

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 655**

51 Int. Cl.:

A61L 2/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2010 E 10187304 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2322230**

54 Título: **Esterilización de dispositivos médicos con haz de electrones**

30 Prioridad:

16.11.2009 US 619118

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

17.07.2013

73 Titular/es:

**CORDIS CORPORATION (100.0%)
430 Route 22 East
Bridgewater, NJ 08807 , US**

72 Inventor/es:

**FALOTICO, ROBERT;
LI, CHENGXUE;
NGUYEN, THAI MINH;
PARKER, THEODORE L y
ZHAO, JONATHON Z**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 413 655 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Esterilización de dispositivos médicos con haz de electrones

La presente invención se refiere a dispositivos médicos que comprenden superficies bioactivas, provistas de un revestimiento bioactivo de heparina y, más particularmente, a procedimientos de esterilización de dispositivos médicos que comprenden superficies bioactivas, mientras se encuentran en su envase, utilizando técnicas de esterilización con haz de electrones.

Se han utilizado numerosos materiales metálicos y materiales poliméricos en la fabricación de dispositivos médicos implantables, así como revestimientos en dispositivos médicos implantables. Frecuentemente, se usan revestimientos y modificaciones superficiales de las mismas o diferentes composiciones para mejorar adicionalmente la biocompatibilidad, la hemocompatibilidad y la funcionalidad de los dispositivos médicos implantables. Típicamente, el revestimiento o modificación superficial de estos dispositivos requiere la realización de diversas etapas de procesamiento. Los sustratos modificados por cada uno de estos procedimientos, así como los revestimientos superficiales requieren alguna manera de esterilización terminal para garantizar la esterilidad de los productos para su uso en un paciente. Los procedimientos de esterilización utilizados en la actualidad para los dispositivos de metal pueden tener inconvenientes potenciales, por ejemplo, menor estabilidad y funciones del revestimiento, cuando se utilizan en dispositivos revestidos, ya que es posible que los materiales de revestimiento no sean compatibles con estos procedimientos de esterilización tradicionales.

Se han documentado diferentes procedimientos de modificación superficial en la literatura con el propósito de obtener una respuesta huésped-material favorable. Las técnicas de revestimiento de dispositivos médicos, particularmente los que entran en contacto con la sangre, tales como stents, que no abordan el problema de la esterilización subsiguiente se describen en los documentos US-4656083, US-5034265, US-5132108, US-5244654 y US-5409696. Palmaz et al., en una revisión de los stents intravasculares, son escépticos acerca del uso de revestimientos de stent (Palmaz, J., F. Rivera and C. Encamacion. *Intravascular Stents*, Adv. Vasc. Surg., 1993, 1:107-135). Sin embargo, Kocsis et al., informan de que el uso de stents con revestimiento de heparina era eficaz para reducir la trombogenicidad de la superficie del stent (Kocsis, J., G. Llanos y E. Holmer. *Heparin-Coated Stents*, J. of Long-Term Effects of Medical Implants, 2000, 10 19-45).

Las modificaciones superficiales típicas incluyen revestimientos hidrófilos y/o de hidrogel, tales como polivinil pirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) o ácido hialurónico (HA), en la superficie de implantes cardiovasculares, tales como stents y marcapasos, o dispositivos médicos de permanencia prolongada, aplicaciones tópicas de curación de heridas, lentes de contacto, lentes intraoculares, etc. Los revestimientos hidrófobos o lubricantes se usan para dispositivos médicos, tales como cables guía coronarios o neurovasculares, suturas, agujas, catéteres y trocares. Los revestimientos bio-activos se usan para una respuesta celular dirigida, tales como moléculas de adhesión celular (CAM, tales como RGD (secuencia de aminoácidos Arg-Glu-Asp), laminina, colágeno, etc.) en aplicaciones de ingeniería de tejidos o revestimientos de prevención de adhesión para ser usados en dispositivos médicos, tales como filtros de la vena cava o injertos vasculares de pequeño diámetro. Los materiales de revestimiento incluyen también agentes resistentes a infecciones o agentes antimicrobianos. Algunos revestimientos permiten también una liberación sostenida del fármaco, tal como una liberación sostenida del fármaco desde los stents, o como un revestimiento hidrófobo para extender el tiempo de liberación de un depósito cargado de fármaco. Los revestimientos bioactivos que contienen agentes terapéuticos, tales como heparina, fosforilcolina (PC), uroquinasa y similares, pueden usarse para propiedades antitrombogénicas.

Los revestimientos pueden ser usados para suministrar agentes terapéuticos y farmacéuticos incluyendo productos naturales que incluyen agentes antiproliferativos/antimitóticos, tales como alcaloides de la vinca (es decir vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorrubicina, doxorubicina e idarrubicina), antraciclina, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, tales como mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquil sulfonatos-busulfán, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina {cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógeno); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de trombina), agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorio; antisecretor (breveldin), anti-inflamatorio: tal como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados de ácido salicílico es decir aspirina, derivados de para-aminofenol es decir, acetaminofeno; ácidos indol e indeno acéticos (indometacina, sulindac y etodalac), ácidos heteroaril acéticos (tolmetina, diclofenaco y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácido antranílico (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxfentatrazona), nabumetona,

compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetil); angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido y sus combinaciones.

5 Los revestimientos se pueden formular mezclando uno o más agentes terapéuticos con la mezcla de revestimiento polimérico. El agente terapéutico puede estar presente como un líquido, un sólido finamente dividido o cualquier otra forma física apropiada. De manera opcional, la mezcla de revestimiento puede incluir uno o más aditivos, por ejemplo, sustancias auxiliares no tóxicas tales como diluyentes, vehículos, excipientes, estabilizantes o similares. Otros aditivos adecuados pueden ser formulados con el polímero y el agente o compuesto farmacéuticamente activo. Por ejemplo, 10 puede añadirse un polímero hidrófilo a un revestimiento hidrófobo biocompatible para modificar el perfil de liberación, o puede añadirse un polímero hidrófobo a un revestimiento hidrófilo para modificar el perfil de liberación. Un ejemplo sería la adición de un polímero hidrófilo seleccionado de entre el grupo que consiste en óxido de polietileno (PEO), PVP, polietilenglicol (PEG), carboximetil celulosa e hidroximetilcelulosa a un revestimiento de (co)polímero hidrófobo para modificar el perfil de liberación. Las cantidades relativas apropiadas pueden ser determinadas supervisando los perfiles de liberación *in vitro* y/o *in vivo* para los agentes terapéuticos. 15

Típicamente, los procedimientos de modificación superficial incluyen una etapa de activación de la superficie seguida por el acoplamiento de la molécula deseada. Normalmente, la activación de la superficie se consigue mediante una reacción en fase gaseosa asistida por energía (plasma, plasma pulsado, química reactiva de descarga de flujo (FDRC), descarga de efecto corona, etc.) y/o la activación del sustrato con un grupo saliente altamente reactivo (N-OH de succinimida, 20 imidazol, etc.); funcionalización de la superficie con moléculas de autoensamblaje (SAM, silanos y tioles funcionales); hidrólisis controlada de los ésteres y amidas en la superficie (tereftalato de polietileno (PET), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), PLGA, etc.). Típicamente, las reacciones de acoplamiento se realizan mediante química de la carbodiimida, aminación reductora, las reacciones maleimida-tiol, etc.

Normalmente, las modificaciones fotoquímicas de la superficie son preferibles ya que, típicamente, este procedimiento no requiere una etapa previa de activación de la superficie. La química basada en arilcetona, la química basada en azida y la química basada en acrilato pueden ser adecuadas para la modificación de la superficie. 25

Independientemente del tipo de revestimiento, la esterilización del producto final, tal como se ha indicado anteriormente, puede provocar problemas potenciales. Los procedimientos de esterilización convencionales, tales como vapor de agua caliente, radiación (haz gamma y de electrones), y óxido de etileno, pueden afectar negativamente a la actividad del revestimiento. Por ejemplo, los dispositivos médicos se esterilizan normalmente mediante un procedimiento de esterilización terminal, tal como esterilización con óxido de etileno (EtO), esterilización gamma o, más recientemente, esterilización con haz de electrones. La esterilización con EtO no afecta considerablemente a los productos médicos basados en metal o polímero, tales como catéteres, stents de metal y stents liberadores de fármacos, de primera generación. EtO es un procedimiento largo y frecuentemente engorroso que necesita un ajuste fino de los parámetros del procedimiento, tales como la duración, la temperatura, la humedad, la relación entre el gas portador y la humedad, y extensos procedimientos de desgasificación para eliminar el EtO residual después del procedimiento. De manera más importante, el propio mecanismo mediante el cual el EtO elimina los patógenos (la interrupción de los ácidos nucleicos) en presencia de humedad puede ser también perjudicial para compuestos químicos sensibles y la mayoría de las moléculas biológicas. Las proteínas, los péptidos y los productos génicos son los más propensos a la destrucción por EtO. La esterilización gamma, que no implica humedad, implica una cantidad extremadamente alta de energía, lo que puede hacer que no sea deseable para su uso en la esterilización de la mayoría de los dispositivos que contienen productos biológicos y productos combinados de dispositivos de fármacos. La esterilización con haz de electrones, que es radiación gamma generada eléctricamente, implica también una gran cantidad de energía y se conoce también que es potencialmente destructiva para muchos materiales biológicamente activos. 30 35 40

Se conoce que la esterilización con óxido de etileno (usando EtO mezclado con vapor de agua) reduce las actividades de superficies biológicamente activas, tales como superficies revestidas de heparina. Además, se conoce también que la presencia de vapor de agua en el procedimiento de EtO tiene un impacto negativo sobre la vida útil de los dispositivos médicos estériles que contienen superficies de heparina. Otros procedimientos que implican gran cantidad de energía, tales como los procedimientos de esterilización con haz gamma y de electrones han demostrado que causan una reducción en la actividad de los revestimientos bioactivos, por ejemplo, tal como se describe en el documento US-6787179. 45 50

La experiencia con los stents revestidos de heparina y la esterilización con EtO ha demostrado que este tipo de procedimiento de esterilización, es difícil de controlar y puede causar una reducción considerable de la actividad de heparina. El EtO puede causar también fluctuaciones de las actividades de heparina de una planta de fabricación a otra. Los pequeños cambios de las condiciones de la esterilización con EtO podrían conducir a una amplia variación de la actividad de heparina y, en consecuencia, la especificación de la liberación y la vida útil de los stents revestidos de heparina. 55

5 En la era del stent de elución de fármaco, heparina y otros revestimientos o superficies bioactivas estarán cerca de un fármaco, tal como sirolimus, y el portador del fármaco, tal como polímeros PLGA. Además de la sensibilidad de la heparina hacia el EtO, se conoce que tanto el sirolimus como los polímeros biodegradables retienen cantidades sustanciales de EtO después del procesamiento. Además, PLGA se degrada mediante hidrólisis por la humedad
 10 requerida en el procedimiento de EtO. Por lo tanto, es ventajoso usar procedimientos alternativos, tales como haz de electrones, para esterilizar terminalmente dispositivos de elución de fármacos revestidos de heparina. En la literatura, generalmente no se aconseja el uso de un procedimiento de alta energía, tal como haz de electrones, para esterilizar un producto farmacéutico que contiene una sustancia biológica y/o productos de combinación de dispositivos con fármacos. En su lugar, normalmente se usan procedimientos de filtración/liofilización, de fabricación aséptica, caros, para garantizar la esterilidad de los productos envasados finales.

El documento WO-A-2004/066876 divulga un procedimiento de envasado de un stent revestido en el que se incluye un eliminador de humedad en el envase. El envase es tratado con un gas inerte y es evacuado. A continuación, se sella y se esteriliza mediante exposición a radiación gamma o usando óxido de etileno.

15 Dadas las limitaciones anteriores de las esterilizaciones convencionales que incluyen procedimientos de óxido de etileno, haz de electrones y radiación gamma, estas no han sido utilizadas rutinariamente para esterilizar los dispositivos médicos que contienen un componente biológicamente activo, tal como un revestimiento de heparina. En consecuencia, existe una necesidad de un procedimiento de esterilización terminal conveniente que garantice tanto la esterilidad de un dispositivo médico como las actividades de su revestimiento biológico.

20 La presente invención se refiere a un procedimiento de esterilización de un dispositivo médico que tiene una superficie que incluye un material bioactivo que incluye heparina, tal como se define en la reivindicación 1.

25 La presente invención se refiere a un procedimiento con haz de electrones, que es un procedimiento que implica grandes cantidades de energía que se usa normalmente para esterilizar productos médicos con o sin un componente biológico, que puede ser empleado para mantener las actividades biológicas de un revestimiento superficial de heparina. Dentro de un intervalo óptimo, la energía del haz de electrones retiene inesperadamente y reactiva las funciones biológicas de un revestimiento de heparina. Este procedimiento puede ser usado también como un medio eficaz para extender la vida útil de formas inmovilizadas y probablemente las formas libres de heparina. La presente invención tiene amplias aplicaciones en la esterilización de dispositivos médicos con una superficie de heparina y otros productos farmacéuticos basados en heparina.

30 La presente invención demuestra también que el procedimiento con haz de electrones, cuando se controla adecuadamente, no sólo mantiene la actividad biológica del revestimiento de heparina, sino que también revierte la pérdida de actividad de heparina durante un procedimiento de fabricación de un stent de elución de fármaco que implica una exposición a disolventes y un secado prolongado a temperaturas elevadas. En un experimento controlado, se descubrió también que un procedimiento con haz de electrones a una dosis de 25 kGy recuperó la actividad biológica perdida de heparina durante y/o después de un almacenamiento a largo plazo. De esta manera, la presente invención
 35 puede tener potencial para el mantenimiento de heparina en otras formas, y puede llegar a ser un procedimiento simple para extender la vida útil del producto mediante el reprocesamiento usando un procedimiento con haz de electrones.

40 Un descubrimiento inesperado de la presente invención es que, con las etapas de procesamiento utilizadas, la actividad de un revestimiento de heparina sobre la superficie de un dispositivo médico o en depósitos en un dispositivo médico no se redujo tal como se había predicho en la literatura y se había informado por otros. La actividad de la heparina, tal como se determina tanto mediante FXa modificada como mediante ensayos de unión a antitrombina, ha mostrado consistentemente aumentos inesperados después de un procesamiento con haz de electrones, proporcional a la dosis de haz de electrones utilizada, tal como se explica detalladamente, a continuación.

45 La presente invención resuelve un problema crítico, de larga duración, de destrucción o disminución de la actividad de una molécula biológica, tal como heparina, asociada con un dispositivo médico por medio de un procedimiento de esterilización con haz de electrones. También es muy superior a las técnicas de esterilización más convencionales, tales como la esterilización con óxido de etileno, que es conocida por reducir severamente las actividades de un revestimiento de heparina.

50 En general, el procedimiento de la presente invención comprende envasar un dispositivo médico que contiene una superficie bioactiva de heparina con nitrógeno bajo condiciones de vacío y agentes de secado, y esterilizar el dispositivo médico mediante un procedimiento con haz de electrones con una dosis adecuada de radiación. Más específicamente, los dispositivos para la esterilización serán envasados en un carrete de catéter para prevenir daños durante el envío y el transporte. Cada carrete está sellado individualmente en una bolsa. Cuando el dispositivo está posicionado dentro de la bolsa, se hace el vacío y se purga con un gas no reactivo, tal como nitrógeno. Se hace de nuevo el vacío y la bolsa se sella. Aunque el procedimiento puede ser utilizado en cualquier número de sustratos, en aras de facilitar la explicación, las
 55 realizaciones ejemplares del procedimiento se describirán con respecto a un stent.

En una realización ejemplar de la invención, el material de sustrato puede incluir un metal, un no metal, un polímero o una combinación de metal y polímero. En una realización ejemplar preferida, el material de sustrato se selecciona de entre el grupo que incluye acero inoxidable, aluminio, nitinol, cromo cobalto y titanio y aleaciones de metal similares. En una realización alternativa, el material se selecciona de entre el grupo que incluye vidrio, sílice y cerámica. Una realización preferida incluye un stent coronario de aleación de CoCr (L605), que también tiene depósitos en los puntales.

Las realizaciones de la invención se describen, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es una vista isométrica de un dispositivo médico expansible.

La Figura 2 es una representación gráfica del efecto de la radiación de haz de electrones sobre la actividad de la heparina, tal como se mide mediante el ensayo de absorción de antitrombina III.

La Figura 3 es una representación gráfica del efecto de la radiación de haz de electrones sobre la actividad de la heparina, tal como se mide mediante el ensayo anti factor Xa.

La Figura 4 es una representación gráfica del efecto de la radiación de haz de electrones sobre la densidad superficial de heparina.

Con referencia a los dibujos, la Figura 1 muestra un dispositivo médico expansible o stent que tiene una pluralidad de orificios que contienen un agente beneficioso para su suministro al tejido por medio del dispositivo médico expansible. El dispositivo 100 médico expansible mostrado en la Figura 1 está cortado de un tubo de material para formar un dispositivo cilíndrico expansible. El dispositivo 100 médico expansible incluye una pluralidad de secciones 102 cilíndricas interconectadas por una pluralidad de elementos 104 puente. Los elementos 104 puente permiten que el dispositivo de soporte de tejido se doble axialmente al pasar a través de la trayectoria tortuosa de la vasculatura a un sitio de despliegue y permite que el dispositivo se doble axialmente cuando sea necesario para adaptarse a la curvatura de un lumen a soportar. Cada una de las secciones 102 cilíndricas está formada por una red de puntales 108 alargados que están interconectados por articulaciones 110 dúctiles y puntales 112 circunferenciales. Durante la expansión del dispositivo 100 médico, las articulaciones 110 dúctiles se deforman, mientras que los puntales 108 no se deforman.

Tal como se muestra en la Figura 1, los puntales 108 alargados y los puntales 112 circunferenciales incluyen aberturas 114, algunas de las cuales contienen un agente beneficioso para su suministro al lumen en el que el dispositivo médico expansible está implantado. Además, otras partes del dispositivo 100, tales como los elementos 104 puente, pueden incluir también aberturas. Preferiblemente, las aberturas 114 están provistas en las partes que no se deforman del dispositivo 100, tales como los puntales 108, de manera que las aberturas no se deforman y el agente beneficioso es suministrado sin riesgo de ser fracturado, expulsado, o si no dañado durante la expansión del dispositivo.

Los dispositivos de la invención pueden ser refinados adicionalmente mediante el uso de análisis de elementos finitos y otras técnicas para optimizar el despliegue de los agentes beneficiosos dentro de las aberturas 114. Básicamente, la forma y la ubicación de las aberturas 114 pueden ser modificadas para maximizar el volumen de los huecos mientras se preserva la resistencia y la rigidez relativamente altas de los puntales con respecto a las articulaciones 110 dúctiles. Según una realización ejemplar preferida de la presente invención, las aberturas tienen un área de al menos 0,0032 mm² (5 x 10⁻⁶ pulgadas²) y, preferiblemente, al menos 0,0045 mm² (7 x 10⁻⁶ pulgadas²). Típicamente, las aberturas están rellenas aproximadamente desde el 50 a aproximadamente el 95% de su capacidad total con agente beneficioso.

Pueden proporcionarse diferentes agentes beneficiosos en las diversas aberturas en el dispositivo expansible, o pueden proporcionarse agentes beneficiosos en algunas aberturas y no en otras. Pueden utilizarse combinaciones de agentes beneficiosos o agentes terapéuticos en aberturas individuales. Debido a que cada abertura se llena de manera independiente, pueden impartirse composiciones químicas y propiedades farmacocinéticas individuales al agente beneficioso en cada abertura.

El material del sustrato puede contener también material polimérico adicional que sirve como una matriz para controlar la liberación de un agente farmacéutico en o sobre el dispositivo médico. El polímero puede ser bioestable, tal como el grupo que incluye poliactal, poliuretano, poliéster, politetrafluoroetileno, polietileno, polimetilmetacrilato, polihidroxietil metacrilato, alcohol polivinílico, polipropileno, polimetilpenteno, poliétercetona, óxido de polifenileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, polisulfona, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polieterimida, fluoruro de polivinilideno y copolímeros y sus combinaciones. El material puede ser seleccionado de entre el grupo que incluye polisiloxano, polisiloxano fluorado, caucho de etileno-propileno, fluoroelastómero y sus combinaciones. El material polimérico puede ser biodegradable o bioabsorbible, tal como de entre el grupo que incluye ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, poliparadiioxanona, carbonato de politrimetileno y sus copolímeros, colágeno, elastina, quitina, coral, ácido hialurónico, hueso, poli (caprolactona), poli (ácido-co-caprolactona láctico); (bloque-óxido de etileno-bloque-lactida-co-glicólido) polímeros de poli (PEO-b-PLGA y PEO-b-PLGA-b-PEO); poloxámeros poli (óxido de b-etileno- óxido de b-propileno-óxido de b-etileno); poli (ortoésteres), polisacáridos y derivados de polisacáridos, poli (glucosa), poli (ácido algínico), quitosana, derivados de quitosana; polipéptidos, y proteínas tales como albúmina, poli (lisina), poli (ácido glutámico), poli

(anhídridos); poli (hidroxi alconoatos) tales como poli (hidroxi valerato), poli (hidroxi butirato) y sus combinaciones.

El dispositivo médico puede contener materiales bioactivos adicionales para la resistencia contra la infección, agentes antimicrobianos y agentes de mejora de la lubricidad del dispositivo.

5 El dispositivo médico tiene un revestimiento de heparina y puede tener agentes farmacéuticamente activos adicionales integrados en el dispositivo, o en su superficie, o en los depósitos y/u orificios ciegos en la estructura del dispositivo, solos con una mezcla con un excipiente matriz, tal como un polímero. Los agentes farmacéuticamente activos pueden ser seleccionados de entre los grupos de fármacos anti-inflamatorios, tales como una rapamicina, por ejemplo, sirolimus, y sus diversos derivados y análogos. Los fármacos anti-proliferativos, tales como paclitaxel, y sus derivados y análogos.

10 El material bioactivo de heparina puede ser una heparina no modificada, una heparina parcialmente degradada, una heparina de bajo peso molecular (HBPM) o las diversas formas modificadas de heparina. La heparina puede estar fijada permanentemente a la superficie de un dispositivo médico, por ejemplo, por medio de una unión covalente, conjugación, fijación de punto final, complejación iónica, complejo de sal con sales cargadas positivamente.

15 Los revestimientos aplicados a los materiales pueden ser polimerizados y unidos de manera covalente a la superficie del material durante la fabricación. El revestimiento puede ser de naturaleza hidrófila o hidrófoba. Este revestimiento polimerizado e injertado es resistente a la eliminación acuosa (remojado y enjuague y/o implantación en entorno acuoso) y puede ser esterilizado antes de su uso. Sin embargo, muchos revestimientos aplicados que no están unidos covalentemente (fuerzas de van der Waals, electrostáticas, tensión superficial) a las superficies del material durante el procesamiento/la fabricación no son resistentes a la eliminación acuosa.

20 Un revestimiento polimerizable puede ser unido de manera covalente a la superficie del sustrato por medio de una etapa de procesamiento adicional, mientras que un revestimiento no-polimerizable no será polimerizado o injertado en la superficie. Una etapa de procesamiento que puede ser usada para inducir la polimerización/injerto de un revestimiento a una superficie de material y para esterilizar en una etapa, es el procesamiento de esterilización con plasma de gas de peróxido de hidrógeno a baja temperatura. Los materiales ya polimerizados e injertados con un revestimiento deberían ser también un buen candidato para un procedimiento de esterilización adicional con un sistema de esterilización con plasma de gas peróxido de hidrógeno.

25 Los materiales pueden ser también metálicos o no metálicos o elastoméricos. El material metálico puede estar compuesto de una diversidad de metales, incluyendo pero sin limitarse a, acero inoxidable, aluminio, nitinol, cromo cobalto o titanio. Los materiales pueden ser también elastoméricos, incluyendo, pero sin limitarse a, polisiloxanos, polisiloxano fluorado, caucho de etileno-propileno o fluoroelastómeros. Los sustratos pueden ser formados también usando un material inorgánico, incluyendo pero sin limitarse a, vidrio, sílice y cerámica. El material podría ser derivado también biológicamente, incluyendo, pero sin limitarse a, colágeno, elastina, ácido hialurónico, hueso, coral o quitina.

Ejemplo 1

35 Los stents de cobalto cromo electro pulidos del diseño ilustrado en la Figura 1 se revistieron con heparina unida a la superficie. El revestimiento de heparina se une covalentemente a la superficie del stent a través de una serie de capas intermedias, tales como capas de unión. El revestimiento final de heparina se lavó repetidamente con agua y tenía una densidad superficial final de heparina constante de aproximadamente $13 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$. Se determinó que la actividad de la superficie de heparina era de aproximadamente $65 \text{ pmol}\cdot\text{cm}^{-2}$ mediante un ensayo de unión competitiva a antitrombina III y 0,9 unidades de heparina/stent mediante un ensayo de inhibición USP FXa modificado.

40 Los depósitos en los puntales de estos stents revestidos de heparina se rellenaron con una matriz de poli (lactida-co-glicólida) (PLGA) y sirolimus mediante un procedimiento de chorro de tinta (o " nano-deposición de líquido"). Después de un secado a temperaturas elevadas para eliminar el exceso de disolvente de las matrices de PLGA/sirolimus en los depósitos, los stents se comprimieron en balones de catéter coincidentes con un compresor neumático y se colocaron en bandejas de plástico. A continuación, las bandejas con stents de plástico se colocaron en bolsas de aluminio equipadas con bolsitas con un agente de secado. A continuación, las bandejas de plástico se lavaron abundantemente con nitrógeno y se creó vacío para eliminar el aire y la humedad restante. El procedimiento se repitió tres veces y la bolsa se selló mediante un sellador de prensa caliente.

45 Las bolsas selladas al vacío que contenían desecante se esterilizaron, a continuación, mediante un esterilizador de haz de electrones a diversas dosis: 10 kGy, 25 kGy y 40 kGy. Se utilizaron tres stents en el procedimiento para las determinaciones de la densidad de heparina y de la actividad en cada punto de procesamiento y dosis de haz de electrones. Los stents con superficie de heparina en las bolsas de plástico envasadas al vacío fueron devueltos para los ensayos de heparina, densidad y actividad. Los resultados se ilustran en la Figura 2 (absorción de AT) y la Figura 3 (ensayo de inhibición de FXa).

Los datos en la Figura 2 demuestran claramente que hay una disminución temporal de la actividad de heparina desde

aproximadamente 65 a aproximadamente 43 pmol.cm⁻². La disminución está causada probablemente por la exposición al disolvente de procesamiento, tal como DMSO, y a la elevada temperatura usada para eliminar el exceso de disolvente. Sin embargo una vez que los stents fueron envasados al vacío con agente de secado adicional y fueron esterilizados por radiación de haz de electrones, la superficie de heparina recuperó su actividad original. Además, también parecía existir una correlación positiva con la dosis de haz de electrones usada en el procedimiento de esterilización, donde una dosis de haz de electrones más alta conducía a una actividad de heparina específica más alta. Estos resultados son bastante sorprendentes e inesperados, teniendo en cuenta todos los informes de la literatura acerca de la actividad destruida o reducida de un revestimiento bioactivo después de un procedimiento de esterilización que implica gran cantidad de energía, tal como esterilización gamma y de haz de electrones. La esterilización con haz de electrones bajo condiciones cuidadosamente controladas, consiguió incluso un mayor valor de absorción de AT en comparación con la muestra de control almacenada a temperatura ambiente, tal como se ilustra en la Figura 2. Los resultados parecían sugerir que existe una combinación de condiciones de procesamiento en la que un control cuidadoso de los parámetros de envasado, tales como secado al vacío y agentes de secado adicionales insertados en las bolsas evitaría que la superficie de heparina y las superficies bioactivas similares perdieran su actividad después del procedimiento de esterilización terminal. La actividad aumentada de heparina con dosis crecientes de haz de electrones está causada, probablemente, por los cambios conformacionales de la heparina durante una esterilización que implica gran cantidad de energía. Esta hipótesis está apoyada indirectamente por un experimento posterior en el que el revestimiento de heparina mostró una mayor actividad de absorción de AT después de la esterilización con haz de electrones a pesar de que la superficie de heparina no fue sometida a una exposición a disolvente (DMSO, IPA, etc.) y una temperatura alta (55°C). De esta manera, hay un conjunto de condiciones de procesamiento para asegurar la esterilidad de un dispositivo médico y la actividad de superficie bioactiva que es propensa a la degradación bajo las condiciones de los procedimientos de esterilización convencionales, tales como los procedimientos con vapor, óxido de etileno o radiación gamma.

El ensayo USP anti-factor X modificado de una superficie de heparina mide directamente la capacidad combinada de una superficie de heparina y las formas libres de la superficie de heparina liberadas desde la superficie en la solución de ensayo. Los datos ilustrados en la Figura 3 demuestran que el procedimiento con haz de electrones en las condiciones actuales controladas cuidadosamente es eficaz para retener e incluso revertir la pérdida de actividad de heparina durante el procedimiento de llenado del fármaco. La curva difiere de la tendencia en la Figura 2 en que el control tiene una actividad anti-FXa relativamente baja en comparación con los productos en una etapa posterior de la fabricación. Esta tendencia apunta a la importancia del uso de un envasado controlado cuidadosamente y el procedimiento con haz de electrones para asegurar una buena actividad de heparina en el producto estéril final.

Los datos de las Figuras 2 y 3 apuntan a los aspectos clave de la presente invención en los que una curva de respuesta a dosis de la actividad de heparina puede ser mantenida después de un envasado óptimo y un procedimiento de esterilización con haz de electrones. Puede usarse una dosis más alta de haz de electrones para conseguir un mayor nivel de actividad de heparina en el envase estéril final, si es necesario. Debido a que los envases se esterilizan sellados, también es factible usar un procedimiento con haz de electrones para extender la vida útil de la superficie de heparina después de diversos periodos de almacenamiento.

Los resultados ilustrados en la Figura 4 muestran que hay una disminución gradual de la densidad de la superficie de heparina después de un procedimiento con haz de electrones, donde una dosis más alta de haz de electrones conduce a una mayor pérdida de la densidad de heparina. El hallazgo no es sorprendente en el sentido de que el procedimiento con haz de electrones, que implica gran cantidad de energía, causó, probablemente, cierto quemado de la cadena de heparina de la superficie, donde una dosis más alta conduce a un mayor grado de desprendimiento de heparina desde la superficie del stent. De esta manera, la invención siguiente debería ser atemperada a un intervalo óptimo en el que se asegure la actividad de heparina mientras que se minimiza el grado de pérdida de contenido de heparina. En los intervalos ensayados, la pérdida de contenido de heparina no afectó a la actividad de heparina de la superficie de heparina restante. La dosis de haz de electrones tradicional de 25 kGy parece estar en el intervalo óptimo para asegurar la esterilidad, mientras se mantiene un alto nivel de actividad de heparina.

Ejemplo 2

En este estudio, los stents revestidos con heparina se sometieron a nueve ciclos de exposición a DMSO, que imita las condiciones de procesamiento reales de un procedimiento de llenado de fármaco usado en la fabricación de un stent de elución de fármaco. El disolvente DMSO, mezclado con el revestimiento de heparina sobre la superficie del stent después de cada exposición, se eliminó con una combinación de condiciones, tales como durante una hora a temperatura ambiente o a 55°C, seguido de veinticuatro horas de recocado a temperatura ambiente o a 55°C. Después de estos prolongados procedimientos de tratamiento y eliminación de disolvente, los stents con revestimientos de heparina se envasaron al vacío con agentes de secado y se esterilizaron mediante un procedimiento con haz de electrones a una dosis de 25 kGy. La actividad de heparina de los stents sometidos a diversas condiciones se determinó según el ensayo de absorción AT III estándar.

La Tabla 1, a continuación, muestra los datos relacionados con el efecto de la combinación de DMSO, temperatura, y haz

de electrones sobre la actividad de heparina

| Grupo de ensayo (N=3) | Procedimiento | | | | Ensayo | |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| | Sumergido en DMSO (9 x 1 min) | Secado (1 h) | Recocado (24 h) | Esterilización | Absorción de AT | Disolvente residual |
| A | No | No | No | No | 51 | N/A |
| B | Sí | Temperatura ambiente | Temperatura ambiente | No | 54 | <LOQ |
| C | Sí | 55°C | 55°C | No | 39 | <LOQ |
| D | No | No | No | Sí | 90 | N/A |
| E | Sí | Temperatura ambiente | Temperatura ambiente | Sí | 88 | <LOQ |
| F | Sí | 55°C | 55°C | Sí | 72 | <LOQ |

Los datos en la Tabla 1 muestran que, en comparación con el valor basal de absorción de AT de 51 pmol.cm⁻² de la superficie de heparina de control, un secado prolongado a alta temperatura (55°C) reduce la actividad de heparina a aproximadamente 39 pmol.cm⁻². Los datos sugieren también que la exposición a DMSO por sí sola no parece afectar a la actividad de heparina, si después se elimina por completo. Los datos confirmaron que un procedimiento de esterilización por haz de electrones es efectivo en el mantenimiento de la actividad de heparina después del secado tanto a temperatura ambiente (grupo B vs grupo E) como a una temperatura más alta (grupo C vs grupo F). Los datos sugieren también que la esterilización con haz de electrones incluso reactiva la actividad de heparina perdida después de que el revestimiento fue almacenado a temperatura ambiente durante un largo periodo de tiempo (grupo A (control) frente a control tratado con haz de electrones (grupo D)). En base en estos hallazgos, es razonable sugerir que la presente invención puede ser usada para reactivar la actividad de heparina en los dispositivos médicos envasados después de diversos periodos de almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de esterilización de un dispositivo médico que tiene una superficie que incluye un material bioactivo que incluye heparina que comprende las etapas de:
- colocar el dispositivo médico en un envase que tiene un agente de secado en el mismo;
 - 5 lavar, al menos una vez, el envase con un gas no reactivo;
 - crear, al menos una vez, un vacío dentro del envase para eliminar cualquier resto de gas y humedad;
 - sellar el envase; y
 - exponer el envase y el dispositivo médico a una o más dosis de radiación de haz de electrones durante un período de tiempo predeterminado y a un nivel de dosis y de temperatura predeterminados.
- 10 2. Procedimiento médico según la reivindicación 1, en el que el dispositivo está seleccionado de entre el grupo que consiste en stents cardiovasculares, endovasculares y neurovasculares, stents de elución de fármacos, endovasculares y neurovasculares, injertos endovasculares, injertos de stent vasculares y venosos, balones de angioplastia y membranas cardíacas artificiales.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico comprende un material seleccionado de entre el grupo que consiste en acero inoxidable, aluminio, nitinol, cromo cobalto y titanio y sus aleaciones.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico comprende adicionalmente un material seleccionado de entre el grupo que consiste en poliacetal, poliuretano, poliéster, politetrafluoroetileno, polietileno, polimetilmetacrilato, polihidroxietil metacrilato, alcohol polivinílico, polipropileno, polimetilpenteno, poliétercetona, óxido de polifenileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, polisulfona, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polieterimida, fluoruro de polivinilideno y sus copolímeros y combinaciones.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico comprende adicionalmente un material seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido poliláctico, ácido poliglicólico, poli (lactida-co-glicolida), policaprolactona, poliparadioxanona, carbonato de politrimetileno y sus copolímeros, colágeno, elastina, quitina, quitosano, coral, ácido hialurónico, hueso y sus combinaciones.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la heparina está seleccionada de entre el grupo que consiste en heparina no fraccionada, heparina parcialmente despolimerizada, heparina de bajo peso molecular (HBPM) y otra heparina modificada química o biológicamente.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la dosis de haz de electrones es de entre 10 kGy a 40 kGy.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico contiene un componente farmacéuticamente activo adicional.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el agente farmacéutico está seleccionado de entre los grupos de fármacos antiinflamatorios, preferiblemente rapamicina, y fármacos anti-proliferativos, preferiblemente paclitaxel.

FIG. 1

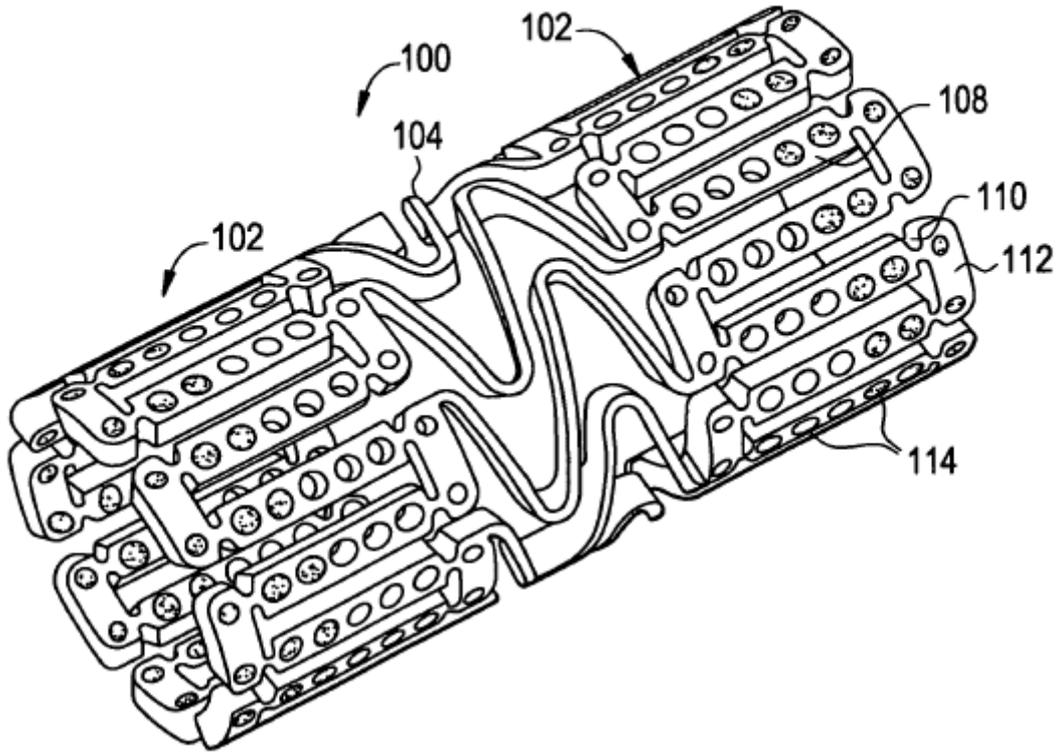


FIG. 2

Efecto de una dosis de haz de electrones sobre la actividad de heparina medida mediante un ensayo de absorción de antitrombina III (absorción de AT III)

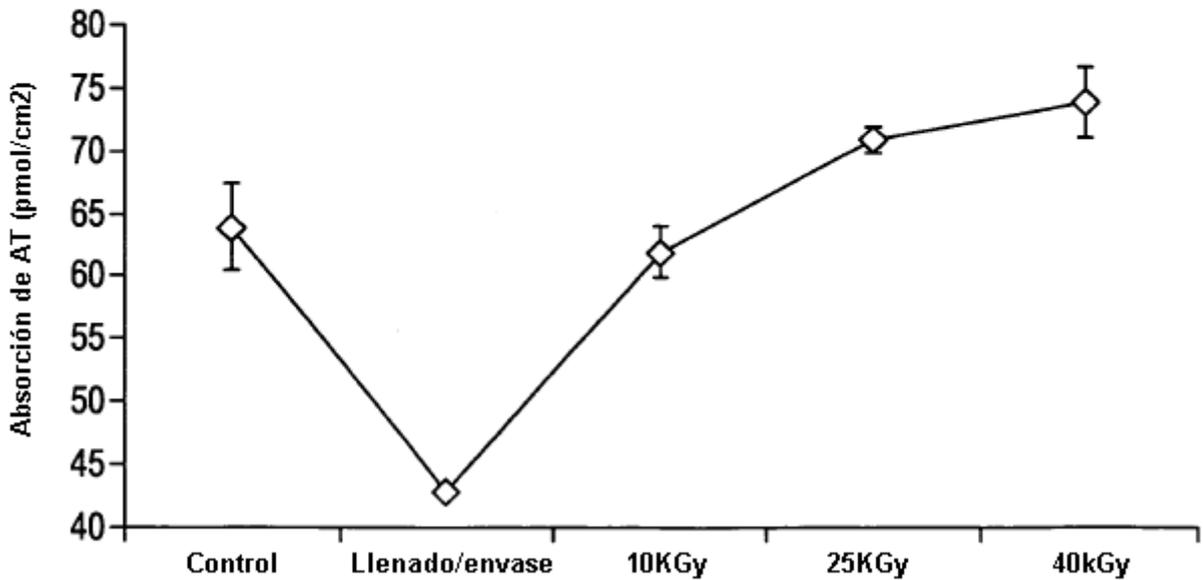


FIG. 3

Efecto de una dosis de haz de electrones sobre la actividad de heparina medida mediante un ensayo de anti factor Xa (ensayo de inhibición de FXa)

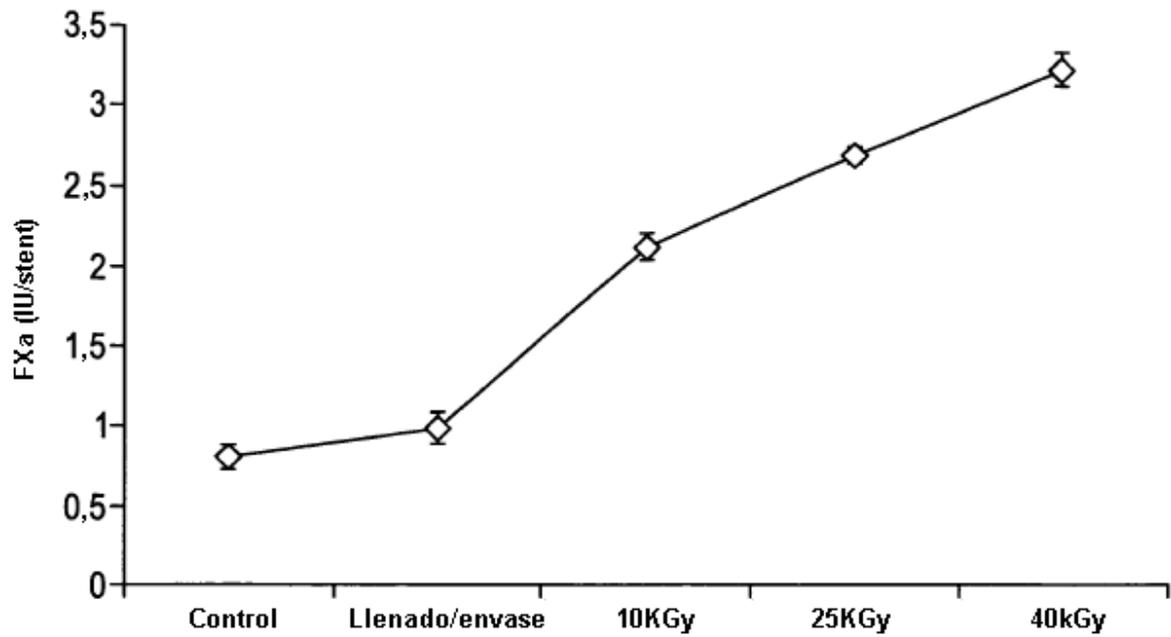


FIG. 4

Efecto de una dosis de haz de electrones sobre la densidad superficial de heparina

