubulares expandibles para diferentes orificios o lumen del cuerpo, injertos, injertos vasculares, injertos arteriovenosos, injertos de bypass, marcapasos y desfibriladores, derivaciones y electrodos para los mencionados, válvulas cardíacas artificiales, clips anastomóticos, dispositivos de cierre arterial, dispositivos de cierre de fosa oval permeable, y derivación shunt de fluido cerebroespinal. Los stents pueden destinarse para cualquier vaso en el cuerpo, incluyendo los canales neurológico, carótido, de injerto de vena, coronario, aórtico, renal, ilíaco, femoral, de vasculatura popliteal, y urético. Un dispositivo implantable puede diseñarse para el suministro localizado de un agente terapéutico. Un dispositivo implantable de medicación puede

elaborarse con un revestimiento de dispositivo o sustrato de un material de revestimiento que contiene un agente terapéutico. El sustrato del dispositivo también puede contener un agente terapéutico. Un dispositivo implantable puede elaborarse con un revestimiento que contiene parcial o completamente un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable, o una combinación de ambos. Un dispositivo implantable por si mismo también puede elaborarse de manera parcial o completa desde un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable, o una combinación de ambos.

10 **[0033]** La "temperatura de transición vítrea", T_g , es la temperatura a la que las regiones amorfas de un polímero cambian de un estado quebradizo, vidrioso, vítreo a un estado sólido deformable, dúctil o elástico a presión atmosférica. En otras palabras, la T_g se corresponde con la temperatura en la que se produce el inicio del movimiento segmental en las cadenas del polímero. Cuando un polímero amorfo o
15 semicristalino se expone a una temperatura creciente, el coeficiente de expansión y la capacidad térmica del polímero pueden aumentar a medida que sube la temperatura, indicando un movimiento molecular creciente. A medida que la temperatura aumenta, el volumen molecular actual en la muestra permanece constante, y por lo tanto, un mayor coeficiente de expansión señala un aumento en el volumen libre asociado con el sistema y así aumenta la libertad con la que las moléculas se mueven. La capacidad de aumentar la capacidad térmica corresponde con un aumento en la disipación del calor mediante el movimiento. La T_g de un polímero dado puede depender de la tasa de calentamiento y puede verse influenciada por la historia térmica del polímero. Además, la estructura química del polímero influencia fuertemente la transición vítrea
20 al afectar la movilidad de la cadena.

[0034] La "temperatura de fusión", T_m , es la temperatura a la que las regiones cristalinas de un polímero pierden su orden a corto y largo plazo, cambiando de una estructura regular, ordenada de conformación de cadena a una estructura desordenada, similar a un polímero amorfo. La desaparición de la fase del polímero
30 cristalino se acompaña por los cambios en las propiedades físicas del polímero. El material se vuelve un sólido viscoso, con cambios discontinuos en la densidad, un índice de refracción, capacidad térmica, transparencia, y otras propiedades. La T_m de un polímero dado se encuentra en un intervalo finito de temperatura. La amplitud de la transición depende del tamaño y la perfección de las cristalitas de polímero, así como su homogeneidad y pureza. Mediante técnicas de análisis termal, la T_m de un
35 polímero semi-cristalino es una transición endotérmica cuando el intervalo de

temperatura es positivo. La habilidad de las cadenas de polímero para conformarse en una estructura ordenada y consistente está fuertemente influenciada por la estructura química del polímero.

5 **[0035]** La "tensión" se refiere a la fuerza por unidad de área, es decir a la fuerza que actúa a través de una pequeña área en un plano. La tensión puede dividirse en componentes, normal y paralelo al plano, denominados tensión normal y tensión de corte, respectivamente. La tensión real señala la tensión donde la fuerza y el área se miden al mismo tiempo. La tensión convencional, aplicada a pruebas de tensión y compresión, es la fuerza dividida entre la longitud de calibración original.

10 **[0036]** La "resistencia" se refiere a la máxima tensión a lo largo del eje que un material puede resistir antes de fracturarse. La resistencia máxima se calcula de la carga máxima aplicada durante la prueba dividida entre el área transversal original.

15 **[0037]** El "coeficiente" puede definirse como la proporción de un componente de tensión o fuerza por unidad de área aplicada a un material dividido entre la presión a lo largo del eje al aplicar una fuerza que resulta de la fuerza aplicada. Por ejemplo, un material tiene tanto un coeficiente de tensión como un coeficiente de compresión. Un material con un coeficiente relativamente alto tiende a ser rígido e inflexible. En cambio, un material con un coeficiente relativamente bajo tiende a ser flexible. El coeficiente del material depende de la composición y estructura molecular, de la temperatura del material, la cantidad de deformación y la velocidad de tensión o velocidad de deformación. Por ejemplo, por debajo de su T_g , un polímero tiende a ser quebradizo con un coeficiente alto. A medida que la temperatura de polímero aumenta desde por debajo a por encima de su T_g , su coeficiente disminuye.

25 **[0038]** La "presión" se refiere a la cantidad de elongación o compresión que ocurre sobre un material con una tensión o carga dada.

[0039] La "elongación" puede definirse como un aumento en la longitud que se da en un material al someterlo a tensión. Se expresa típicamente como un porcentaje de la longitud original.

30 **[0040]** La "dureza" es la cantidad de energía absorbida antes de su fractura, o equivalentemente, la cantidad de trabajo requerido para fracturar un material. Una medida de dureza es el área bajo una curva de tensión-presión desde la presión cero a la presión de fractura. Por lo tanto, un material quebradizo tiende a tener una dureza relativamente baja.

35 **[0041]** Los términos "grupo alquilo" y "grupo alifático" se refieren a una fracción de hidrocarbano opcionalmente sustituido, de cadena directa o ramificada, saturado o insaturado que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, S

y N. Si es insaturado, el grupo alquilo o alifático puede contener uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples. El grupo alquilo o alifático puede ser monovalente (es decir, -R) o divalente (es decir, -R-) en términos de su unión con el resto del compuesto. Los ejemplos de grupos alquilo y alifático incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, etilenilo, etinilo, n-propilo, isopropilo, propenilo, propinilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, butenilo, butinilo, n-pentilo, isopentilo, pentenilo, y pentinilo.

[0042] Los términos "grupo heteroalquilo" y "grupo heteroalifático" se refieren a un grupo alquilo o alifático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, en la parte principal y/o en la/s rama/s de la fracción de hidrocarbano. Los ejemplos de grupo heteroalquilo y heteroalifático incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, éteres, compuestos oxo, acetonas, aldehídos, ésteres, carbonatos, tioésteres, tioles, sulfuros, sulfóxidos, sulfonas, sulfonamidas, compuestos aminos, aminas, nitrilos, N-óxidos, iminas, oximas, amidas, carbamatos, ureas, y tioureas.

[0043] Los términos "grupo cicloalquilo" y "grupo cicloalifático" se refieren a una fracción de hidrocarbano opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico que puede contener uno más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Si es insaturado, el grupo cicloalquilo o cicloalifático puede contener uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples dentro y/o fuera de uno o más anillos de la fracción cíclica. El grupo cicloalquilo o cicloalifático puede ser monovalente (es decir, -Cic) o divalente (es decir, -Cic-) en términos de su unión con el resto del compuesto. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo y cicloalifático incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, decahidronaftilo, y octahidroindolo.

[0044] Los términos "grupo heterocicloalquilo" y "grupo heterocicloalifático" se refieren a un grupo cicloalquilo o cicloalifático en el que al menos un anillo en la fracción cíclica contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo y heterocicloalifático incluyen, pero no se limitan a, aciridinilo, oxiranilo, oxolanilo, tiolanilo, pirrolidinilo, 3-pirrolinilo, dioxalanilo, 1,3-ditiolanilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, oxanilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrobenzotiofeno, octahidrocromenilo, y decahidroquinolinilo.

[0045] Los términos "grupo arilo" y "grupo aromático" se refieren a una fracción aromática opcionalmente sustituida monocíclica o policíclica en la que al menos un anillo en la fracción es aromático. El/los anillo/s en la fracción pueden ser carbocíclicos o pueden contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. El/los

anillo/s en la fracción pueden ser aromático/s o no aromático/s (saturado/s o insaturado/s), pero al menos un anillo en la fracción es aromático. Un grupo arilo o aromático puede ser monovalente (es decir, -Ar) o divalente (es decir, -Ar-) en términos de su unión con el resto del compuesto. Los ejemplos de grupos arilo y aromático incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3 dihidrobenzotiofeno, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, naftilo, indenilo, e indanilo.

[0046] Los términos "grupo heteroarilo" y "grupo heteroaromático" se refieren a un grupo arilo o aromático en el que al menos un anillo (aromático o no aromático) en la fracción aromática contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos de grupos heteroarilo y heteroaromático incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, [1,7]naftiridinilo, cremenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, piridazinilo, quinolinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirimido[3,2-c]pirimidinilo, y pirrolo[2,3-d]pirimidinilo.

[0047] Los grupos alquilo, alifático, heteroalquilo, heteroalifático, cicloalquilo, cicloalifático, heterocicloalquilo, heterocicloalifático, arilo, aromático, heteroarilo y heteroaromático pueden ser sustituidos o no sustituidos. Si son sustituidos, pueden contener de 1 a 5 sustituyentes. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a: grupos opcionalmente sustituidos que contienen carbono, p.ej., alquilo, cicloalquilo y arilo (p.ej. benzilo); átomos halógenos (es decir, F, Cl, Br y I) y opcionalmente grupos sustituidos conteniendo halógenos, p.ej. haloalquilo (p.ej. trifluorometilo); opcionalmente grupos sustituidos conteniendo oxígeno, p.ej. oxo, alcoholes (p.ej. hidroxilo, hidroxialquilo, aril(hidroxil)alquilo), y éteres (p.ej. alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, ariloxialquilo); grupos opcionalmente sustituidos conteniendo carbonilo, p.ej. aldehídos (p.ej. carboxaldehido) cetonas (p.ej. alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilalquilo), ácidos carboxi (p.ej., carboxi, carboxialquilo), ésteres (p.ej., alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo), carbonatos, tioesteres, amidas (p.ej., aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, mono o dialquilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilo, alquilarilaminocarbonilo), carbamatos, (p.ej., alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, aminocarboniloxi, mono- o dialquilaminocarboniloxi,

arilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi) y ureas (p.ej., mono- o dialquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, alquilarilaminocarbonilamino); grupos opcionalmente sustituidos conteniendo derivados de carbonilo, p.ej., íminas, oximas, y tioureas; opcionalmente grupos sustituidos que contienen nitrógeno, p.ej.,

5 aminas (p.ej., amino, mono- o dialquilamino, mono- o diarilamino, alquilarilamino, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo), azidas, nitrilos (p.ej. ciano, cianoalquilo) y nitro; grupos opcionalmente sustituidos conteniendo azufre, p.ej., tioles, sulfuros, tioéteres, sulfóxidos, sulfonas y sulfonamidas (p.ej. sulfhidrilo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquiltioalquil, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltio, arilsulfino,

10 arilsulfonilo, ariltioalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo); y grupos opcionalmente sustituidos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N (p.ej., tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, aziridinilo, azetidino,

15 pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tianaftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, benzopiranilo, cumarinilo, isocumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, ftalazinilo, carbolinilo).

20

Modos de realización de la invención

Composición y polímero

[0048] Los modos de realización de la presente invención se diseñan para proporcionar ciertas ventajas sobre los polímeros biodegradables convencionales

25 utilizados para elaborar dispositivos implantables. La velocidad de degradación de un polímero puede aumentar mediante la apropiada selección de monómeros y su velocidad para los bloques "duros" y "blandos" del polímero. La relativamente alta T_g o T_m de los bloques "duros" por encima de la temperatura corporal, aumenta la resistencia y la rigidez del polímero. Además, la resistencia a fractura, la flexibilidad y

30 la permeabilidad de fármaco del polímero se puede aumentar mediante la incorporación, a los bloques duros de polímeros, de un bloque "blando" de polímero con una T_g menor a la T_g o la T_m de los bloques duros de polímeros. Los bloques duros y/o blandos pueden comprender otro polímero que puede ser miscible o inmisible con los polímeros de bloque blando y/o duro, respectivamente. Finalmente, la adhesión de

35 un revestimiento polimérico a una superficie de metal puede aumentar con una modificación apropiada (p.ej., química) del polímero. Dicha modificación podría llevar a

un único polímero, que podría utilizarse como una reserva de fármaco, sin cebador.

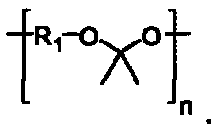
[0049] Por consiguiente, la presente invención, se dirige a una composición que comprende un copolímero tribloque biodegradable de la estructura A-B-A', en la que:

5 los bloques A y A' cada uno son independientemente bloques rígidos con una T_g o una T_m superior a la temperatura corporal; el bloque B es un bloque blando con una T_g menor a la T_g o a la T_m de los bloques A y A'; los bloques A, B y A' cada uno independientemente tienen un número promedio de peso molecular de polímero (M_n) de entre 1 kDa y 500 kDa aproximadamente;

los bloques A y A' pueden ser iguales o diferentes, y

10 además A y A' están seleccionados independientemente del grupo que consiste en poli(L-láctido)(PLLA), poli(D,L-láctido), poli(glicólido) (PGA), poli(GA-co-D, L-láctido), poli(GAco-L-láctido), y cualquier variación en la configuración de sus monómeros; y

B comprende un policetal con la estructura:



15 en el que R1 es un poli(caprolactona)diol o un OH-(C2-C24)-OH diol, que contiene un grupo alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, aromático o heteroaromático, o su combinación, y n es un entero entre 5 y 5.000 aproximadamente.

[0050] Los bloques A y A' en el copolímero tribloque pueden ser iguales o diferentes los unos de los otros. En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, los bloques A y A' son iguales. En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, los bloques A y A' son diferentes.

25 **[0051]** El bloque B puede ser o puede no ser miscible con los bloques A y A'. En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el bloque B es parcial o completamente miscible con los bloques A y A'. En otro modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el bloque B es parcial o completamente
30 inmiscible con los bloques A y A'.

[0052] Para proporcionar resistencia y rigidez, los bloques duros A y A' se formulan de manera que su T_g o T_m esté por encima de la temperatura corporal. La T_g o T_m de los bloques A y A' pueden ajustarse a un valor deseado con la selección apropiada de los componentes monómeros y el ajuste de sus velocidades y números. En ciertos modos

de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización adicionales aquí descritos, la T_g o T_m de los bloques A y A' independientemente varía entre 35°C y 300°C aproximadamente, o entre 40°C y 250°C aproximadamente, o entre 50°C y 200°C aproximadamente, o entre 60°C y 150°C aproximadamente, o entre 70°C y 100°C aproximadamente.

[0053] La alta rigidez y resistencia pueden ser importantes para dispositivos implantables elaborados con un material polimérico, p.ej., para un stent con tal de que el stent pueda sujetar las paredes de un vaso. Además, la velocidad de degradación de los copolímeros tribloque puede aumentar el formular los bloques A y A' como polímeros que contienen monómero(s) apropiado(s), p.ej., un copolímero poli(glicólido) (PGA) o un copolímero que contiene glicólido, como se describe en adelante.

[0054] Algunos polímeros convencionales pueden tener una resistencia y flexibilidad más baja de la deseada, p.ej., para su uso en aplicaciones stent. Por ejemplo, ciertos polímeros vídriosos, semicristalinos pueden tener una T_g por encima de la temperatura corporal y tienden a ser quebradizos bajo condiciones fisiológicas, mostrando una baja elongación. "Vídrioso" hace referencia a un polímero que muestra un mecanismo de rotura frágil, en el que existe muy poca o no existe deformación plástica antes de la fractura. Como resultado, un revestimiento de stent elaborado con dichos polímeros puede tener una resistencia y flexibilidad insuficientes para el tipo de aplicaciones agresivas que tiene un stent con revestimiento, como los stents solapados, stent de administración a través de stent, y bifurcaciones.

[0055] Algunos polímeros convencionales también pueden ser incapaces de controlar el suministro de fármaco. Para un polímero con baja permeabilidad de fármaco, un índice alto de polímero/fármaco debe emplearse para conseguir liberar el fármaco. Sin embargo, un índice alto de fármaco/polímero puede provocar un perfil de suministro de fármaco en el que se libera la mayoría del medicamento como un estallido, y la parte restante del fármaco se libera muy lentamente. Por otra parte, un índice bajo de fármaco/polímero puede resultar en la no liberación de fármaco.

[0056] Con tal de aumentar la resistencia a la fractura y la flexibilidad y para mejorar el control de liberación de fármaco, el bloque B del copolímero tribloque de la invención se formula para tener una T_g menor que la T_g o la T_m de los bloques duros A y A'. La T_g del bloque B puede ajustarse a un valor deseado mediante la selección apropiada de los monómeros componentes y el ajuste de sus velocidades y números. En algunos modos de realización, el bloque B tiene una T_g por debajo de la temperatura corporal. En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, la T_g del bloque B varía entre -70°C y 150°C

aproximadamente, o entre -50°C y 100° aproximadamente, o entre -25°C y 75°C aproximadamente, o entre 0°C y 50°C aproximadamente. Debería entenderse que en otros casos, el bloque B puede tener una T_m en lugar de una T_g , y que el ámbito de la presente invención abarca casos donde el bloque B tiene una T_m en lugar de una T_g .

5 **[0057]** El bloque blando puede tener una mayor flexibilidad, un coeficiente menor, y una mayor resistencia a la fractura que los bloques duros en condiciones fisiológicas.

Se cree que cuando un dispositivo se tensa, el bloque blando tiende a absorber energía cuando comienza a propagarse una fractura a lo largo del dispositivo. La propagación de grieta puede reducirse o impedirse a través de los bloques duros.

10 Como consecuencia, la resistencia a fractura del material polimérico, y también la del dispositivo elaborado con el mismo, tiende a disminuir.

[0058] En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, el coeficiente de tensión de los bloques duros A y A' independientemente es mayor a 1.000 MPa aproximadamente, y el coeficiente de tensión del bloque blando B es menor a 1.000 MPa aproximadamente. En un modo de realización más limitado, el coeficiente de tensión de los bloques duros A y A' independientemente es mayor a 1.500 MPa aproximadamente, y el coeficiente de tensión del bloque blando B es menor a 750 MPa aproximadamente. En un modo de realización aún más limitado, el coeficiente de tensión de los bloques duros A y A' independientemente es mayor a 2.000 MPa aproximadamente, y el coeficiente de tensión del bloque blando B es menor a 500 MPa aproximadamente.

[0059] El bloque blando B del copolímero tribloque puede estar compuesto de un polímero elástico o elastomérico. Un polímero "elastomérico" o "elástico" se refiere a un polímero que muestra deformación elástica a lo largo de todo o la mayoría de un rango de deformación. El bloque blando B también puede ser sustancial o completamente amorfo. Por ejemplo, el bloque B puede tener un grado de cristalinidad de aproximadamente un 10% o menos.

[0060] Los ejemplos de polímeros biodegradables con una resistencia a fractura relativamente alta a temperatura corporal incluyen, pero no se limitan a, policaprolactona (PCL), poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), polidioxanona, poli(propiolactona), poli(valerolactona) y poliacetal. Por consiguiente, algunos modos de realización del bloque blando B del copolímero tribloque pueden incluir caprolactona (CL), carbonato de trimetileno (TMC), dioxanona, propiolactona, valerolactona o unidades de monómero acetal, o su combinación.

[0061] Dentro de la cadena del polímero, los bloques duros están anclados al bloque

blando a través de enlaces covalentes. En sistemas donde los bloques A, A' y B tienen algún grado de inmiscibilidad, diferentes regiones, ricas en bloques blandos o duros, se forman dentro de la masa del polímero. Estas regiones están unidas las unas a las otras a través de las cadenas de polímero que comparten. Por lo tanto, existe una buena adhesión entre los bloques duros y los blandos. El alto grado de adhesión proporcionado por los enlaces covalentes facilita la transferencia de energía entre los bloques duros y los blandos, y así aumenta la resistencia a la fractura del copolímero tribloque. Se cree que sin el anclaje o la adhesión proporcionados por el enlace covalente, una grieta propagándose podría rodear el bloque blando, reduciendo la efectividad del bloque blando al absorber la energía impartida a un dispositivo.

[0062] Cuando los bloques duro y blando se separan en fases, pueden formarse varias morfologías. La morfología específica formada depende de las cantidades relativas de los bloques duro y blando, así como de su naturaleza química. En general, cuando el bloque blando comprende una pequeña fracción del volumen del polímero, tiende a existir como una fase dispersa en una fase continua en el/los bloque(s) duro(s). Cuando el bloque duro comprende una pequeña fracción del volumen, tiende a existir como una fase dispersa en una fase continua del bloque blando. Las variaciones de la proporción de los bloques blandos a los duros permiten ajustar/modificar las propiedades del material polimérico, p.ej. la permeabilidad al fármaco y la velocidad de liberación del fármaco del material.

[0063] La velocidad de degradación de los copolímeros tribloque puede verse influenciada por el estado físico de los bloques duro y blando. Ya que la velocidad de difusión de los fluidos a través de una estructura amorfa es generalmente más rápida que a través de una estructura cristalina, los bloques duros y/o el bloque blando pueden mostrar un mayor grado de amorfismo para aumentar la velocidad de degradación. La degradación más rápida de los bloques duros y/o del bloque blando aumenta la penetración de agua y contenido en esos bloques. El aumento de penetración de agua y contenido provoca un aumento en la velocidad de degradación del material polimérico y por lo tanto también del dispositivo.

[0064] La velocidad de degradación de los copolímeros tribloque también puede verse influenciada por la identidad de las unidades de monómero que forman los bloques duro y blando. Por ejemplo, los bloques duros y/o el bloque blando pueden incluir unidades que sean activas de manera hidrofílica y/o hidrolítica. Estas dos características aumentan el contenido de humedad del material polimérico, lo que aumenta la velocidad de degradación del polímero. Además, los bloques duros y/o el bloque blando también puede contener unidades con productos de degradación ácida

o hidrofílica. Ya que la velocidad de reacción de hidrólisis tiende a aumentar a medida que el pH disminuye, los productos de degradación ácida pueden aumentar la velocidad de degradación del material polimérico y por lo tanto también el dispositivo.

[0065] Como un ejemplo ilustrativo, los polímeros que se degradan más rápidamente pueden contener el monómero glicólido (GA). Al incorporarse a un polímero, el ácido glicólico hidroliza más rápidamente que el ácido L-láctico o que el ácido D-láctico, ya que el enlace de éster formado con el ácido glicólico tiene menor impedimento estérico que el formado con ácido láctico. Además, las unidades glicólidas tienen productos de degradación de ácido que pueden aumentar la velocidad de degradación de un material polimérico que contiene glicólido. Además, el ácido glicólico es un monómero de bajo peso molecular, con lo que un nivel apreciable de ácido glicólido significa que existe un número sustancial de enlaces de éster formados con ácido glicólico en un polímero que contiene glicólido, cualquiera de los cuales o todos se pueden hidrolizar. Por ejemplo, un polímero de degradación rápida es un poli(glicólido-co-carbonato de trimetileno) (P(GA-co-TMC)).

[0066] En algunos modos de realización, el bloque blando B puede incluir unidades de aumento de resistencia y unidades de degradación rápida. En modos de realización más específicos, el bloque blando puede incluir GA, CL, TMC, valerolactona, propiolactona o unidades acetales, o una combinación de estas. El bloque B puede tener GA, CL, TMC, valerolactona, propiolactona y unidades acetales alternas o aleatorias. Por ejemplo, el bloque B puede ser poli(GA-co-CL), poli(GA-co-TMC), o poli(GA-co-TMC-co-CL).

[0067] La flexibilidad, resistencia y velocidad de degradación del bloque blando B también puede ajustarse a la proporción de unidades de degradación rápida y de aumento de resistencia. Por ejemplo, a medida que aumenta la proporción de CL en poli(GA-co-CL), el bloque copolímero se vuelve más flexible y resistente.

[0068] Además, la velocidad de degradación del bloque B y por consiguiente la del material polimérico, puede aumentar al aumentar la fracción de GA en el bloque B. En los modos de realización de ejemplo, los segmentos de poli(GA-co-CL) o poli(GA-co-TMC) pueden tener unidades de GA con un %peso mayor a 1%peso, 5%peso, 20%peso, 50%peso, 70%peso u 80%peso.

[0069] Las propiedades mecánicas (p.ej. rigidez, fuerza, resistencia y flexibilidad), la velocidad de degradación y la permeabilidad de fármaco del copolímero tribloque de la invención puede ajustarse mediante la selección apropiada de las unidades de monómero de los bloques duro y blando, la proporción de los monómeros dentro de los bloques, la longitud o el peso molecular de los bloques, el intervalo de peso de los

bloques, y cualquier otra sustancia incorporada química o no químicamente con el copolímero tribloque.

[0070] Para formar películas, la totalidad del polímero necesita tener un peso molecular suficiente. Por consiguiente, en algunos modos de realización, 5 opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, los copolímeros tribloque tienen un número promedio de peso molecular de polímero (M_n) de al menos 20 kDa aproximadamente. En otros modos de realización, los copolímeros tribloque tienen un peso molecular (M_n) de al menos 40 kDa aproximadamente.

10 **[0071]** En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, los copolímeros tribloque oscilan en M_n entre 20 kDa y 1.000 kDa aproximadamente. En otro modo de realización, los copolímeros tribloque oscilan en M_n entre 20 kDa y 500 kDa aproximadamente. Un polímero con un M_n entre 20 kDa y 500 kDa aproximadamente puede ser más flexible 15 para su revestimiento. En otro modo de realización alternativo, los compolímeros tribloque oscilan en M_n entre 40 kDa y 500 kDa aproximadamente.

[0072] Para que los bloques formen fases discretas indicativas de un sistema inmiscible, necesitan tener un cierto tamaño mínimo. Cuando un sistema de dos fases se forma, cada fase se satura con otra fase, pese a que estas concentraciones 20 saturadas pueden ser muy pequeñas. Por consiguiente, en algunos modos de realización, los bloques A, A' y B cada uno independientemente tienen una M_n de al menos 1 kDa aproximadamente. En ciertos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, los bloques A, A' y B cada uno independientemente oscila en M_n entre 1 kDa y 500 kDa 25 aproximadamente, o entre 10 kDa y 400 kDa aproximadamente, o entre 20 kDa y 300 kDa aproximadamente, o entre 30 kDa y 200 kDa aproximadamente, o entre 40 kDa y 100 kDa aproximadamente.

[0073] En modos de realización alternativos, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, el índice del peso 30 molecular de cada uno de los bloques A y A' y del bloque B está entre 20:1 y 1:20 aproximadamente, más específicamente entre 10:1 y 1:10 aproximadamente, y aún más específicamente entre 5:1 y 1:5 aproximadamente.

[0074] En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, la fracción de peso de los bloques A y A' con 35 respecto al total del copolímero tribloque está entre 1% y 99% aproximadamente, más específicamente entre 10% y 90% aproximadamente, aún más específicamente entre

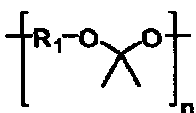
20% y 80% aproximadamente, e incluso aún más específicamente entre 30% y 70%, e incluso aún más específicamente entre 40% y 60% aproximadamente. En otros modos de realización alternativos, el copolímero tribloque puede contener entre 1-30% peso, o más específicamente entre 2-20% peso aproximadamente del bloque B y entre 70-99% peso, o entre 80-98% peso de los bloques A y A'.

[0075] En otros modos de realización alternativos, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, los bloques A, B y A' cada uno independientemente comprenden un polímero que comprende de uno a cuatro tipos diferentes de monómero, en los que cada tipo de monómero tiene aproximadamente entre 5 y 5.000 unidades de monómero. En modos de realización más limitados, cada tipo de monómero en el polímero del bloque A, B o A' independientemente tiene entre 10 y 4.500 unidades de monómero aproximadamente, o entre 20 y 4.000 unidades de monómero aproximadamente, o entre 30 y 3.500 unidades de monómero aproximadamente, o entre 40 y 3.000 unidades de monómero aproximadamente, o entre 50 y 2.500 unidades de monómero aproximadamente.

[0076] De acuerdo con otros modos de realización alternativos de la presente invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos:

los bloques A y A' cada uno independientemente comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(L-láctido) (PLLA), poli(D,L-láctido), poli(glicólido) (PGA), poli(GA-co-D,L-láctido), poli(GA-co-L-láctido), y cualquier variación en la configuración de sus monómeros; y

el bloque B comprende un policetal con la estructura:



en el que R1 es un poli(caprolactona)diol o un OH-(C2-C24)-OH diol, que contiene opcionalmente un grupo sustituido alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, aromático o heteroaromático, o su combinación, y n es un entero entre 5 y 5.000 aproximadamente.

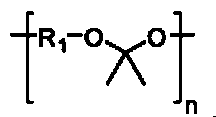
[0077] En modos de realización alternativos, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, los bloques A, A' y B específicamente no pueden comprender uno o más de cualquiera de los polímeros arriba mencionados.

[0078] Los bloques A y A' pueden comprender PGA o un copolímero que contiene glicólido para conseguir una degradación rápida.

[0052] Con tal de proporcionar resistencia y rigidez, los bloques duros A y A' se formulan para que su T_g o T_m esté por encima de la temperatura corporal. En algunos modos de realización, si los bloques A y/o A' comprenden poli(L-láctido) o poli(D,L-láctido), entonces el bloque B comprende un polímero que contiene glicólido.

- 5 **[0079]** Con tal de aumentar la resistencia a fractura, la flexibilidad y la permeabilidad del fármaco, el bloque B se formula para tener una T_g menor a la T_g o T_m de los bloques A y A'. En algunos modos de realización, el bloque B tiene una T_g por debajo de la temperatura corporal. Por ejemplo, un poli(TMC) tiene una T_g de -15°C , y un poli(dioxanona) tiene una T_g de entre -10°C y 0°C . El bloque B puede formularse para
- 10 ser miscible o inmisible con los bloques A y A'. En algunos modos de realización, el bloque B es inmisible con los bloques A y A'.

[0080] El polímero policetal del bloque B tiene la estructura de



- De acuerdo con un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o
- 15 más modos de realización alternativos aquí descritos, R1 es un poli(caprolactona) diol o un C2-C24 diol de la estructura HO-R1-OH, que contiene un grupo alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o una combinación de estos, y n es un entero entre 5 y 5.000.

- 20 **[0081]** En modos de realización más específicos, n para el polímero policetal es un entero entre 10 y 4.500 aproximadamente, o entre 20 y 4.000 aproximadamente, o entre 30 y 3.500 aproximadamente, o entre 40 y 3.000 aproximadamente, o entre 50 y 2.500 aproximadamente.

- [0082]** En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más
- 25 modos de realización alternativos aquí descritos, el polímero policetal tiene un número promedio de peso molecular de polímero (M_n) entre 0,5 kDa y 500 kDa aproximadamente. En modos de realización más específicos, el polímero policetal tiene un M_n en el intervalo entre 1 kDa y 500 kDa, o entre 10 kDa y 400 kDa, o entre 20 kDa y 300 kDa aproximadamente, o entre 30 kDa y 200 kDa, o entre 40 kDa y 100
- 30 kDa aproximadamente.

[0083] En un modo de realización alternativo, R1 es un poli(caprolactona) diol. En otros modos de realización, R1 es un C2-C24 diol, más específicamente un C2-C16 diol, o incluso más específicamente un C2-C8 diol.

[0084] Alguien que conozca la técnica entendería la naturaleza estructural de R1 en

vista de la definición de "alifático", "heteroalifático", "cicloalifático", "heterocicloalifático", "aromático" y "heteroaromático" anteriormente proporcionada. En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el R1 diol específicamente no puede ser ninguno de los varios dioles en particular que entran dentro del género de R1 diol, como se describe aquí. En un modo de realización particular, el R1 diol específicamente no puede ser un poli(caprolactona) diol.

[0085] El polímero policetal del bloque B posee propiedades que lo hacen un componente adecuado del copolímero tribloque biodegradable de la invención. Los enlaces cetales en la cadena principal del polímero policetal se someten a una rápida hidrólisis catalizada con ácido. Los productos de degradación, C2-C24 HO-R1-OH y acetona, son compuestos excretables con un bajo peso molecular que en muchos casos son solubles al agua y no a los ácidos. Por lo tanto, el polímero policetal es un polímero biodegradable sensible al ácido, del cual se espera que libere un fármaco incorporado a una velocidad acelerada en entornos ácidos. El polímero policetal puede degradarse más rápidamente que algunos polímeros (p.ej. PLGA), pero más lento que otros polímeros (p.ej., poli(ortoésteres) y poli(β -aminoésteres)), permitiendo así el ajuste de las velocidades de liberación de fármaco para una aplicación particular.

[0086] La selección de un grupo R1 diferente proporciona un polímero policetal con una T_g diferente, y permite así el ajuste de la flexibilidad y resistencia del polímero. Además, la selección de diferentes grupos R1 que difieren en su nivel de lipofilicidad y de volumen estérico producen polímeros policetales que difieren en hidrofobicidad/hidrofiliicidad y obstáculo estérico alrededor de los enlaces cetales. Esto afectaría a la velocidad de degradación y a la velocidad de liberación de fármaco del copolímero tribloque que contiene el polímero policetal.

[0087] El poli(caprolactona) puede ser un polímero flexible con una T_g de aproximadamente -60°C (la T_g/T_m del PCL es ajustable dependiendo de, p.ej., su peso molecular). El PLC también puede fijarse para degradarse más lentamente, p.ej., de 1-2 años. Por lo tanto, el uso de poli(caprolactona)diol como un R1 diol puede resultar en un policetal más blando y más flexible, pero se degrada más lentamente, que los policetales basados en un R1 diol aromático (p.ej., 1,4-bencenodimetanol).

[0088] El polímero policetal puede sintetizarse con cualquiera de los diferentes métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el polímero policetal puede sintetizarse con la policondensación catalizada por ácido del diol HO-R1-OH, con una funete de acetona como por ejemplo la acetona o 2,2-dimetoxipropano. La síntesis puede llevarse a cabo en presencia de exceso de diol, lo que resultaría en un segmento de

polímero con terminación en hidroxil que puede utilizarse para iniciar el crecimiento de otros segmentos del bloque B o el crecimiento de los bloques A y A' mediante una polimerización por apertura de anillo.

[0089] Las ventajas de los copolímeros tribloque A-B-A' de la presente invención (p.ej., poli(GA-ran-LLA)-poli-bloque (TMC)-poli-bloque(GA-ran-LLA)) por encima de los

5 polímeros biodegradables convencionales incluyen, pero no se limitan a:

- Las velocidades de degradación de los copolímeros tribloque de la invención (p.ej., polímeros que contienen glicólido) pueden ajustarse para que los polímeros se degraden completamente o sustancialmente por completo a lo largo de un periodo de

10 tiempo deseado (p.ej. un año o menos).

- La estructura tribloque puede permitir un grado de ajuste de las propiedades mecánicas (p.ej., fuerza, rigidez, dureza, flexibilidad y elongación) de los polímeros tribloque al seleccionar los componentes de monómero adecuados de los bloques A, B y A' y mediante la variación de los pesos moleculares de los bloques y de las

15 proporciones relativas de los monómeros dentro de los bloques.

- Debido a que el bloque blando B tiene una T_g menor que la T_g o T_m de los bloques A y A', puede proporcionar una mayor permeabilidad a los fármacos que los bloques A y A'. Por lo tanto, los copolímeros tribloque de la invención pueden tener una mayor permeabilidad de fármaco que los polímeros formados únicamente de

20 bloques A y A', p.ej. un poli(D, L-láctido-co-glicólido)(PLGA) puro. Una mayor permeabilidad de fármaco permite un mejor control de las velocidades de liberación de fármaco con proporciones razonables fármaco-a-polímero, p.ej., cuando la cantidad del polímero es mayor al 50%peso.

[0090] Una ventaja adicional de los copolímeros tribloque de la invención es su

25 compatibilidad con las técnicas de esterilización terminal. Existen varios procesos de esterilización terminal disponibles para esterilizar dispositivos implantables como los stents de liberación de fármaco. Muchos de estos procesos, como el haz de electrón y la irradiación gamma, pueden provocar la degradación del fármaco. El gas óxido de etileno (ETO) tiende a provocar una menor degradación de fármaco. Durante la

30 esterilización por ETO, sin embargo, el revestimiento de liberación de fármaco se expone a una combinación del calor, humedad y ETO. Con la mayoría de los polímeros biodegradables convencionales, dicha combinación de condiciones ablanda el revestimiento, lo que lleva a una corriente y deformación del revestimiento. A diferencia de algunos revestimientos poliméricos biodegradables, los copolímeros

35 tribloque de la invención son compatibles con la esterilización ETO.

[0091] Algunos polímeros tampoco pueden adherirse a la superficies de metal. Para

un polímero que no posee ninguna adhesión inherente a las superficies de metal, puede utilizarse un cebador de ese polímero para conseguir una adhesión óptima a los stents de metal.

[0092] Los copolímeros tribloque de la invención tienen características que mejoran su adhesión a las superficies de metal. Por ejemplo, se espera que el bloque B con una T_g menor interactúe de manera favorable con un sustrato de metal a temperatura corporal. Además, la diferente polaridad de los bloques duros A y A' y del bloque blando B aumenta la probabilidad de interacciones adhesivas favorables no covalentes con sustratos de metal.

[0093] Para mejorar la adhesión de los copolímeros tribloque a las superficies de metal, al menos un grupo dihidroxiarilo podría conjugarse con los extremos de polímero de los copolímeros tribloque. El/Los grupo(s) dihidroxiarilo(s) pueden contener una fracción de dihidroxifenilo. Los grupos orto-dihidroxifenilo en 3,4-dihidroxifenilo alanina se han mostrado responsables del enlace entre las proteínas adhesivas del mejillón y una variedad de sustratos metálicos. B.P. Lee et al., *Biomacromolecules*, 3: 1038-1047 (2002). Otros compuestos que contienen 3,4-dihidroxifenil pueden conjugarse con los extremos del polímero de los copolímeros tribloque para aumentar su adhesión a las superficies de metal incluye, p.ej., dopamina y ácido 3,4-dihidroxihipocinámico.

[0094] Por consiguiente, en algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, al menos un grupo dihidroxiarilo se conjuga con los extremos del polímero del copolímero tribloque. En un modo de realización, el al menos un grupo dihidroxiarilo contiene una fracción orto-dihidroxifenilo. En un modo de realización, el al menos un grupo dihidroxiarilo contiene una fracción 1,2-dihidroxifenilo. En otro modo de realización, el al menos un grupo dihidroxiarilo contiene una fracción 3,4-dihidroxifenilo. Otros compuestos que contienen 3,4-dihidroxifenilo pueden conjugarse con los extremos del polímero del copolímero tribloque que incluye, p.ej., dopamina y ácido 3,4-dihidroxihipocinámico.

Fracciones biocompatibles

[0095] Otro modo de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, señala una composición que comprende un copolímero tribloque A-B-A' de la invención y al menos una fracción biológicamente compatible (o "biocompatible"). La al menos una fracción biocompatible puede mezclarse o enlazarse con el copolímero tribloque. Si se enlaza con el copolímero tribloque, la fracción biocompatible puede incluirse en los bloques A,

B y/o A', proporcionándole al copolímero compatibilidad biológica, p.ej., con la sangre. Las fracciones biocompatibles pueden seleccionarse de manera que todo el copolímero tribloque ABA' sea biológicamente degradable.

[0096] Los ejemplos de fracciones biocompatibles adecuadas incluyen, pero no se limitan a, poli(alquilenos glicoles), p.ej., poli(etilenglicol)(PEG), poli(óxido de etileno), poli(propilenglicol)(PPG), poli(tetrametilenglicol) y poli(etileno óxido-de-propileno óxido); lactonas y láctidos, p.ej., ϵ -caprolactona, β -butirolactona, δ -valerolactona y glicólido; poli(N-vinilpirrolidona); poli(ácido acrilamido- metil-propano-sulfónico) y sales del mismo (AMPS y sales del mismo); poli(estireno sulfonato); dextrano sulfonado; polifosfazenos; poli(ortoésteres); poli(tirosina carbonato); ácido siálico; ácido hialurónico; ácido hialurónico con un grupo sustituyente de estearoil o palmitoil; copolímeros de PEG con ácido hialurónico, ácido-estearoil hialurónico o ácido-palmitoil hialurónico; heparina; copolímeros de PEG con heparina, un copolímero de injerto de poli(L-lisina) y PEG; o copolímeros del mismo. El peso molecular de una fracción polimérica biocompatible puede estar por debajo de 40 kDa para asegurar un aclaramiento renal del compuesto, p.ej., entre aproximadamente 300 y 40.000 Daltons, o entre 8.000 y 30.000 Daltons aproximadamente, p.ej. 15.000 Daltons aproximadamente.

[0097] Por consiguiente, en un modo de realización, la al menos una fracción biocompatible se selecciona de entre el grupo que consiste en poli(óxido de etileno), poli(propilenglicol), poli(tetrametilenglicol), polietileno óxido-de-propileno óxido), ϵ -caprolactona, β -butirolactona, δ -valerolactona, glicólido, poli(N-vinilpirrolidona), poli(ácido acrilamido- metil-propano-sulfónico) y sales del mismo, poli(estireno sulfonato), dextrano sulfonado, polifosfazenos; poli(ortoésteres); poli(tirosina carbonato); ácido siálico, ácido hialurónico o derivados del mismo, copolímeros del poli(etilenglicol) con ácido hialurónico o derivados del mismo, heparina; copolímeros de polietilenglicol con heparina, un copolímero de injerto de poli(L-lisina) y poli(etilenglicol), y sus copolímeros.

[0098] En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, la al menos una fracción biocompatible específicamente no puede ser una o más de ninguna de las fracciones biocompatibles aquí descritas.

Polímeros biológicamente absorbibles

[0099] Otro modo de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, se dirige a una

composición que comprende un copolímero tribloque A-B-A' de la invención y al menos un polímero adicional biológicamente absorbible. El al menos un polímero adicional bioabsorbible puede impartir las propiedades deseadas a la composición. Dicho polímero puede mezclarse o enlazarse con el copolímero tribloque.

5 **[0100]** Los ejemplos de polímeros biológicamente absorbibles incluyen, pero no se limitan a:

(1) poli(hidroxibutirato) (PHB); (2) poli(hidroxivalerato) (PHV);

(3) poli(hidroxibutirato-co.valerato) (PHB-HV); (4) poli(caprolactona) (PCL);

(5) poli(láctido-co-glicólido) (PLGA);

10 (6) copolímeros tribloque ABA de PEG con poli(tereftalato de butileno) (PBT), p.ej., poli(etilenglicol)-bloque-poli (tereftalato de butileno) (PEG-PBT), poli(etilenglicol)-bloque-poli (tereftalato de butileno)-bloque-poli (etilenglicol) (PEG-PBT-PEG), y poli(tereftalato de butileno)-bloque-poli(etilenglicol)-bloque poli(tereftalato de butileno) (PBT-PEG-PBT); y

15 (7) copolímeros tribloque ABA de PEG con PCL, p.ej., poli(etilenglicol)-bloque-poli(caprolactona)(PEG-PCL), poli (etilenglicol)-bloque-poli(caprolactona)-bloque-poli(etilenglicol) (PEG-PCL-PEG), y poli(caprolactona)-bloque-poli(etilenglicol)-bloque-poli(caprolactona)(PCL-PEG-PCL).

[0101] Cualquier combinación de polímeros bioabsorbibles de los grupos (1)-(7) mencionados arriba también puede utilizarse. Los copolímeros de bloque PEG-PBT y PEG-PBT-PEG son conocidos con el nombre comercial POLYACTIVE™ y los comercializa IsoTis Corp. de Holanda. Estos polímeros pueden obtenerse, p.ej., mediante la transesterificación del dibutilenotereftalato con PEG. En el POLYACTIVE™, la proporción entre las unidades derivadas del etilenglicol y las unidades derivadas del tereftalato de butileno puede estar entre 0,67:1 y 9:1 aproximadamente. El peso molecular de las unidades derivadas del etilenglicol puede estar entre 300 y 4.000 Daltons aproximadamente, y el peso molecular de las unidades derivadas del tereftalato de butileno puede estar entre 50.000 y 250.000 aproximadamente, p.ej., 100.000 Daltons aproximadamente. Los copolímeros de bloque DLPLA-PEG-DLPLA, PEG-DLPLA-PEG, PEG-PBT, PEG-PBT-PEG, PBT-PEG-PBT, PEG-PCL, PEG-PCL-PEG, y PCL-PEG-PCL todos contienen fragmentos de enlaces de éster. Los enlaces de éster son conocidos como enlaces que cambian con el agua. Al entrar en contacto ligeramente con sangre alcalina, los enlaces de éster están sujetos a hidrólisis catalítica, asegurando así la degradabilidad biológica de los copolímeros de bloque. Se espera que un producto de la degradación de cada polímero de bloque perteneciendo al grupo de DLPLA-PEG-DLPLA, PEG-DLPLA-PEG, PEG-PBT, PEG-

PBT-PEG, PBT-PEG-PBT, PEG-PCL, PEG- PCL-PEG, y PCL-PEG-PCL sea PEG, que es alta y biológicamente compatible.

[0103] Por consiguiente, en un modo de realización, el al menos un polímero adicional biológicamente absorbible se selecciona del grupo que consiste en poli(hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(caprolactona), poli(láctido-co-glicólido), poli(etilenglicol)-bloque-poli(tereftalato de butileno), poli(etilenglicol)-bloque-poli(tereftalato de butileno)-bloque-poli(etilenglicol), poli(tereftalato de butileno)-bloque-poli(etilenglicol)-bloque poli(tereftalato de butileno), poli(etilenglicol)-bloque-poli(caprolactona), poli(etilenglicol)-bloque-poli(caprolactona)-bloque-poli(etilenglicol), poli(caprolactona)-bloque-poli(etilenglicol)-bloque-poli(caprolactona), y sus mezclas.

[0104] En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, el al menos un polímero biológicamente absorbible específicamente no puede ser uno o más de ninguno de los polímeros bioabsorbibles aquí descritos.

15 Agentes biológicamente activos

[0105] Un modo de realización alternativo de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, se dirige a una composición que comprende un copolímero tribloque A-B-A' de la invención y al menos un agente biológicamente activo (o "bioactivo"). El al menos un agente biológicamente activo puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico para un paciente.

[0106] Los ejemplos de agentes bioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos sintéticos inorgánicos y orgánicos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos, y secuencias de ácido nucleico ADN y ARN con actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. Las secuencias del ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que enlazan a ADN complementario para inhibir la transcripción, y ribozimas. Algunos ejemplos de otros agentes bioactivos incluyen anticuerpos, ligandos receptor, encimas, péptidos de adhesión, factores de coagulación sanguínea, inhibidores o agentes disolventes de coágulos como la estreptoquinasa y el activador de tejido plasminógeno, antígenos para inmunización, hormonas y factores de crecimiento, oligonucleótidos como los oligonucleótidos antisentido y ribozimas y vectores retrovirales para usar en terapia génica. Los agentes bioactivos podrían diseñarse, p.ej., para inhibir la actividad de las células de los músculos lisos vasculares. Pueden dirigirse a inhibir la migración anormal o inadecuada y/o la proliferación de células de los músculos lisos para evitar la reestenosis.

[0107] En un modo de realización, la composición de la invención comprende al menos un agente biológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en sustancias antiproliferativa, antineoplástica, antimitótica, antiinflamatoria, antiplaquetaria, anticoagulante, antifibrina, antitrombina, antibiótica, antialérgica y antioxidante.

[0108] Un agente antiproliferativo puede ser un agente proteínico natural como un citotóxico o una molécula sintética. Los ejemplos de sustancias antiproliferativas incluyen, pero no se limitan a, actinomicina D o sus derivados y análogos (manufacturados por Sigma-Aldrich, o COSMEGEN comercializado por Merck) (los sinónimos de la actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I1, actinomicina X1, y actinomicina C1); todos los taxoides como los taxoles, docetaxel, y paclitaxel y sus derivados; todos los fármacos olimus como los antibióticos macrólidos, la rapamicina, el everolimus, los derivados estructurales y los análogos funcionales de la rapamicina, los derivados estructurales y los análogos funcionales del everolimus, los inhibidores mTOR mediados por FKBP-12, biolimus, perfenidona, sus profármacos, sus co-fármacos y sus combinaciones. Los ejemplos de los derivados de rapamicina incluyen, pero no se limitan a, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (nombre comercial everolimus por Novartis), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propilrapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus, comercializado por Abbott Labs.), sus profármacos, sus co-fármacos y sus combinaciones.

[0109] Un fármaco antiinflamatorio puede ser un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), o su combinación. Los ejemplos de fármaco antiinflamatorio incluyen, pero no se limitan a, aceclofenaco, dipropionato de alclometasona, acetónido de algestona, alfa-amilasa, amcinafal, amcinaf da, amfenaco sódico, clorhidrato de amiprilosa, anakinra; aniolaco, anitrazafeno, apazona, balsalazida disódica, bendazaco, benoxaprofeno, clorhidrato de bencidamina, bromelaínas, broperamol, budesonida, carprofeno, cicloprofeno, cintazona, cliprofeno, clobetasol, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, clopiraco, propionato de cloticasona, acetato de cormetasona, cortodoxona, defl zacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, acetato de dexametasona, dipropionato de dexametasona, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, diacetato de difl rasona, difl midona sódica, dif unisal, difl prednato, diftalona, dimetilsulfóxido, drocinonida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, epirizol, etodolaco, etofenamato, felbinaco, fenamol, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fendosal, fempipalona, fentiazaco, fl zalona, fl azacort, ácido fl fenámico, fl mizol, acetato de fl nisolidina, fl nixin, fl nixin

meglumina, fl o cortina butilo, acetato de fl orometolona, fl cuazona, fl rbiprofeno, fl retofeno, propionato de fl ticasona, furaprofeno, furobufeno, halcinonida, propionato de halobetasol, acetato de halopredona, ibufenaco, ibuprofeno, ibuprofeno alumínico, ibuprofen piconol, ilonidap, indometacina, indometacina sódica, indoprofeno, indoxol, intrazol, acetato de isofl predona, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, clorhidrato de lofemizol, lomoxicam, etabonato de loteprednol, meclofenamato sódico, ácido meclofenámico, dibutirato de meclorisona, ácido mefenámico, mesalamina, meseclazona, suleptanato de metilprednisolona, momifl mato, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, naproxol, nimazona, olsalazina sódica, orgoteína, orpanoxina, oxaprozina, oxifenbutazona, clorhidrato de paranilina, polisulfato sódico de pentosán, glicerato sódico de fenbutazona, pifenidona, piroxicam, cinamato de piroxicam, piroxicam olamina, pirprofeno, prednazato, prifelona, ácido prodólico, procuazona, proxazol, citrato de proxazol, rimexolona, romazarit, salcolex, salnacedina, salsalato, cloruro de sanguinario, seclazona, sermetacina, sudoxicam, sulindaco, suprofeno, talmetacina, talnifl mato, talosalato, tebufelona, tenidap, tenidap sódico, tenoxicam, tesicam, tesimida, tetridamina, tiopinaco, pivalato de tixocortol, tolmetina, tolmetina sódica, triclónica, trifl midato, zidometacina, zomepiraco sódico, aspirina(ácido acetilsalicílico), corticosteroides, glucocorticoides, tacrolimus, pimecrolimus, sus profármacos, sus co-fármacos, y sus combinaciones.

[0110] Alternativamente, el agente antiinflamatorio puede ser un inhibidor biológico de las moléculas de señalización proinflamatorias. Los agentes biológicos antiinflamatorios incluyen anticuerpos para dichas moléculas de señalización biológica inflamatoria.

[0111] Además, los agentes bioactivos pueden ser diferentes a los agentes antiproliferativos o antiinflamatorios. Los agente bioactivos pueden ser cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico. En algunos modos de realización, tales agentes pueden utilizarse en combinación con agentes antiproliferativos o antiinflamatorios. Estos agentes bioactivos también pueden tener propiedades antiproliferativas y/o antiinflamatorias o pueden tener otras propiedades como la antineoplástica, antimitótica, citostática, antiplaquetaria, anticoagulante, antifibrina, antitrombina, antibiótica, antialérgica y/o antioxidante.

[0112] Los ejemplos de antineoplásticos y/o antimitóticos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (p.ej., TAXOL® comercializado por Bristol-Myers Squibb), docetaxel (p.ej., Taxotere® de Aventis), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluoracilo, clorhidrato de doxorubicina (p.ej., Adriamycin® de Pfizer), y mitomicina (p.ej., Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb).

[0113] Los ejemplos de agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, anfibrina y antitrombina que también pueden tener propiedades citostáticas o antiproliferativas incluyen, pero no se limitan a, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina y análogos de la prostaciclina, dextrano, D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona (antitrombina sintética),
 5 dipiridamol, glicoproteína IIb/IIIa anticuerpo antagonista del receptor de membrana plaquetaria, hirudina recombinante, inhibidores de trombina como el ANGIOMAX (de Biogen), los bloqueadores de canal de calcio, (p.ej., nifedipina), colchicina, antagonistas de factor de crecimiento fibroblasto (FGF), antagonistas de histamina, de
 10 lovastatina (un fármaco reductor de colesterol que inhibe HMG-CoA reductasa, con el nombre comercial Mevacor® de Merck), anticuerpos monoclonales (p.ej., aquellos específicos para los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa,
 15 triazolopirimidina (un antagonista de PDGF), óxido nítrico o donantes de óxido nítrico, dismutasas de superóxido, dismutasas miméticas de superóxido, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticancer, suplementos dietéticos como distintas vitaminas, y una combinación de los mismos.

[0114] Los ejemplos de sustancias citostáticas incluyen, pero no se limitan a, angiopeptina, inhibidores de enzima de conversión de angiotensina como el captopril (p.ej. Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb), cilazapril y lisinopril (e.g., Prinivil® y Prinzide® de Merck).

[0115] Los ejemplos de agentes antialérgicos incluyen, pero no se limitan a, potasio permirolast. Los ejemplos de sustancias antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO).

[0116] Otros agentes bioactivos pueden incluir antiinfecciosos como los agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anorexígenos, antihelmínticos; antiartríticas, agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes
 30 antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; preparativos antimigraña; antiemético; fármacos antiparkinsonianos; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de xantina; preparativos cardiovasculares incluyendo bloqueadores de canal de calcio y bloqueadores beta como el pindolol y los antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos;
 35 vasodilatadores incluyendo vasodilatadores coronarios generales; vasodilatadores periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema central nervioso; preparativos para la

tos y el resfriado, incluyendo descongestionantes; hipnóticos ; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; lipoproteínas natural o genéticamente derivadas; y agentes reductores de reestenosis.

5 **[0117]** Otros agentes biológicamente activos que pueden utilizarse son interferón alfa, células epiteliales creadas genéticamente, tacrolimus y dexametasona.

[0118] Un fármaco o agente "de cicatrización", en el contexto de los dispositivos implantables que contactan con la sangre, se refiere a un medicamento o agente que tiene una propiedad que promueve o aumenta la re-endotelialización del lumen arterial para mejorar la cicatrización del tejido vascular. La(s) parte(s) de un dispositivo implantable (p.ej. un stent) que contiene(n) un medicamento o agente de cicatrización pueden atraer, enlazar y eventualmente sintetizarse con células endoteliales (p.ej. células madre endoteliales). La atracción, el enlace y la sintetización de las células reducirá o evitará la formación de trombos o émbolos debido a la pérdida de propiedades mecánicas que podrían darse si el stent no estuviera lo suficientemente sintetizado. La re-endotelialización puede promover la endotelialización a una velocidad mayor que la pérdida de propiedades mecánicas del stent.

[0119] El medicamento o agente de cicatrización puede dispersarse en el cuerpo de un sustrato o estructura de polímero bioabsorbible. El medicamento o agente de cicatrización también puede dispersarse dentro de un revestimiento de polímero bioabsorbible sobre la superficie de un dispositivo implantable (p.ej. un stent).

[0120] Las "células madre endoteliales" hacen referencia a células primitivas de la médula ósea que pueden introducirse en la corriente sanguínea y desplazarse a las áreas del vaso sanguíneo lesionado para ayudar a reparar el daño. Las células madre endoteliales circulan en la sangre periférica en una persona adulta y se mueven desde la médula ósea mediante citocinas, factores de crecimiento, y condiciones isquémicas. La lesión vascular se repara tanto por mecanismos de angiogénesis como de vasculogénesis. Las células madre endoteliales circulando contribuyen a reparar los vasos sanguíneos dañados principalmente a través de un mecanismo de vasculogénesis.

[0121] En algunos modos de realización, el fármaco o agente de cicatrización puede ser un agente ligante de célula endotelial (EDC). En ciertos modos de realización, el agente ligante-EDC puede ser una proteína, un péptido o un anticuerpo que puede ser, p.ej., de colágeno de tipo 1, un fragmento de péptido 23 conocido como un fragmento Fv de cadena única (scFv A5), una proteína precursora de unión vascular endotelial (VE)-caderina, y sus combinaciones. Se ha demostrado que el colágeno tipo

1, al unirse con osteopontina, promueve la adhesión de células endoteliales y modula su viabilidad mediante la regulación de caminos apoptóticos. S.M. Martin, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 70A:10-19 (2004). Las células endoteliales pueden dirigirse de manera selectiva (para el suministro dirigido de inmunoliposomas) utilizando scFv A5.

5 T. Volkel, et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1663:158-166 (2004). Se ha demostrado que la proteína precursora de unión vascular endotelial (VE)-caderina enlaza las células endoteliales y promueven la apoptosis en las células endoteliales. R. Spagnuolo, et al., *Blood*, 103:3005-3012 (2004).

[0122] En algunos modos de realización, el agente ligante-EDC puede ser el
10 fragmento activo de osteopontina, (Asp-Val-Asp-Val- Pro-Asp-Gly-Asp-Ser-Leu-Ala-Try-Gly). Otros agentes ligantes-EDC incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos EPC (célula epitelial), secuencias de péptidos RGD, miméticos de RGD, y sus combinaciones.

[0123] En otros modos de realización, el medicamento o agente de cicatrización puede
15 ser una sustancia o agente que atrae y enlaza células madre endoteliales. Las sustancias o agentes representativos/as que atraen y enlazan las células madre endoteliales incluyen anticuerpos como CD-34, CD-133 y un receptor vegf tipo 2. Un agente que atrae y enlaza las células madre endoteliales puede incluir un polímero con grupos donantes de óxido nítrico.

20 **[0124]** Los anteriores agentes biológicamente activos se enumeran como modo de ejemplo y no pretenden limitar. Otros agentes biológicamente activos que están actualmente disponibles o que puedan desarrollarse en el futuro son igualmente aplicables.

[0125] En un modo de realización más específico, opcionalmente en combinación con
25 uno o más modos de realización aquí descritos, la composición de la invención comprende al menos un agente biológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de
30 rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos que capturan células madre, fármacos pro-cicatrización, sus profármacos, sus co-fármacos, y sus
35 combinaciones. En un modo de realización particular, el agente bioactivo es everolimus. En otro modo de realización específico, el agente bioactivo es clobetasol.

[0126] En modos de realización alternativos, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo no puede ser específicamente uno o ninguno de los fármacos o agentes bioactivos aquí descritos.

5

Material y revestimiento

[0127] La composición de la invención comprende que un copolímero tribloque ABA' biodegradable pueda utilizarse para elaborar un material del cual se forma un dispositivo implantable. Dicho material puede comprender una combinación de modos de realización de la composición de la invención aquí descrita.

10

[0128] En consecuencia, un modo de realización alternativo de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, se dirige a un material que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición del copolímero tribloque ABA' biodegradable. Por ejemplo, la composición que forma el material puede tener opcionalmente al menos un grupo dihidroxiaril conjugado con los extremos del polímero del copolímero tribloque y opcionalmente contener al menos una fracción biocompatible, al menos un polímero biológicamente absorbible, y/o al menos un agente biológicamente activo.

15

[0129] El material de la invención puede utilizarse para elaborar una parte de un dispositivo implantable o todo el dispositivo. Además, el material puede utilizarse para elaborar un revestimiento que se dispone sobre al menos una parte de un dispositivo implantable.

20

[0130] En consecuencia, un modo de realización alternativo de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, se dirige a un revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición del copolímero tribloque ABA' biodegradable. Por ejemplo, la composición que forma el revestimiento puede tener opcionalmente al menos un grupo dihidroxiaril conjugado con los extremos del polímero del copolímero tribloque y opcionalmente contener al menos una fracción biocompatible, al menos un polímero biológicamente absorbible, y/o al menos un agente biológicamente activo.

25

30

[0131] El revestimiento puede tener una variedad de grosor y velocidades de biodegradación. En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el revestimiento tiene un grosor de ≤ 30 micrones, o ≤ 20 micrones, o ≤ 10 micrones aproximadamente. En modos de

35

realización alternativos, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización aquí descritos, la velocidad de biodegradación del revestimiento se caracteriza por la pérdida de aproximadamente del 100% de masa en aproximadamente dos años, o la pérdida del 100% de masa en 12 meses
5 aproximadamente, o la pérdida de al menos el 70% de masa en seis meses aproximadamente.

Dispositivo implantable

[0132] El material de la invención que contiene cualquier combinación de los modos de realización de la composición que comprende un copolímero ABA' biodegradable
10 puede utilizarse para formar un dispositivo implantable. En consecuencia, un modo de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, se dirige a un dispositivo implantable formado con un material que comprende cualquier combinación de los modos de realización de la
15 composición que comprende un copolímero ABA' biodegradable. Por ejemplo, el dispositivo implantable puede estar formado de un material que comprende una composición que opcionalmente tiene al menos un grupo dihidroxiaril conjugado con los extremos de polímero del copolímero tribloque y opcionalmente contiene al menos una fracción biocompatible, al menos un polímero biológicamente absorbible, y/o al
20 menos un agente biológicamente activo.

[0133] Una parte del dispositivo implantable o todo el dispositivo puede formarse con el material que contiene cualquier combinación de los modos de realización de la composición que comprende un copolímero ABA' biodegradable. Además, al menos una parte del dispositivo implantable puede revestirse con un revestimiento que
25 contiene cualquier combinación de los modos de realización de la composición que comprende un copolímero ABA' biodegradable.

[0134] En consecuencia, un modo de realización alternativo de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más de los modos de realización alternativos aquí descritos, se dirige a un dispositivo implantable formado con un
30 revestimiento que comprende cualquier combinación de los modos de realización de la composición que comprende un copolímero ABA' biodegradable. Por ejemplo, el dispositivo implantable puede estar formado con un revestimiento que comprende una composición que opcionalmente tiene al menos un grupo dihidroxiaril conjugado con los extremos de polímero del copolímero tribloque y opcionalmente contiene al menos
35 una fracción biocompatible, al menos un polímero biológicamente absorbible, y/o al menos un agente biológicamente activo.

[0135] El dispositivo implantable puede formarse con un revestimiento que puede variar en grosor y velocidad de biodegradación. En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable se forma con un revestimiento que tiene un grosor de \leq 30 micrones, o \leq 20 micrones, o \leq 10 micrones aproximadamente. En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable se forma con un revestimiento cuya velocidad de biodegradación se caracteriza por la pérdida del 100% de la masa en aproximadamente dos años, o la pérdida del 100% de la masa en 12 meses aproximadamente, o la pérdida de al menos el 70% de masa en seis meses aproximadamente.

[0136] La presente invención también engloba dispositivos implantables formados con polímeros bioabsorbibles y/o bioestables. En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, una parte del dispositivo o todo el dispositivo puede formarse con tales polímeros y cualquier otra sustancia aquí descrita.

[0137] Cualquier dispositivo implantable puede formarse del material o revestimiento de la invención. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, pero no se limitan a, stents (p.ej., stents coronarios y stents periféricos), injertos (p.ej., injertos de aorta, arteriovenosos y de bypass) injertos de stent, catéteres, derivaciones y electrodos para los marcapasos y desfibriladores, cables endocárdicos (p.ej., FINELINE y ENDOTAK, comercializado por Abbott Vascular, Santa Clara, CA), clips (p.ej., clips anastomóticos), derivaciones shunt (p.ej., de fluido cerebroespinal y derivaciones coronarias axius), dispositivos de cierre (p.ej. arterial y de fosa oval permeable) y válvulas (p.ej., válvulas cardíacas artificiales).

[0138] En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable se selecciona del grupo que consiste en stents, injertos, injertos de stent, catéteres, derivaciones y electrodos, clips, derivaciones shunt, dispositivos de cierre y válvulas. En un modo de realización específico, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable es un stent. El stent puede ser expandible por balón o autoexpandible. Además, el stent puede dirigirse a cualquier vaso en el cuerpo, p.ej., neurológico, carótido, injerto de vena, canales coronario, aórtico renal, ilíaco, femoral, vascular poplíteo y de uretra.

[0139] La estructura subyacente del dispositivo implantable puede ser virtualmente de cualquier diseño. El dispositivo puede elaborarse con un material metálico o una

aleación como, sin limitarse a, las aleaciones de cromo-cobalto (p.ej., ELGILOY), "L-605", acero inoxidable (316L), "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tantalio, aleaciones basadas en tantalio, aleaciones de níquel-titanio, platino, aleaciones basadas en platino (p.ej., aleación de platino-iridio), iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones basadas en titanio, aleaciones basadas en circonio, o combinaciones de las mismas. "L-605" es el nombre comercial de una aleación de cobalto, cromo, tungsteno, níquel y hierro comercializado como Haynes 25 por Haynes International (Kokomo, Indiana). "L-605" está formado por un 51% cobalto, un 20% cromo, un 15% de tungsteno, un 10% níquel y un 3% de hierro. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno comercializado por Standard Press Steel Co. (Jenkintown, Pennsylvania). "MP35N" está formado por 35% cobalto, 35% níquel, 20% cromo y 10% molibdeno. "MP20N" está formado por un 50% cobalto, 20% níquel, 20% cromo y un 10% molibdeno.

15 Estructura de Revestimiento

[0140] De acuerdo con modos de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, un revestimiento para un dispositivo implantable (p.ej., un stent) puede ser una estructura multicapa que puede incluir cualquiera de las siguientes cuatro capas o una combinación de ellas:

- 20 (1) una capa de cebador;
- (2) una capa de fármaco-polímero (también denominada "reserva" o "capa de reserva") o alternativamente una capa de fármaco sin polímero;
- (3) una capa de recubrimiento; y/o
- (4) una capa de acabado.

25 **[0141]** Cada capa de un revestimiento de stent puede disponerse sobre el stent disolviendo el polímero o una mezcla de polímeros en un solvente, o una mezcla de solventes, y disponiendo la solución de polímero resultante sobre el stent pulverizando o sumergiendo el stent en la solución. Después de que la solución se haya dispuesto sobre el stent, el revestimiento se seca permitiendo así que el solvente se evapore. El

30 proceso de secado puede acelerarse si el secado se lleva a cabo a una temperatura elevada. La totalidad del revestimiento de stent puede templarse de manera opcional a una temperatura entre 40°C y 150°C aproximadamente durante un periodo de tiempo entre 5 minutos y 60 minutos, si se desea, para mejorar la estabilidad termodinámica del revestimiento.

35 **[0142]** Para incorporar un fármaco a la capa de reserva, el fármaco puede combinarse con la solución de polímero que se dispone sobre el stent como se describe arriba. De

manera alternativa, si se desea conseguir que el revestimiento de stent libere fármaco a alta velocidad, se puede elaborar una reserva libre de polímero. Para elaborar una reserva libre de polímero, el fármaco puede disolverse en un solvente o mezcla de solventes adecuado/s, y la solución de fármaco resultante puede disponerse sobre el stent pulverizando o sumergiendo el stent en la solución que contiene el fármaco.

[0143] En lugar de introducir un medicamento a través de una solución, el fármaco puede introducirse como un sistema coloidal, como una suspensión en una fase de solvente apropiada. Para elaborar la suspensión, el fármaco puede dispersarse en la fase de solvente utilizando técnicas convencionales utilizadas en química coloidal.

Dependiendo de una variedad de factores, p.ej., la naturaleza del fármaco, aquellos conocedores de la técnica pueden elegir que el solvente forme la fase del solvente de la suspensión, así como la cantidad de fármaco a dispersar en la fase de solvente. Opcionalmente, puede añadirse un tensoactivo para estabilizar la suspensión. La suspensión puede mezclarse con una solución de polímero y la mezcla puede disponerse sobre el stent como se describe arriba. De manera alternativa, la suspensión del fármaco puede disponerse sobre el stent sin mezclarse con la solución de polímero.

[0144] La capa de fármaco-polímero puede aplicarse directamente sobre al menos una parte de la superficie de stent para servir como reserva para al menos un agente o fármaco bioactivo que se incorpora a la capa de reserva. La capa opcional de cebador puede aplicarse entre el stent y la reserva para mejorar la adhesión de la capa polímero-fármaco al stent. La capa opcional de recubrimiento puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de reserva y sirve como una membrana limitadora de la velocidad que ayuda a controlar la velocidad de liberación del fármaco. En un modo de realización, la capa de recubrimiento puede estar esencialmente libre de agentes o fármacos bioactivos. Si la capa de recubrimiento se utiliza, la capa de acabado puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de recubrimiento para controlar aún más la velocidad de liberación del fármaco y para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin una capa de recubrimiento, la capa de acabado puede depositarse directamente sobre la capa de reserva.

[0145] El proceso de liberación de fármaco desde un revestimiento con capas tanto de recubrimiento como de acabado incluye al menos tres pasos. En primer lugar, el fármaco se absorbe por el polímero de la capa de recubrimiento sobre la interfaz de capa de polímero-fármaco/capa de acabado. Después, el fármaco se dispersa a través de la capa de recubrimiento utilizando un volumen vacío entre las macromoléculas del polímero de la capa de recubrimiento como caminos para la migración. Después, el

fármaco alcanza la interfaz de la capa de recubrimiento/capa de acabado. Por último, el fármaco se dispersa a través de la capa de acabado de modo similar, alcanza la superficie exterior de la capa de acabado, y desorbe desde la superficie exterior. En este punto, se libera el fármaco al tejido que lo rodea. Por consiguiente, una
5 combinación de las capas de recubrimiento y de acabado, si se usan, pueden servir como una barrera limitadora de la velocidad de liberación. El fármaco puede liberarse mediante la degradación, disolución y/o erosión de la capa.

[0146] En un modo de realización, cualquiera o todas las capas de revestimiento de stent pueden elaborarse con un polímero biológicamente degradable, erosionable,
10 absorbible y/o reabsorbible. En otro modo de realización, la capa exterior del revestimiento puede limitarse a tal polímero.

[0147] Con tal de ilustrarlo con más detalle, en un revestimiento de stent que contiene las cuatro capas arriba descritas (p.ej., el cebador, la capa de reserva, la capa de recubrimiento y la capa de acabado), la capa exterior es la capa de acabado que se
15 elabora con un polímero biológicamente degradable, erosionable, absorbible y/o reabsorbible. En este caso, las capas restantes (p.ej., el cebador, la capa de reserva y la capa de recubrimiento) pueden opcionalmente elaborarse con un polímero biológicamente degradable; el polímero puede ser igual o diferente en cada capa.

[0148] Si la capa de acabado no se utiliza, la capa de recubrimiento puede ser la capa exterior y se elabora con un polímero biológicamente degradable. En este caso, las
20 capas restantes (p.ej., el cebador y la capa de reserva) también pueden opcionalmente elaborarse con un polímero biológicamente degradable; el polímero puede ser igual o diferente en cada una de estas tres capas.

[0149] En caso de que ni la capa de acabado ni la capa de recubrimiento se utilicen, el
25 revestimiento de stent sólo tendría dos capas - el cebador y la reserva. En tal caso, la reserva es la capa exterior del revestimiento de stent y se elabora con un polímero biológicamente degradable. El cebador también puede estar elaborado opcionalmente con un polímero biológicamente degradable. Las dos capas pueden elaborarse con materiales iguales o diferentes.

[0150] Se espera que el aumento de la velocidad de degradación, erosión, absorción
30 y/o reabsorción de un polímero biológicamente degradable, erosionable, absorbible y/o reabsorbible lleve a un aumento de la velocidad de liberación del fármaco debido a la desaparición gradual del polímero que forma la reserva o la capa de recubrimiento, o ambas. A través de la selección de un polímero biodegradable apropiado, un
35 revestimiento de stent puede crearse para proporcionar una liberación tanto rápida como lenta de un fármaco, si se desea. Aquellos concededores de la técnica pueden

determinar si es aconsejable que el revestimiento de stent tenga una velocidad de liberación de fármaco rápida o lenta para un fármaco en particular. Por ejemplo, una liberación rápida puede ser recomendable para revestimientos de stent cargados con fármaco con acción antimigratoria, que normalmente necesita liberarse en 1 o 2
5 semanas. Para los fármacos con acción antiproliferativa, podría ser deseable una liberación lenta (p.ej., un tiempo de liberación de hasta 30 días).

[0151] Cualquier capa de un revestimiento de stent puede contener cualquier cantidad de al menos un polímero adicional biológicamente absorbible arriba descrito, o una mezcla de más de uno de esos polímeros. Si menos del 100% de la capa se elabora
10 con polímero(s) bioabsorbible(s), otros polímeros alternativos pueden comprender el resto. Los ejemplos de polímeros alternativos que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, poliacrilatos, p.ej., poli(butilmetacrilato), poli(etil metracrilato), poli(etil metracrilato-co-butil metracrilato), poli(acrilonitrilo), poli(etileno-co-metil metracrilato), poli(acrilonitril-co-estireno) y poli(cianoacrilatos); polímeros y/o copolímeros fluorados,
15 p.ej., poli(viniliden fl oruro) y poli(viniliden fluoruro-co-hexafluoropropileno); poli(N-vinil pirrolidona); polidioxanona; poliortoéster; polianhídrido; poli(ácido glicólico); poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno); polifosfoéster; polifosfoéster uretano; poli(amino ácidos); poli(carbonato de trimetileno); poli(iminocarbonate); co-poli(eter-ésteres); polialquileno oxalatos; polifosfazenos; biomoléculas, p.ej., fibrina, fibrinogena,
20 celulosa, almidón, ácido colágeno e hialurónico; poliuretanos; siliconas; poliésteres, poliolefina; poliisobutileno y copolímeros etileno-alfaolefinas; polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, p.ej., cloruro de polivinilo; éteres de polivinilo, p.ej., polivinilo metil eter; polivinilideno cloruro; polivinilcetonas; polivinilaromáticos, p.ej., poliestireno, polivinilésteres, p.ej., poliviniloacetato; copolímeros de monómeros de vinilo con cada
25 uno de ellos y olefinas, p.ej., poli(etilen-co-vinil alcohol) (EVAL); resinas ABS; poli(etilen-co-vinil acetato); poliamidas, p.ej., Nilón 66 y policaprolactam; resinas alquídicas; policarbonatos; polioximetilenos, poliamidas; poliéteres, resinas epoxi; poliuretanos; rayón; rayón triacetato; celulosa; acetato de celulosa; butirato de celulosa; butirato acetato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de
30 celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.

Método de fabricación de un dispositivo implantable

[0152] Otros modos de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, se dirigen a un método de
35 fabricación de un dispositivo implantable. En un modo de realización, el método comprende la elaboración del dispositivo implantable con un material que contiene

cualquier combinación de modos de realización de la composición comprendiendo un copolímero ABA' biodegradable. Por ejemplo, el método comprende la formación de un dispositivo implantable de un material que comprende una composición que puede tener opcionalmente al menos un grupo dihidroxiaril conjugado con los extremos del polímero del copolímero tribloque y opcionalmente contener al menos una fracción biocompatible, al menos un polímero adicional biológicamente absorbible, y/o al menos un agente biológicamente activo.

[0153] Según este método, una parte del dispositivo implantable o todo el dispositivo puede formarse con el material que contiene cualquier combinación de los modos de realización de la composición que comprende un copolímero ABA' biodegradable. Además, el método puede incluir la deposición sobre al menos una parte del dispositivo implantable de un revestimiento que contiene cualquier combinación de los modos de realización de la composición de un copolímero ABA' biodegradable.

[0154] Por lo tanto, en un modo de realización, el método puede incluir la deposición sobre al menos una parte del dispositivo implantable de un revestimiento que contiene cualquier combinación de los modos de realización de la composición de un copolímero ABA' biodegradable. Por ejemplo, el método comprende la deposición sobre al menos una parte del dispositivo implantable de un revestimiento que comprende una composición que opcionalmente tiene al menos un grupo dihidroxiaril conjugado con los extremos de polímero del copolímero tribloque y opcionalmente contiene al menos una fracción biocompatible, al menos un polímero adicional biológicamente absorbible, y/o al menos un agente biológicamente activo.

[0155] El método puede depositar un revestimiento con una variedad de grosor sobre un dispositivo implantable. En ciertos modos de realización, el método deposita sobre al menos una parte del dispositivo implantable un revestimiento que tiene un grosor de aproximadamente ≤ 30 micrones, o de aproximadamente ≤ 20 micrones, o de aproximadamente ≤ 10 micrones.

[0156] De acuerdo con un modo de realización, el método se utiliza para fabricar un dispositivo implantable seleccionado del grupo que consiste en stents, injertos, injertos de stent, catéteres, derivaciones y electrodos, clips, derivaciones shunt, dispositivos de cierre y válvulas. En un modo de realización específico, el método se utiliza para fabricar un stent.

[0157] El copolímero tribloque de la invención, y cualquier otra sustancia y material deseado, puede formarse con una construcción de polímero, como un tubo o una lámina que se enrollan o enlazan para formar una construcción como un tubo. Un dispositivo implantable puede entonces fabricarse a partir de esa construcción. Por

ejemplo, un stent puede elaborarse a partir de un tubo al mecanizar con láser un modelo dentro del tubo. En otro modo de realización, la construcción de polímero puede formarse con el material polimérico de la invención utilizando un aparato de inyección de moldeo.

5 **[0158]** En general, los ejemplos representativos de polímeros que pueden utilizarse para fabricar un dispositivo implantable incluyen, pero no se limitan a, poli(N-acetilglucosamina)(Chitin), Chitosan, poli(hidroxivalerato), poli(láctido-co-glicólido), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólido), poli(glicólido), poli(ácido L-láctico), poli(L-láctido), poli(ácido D,L-láctico), poli (L-láctido-co-glicólido), poli(D,L-láctido), poli(caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), polietileno amida, polietileno acrilato, poli (carbonato ácido-co-trimetileno glicólico) co-poli(eter-ésteres) (p.ej., PEO/PLA), polifosfazenos, biomoléculas (p.ej., fibrina, fibrinogena, celulosa, almidón, ácido colágeno e hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefina, copolímeros de 15 poliiobutileno y etileno-alfaolefina, polímeros acrílicos y copolímeros diferentes a los poliacrilatos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo (p.ej., cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (p.ej., polivinilo metiléter), haluros de polivinilideno (p.ej., cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, polivinilcetonas, polivinilaromáticos (p.ej., poliestireno), polivinilésteres, (p.ej., poliviniloacetato), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas 20 ABS, poliamidas (p.ej., Nilón 66 y policaprolactam), policarbonatos, polioximetilenos, poliamidas, poliéteres, poliuretanos; rayón; rayón triacetato; celulosa; acetato de celulosa; butirato de celulosa; butirato acetato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.

[0159] Ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser 25 perfectamente adecuados para fabricar un dispositivo implantable incluyen un copolímero de etileno alcohol-vinílico (comúnmente conocido con el nombre genérico EVOH o con el nombre comercial EVAL), poli(butil metacrilato), poli(vinilideno fl oruro-co-hexafluoropropileno) (p.ej., SOLEF 21508, comercializado por Solvay Solexis PVDF of Thorofare, NJ), fluroruro polivinilideno (también conocido como KYNAR, 30 comercializado por ATOFINA Chemicals de Philadelphia, Penn.), poli(tetrafluoroetileno-co-hexafluoropropileno-co-viniliden fluoruro), copolímeros de acetato etilenvinilo, y polietilenglicol.

Método para tratar o prevenir trastornos

35 **[0160]** Un dispositivo implantable elaborado con un material o revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que

comprende un copolímero ABA' biodegradable puede utilizarse para tratar, prevenir o diagnosticar afecciones o trastornos. Los ejemplos de tales afecciones o trastornos incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, fosa oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de injertos de vena e injertos artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral.

[0161] Por lo tanto, un modo de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización alternativos aquí descritos, se dirige a un método para tratar, prevenir o diagnosticar una afección o trastorno en un paciente, comprendiendo la colocación de un dispositivo implantable en el paciente elaborado con un material o revestimiento que contiene cualquier combinación de modos de realización de la composición que comprende un copolímero ABA' biodegradable. Por ejemplo, el dispositivo implantable puede formarse con un material o revestimiento que comprende una composición que opcionalmente tiene al menos un grupo dihidroxiaril conjugado con los extremos de polímero del copolímero tribloque y opcionalmente contiene al menos una fracción biocompatible, al menos un polímero biológicamente absorbible, y/o al menos un agente biológicamente activo.

[0162] En un modo de realización, el dispositivo implantable se forma con un material o revestimiento que contiene al menos un agente biológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos que capturan células madre, medicamentos de cicatrización, sus profármacos, sus co-fármacos, y sus combinaciones.

[0163] En un modo de realización, el dispositivo implantable utilizado en el método seleccionado de un grupo que consiste en stents, injertos, injertos de stent, catéteres, derivaciones y electrodos, clips, derivaciones shunt, dispositivos de cierre y válvulas. En un modo de realización específico, el dispositivo implantable es un stent.

[0164] De acuerdo con un modo de realización, la afección o el trastorno a tratar, prevenir o diagnosticar por el dispositivo implantable se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular,

perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, fosa oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de injertos de vena e injertos artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral.

5

Síntesis de los copolímeros tribloque

[0165] Los copolímeros tribloque de la invención pueden prepararse mediante cualquier método de polimerización conocido en la técnica. Los métodos de polimerización incluyen, pero no se limitan a, una polimerización basada en solución y una polimerización de fase-fusión. En la polimerización basada en solución, todos los componentes reactivos incluidos en la reacción de polimerización se disuelven en un solvente.

[0166] En algunos modos de realización de polimerización basada en solución se utilizan unidades de monómero de los bloques, un iniciador, un catalizador y al menos un solvente. Un primer paso generalmente incluye la formación de un bloque precursor, p.ej., el bloque B. Se añaden las unidades de monómero del bloque precursor, un iniciador y un catalizador adecuados al solvente para formar una solución de polimerización. Tras la formación del bloque precursor, las unidades de monómero del segundo bloque (p.ej., el bloque A, o los bloques A y A' si estos dos bloques son iguales) y un catalizador (que puede ser igual o diferente al catalizador utilizado en la primera reacción) se añaden entonces a la solución para formar un copolímero dibloque AB o un copolímero tribloque ABA' (si los bloques A y A' son iguales). Si los bloques A y A' son diferentes, entonces una tercera reacción para formar el bloque A' puede proceder de manera similar a la segunda reacción formando el bloque A. El/los solvente(s) en la reacción o reacciones que forman los bloques A y A' pueden seleccionarse para que el bloque precursor sea soluble en el/los solvente(s) para que la segunda reacción y el dibloque AB sean solubles en el solvente(s) para la tercera reacción, que facilitará la copolimerización del bloque precursor y del dibloque AB con las unidades añadidas del bloque A y el bloque A', respectivamente. En un modo de realización, el bloque B se forma primero en la síntesis de un copolímero tribloque.

[0167] Los copolímeros tribloque pueden sintetizarse con los métodos estándar conocidos por aquellos conocedores de la técnica, p.ej., mediante polimerización por apertura de anillo (ROP) con los monómeros correspondientes de los bloques. La ROP puede catalizarse con un ácido orgánico o inorgánico (incluyendo un ácido Lewis), una base orgánica o inorgánica (incluyendo una base Lewis), un reactivo organometálico,

y/o calor, si es necesario.

[0168] Un método para sintetizar los copolímeros tribloque A-B-A' de la invención es llevar a cabo una polimerización por apertura de anillo (ROP) con los correspondientes monómeros o monómero de los bloques A, B y A'. Por ejemplo, los copolímeros tribloque en los que los bloques A y A' son iguales pueden producirse llevando a cabo la ROP con el/los monómero(s) correspondiente(s) del bloque B, y después llevando a cabo la ROP con el/los monómero(s) correspondiente(s) de los bloques A y A'. Un compuesto iniciador que contiene dos grupos de extremo activo se utiliza para iniciar la ROP con un primer monómero del bloque B. En un modo de realización, los dos grupos de extremo activo en el compuesto de iniciación son independientemente un grupo hidroxil, amino o tiol.

[0169] Del mismo modo, los copolímeros tribloque en los que los bloques A y A' son diferentes pueden sintetizarse al:

efectuar una ROP con el/los monómero(s) correspondiente(s) del bloque B, en el que un compuesto de iniciación que contiene un grupo de extremo activo y un grupo de extremo protegido se utilizan para iniciar la ROP con el primer monómero del bloque B;

efectuar la ROP con el/los correspondiente(s) monómero(s) del bloque A;

proteger cualquier grupo activo formado en el extremo de polímero del bloque A;

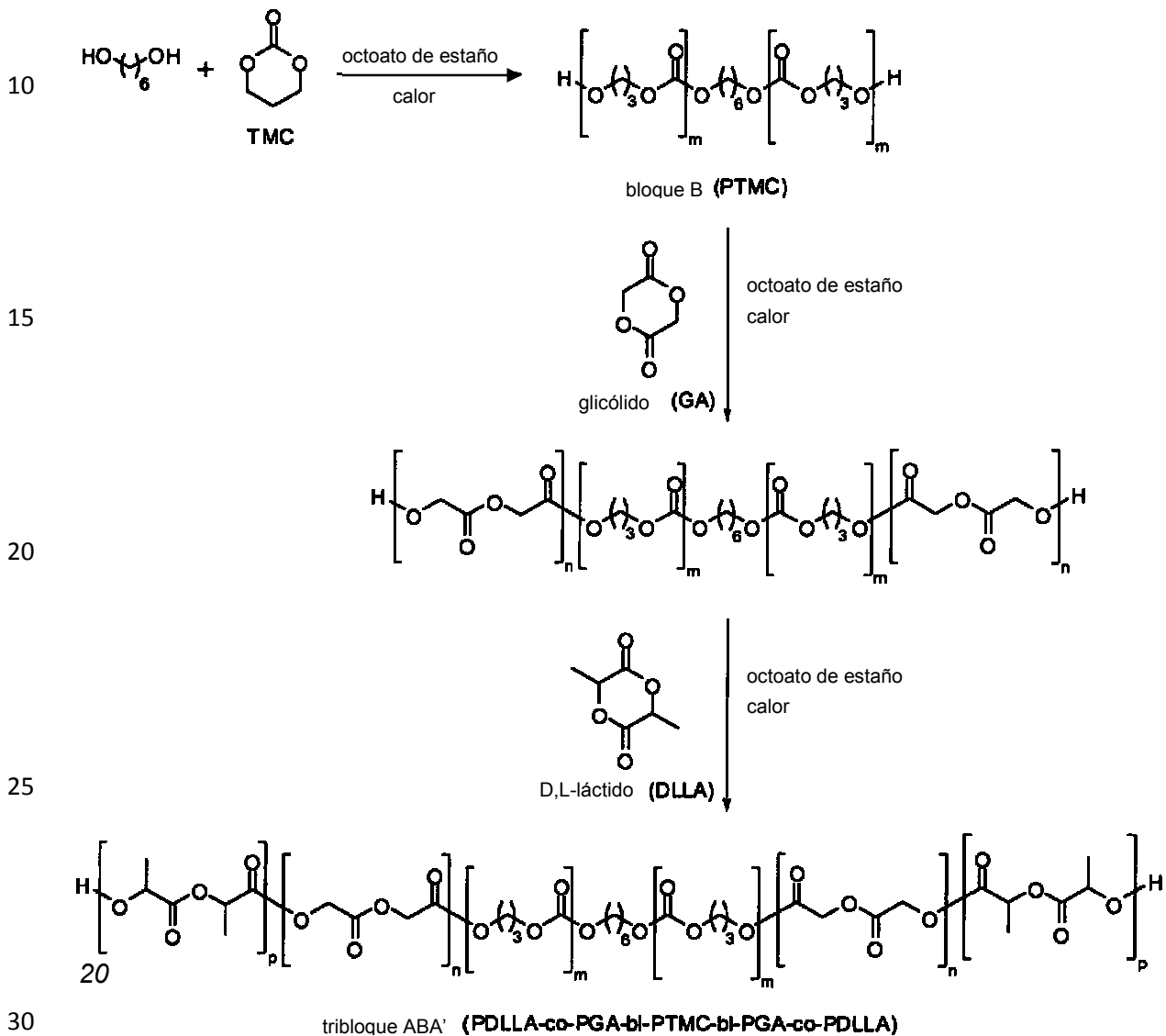
desproteger el grupo de extremo protegido derivado del compuesto de iniciación en el extremo de polímero del bloque B;

efectuar la ROP con el/los correspondiente(s) monómero(s) del bloque A; y entonces desproteger opcionalmente el grupo activo protegido en el extremo de polímero del bloque A. En un modo de realización, el grupo de extremo activo en el compuesto de iniciación es un grupo hidroxil, amino o tiol, y el grupo de extremo protegido en el compuesto de iniciación es un grupo hidroxil, amino o tiol protegido.

[0170] En algunos modos de realización, los compuestos de iniciación empleados en la síntesis de los copolímeros tribloque tienen al menos un grupo de extremo activo que es un grupo hidroxil, amino o tiol. En un modo de realización, el compuesto de iniciación es un diol, en el que uno de los grupos de extremo hidroxil puede estar opcionalmente protegido. En otro modo de realización, el compuesto de iniciación es un diamina, en el que uno de los grupos de extremo amino puede estar opcionalmente protegido. En otro modo de realización adicional, el compuesto de iniciación es un ditiol, en el que uno de los grupos de extremo tiol puede estar opcionalmente protegido. En otros modos de realización, el compuesto de iniciación diamino, un compuesto de iniciación ditiol o dihidroxi es C₂-C₂₄ y contiene un grupo alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, aromático o heteroaromático, o su

combinación. En otros modos de realización, el compuesto de iniciación es un diol seleccionado de entre dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(tetrametilenglicol), y poli(caprolactona) diol.

[0171] Un ejemplo de la síntesis de los copolímeros tribloque A-B-A', en los que los bloques A y A' son los mismos, a través de la ROP, se ilustra mediante la síntesis de poli(D,L-láctido-co-glicólido-bi-carbonato de trimetileno-bi-glicólido-co-D,L-láctido) mediante la ROP en el Esquema 1 de abajo.



Esquema 1. Síntesis de, poli(D,L-láctido-co-glicólido-bi-trimetileno-carbonato-bi-glicólido-co-D,L-láctido) mediante polimerización por apertura de anillo

[0172] En el Esquema 1, se utiliza 1,6-hexanediol para iniciar la ROP con TMC. El bloque B resultante de terminación bis(hidroxil), PTMC, puede entonces utilizarse para iniciar la ROP con glicólido, llevando a la formación de PGA-b1-PTMC-b1-PGA con terminación bis(hidroxil). Los bloques A y A' también se elaboran mediante la ROP de este intermediario con un tipo de monómero diferente, D,L-láctido, resultando en el copolímero tribloque, poli(D,L-láctido-co-glicólido)-bloque-poli-(carbonato de trimetileno)-bloque-poli(glicólido-co-D,L-láctido). En este ejemplo, los bloques A y A' son iguales (p.ej., poli(glicólido-co-D,L-láctido)), y m,n y p son cada uno independientemente enteros de entre 5 y 5.000 aproximadamente. Una persona 5
10
conocedora de la técnica podría entender que el procedimiento sintético en el ejemplo de arriba también podría modificarse para generar un poli(D,L-láctido-ran-glicólido)-bloque-poli-(carbonato de trimetileno)-bloque-poli(glicólido-ran-D,L-láctido) al dirigir la ROP en presencia de glicólido y D,L-láctido en el mismo reactor.

[0173] La síntesis de los copolímeros tribloque se efectúa con frecuencia de manera 15
limpia, sin utilizar un solvente. Sin embargo, los bloques no son siempre miscibles entre ellos. Por ejemplo, en la fusión el glicólido puede no disolverse en el polímero PTMC. En tal caso, la polimerización podría llevarse a cabo en un solvente. Si se realiza adecuadamente, el polímero intermediario PTMC con terminación bis(hidroxil) no necesitaría aislarse y podría utilizarse para iniciar la siguiente ROP con glicólido.

[0174] En la síntesis de un polímero que contiene un alto contenido de glicólido, un 20
solvente fuerte o extraño puede ser necesario para disolver inicialmente el/los monómero(s). Un solvente puede emplearse normalmente para disolver una mezcla de monómeros en una mezcla de monómeros y después evaporarlos antes de añadir un catalizador de iniciación para comenzar la polimerización. El bloque blando B 25
también puede ayudar a la disolución de los monómeros de los bloques A y A'. Además, varios catalizadores orgánicos y organometálicos pueden influenciar la estructura del polímero al proporcionar diferentes cinéticas de liberación y minimizar o maximizar la velocidad de polimerización de los diferentes monómeros incorporados en el bloque A, B o A'.

[0175] Los diferentes modos de realización de la composición de la invención que 30
comprende un copolímero tribloque A-B-A', tanto si los bloques A y A' son iguales como si son diferentes, puede prepararse opcionalmente al:

conjugar al menos un grupo dihidroxiaril con los extremos de polímero del polímero tribloque;

35 mezclar o enlazar al menos una fracción biocompatible con el copolímero tribloque;

mezclar o enlazar al menos un polímero adicional biológicamente absorbible con el

copolímero tribloque; e

incorporar al menos un agente biológicamente activo.

[0176] El al menos un grupo puede contener, p.ej., una fracción orto-dihidroxifenil como 1,2-dihidroxifenil y 3,4-dihidroxifenil. Los compuestos que contienen 3,4-
 5 dihidroxifenil incluyen, p.ej., dopamina y ácido 3,4-dihidroxihipocinámico. La dopamina puede conjugarse con los grupos de extremo hidroxil de un copolímero tribloque al unirse con 1,1'-carbonildiimidazola. El ácido 3,4-dihidroxihipocinámico puede conjugarse con los grupos de extremo hidroxil al convertir el ácido cinámico en el éster N-succidimil o al utilizar dicitlohexilcarbodiimida (DCC) y 4-(dimetilamino) piridinio
 10 (DPTS). De manera alternativa, la conjugación del ácido cinámico podría efectuarse a través de una reacción de Mitsunobu utilizando trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato (DEAD) o diisopropilazodicarboxilato (DIAD).

Ejemplos

15 **[0177]** Los ejemplos indicados a continuación se muestran con el único objetivo de ilustrar mejor los modos de realización de la presente invención y no pretenden limitar de ningún modo la invención. Los siguientes ejemplos proféticos se muestran para ayudar a entender la invención, pero se debe entender que la invención no está limitada a los materiales o procedimientos particulares de los ejemplos.

20 **Ejemplo 1.** Síntesis de Poli(glicólido-ran-D,L-láctido)-bloque-poli(TMC)-bloque-poli(glicólido-ran-D,L-láctido), 51,8%mol glicólido, 43,6 %mol carbonato de trimetileno, y 4,6%mol D,L-láctido.

[0178] Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 ml secado al fuego se carga con 46.41 g (0,455 mol) de carbonato de trimetileno, 0,123 g (1,16 mmol) de
 25 dietilenglicol destilado, y 0,053 ml de octoato de estaño (0,33 M en tolueno) (60.000:1 molar proporción monómero:catalizador). El matraz se equipa con un agitador mecánico secado a fuego y un adaptador para la purga y aspiración del argón. El recipiente de reacción se purga evacuando el matraz, seguido por la ventilación con argón; esto se repite tres veces. El matraz de reacción, bajo una presión de argón de
 30 una atmósfera, se calienta a 190°C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 16 horas con agitación lenta.

[0179] En la segunda etapa de polimerización, 6,96 g (48,3 mmol) de D,L-láctido, y 62,64 g (0,54 mol) de glicólido fundido, se añaden al prepolímero en el matraz de reacción a 180°C bajo una purga de argón. La temperatura de la mezcla de reacción
 35 se eleva a 230°C para disolver el prepolímero en el glicólido fundido con una agitación suave. Después de diez minutos, la temperatura se disminuye a 200°C y se mantiene

así durante dos horas con agitación. El polímero se retira del reactor como una disolución y se deja enfriar. Después de pulverizarlo, el polímero se seca con calor a 110°C bajo una presión de 0,1 mm Hg durante 16 horas para eliminar cualquier monómero que no haya reaccionado.

- 5 **Ejemplo 2.** Síntesis de Poli(D,L-láctido)-bloque-poli-(caprolactona-ran-glicólido)-bloque-poli(D,L-láctido), 39,5 % mol caprolactona, 34,7 % mol D,L-láctido, y 25,8 % mol glicólido.

10 **[0180]** Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 ml secado al fuego se carga con 36,0 g (0,316 mol) caprolactona y 24,0 g (0,207 mol) glicólido. El matraz se equipa con un agitador mecánico secado a fuego y un adaptador para la purga y aspiración con argón. El contenido se calienta a 120°C y se agita con un aspirador durante cuatro horas. Tras purgar con argón, y enfriar a temperatura ambiente, se añaden 0,11 gm (1,4 mmol) de dietilenglicol destilado, y 0,097 ml de octoato de estaño (0,33 M en tolueno) (25.000:1 molar proporción monómero: catalizador). El recipiente
15 de reacción se purga evacuando el matraz seguido por la ventilación con argón; esto se repite tres veces. El matraz de reacción, bajo presión de argón de una atmósfera, se calienta a 180°C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 24 horas con agitación lenta.

20 **[0181]** En la segunda etapa de polimerización, se añade 40,0 g (0,278 mmol) de D,L-láctido al prepolímero en el matraz de reacción a 180°C bajo una purga de argón. Se aumenta la temperatura a 200°C y se mantiene así durante dos horas con agitación.

El polímero se retira del reactor como una disolución y se deja enfriar. Después de pulverizarlo, el polímero se disuelve en cloroformo y después se precipita en metanol. El solvente, monómero sin reaccionar, y el agua se eliminan al calentar la precipitación
25 a 110°C bajo una presión de 0,1 mm Hg durante 16 horas.

Ejemplo 3. Método para fabricar un revestimiento de stent de liberación de fármaco utilizando el copolímero del Ejemplo 1 o 2.

30 **[0182]** En un primer paso, un revestimiento de cebador opcional se aplica al stent. Una solución de cebador que contiene entre 0,1 %masa y 15%masa aproximadamente (p.ej., 2,0%masa aproximadamente) del copolímero del Ejemplo 1 o 2, y el resto siendo una mezcla de solvente de cloroformo y 1,1,1-tricloroetano (con un 50%masa de cloroformo y aproximadamente un 50%masa de 1,1,1-tricloroetano) se prepara. La solución se aplica al stent para formar una capa de cebador.

35 **[0183]** Para aplicar la capa de cebador, se utiliza un aparato pulverizador (p.ej., la boquilla pulverizadora *Sono-Tek MicroMist*, comercializada por *Sono-Tek Corp.* de Milton, Nueva York). El aparato pulverizador es un atomizador ultrasónico con una

corriente de entrada de gas. Una bomba de jeringa se utiliza para proporcionar la solución de revestimiento a la boquilla. La composición se atomiza con energía ultrasónica y se aplica a las superficies del stent. La boquilla se sitúa a una distancia útil del stent aproximadamente de 20mm a 40 mm con una potencia ultrasónica de uno a dos vatios aproximadamente. Durante el proceso de aplicación de la composición, el stent rota opcionalmente sobre su eje, a una velocidad entre 100 y 600 rpm aproximadamente, p.ej., 400 rpm aproximadamente. El stent también se mueve de manera lineal a lo largo del mismo eje durante la aplicación.

[0184] La solución del cebador se aplica a un stent 3.0x12 mm VISION™ (comercializado por *Abbott Vascular Corp.*) en una serie de pases de 20 segundos, para depositar, p.ej., 20 mg de revestimiento por pase de pulverizador. Entre los pases de pulverizador, el stent se deja secar entre 10 y 30 segundos aproximadamente a temperatura ambiente. Pueden aplicarse cuatro pases de pulverizador, seguidos por el horneado de la capa del cebador a unos 80°C durante aproximadamente 1 hora. Como resultado, una capa de cebador puede formarse con un contenido sólido de aproximadamente 80mg. A efectos de este ejemplo, los "sólidos" se refieren a la cantidad de residuo seco depositado en el stent tras la retirada de todos los compuestos volátiles orgánicos (p.ej., el solvente).

[0185] De manera similar a la aplicación de la capa del cebador, una solución polímero-terapéutica se prepara y aplica utilizando la siguiente fórmula:

(a) entre un 0,1%masa y un 15%masa aproximadamente (p.ej., aproximadamente 2,0%masa) del copolímero del ejemplo 1 o 2;

(b) entre un 0,1%masa y un 2%masa aproximadamente (p.ej., un 1,0%masa aproximadamente) de un agente terapéutico. En un modo de realización, el agente

terapéutico es el everolimus (comercializado por *Abbott Vascular Corp.* de Santa Clara, California); y

(c) el resto, una mezcla de disolvente que contiene un 50%masa de cloroformo y un 50% masa de 1,1,1-tricloroetano aproximadamente.

[0186] La formulación que contiene fármaco se aplica al stent de manera similar a la aplicación de la capa de copolímero del cebador. El proceso consigue la formación de una capa de reserva de fármaco-polímero con un contenido sólido de entre 30 mg y 750 mg aproximadamente, (p.ej., 175mg aproximadamente) y un contenido de fármaco entre 10 mg y 250 mg aproximadamente (p.ej., 55 mg aproximadamente). Tras la aplicación, el revestimiento se hornea a 50°C durante dos horas para eliminar cualquier solvente restante.

Reivindicaciones

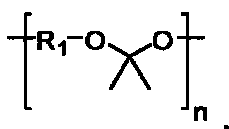
1. Una composición, que comprende un copolímero tribloque biodegradable con la estructura A-B-A', en la que los bloques A y A' cada uno independientemente son bloques duros con una T_g o una T_m por encima de la temperatura corporal;

5 el bloque B es un bloque blando con una T_g menor a la T_g o a la T_m de los bloques A y A'; los bloques A, B y A' cada uno independientemente tienen un número promedio de peso molecular de polímero (M_n) de entre 1 kDa y 500 kDa aproximadamente;

los bloques A y A' pueden ser iguales o diferentes,

10 A y A' están independientemente seleccionados del grupo que consiste en poli(L-láctido)(PLLA), poli(D,L-láctido), poli (glicólido) (PGA), poli(GA-co-D, L-láctido), poli(GA-co-L-láctido), y cualquier variación en la configuración de sus monómeros;

y
B comprende un policetal con la estructura:



15

en el que R1 es un poli(caprolactona)diol o un OH-(C2-C24)-OH diol, que contiene un grupo alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o su combinación, y n es un entero entre 5 y 5.000 aproximadamente.

20 2. La composición de la reivindicación 1, en la que A y A' son iguales.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que A y A' son diferentes.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que R1 es un HO-(C2-C8)-OH diol.

5. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo además al menos una fracción biocompatible seleccionada del grupo que consiste en poli(óxido de etileno), poli(propilenglicol), poli(tetrametilenglicol), poli(etileno de óxido-co-óxido de propileno), ε- caprolactona, β-butirolactona, δ-valerolactona, glicólido, poli(N-vinilpirrolidona), poli(ácido acrilamida metil-propano-sulfónico) y sus sales, poli(sulfonato de estireno), dextrano sulfonado, polifosfazenos; poli(ortoésteres); poli(tirosina carbonato); ácido siálico, ácido hialurónico o sus derivados,

25
30 copolímeros de poli(etilenglicol) con ácido hialurónico o sus derivados, heparina; copolímeros de polietilenglicol con heparina, un copolímero de injerto de poli(L-lisina) y poli(etilenglicol), y copolímeros del mismo.

6. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo además al menos un

agente biológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en sustancias antiproliferativas, antineoplásticas, antimitóticas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes.

- 5 **7.** La composición de la reivindicación 6, en la que al menos un agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, estradiol, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, miméticos de superóxido dismutasa, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, rapamicina, derivados de rapamicina, 40-O-
- 10 (2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-(2-etoxi)etil-rapamicina (biolimus), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-tetrazol-rapamicina, 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zotarolimus), pimecrolimus, mesilato de imatinib, midostaurina, clobetasol, anticuerpos que capturan células madre, medicamentos pro-cicatrización, sus profármacos, sus co-fármacos, y su
- 15 combinación.
- 8.** Un dispositivo implantable que comprende cualquiera de las composiciones de las reivindicaciones de la 1 a la 7.
- 9.** El dispositivo implantable de la reivindicación 8, comprendiendo además un revestimiento dispuesto sobre el dispositivo comprendiendo cualquiera de las
- 20 composiciones de las reivindicaciones de la 1 a la 7.
- 10.** Un dispositivo médico implantable comprendiendo una composición de revestimiento que incluye cualquiera de las composiciones de las reivindicaciones de la 1 a la 7 dispuestas sobre el dispositivo.
- 11.** El dispositivo médico implantable de cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la
- 25 10, en el que el dispositivo es un stent.
- 12.** Un método de preparación de la composición de la reivindicación 2, comprendiendo:
- efectuar una polimerización por apertura de anillo (ROP) con el/los correspondiente(s) monómero(s) del bloque B, en la que un compuesto de
- 30 iniciación que contiene dos grupos de extremo activo se utiliza para iniciar la ROP con el primer monómero del bloque B, y en la que los dos grupos de extremos activos en el compuesto de iniciación son independientemente un grupo hidroxil, amino o tiol; y
- efectuar la ROP con el/los correspondiente/s monómero/s de los bloques A y
- 35 A'.
- 13.** Un método de preparación de la composición de la reivindicación 3,

comprendiendo:

efectuar la polimerización por apertura de anillo (ROP) con el/los correspondiente(s) monómero(s) del bloque B, en el que un compuesto de iniciación que contiene un grupo de extremo activo y un grupo de extremo protegido se utiliza para iniciar la ROP con el primer monómero del bloque B, y en el que el grupo de extremo activo en el compuesto de iniciación es un grupo hidroxilo, amino o tiol, y el grupo de extremo protegido en el compuesto de iniciación es un grupo hidroxilo, amino o tiol protegido;

efectuar la ROP con el/los correspondiente(s) monómero(s) del bloque A;

proteger cualquier grupo activo formado en el extremo de polímero del bloque A;

desproteger el grupo de extremo protegido derivado del compuesto de iniciación en el extremo de polímero del bloque B;

efectuar la ROP con el/los correspondiente(s) monómero(s) de los bloques A'; y

desproteger opcionalmente el grupo activo protegido en el extremo de polímero del bloque A.

14. Un método de fabricación de un dispositivo implantable, comprendiendo la formación del dispositivo de un material que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7.

15. Un dispositivo implantable como se define en cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 11, destinado para su uso en el tratamiento o prevención de una afección o un trastorno seleccionado del grupo que consiste en aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, fosa oval permeable, claudicación, proliferación anastomótica de injertos de vena e injertos artificiales, obstrucción del conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral.

16. El dispositivo implantable de la reivindicación 15, en el que el dispositivo implantable se selecciona del grupo que consiste en stents, injertos, injertos de stent, catéteres, derivaciones y electrodos, clips, derivaciones shunt, dispositivos de cierre y válvulas.