

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 751**

51 Int. Cl.:

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2009 E 09793310 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2349371**

54 Título: **Dispositivos médicos para administración de agentes terapéuticos a los lúmenes corporales**

30 Prioridad:

07.10.2008 US 103290 P

17.03.2009 US 160920 P

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

30.01.2014

73 Titular/es:

BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. (100.0%)

One Scimed Place

Maple Grove, MN 55311-1566, US

72 Inventor/es:

WEBER, JAN y

SCHEUERMANN, TORSTEN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 440 751 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

Dispositivos médicos para administración de agentes terapéuticos a los lúmenes corporales

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a dispositivos médicos para administración de agentes terapéuticos a los lúmenes corporales.

Antecedentes de la invención

10 La administración *in situ* de agentes terapéuticos dentro del cuerpo de un paciente es común en la práctica de la medicina moderna. La administración *in situ* de agentes terapéuticos se realiza a menudo utilizando dispositivos médicos que se pueden colocar temporal o permanentemente en un sitio diana dentro del cuerpo. Estos dispositivos médicos se pueden mantener, según necesidades, en sus sitios diana durante periodos de tiempo cortos o prolongados con el fin de administrar agentes terapéuticos al sitio diana.

15 Por ejemplo, en los últimos años, se han utilizado ampliamente stents (endoprótesis vasculares) coronarios liberadores de fármacos, que están comercialmente disponibles de Boston Scientific Corp. (TAXUS, PROMUS), Johnson & Johnson (CYPHER) y otros, para mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos después de una angioplastia con balón. Estos productos se basan en stents metálicos expandibles con recubrimientos poliméricos que liberan fármacos anti-restenóticos a una velocidad y dosis total controladas.

20 El documento WO2005/115496 describe un dispositivo médico, tal como un balón que comprende una región multicapa que comprende una capa de nanopartículas cargadas que comprende nanopartículas cargadas (paclitaxel y albúmina) y una pluralidad de capas polielectrolíticas cargadas que comprenden especies de polielectrolitos cargados.

El documento US2005/129727 describe nanocápsulas unidas a la superficie de dispositivos médicos que comprenden un núcleo que contiene el fármaco y una multicapa polielectrolítica que encapsula el núcleo que contiene el fármaco. El fármaco incluye paclitaxel y los polielectrolitos incluyen albúmina.

25 El documento WO2008/036357 describe un dispositivo médico, tal como, un balón que comprende partículas de paclitaxel unidas a proteínas tales como nanopartículas de paclitaxel unidas a albúmina, p. ej. Abraxane.

El documento WO2010/019645 describe un dispositivo médico implantable o insertable tal como un balón que comprende un sustrato conductor y un recubrimiento electrodepositado catódicamente sobre el sustrato, comprendiendo dicho recubrimiento electrodepositado un polímero conductor y un polielectrolito catiónico.

30 El documento WO2010/027678 describe un dispositivo médico que comprende un sustrato, al menos un agente terapéutico dispuesto sobre o en el sustrato, y al menos una capa inorgánica dispuesta sobre el agente terapéutico y el sustrato, donde la capa inorgánica es una capa inorgánica porosa o es una capa no porosa que se convierte en una capa inorgánica porosa *in vivo*. Agentes terapéuticos específicos incluyen, p. ej., taxanos tal como paclitaxel incluyendo sus formas en forma de partículas, por ejemplo, partículas de paclitaxel unidas a proteínas, tal como nanopartículas de paclitaxel unidas a albúmina, p. ej. ABRAXANE.

35 Los agentes terapéuticos han sido administrados también a las paredes de los vasos sanguíneos utilizando balones. Por ejemplo, ensayos clínicos recientes han demostrado que la restenosis intra-stent se puede tratar utilizando un balón que tiene un recubrimiento extendido de una mezcla de paclitaxel y iopromida. B. Scheller *et al.*, Eurointervention Supplement (2008) Vol. 4 (Supplement C) C63-C66.

Compendio de la invención

40 De acuerdo con un aspecto, la invención proporciona un dispositivo de administración de fármacos para la administración de un fármaco al cuerpo. El dispositivo está provisto de al menos una capa que comprende las partículas que contienen el fármaco.

45 En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración del fármaco comprende un miembro expandible radialmente y una capa de partículas que comprende un fármaco que están unidas electrostáticamente a la superficie del miembro expandible radialmente.

En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración del fármaco comprende un miembro expandible radialmente y una capa dura, quebradiza, dispuesta sobre el miembro expandible radialmente que comprende (a) un material de aglutinación y (b) partículas que comprenden un fármaco.

50 En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración del fármaco comprende un miembro expandible radialmente, una capa dura, quebradiza, dispuesta sobre el miembro expandible radialmente que comprende un material de aglutinación, y una capa dispuesta sobre la capa dura, quebradiza, que comprende un fármaco.

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona métodos de tratamiento que utilizan dichos dispositivos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una ilustración esquemática de una partícula que contiene un fármaco de acuerdo con la técnica anterior.

5 La Fig. 2A es una ilustración esquemática de un catéter de balón de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 2B es una sección transversal esquemática tomada a lo largo de la línea b — b de la Fig. 2A.

La Fig. 3A es una ilustración esquemática de una porción de un dispositivo de administración de fármacos de acuerdo con la presente invención.

10 La Fig. 3B es una ilustración esquemática de la porción del dispositivo de administración de fármacos de la Fig. 3A después de ponerse en contacto con una pared celular.

Descripción detallada de la invención

15 De acuerdo con un aspecto, la invención proporciona un dispositivo de administración de fármacos para la administración de un fármaco al cuerpo. El dispositivo está provisto con al menos una capa que comprende las partículas que contienen el fármaco. "Fármacos," "agentes terapéuticos," "compuestos farmacéuticos," "agentes farmacéuticamente activos", y otros términos relacionados se pueden utilizar en esta memoria de modo intercambiable.

20 Son particularmente preferidos los dispositivos expandibles que están configurados de tal modo que se puedan insertar en un lumen corporal (p.ej., un vaso sanguíneo) y que se puedan expandir radialmente *in vivo* para ponerse en contacto con la pared del lumen corporal. Los ejemplos de tales dispositivos expandibles incluyen los stents (incluyendo stents vasculares coronarios, stents vasculares periféricos, stents cerebrales, uretrales, ureterales, biliares, traqueales, gastrointestinales y esofágicos), recubrimientos de stents, injertos de stents, injertos vasculares, dispositivos para aneurismas aórticos abdominales (AAA) (p.ej., stents AAA, injertos AAA, etc.), catéteres (p.ej., catéteres urológicos o catéteres vasculares tales como catéteres de balón y varios catéteres venosos centrales), balones, filtros (p.ej., filtros en la vena cava y filtros de malla para dispositivos de protección distales), dispositivos de embolización incluyendo los espirales para oclusión del aneurisma cerebral (incluyendo los espirales desmontables de Guglielmi y los espirales metálicos), depósitos de fármaco que se adaptan al dispositivo para colocación en una arteria para el tratamiento de la porción de la arteria distal, válvulas incluyendo válvulas cardíacas y válvulas vasculares, y catéteres expandibles, en particular el balón Cutting® de Boston Scientific.

30 Dichos dispositivos expandibles radialmente comprenden típicamente al menos un miembro expandible radialmente (p.ej., un balón, un elemento stent, malla o espiral de Nitinol, etc.). Dispuesta sobre una superficie del miembro expandible radialmente hay al menos una capa que comprende las partículas que contienen el fármaco.

Las partículas que contienen el fármaco de la invención pueden contener una amplia variedad de agentes terapéuticos, como se describe más adelante. Por lo tanto, aunque aquí se dan típicamente ejemplos de agentes anti-restenóticos, la invención claramente no se limita a estos.

35 En varias realizaciones, las partículas que contienen el fármaco son partículas hidrófilas. Tales partículas pueden ser hidrófilas porque el fármaco dentro de las partículas es hidrófilo. Tales partículas pueden ser hidrófilas porque las partículas contienen una o más sustancias hidrófilas en adición al fármaco (p.ej., mezcladas con el fármaco, encapsulando al fármaco, etc.).

40 En varias realizaciones, las partículas que contienen el fármaco tienen una carga superficial neta, por ejemplo, debido a que el fármaco dentro de las partículas está cargado o debido a que las partículas contienen una o más sustancias cargadas en adición al fármaco (p.ej., mezcladas con el fármaco, encapsulando al fármaco, etc.). Con respecto a la absorción celular por las células vivas (p.ej., por pinocitosis, endocitosis, fagocitosis, etc.), las partículas coloidales cargadas son ingeridas más rápidamente que las no cargadas, y se ha encontrado que las partículas cargadas positivamente son ingeridas más rápidamente que las cargadas negativamente. Véase, p.ej., P.R. Gil *et al.*, Nano Today, 4(3-4), Jun-Aug 2008, 12-21.

45 Un ejemplo específico de una partícula que contiene un fármaco es Abraxane® en el cual el paclitaxel está complejoado con albúmina para formar partículas estables de aproximadamente 130 nm de diámetro. Abraxane® ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Cada vial de 50 mL de Abraxane® contiene aproximadamente 100 mg de paclitaxel y aproximadamente 900 mg de albúmina humana como una pastilla liofilizada estéril. Cada vial puede ser reconstituido con 20 mL de cloruro de sodio al 0,9 % inyectable USP para producir una suspensión que contiene 5 mg/mL de partículas unidas a albúmina. Sin restringirse con consideraciones teóricas, la suspensión es estable a altas concentraciones debido a la carga negativa neta de la partícula (como se pone de manifiesto por un potencial zeta negativo), que se entiende que es impartida por la presencia de la albúmina en la superficie de la partícula. Dicha partícula se muestra esquemáticamente en la Fig. 1,

que presenta una partícula 200 que tiene un núcleo 210 que contiene paclitaxel y una superficie 220 rica en albúmina que tiene una carga negativa neta. Para información adicional, véase, p.ej., Abraxane®, Abraxis BioScience, Inc., ODAC Briefing Package, Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting, September 7, 2006. Véase también la patente US 6,506,405 para Desai *et al.*

- 5 En el ejemplo anterior, las partículas que contienen el fármaco se forman utilizando albúmina, que es un polianión. Otros ejemplos de partículas que contienen el fármaco incluyen las formadas utilizando policationes. En cualquier caso, el polianión o el polication pueden ser derivatizados con grupos hidrófobos, si se desea, por ejemplo, para influir en las características físicas de las partículas, tales como tamaño, regiones hidrófobas del núcleo, y estabilidad.
- 10 J. H. Kim, *Journal of Controlled Release* 111 (2006) 228-234, describen nanopartículas autoensambladas basadas en la modificación hidrófoba de glicol-chitosán como un vehículo para el paclitaxel. El glicol-chitosán es un polisacárido cargado positivamente que es soluble en agua a pH 7,4 (véase, p.ej., S, Sakai *et al.*, *Journal of microencapsulation*, 17(6), 2000, 691- 699). Se prepararon conjugados de glicol-chitosán modificados hidrofóticamente mediante la unión química de ácido 5 β -colánico (un ácido hidrófobo) con las cadenas de glicol-chitosán utilizando la química de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, proporcionando de este modo al glicol-chitosán grupos colgantes hidrófobos (esto es, residuos de ácido 5 β -colánico). En solución salina tamponada con fosfato (PBS; pH 7,4), los conjugados sintetizados formaron partículas estables de tamaño nano, que tenían núcleos hidrófobos que fueron adecuados para encapsular péptidos y fármacos hidrófobos. Se cargó el paclitaxel en las nanopartículas hasta un 10 % en peso utilizando un método de diálisis, proporcionando nanopartículas cargadas de paclitaxel de aproximadamente 400 nm de diámetro.

Como se ha indicado antes, se proporcionan en esta memoria dispositivos médicos expandibles que comprenden al menos una capa que comprende partículas que contienen el fármaco. Se indican aquí ejemplos de catéteres expandibles, pero la invención claramente no está limitada a ellos.

- 25 Un ejemplo de dicho dispositivo se presenta en la Fig. 2A, que ilustra esquemáticamente un catéter de balón 100 que comprende un miembro tubular interior 110i (que puede proporcionar un lumen guía), un miembro tubular exterior 110o (que puede proporcionar un lumen para inflado), un balón 120 y una capa que comprende partículas 130 que contienen el fármaco. La Fig. 2B es una sección transversal de la Fig. 2A tomada a lo largo de la línea b — b y muestra el miembro tubular interior 110i (dentro del cual está dispuesta una guía 140), el balón 120 y la capa que comprende partículas 130 que contienen el fármaco. Ejemplos de materiales para balón incluyen materiales relativamente no conformes tales como poliamidas, por ejemplo, homopolímeros y copolímeros de poliamida y materiales compuestos en los que un material polimérico matriz, tal como poliamida, se combina con una red de fibras (p.ej., Kevlar® una fibra de aramida fabricada por Dupont o Dyneema®, una fibra superfuerte de polietileno fabricada por DSM Geleen, Países Bajos). Los ejemplos específicos de poliamidas incluyen nilones, tales como nilón 6, nilón 4/6, nilón 6/6, nilón 6/10, nilón 6/12, nilón 11 y nilón 12 y copolímeros de poli(éter-co-amida), por ejemplo, copolímero en bloque de poliéter-poliamida tal como copolímero en bloque de poli(óxido de tetrametileno)-*b*-poliamida-12), disponible de Elf Atochem como PEBAX. Los ejemplos de materiales para balón incluyen también materiales relativamente conformes tales como silicona, poliuretano o grados de conformidad de PEBAX que tienen un mayor porcentaje de poliéter, por ejemplo PEBAX 63D. Los ejemplos de materiales para los miembros tubulares interiores y exteriores 110i y 110o incluyen poliamida, polietileno (HDPE) y politetrafluoroetileno (PTFE), entre otros.

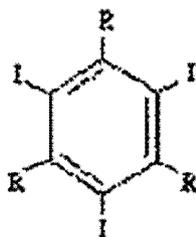
- 40 Entre otras posibilidades, se puede utilizar un catéter 100 como el de las figuras 2A-2B para administrar un fármaco anti-restenótico simultáneamente con la colocación de un stent (p.ej., para prevenir la restenosis) o se puede utilizar dicho catéter 100 para administrar un fármaco anti-restenótico posteriormente a la colocación de un stent (p.ej., para tratar la restenosis intra-stent).

- 45 En ciertas realizaciones, las partículas que contienen el fármaco se proporcionan sobre el dispositivo expandible combinando las partículas con al menos un material aglutinante. Preferiblemente, el material aglutinante se selecciona de tal modo que se forme una capa dura, quebradiza. Como se define aquí, por una capa "dura, quebradiza" se quiere decir una capa de material que forma grietas y es deslaminada desde un material de un miembro expandible radialmente subyacente después de su despliegue completo. Por ejemplo, un balón plegado completamente cubierto se puede desplegar completamente por inflado a 18 atmósferas a 37 °C durante 60 segundos dentro de un entorno salino. Se inspecciona al microscopio la superficie de la capa recubierta después del procedimiento de expansión y se mide el área superficial recubierta (esto es, no deslaminada). Cuando el área superficial recubierta es menos del 60 %, el recubrimiento como tal se define como un recubrimiento "duro, quebradizo". Nótese que en el caso de material de balón, este procedimiento implica el inflado desde un estado plegado hasta una estructura redonda totalmente desplegada. Además, cuando la presión en un material de balón se aumenta desde 6 atmósferas hasta 18 atmósferas, incluso los materiales de balón definidos como "no conformes" se expanden en diámetro (típicamente en un 10 % o más) que causa suficiente estrés en la interfase de la capa. La deslaminación del recubrimiento superior es causada por tanto por una combinación compleja de transformación geométrica (de plegado a redondo) y la formación de un estrés significativo en la interfase. Sin querer limitarse con consideraciones teóricas, se demuestra que una capa de este tipo es capaz de romperse en fragmentos después de la expansión del dispositivo, aumentando de este modo la velocidad de liberación del fármaco a partir del dispositivo. Se cree que tales fragmentos quebradizos pueden penetrar en el tejido que los rodea (p.ej., la pared del vaso)

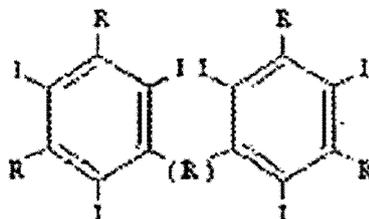
después de la expansión del dispositivo, mejorando de este modo la administración del fármaco al tejido de alrededor.

Los ejemplos de materiales aglutinantes que se pueden combinar con las partículas que contienen el fármaco para formar capas duras y quebradizas que contienen el fármaco incluyen los sacáridos, por ejemplo, mono-, di- y polisacáridos, incluyendo azúcares simples, oligómeros de sacáridos (esto es, compuestos que contienen de 3 a 10 restos de sacáridos), y polisacáridos (esto es, compuestos que contienen 11 o más restos de sacáridos). En ciertas realizaciones, se emplean los polisacáridos matrices particulares denominados glucosaminoglucanos (GACs) ya que tienen un efecto beneficioso de promoción del crecimiento de las células endoteliales a la vez que tienen un efecto inhibidor del crecimiento de las células del músculo liso. Los ejemplos de polisacáridos incluyen condroitina A, sulfato de condroitina B, sulfato de condroitina C, sulfato de dextrano, chitosán y combinaciones de chitosán con los polisacáridos mencionados antes. Véase, p.ej., Janeen M. Chupa *et al.*, *Biomaterials* 21 (2000) 2315-2322. Estos materiales serán especialmente beneficiosos en aquellos casos en los que el dispositivo expandible esté en mayor contacto con la pared del vaso, tales como en los injertos, filtros o espirales. Otro ejemplo de un polisacárido es la heparina. Las preparaciones estándar de heparina tienen pesos moleculares en el intervalo de $1,35 \times 10^4$ a $1,5 \times 10^4$, aunque se pueden emplear otras preparaciones de peso molecular más alto y más bajo.

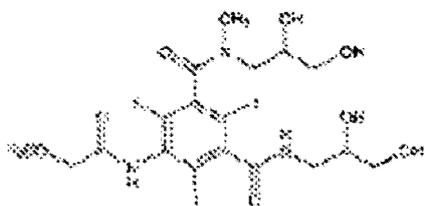
Los ejemplos de materiales aglutinantes incluyen también compuestos que contienen yodo y compuestos aromáticos sustituidos, incluyendo compuestos aromáticos sustituidos con yodo. Los ejemplos de material aglutinante incluyen los medios de contraste Roentgen no iónicos. Los ejemplos específicos incluyen agentes de contraste monoméricos comercialmente disponibles tales como iopromida, iopamidol, iohexol, iopentol o ioversol, que se representan por la



fórmula general, y agentes de contraste diméricos comercialmente disponibles tales como iotrolan y,



iodixanol, que se representan por la fórmula general, en donde cada R de las ecuaciones precedentes representa independientemente un resto orgánico. Por ejemplo, la siguiente estructura,



modernos son más hidrófilas debido a las cadenas laterales más largas que protegen al átomo de yodo altamente hidrófobo, como el principal fin de las moléculas de los medios de contraste en esta aplicación es crear una capa de recubrimiento dura, quebradiza, en algunas realizaciones, se podrían emplear formulaciones químicas que son similares a los medios de contraste, reduciendo o reemplazando completamente uno o más de los átomos de yodo (hasta todos) por otros grupos funcionales, tales como bromo, cloro, o incluso grupos de ácido carboxílico. Se pueden utilizar también diferentes clases de materiales matriciales tales como ácido acetilsalicílico (una molécula aromática sustituida), entre muchos otros.

En ciertas realizaciones específicas, uno de los materiales aglutinantes anteriores (p.ej., compuestos aromáticos sustituidos, incluyendo agentes de contraste monoméricos y diméricos, por ejemplo, ácido acetilsalicílico o iopromida) se combina con partículas que contienen un fármaco anti-restenótico, por ejemplo, partículas que contienen paclitaxel (p.ej., partículas de Abraxane®), para formar una capa dura, quebradiza que contiene el fármaco sobre la superficie de un balón. Tal estrategia representa un nuevo enfoque en el que las partículas de fármaco se unen a la superficie del balón, en lugar de mezclar simplemente el fármaco con el aglutinante.

Por ejemplo, se pueden mezclar en solución las partículas de Abraxane® y el material aglutinante (véase, p.ej., el Ejemplo 3 más adelante) antes de la aplicación a la superficie del balón, por ejemplo, por medio de pulverización o chorro de tinta. Se pueden aplicar múltiples capas aplicando una etapa de secado entre ellas.

5 Además, Abraxane® está en la forma de partículas de 130 nm de diámetro cargadas negativamente. Como se ha indicado antes, se ha publicado que las partículas coloidales cargadas se ingieren más rápidamente que las no cargadas, siendo mejor la ingestión de las partículas cargadas positivamente en relación con las cargadas negativamente. P.R. Gil *et al.*, Nano Today, 4(3-4), Jun-Aug 2008, 12-21. Tales partículas tampoco son propensas a ser transportadas posteriormente al vaso y formar un bloqueo (p.ej., debido a su pequeño tamaño, al hecho de que estén probablemente cargadas y por tanto se repelen entre sí, etc.).

10 En otras realizaciones de la invención, las partículas que contienen el fármaco se mantienen sobre el dispositivo por fuerzas electrostáticas. En ciertas realizaciones, se proporciona un dispositivo expandible que comprende al menos un miembro expandible radialmente (p.ej., un balón, etc.) y una capa de partículas que contienen el fármaco que están unidas electrostáticamente a la superficie del miembro expandible radialmente.

15 Por ejemplo, se puede proporcionar un dispositivo expandible con al menos un miembro expandible radialmente (p.ej., un balón, etc.) cuya superficie tiene una primera carga neta, y se puede depositar una capa de partículas que contienen el fármaco (cuya superficie tiene una segunda carga neta que es de signo opuesto a la primera carga neta) sobre la superficie en la que se mantienen las partículas por fuerzas de atracción electrostática.

20 En ciertas realizaciones, la superficie del miembro expandible radialmente (p.ej., un balón) tiene una carga neta inherente. Por ejemplo, una carga superficial neta puede surgir inherentemente de la naturaleza química del material del que se forma el miembro expandible.

25 En la medida en que el miembro expandible no tenga una carga superficial neta inherente, se puede proporcionar sin embargo una carga superficial. Por ejemplo, varios materiales, incluyendo materiales metálicos y poliméricos, se pueden tratar químicamente con una variedad de reactivos, incluyendo agentes reductores y agentes oxidantes (p.ej., trióxido de azufre para la formación de sulfonato), que modifican sus superficies de forma que les proveen de grupos cargados, tales como grupos amino, fosfato, sulfato, sulfonato, fosfonatos y carboxilato, entre muchos otros. Se puede proveer a un sustrato con una carga mediante acoplamiento covalente con especies que tienen grupos funcionales con una carga positiva (p.ej., amina, imina u otros grupos básicos) o con una carga negativa (p.ej., carboxílico, fosfónico, fosfórico, sulfúrico, sulfónico, u otros grupos ácidos) utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Se puede encontrar información adicional sobre acoplamiento covalente, por ejemplo, en el documento Pub. No. US 2005/0002865.

30 Otras técnicas para proporcionar carga superficial incluyen las técnicas en las que una región superficial se trata con un plasma reactivo. La modificación de la superficie se obtiene exponiendo una superficie a un gas parcialmente ionizado (esto es, a un plasma). Debido a que la fase de plasma consiste en un amplio espectro de especies reactivas (electrones, iones, etc.) estas técnicas han sido utilizadas ampliamente para la funcionalización de superficies, incluyendo las superficies poliméricas entre otras. Los ejemplos incluyen técnicas de descarga luminiscente (que se realizan a presión reducida) y técnicas de descarga de corona (que se realizan a presión atmosférica), siendo preferidas las primeras en algunos casos, porque la forma del objeto a ser tratado es de menor importancia durante los procesos de descarga luminiscente. Se pueden utilizar también los láser para crear un plasma localizado en la proximidad del rayo láser (p.ej., justo por encima del punto focal del rayo). Cuando se utilizan gases tales como monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO₂), u oxígeno (O₂), se forma comúnmente la funcionalización con grupos -COOH (que donan protones para formar grupos aniónicos). Cuando se emplean gases tales como amoníaco, una propilamina, o N₂/H₂, se forman comúnmente grupos -NH₂ (que aceptan protones para formar grupos catiónicos). Las superficies que contienen grupos funcionales se pueden obtener también utilizando procedimientos de polimerización de plasma en los cuales se emplean "monómeros" que contienen grupos funcionales. Para este propósito se ha utilizado alilamina (que produce grupos -NH₂) y ácido acrílico (que produce grupos -COOH). Utilizando un segundo gas de alimentación (en general un gas no polimerizable) en combinación con el monómero insaturado, es posible incorporar esta segunda especie a la capa depositada de plasma. Los ejemplos de pares de gases incluyen alilamina/NH₃ (que lleva a una mejor producción de grupos -NH₂) y ácido acrílico/CO₂ (que lleva a una mejor producción de grupos -COOH). Se puede encontrar información adicional sobre el procesado de plasma, por ejemplo, en "Functionalization of Polymer Surfaces," Europlasma Technical Paper, 05/08/04 y en Pub. No. US 2003/0236323.

35 En otras realizaciones, se proporciona una carga superficial sobre un sustrato simplemente adsorbiendo policationes o polianiones sobre la superficie del sustrato como una primera capa cargada. Para este propósito se usa comúnmente la polietilenimina (PEI, ya que promueve fuertemente la adhesión a una variedad de sustratos. Se puede encontrar información adicional en el documento Pub. No. US 2007/0154513 de Atanasoska *et al.* En ciertas realizaciones, se deposita una única capa cargada (p.ej., una capa de PEI) antes de la deposición de una capa de partículas que contienen el fármaco de carga neta opuesta.

40 En algunas otras realizaciones, se depositan múltiples capas cargadas antes de la deposición de las partículas que contienen el fármaco. A este respecto, es sabido que se pueden formar recubrimientos sobre los sustratos basados

en el auto-ensamblaje electrostático de materiales cargados. En estos procedimientos, por ejemplo, un primer material cargado que tiene una primera carga neta, se deposita típicamente desde una primera solución o dispersión sobre un sustrato cargado subyacente, seguido de la deposición de un segundo material cargado (que tiene una segunda carga neta que es de signo opuesto a la carga neta del primer material) desde una segunda solución o dispersión, y así sucesivamente. La carga neta sobre la superficie exterior se invierte después de la deposición de cada capa secuencial. Comúnmente, se pueden aplicar en esta técnica 2 a 5 a 10 a 25 a 50 a 100 a 200 o más capas, dependiendo del espesor deseado del recubrimiento. Los ejemplos de materiales cargados incluyen moléculas grandes cargadas (p.ej., polímeros cargados) y partículas cargadas, entre otros. Para información adicional sobre métodos de auto-ensamblaje electrostático capa-por-capa, véase, p.ej., las patentes US 2005/0208100 para Weber *et al.*, y WO/2005/115496 para Chen *et al.*

Por lo tanto, sin tener en cuenta el método por el que un sustrato dado es provisto de una carga superficial, una vez que se proporciona suficiente carga superficial neta positiva o negativa (p.ej., mediante conversión química de la superficie, adsorción/unión de especies cargadas sobre la superficie, etc.), el sustrato se puede recubrir fácilmente con una o más capas de materiales de cargas netas alternas, incluyendo diferentes polímeros cargados y partículas cargadas.

Los "polímeros cargados" son polímeros que tienen múltiples grupos cargados. (Tales polímeros se denominan también aquí "polielectrolitos.") Los polímeros cargados incluyen por tanto una amplia variedad de especies, incluyendo policationes y sus precursores (p.ej., polibases, polisales, etc.), polianiones y sus precursores (p.ej., poliácidos, polisales, etc.), ionómeros (polímeros cargados en los que una pequeña pero significativa proporción de las unidades constitucionales llevan cargas), y así sucesivamente. Típicamente, el número de grupos cargados es tan grande que los polímeros son solubles en disolventes polares (particularmente agua) cuando están en forma disociada iónicamente (también llamados poliiones). Algunos polímeros cargados tienen tanto grupos catiónicos como aniónicos (p.ej., péptidos, proteínas, etc.) y pueden tener una carga neta negativa (p.ej., porque los grupos aniónicos aporten más carga que los grupos catiónicos), una carga neta positiva (p.ej., porque los grupos catiónicos aporten más carga que los grupos aniónicos), o pueden tener una carga neta neutra (p.ej., porque los grupos catiónicos y aniónicos aporten igual carga). A este respecto, la carga neta de un polímero particular cargado puede cambiar con el pH de su entorno. Los polímeros cargados que contienen tanto grupos catiónicos como aniónicos se pueden clasificar aquí como policationes o como polianiones, dependiendo de qué grupos predominan a pH neutro. (Claramente, los polímeros cargados sólo con grupos aniónicos tienen una carga neta negativa, mientras que los polímeros cargados que tienen sólo grupos catiónicos tienen una carga neta positiva).

Los ejemplos específicos de policationes incluyen, por ejemplo, poliaminas, incluyendo poli(amino-metacrilatos) incluyendo poli(metacrilatos de dialquilaminoalquilo) tales como poli(metacrilato de dimetilaminoetilo) y poli(metacrilato de dietilaminoetilo), polivinilaminas, polivinilpiridinas incluyendo polivinilpiridinas cuaternarias tales como poli(N-etil-4-vinilpiridina), poli(vinilbenciltrimetilaminas), polialilaminas tales como poli(hidrocloruro de alilamina) (PAH) y poli(dialildialquilaminas) tales como poli(cloruro de dialildimetilamonio), poliamidoaminas, poliiminas incluyendo polialquilimininas tales como poli(etilen-imina) (PEI), poli(propilen-imina) y poli(etilenimininas) etoxiladas, péptidos y proteínas policationes, incluyendo péptidos de histona y homopolímero y copolímeros que contienen aminoácidos básicos tales como lisina, arginina, ornitina y sus combinaciones, gelatina, protamina y sulfato de protamina, espermina, espermidina, bromuro de hexadimetreno (polibreno), y polisacáridos policationes tales como almidón catiónico y chitosán, así como copolímeros, sales, derivados y combinaciones de los precedentes, entre otros varios.

Los ejemplos específicos de polianiones incluyen, por ejemplo, polisulfonatos tales como polivinilsulfonatos, poli(estirenosulfonatos) tales como poli(estirenosulfonato de sodio) (PSS), poli(tetrafluoroetileno) sulfonato, polímeros sulfonados tales como los descritos en la patente de Estados Unidos No. 5,840,387, incluyendo copolímeros tribloque de estireno-etileno/butileno-estireno sulfonados, homopolímeros estirénicos sulfonados y copolímeros tales como versiones sulfonadas de los copolímeros de poliestireno-polioléfina descritos en la patente de Estados Unidos No. 6,545,097 para Pinchuk *et al.*, cuyos polímeros pueden ser sulfonados, por ejemplo, utilizando los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos No. 5,840,387 y en la patente de Estados Unidos No. 5,468,574, así como las versiones sulfonadas de otros diferentes homopolímeros y copolímeros, polisulfatos tales como polivinilsulfatos, glucosaminoglucanos sulfatados y no sulfatados así como ciertos proteoglucanos, por ejemplo, heparina, sulfato de heparina, sulfato de condroitina, sulfato de queratán, sulfato de dermatán, policarboxilatos tales como polímeros de ácido acrílico y sus sales (p.ej., de amonio, potasio, sodio, etc.), por ejemplo, los disponibles de Atofina y Polisciencences Inc., polímeros de ácido metacrílico y sus sales (p.ej., EUDRAGIT, un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo), carboximetilcelulosa, carboximetilamilosa y derivados de ácido carboxílico de otros diferentes polímeros, péptidos y proteínas polianiónicos tales como homopolímeros y copolímeros de aminoácidos tales como ácido glutámico, ácido aspártico o sus combinaciones, homopolímeros y copolímeros de ácidos urónicos tales como ácido manurónico, ácido galacturónico y ácido gularónico, y sus sales, ácido algínico y sus sales, ácido hialurónico y sus sales, albúmina, gelatina, carragenano, polifosfatos tales como derivados de ácido fosfórico de varios polímeros, polifosfonatos tales como polivinilfosfonatos, así como copolímeros, sales, derivados, y combinaciones de los precedentes, entre otros varios.

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un miembro expandible (p.ej., un balón) con una primera capa policatiónica, seguida por una primera capa polianiónica, seguida por una segunda capa policatiónica, seguida por una segunda capa polianiónica, y así sucesivamente. A la inversa, se puede proporcionar un miembro expandible con una primera capa polianiónica, seguida por una primera capa policatiónica, seguida por una segunda capa polianiónica, seguida por una segunda capa policatiónica, y así sucesivamente. Si se va a depositar una capa de partículas que contienen el fármaco con una carga superficial neta positiva, entonces la última capa polielectrolítica a depositar antes de las partículas será una capa polianiónica. Si se va a depositar una capa de partículas que contienen el fármaco con una carga superficial neta negativa, entonces la última capa polielectrolítica a depositar antes de las partículas será una capa policatiónica.

Se pueden emplear diferentes técnicas de deposición, incluyendo inmersión, pulverización, chorro de tinta, rodillo, y en general todas las demás técnicas de deposición húmeda.

Como con otros materiales, las partículas que contienen el fármaco se pueden proveer de una carga mediante la adsorción/unión de polielectrolitos cargados (p.ej., PEI) sobre la superficie.

Similarmente, la carga sobre la superficie de las partículas que contienen el fármaco puede ser cambiada por la deposición de una capa de polielectrolito que tiene una carga neta que es opuesta a la de las partículas. La carga neta se puede cambiar, por ejemplo, antes o después de la aplicación de las partículas que contienen el fármaco al miembro expandible.

Volviendo ahora a la Fig. 3A, se ilustra esquemáticamente una porción de un miembro expandible radialmente tal como un balón 310. En la superficie del balón 310 hay una primera capa de polielectrolitos 312p cargada positivamente (designada por líneas de color gris claro), seguida por una primera capa de polielectrolitos 313n cargada negativamente (designada por líneas de color gris oscuro), seguida por una segunda capa de polielectrolitos 314p cargada positivamente (designada por líneas de color gris claro). Después de la deposición de la segunda capa de polielectrolitos 314p cargada positivamente, se deposita una capa de partículas 315n cargadas negativamente. Las partículas incluyen un núcleo 315c que comprende un fármaco hidrófobo (p.ej., paclitaxel) y una superficie exterior 315o cargada negativamente. En esta realización, se desea invertir la carga superficial neta de las partículas, de forma que se deposita una tercera capa de polielectrolitos 316p cargada positivamente (designada por líneas de color gris claro). Nótese que la tercera capa de polielectrolitos 316p cargada positivamente típicamente se depositará preferiblemente sobre las partículas 315n, que están cargadas negativamente, con respecto a la capa de polielectrolitos 314p subyacente que cae entre las partículas, que está cargada positivamente (aunque otros mecanismos distintos de las fuerzas electrostáticas pueden llevar a tal unión).

La Fig. 3B es una ilustración esquemática de la porción del dispositivo de administración de fármacos de la Fig. 3A después de ponerse en contacto con una pared celular 400. Debido a la aplicación de la capa de polielectrolitos 316p cargada positivamente, las partículas se verán atraídas electrostáticamente a las superficies cargadas negativamente tales como las paredes celulares de la vasculatura (p.ej., las paredes de los vasos sanguíneos), promoviendo la separación de las partículas desde la superficie del dispositivo como se muestra.

Se puede emplear una amplia variedad de agentes terapéuticos conjuntamente con la presente invención para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones (esto es, la prevención de una enfermedad o condición, la reducción o eliminación de síntomas asociados con una enfermedad o condición, o la eliminación sustancial o completa de una enfermedad o condición) en varios sujetos vertebrados (p.ej., seres humanos, mascotas, ganado, etc.).

Los agentes terapéuticos para uso en conexión con la presente invención incluyen: (a) agentes antitrombóticos tales como heparina, derivados de heparina, uroquinasa, clopidogrel, y PPACK (dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona); (b) agentes anti-inflamatorios tales como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógenos, sulfasalazina y mesalamina; (c) agentes antineoplásicos/antiproliferativos/anti-mióticos tales como paclitaxel, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, angiopeptina, anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de las células del músculo liso, y los inhibidores de la timidina-cinasa; (d) agentes anestésicos tales como lidocaina, bupivacaina y ropivacaina; (e) anti-coagulantes tales como D-Phe-Pro-Arg clorometil-cetona, un compuesto que contiene péptido RGD, heparina, hirudina, compuestos antitrombina, antagonistas del receptor de plaquetas, anticuerpos anti-trombina, anticuerpos anti receptor de plaquetas, aspirina, inhibidores de prostaglandinas, inhibidores de las plaquetas y péptidos anti-plaquetas de garrapatas; (f) promotores del crecimiento celular vascular tales como factores de crecimiento, activadores transcripcionales, y promotores translacionales; (g) inhibidores del crecimiento de las células vasculares tales como inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, represores transcripcionales, represores translacionales, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos frente a factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; (h) inhibidores de la proteína cinasa y tirosina cinasa (p.ej., tirofostinas, genisteína, quinoxalinas); (i) análogos de prostaciclina; (j) agentes reductores del colesterol; (k) angiopoyetinas; (l) agentes antimicrobianos tales como triclosán, cefalosporinas, aminoglucósidos y nitrofurantoina; (m) agentes citotóxicos, agentes citostáticos y afectores de la proliferación celular; (n) agentes vasodilatadores; (o) agentes que interfieren con mecanismos vasoactivos endógenos; (p) inhibidores del

reclutamiento de leucocitos, tales como anticuerpos monoclonales; (q) citocinas; (r) hormonas; (s) inhibidores de la proteína HSP 90 (esto es, Heat Shock Protein, que es una chaperona molecular o proteína constitutiva y es necesaria para la estabilidad y función de otras proteínas clientes/proteínas de transducción de señales responsables del crecimiento y supervivencia de las células) incluyendo geldanamicina, (t) relajantes del músculo liso tales como antagonistas del receptor alfa (p.ej., doxazosina, tamsulosina, terazosina, prazosina y alfuzosina), bloqueantes de los canales de calcio (p.ej., verapamilo, diltiazem, nifedipino, nicardipino, nimodipino y bepridil), agonistas del receptor beta (p.ej., dobutamina y salmeterol), antagonistas del receptor beta (p.ej., atenolol, metoprolol y butoxamina), antagonistas del receptor de angiotensina-II (p.ej., losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y telmisartán), y fármacos antiespasmódicos/anticolinérgicos (p.ej., cloruro de oxibutinina, flavoxato, tolterodina, sulfato de hiosciamina, diclomina), (u) inhibidores bARKct, (v) inhibidores de fosfolamban, (w) gen Serca 2 /proteína, (x) modificadores de la respuesta inmunitaria incluyendo aminoquizolinas, por ejemplo, imidazoquinolinas tales como resiquimod e imiquimod, (y) apolioproteínas humanas (p.ej., AI, All, Alll, AIV, AV, etc.), (z) moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs) tales como raloxifeno, lasofoxifeno, arzoxifeno, miproxifeno, ospemifeno, PKS 3741, MF 101 y SR 16234, (aa) agonistas de PPAR, incluyendo los agonistas de PPAR-alfa, gamma y delta, tales como rosiglitazona, pioglitazona, netoglitazona, fenofibrato, bexaoteno, metaglidasen, rivoglitazona y tesaglitazar, (bb) agonistas de la prostaglandina E, incluyendo los agonistas PGE2, tales como alprostadil o ONO 8815Ly, (cc) péptidos activadores del receptor de trombina (TRAP), (dd) inhibidores de la vasopeptidasa incluyendo benazepril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramipril, imidapril, delapril, moexipril y espirapril, (ee) beta timosina 4, (ff) fosfolípidos incluyendo fosforilcolina, fosfatidilinositol y fosfatidilcolina, (gg) antagonistas de VLA-4 y antagonistas de VCAM-I.

Los agentes terapéuticos no genéticos preferidos incluyen taxanos tales como paclitaxel, fármacos de la familia olimus tales como sirolimus, everolimus, tacrolimus, zotarolimus y biolimus, Epo D, dexametasona, estradiol, halofuginona, cilostazol, geldanamicina, cloruro de alagebriol (ALT-711), ABT-578 (Abbott Laboratories), trapidil, liprostín, Actinomcina D, Resten-NG, Ap- 17, abciximab, clopidogrel, Ridogrel, beta-bloqueantes, inhibidores de bARKct, inhibidores de fosfolamban, gen Serca 2 /proteína, imiquimod, apolioproteínas humanas (p.ej., AI-AV), factores de crecimiento (p.ej., VEGF -2) , así como derivados de los anteriores, entre otros.

Numerosos agentes terapéuticos, sin excluir necesariamente los listados anteriormente, han sido identificados como candidatos para regímenes de tratamiento vascular, por ejemplo, como agentes que se dirigen a la restenosis (anti-restenóticos). Tales agentes son útiles para la práctica de la presente invención e incluyen uno o más de los siguientes: (a) bloqueantes de los canales de Ca incluyendo benzotiazapinas tales como diltiazem y clentiazem, dihidropiridinas tales como nifedipino, amlodipino y nicardapino, y fenilalquilaminas tales como verapamilo, (b) moduladores de la ruta de serotonina incluyendo: antagonistas 5-HT tales como ketanserina y naftidrofurilo, así como inhibidores de la captación de 5-HT tales como fluoxetina, (c) agentes de la ruta de los nucleótidos cíclicos incluyendo inhibidores de la fosfodiesterasa tales como cilostazol y dipiridamol, estimulantes de adenilato/guanilato ciclasa tales como forskolina, así como análogos de adenosina, (d) moduladores de catecolamina incluyendo α -antagonistas tales como prazosina y bunazosina, β -antagonistas tales como propranolol y α/β -antagonistas tales como labetalol y carvedilol, (e) antagonistas del receptor de endotelina tales como bosentan, sitaxsentan de sodio, atrasentan, endonentan, (f) moléculas donantes/liberadoras de óxido nítrico incluyendo nitratos/nitritos orgánicos tales como nitroglicerina, dinitrato de isosorbida y nitrito de amilo, compuestos nitrosos inorgánicos tales como nitroprusiato de sodio, sidnoniminas tales como molsidomina y linsidomina, nonoatos tales como diolatos de diazenio y aductos NO de alcanodiaminas, compuestos S-nitroso incluyendo compuestos de bajo peso molecular (p.ej., derivados S-nitrosos de captopril, glutatión y N-acetil-penicilamina) y compuestos de alto peso molecular (p.ej., derivados S-nitrosos de proteínas, péptidos, oligosacáridos, polisacáridos, polímeros/oligómeros sintéticos y polímeros/oligómeros naturales), así como compuestos C-nitrosos, compuestos O-nitrosos, compuestos N-nitrosos y L-arginina, (g) inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (ECA) tales como cilazapril, fosinopril y enalapril, (h) antagonistas del receptor ATII tales como saralasin y losartina, (i) inhibidores de la adhesión de plaquetas tales como albúmina y óxido de polietileno, (j) inhibidores de la agregación de plaquetas incluyendo cilostazol, aspirina y tienopiridina (ticlopidina, clopidogrel) y los inhibidores GP IIb/IIIa tales como abciximab, epitifibatida y tirofiban, (k) moduladores de la ruta de coagulación incluyendo heparinoides tales como heparina, heparina de bajo peso molecular, sulfato de dextrano y tetradecasulfato de β -ciclodextrina, inhibidores de trombina tales como hirudina, hirulog, PPACK(D-phe-L-propil-L-arg-clorometilcetona) y argatroban, inhibidores de FXa tales como antistatina y TAP (péptido anticoagulante de garrapata), inhibidores de la vitamina K tales como warfarina, así como proteína C activada, inhibidores de la ruta de ciclooxigenasa (1) tales como aspirina, ibuprofeno, flurbiprofeno, indometacina y sulfpirazona, (m) corticosteroides naturales y sintéticos tales como dexametasona, prednisolona, metilprednisolona e hidrocortisona, (n) inhibidores de la ruta de lipoxigenasa tales como ácido nordihidroguairético y ácido cafeico, (o) antagonistas del receptor de leucotrienos, (p) antagonistas de selectinas E y P, (q) inhibidores de interacciones VCAM-I e ICAM-I, (r) prostaglandinas y sus análogos incluyendo prostaglandinas tales como PGE1 y PG2 y análogos de prostaciclina tales como ciprosteno, epoprostenol, carbaciclina, iloprost y beraprost, (s) agentes preventivos de la activación de macrófagos incluyendo bisfosfonatos, (t) inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina y cerivastatina, (u) aceites de pescado y ácidos grasos omega-3, (v) eliminadores de radicales libres/antioxidantes tales como probucol, vitaminas C y E, ebselen, ácido trans-retinoico, SOD (orgoteina) y miméticos de SOD, verteporfina, rostaporfina, AGI 1067, y M 40419, (w) agentes que afectan a diferentes factores de crecimiento incluyendo agentes de la ruta de FGF tales como anticuerpos bFGF y proteínas quiméricas de fusión, antagonistas del receptor PDGF tales como trapidil,

agentes de la ruta de IGF incluyendo análogos de somatostatina tales como angiopeptina y ocreotide, agentes de la ruta de TGF- β tales como agentes polianiónicos (heparina, fucoidina), decorina, y anticuerpos TGF- β , agentes de la ruta de EGF tales como anticuerpos EGF, antagonistas del receptor y proteínas quiméricas de fusión, agentes de la ruta de TNF- α tales como talidomida y sus análogos, moduladores de la ruta de Tromboxano A2 (TXA2) tales como sulotroban, vapiprost, dazoxiben y ridogrel, así como inhibidores de la proteína tirosina-cinasa tales como derivados de tirfostina, genisteina y quinoxalina, (x) inhibidores de la ruta de metaloproteasa de la matriz (MMP) tales como marimastat, ilomastat, metastat, batimastat, inciclinida, apratastat, PG 116800, RO 1130830 o ABT 518, (y) inhibidores de la motilidad celular tales como citocalasina B, (z) agentes antiproliferativos/antineoplásicos incluyendo antimetabolitos tales como antagonistas/análogos de purina (p.ej., 6-mercaptapurina y pro-fármacos de 6-mercaptapurina tales como azatioprina o cladribina, que es un análogo nucleósido de purina clorada), análogos de pirimidina (p.ej., citarabina y 5-fluorouracilo) y metotrexato, mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, etileniminas, antibióticos (p.ej., daunorubicina, doxorubicina), nitrosoureas, cisplatino, agentes que afectan la dinámica de los microtúbulos (p.ej., vinblastina, vincristina, colchicina, Epo D, paclitaxel y epotilona), activadores de caspasa, inhibidores de proteasoma, inhibidores de la angiogénesis (p.ej., endostatina, angiostatina y escualamina), fármacos de la familia olimus (p.ej., sirolimus, everolimus, tacrolimus, zotarolimus, etc.), cerivastatina, flavopiridol y suramina, (aa) inhibidores de la ruta de deposición/organización de la matriz tales como halofuginona u otros derivados de quinazolinona, pirfenidona y tranilast, (bb) facilitadores de la endotelización tales como péptidos VEGF y RGD, (cc) moduladores de la reología sanguínea tales como pentoxifilina y (dd) rompedores de los retículos de glucosa tales como cloruro de alagebrijo (ALT-711).

Numerosos agentes terapéuticos adicionales útiles para la práctica de la presente invención se describen también en la patente de Estados Unidos No. 5,733,925 para Kunz.

Ejemplo 1

La superficie de un balón de angioplastia PEBAX (Apex®, Boston Scientific, sección media de 18 mm de largo, 3,5 mm de diámetro cuando se infla a 15 atmósferas) es pretratada para mejorar la adhesión de una capa inicial polielectrolítica. El balón puede ser pre-tratado, por ejemplo, mediante grabación por plasma (p.ej., 30 segundos en un plasma de oxígeno con una potencia de radiofrecuencia de 650 vatios) o por ataque químico (p.ej., 10-30 min en una solución de HCl concentrado al 50 % y H₂O₂ concentrada al 50 %).

Se preparan las siguientes soluciones: (a) una solución de poli(etilenimina) (PEI) catiónica que contiene 1 mg/ml de PEI de peso molecular 60.000 derivado de Sigma Aldrich; NaCl 0,2 M; pH 5,6; (b) una solución de poli(hidrocloruro de alilamina) (PAH) catiónico (1 mg/ml; NaCl 0,2 M; pH 5,6); (c) una solución de poli(4-estirenosulfonato de sodio) (PSS) aniónico (1 mg/ml; NaCl 0,8 M; pH 5,6); y (d) una solución de Abraxane® preparada disolviendo/dispersando 100 mg de paclitaxel y aproximadamente 900 mg de albúmina humana con 20 mL de cloruro de sodio al 0,9 % inyectable, conteniendo la suspensión 5 mg/mL de partículas unidas a albúmina.

Se crea una capa inicial de poli(etilenimina) (PEI) sobre el balón, sumergiendo el balón en la solución PEI a temperatura ambiente durante 30 segundos. Se infla el balón durante la inmersión a 8 atmósferas. Después de eso, se depositan 6 capas adicionales de PSS y PAH de forma alterna sumergiendo en las soluciones PSS y PAH. Cada etapa de inmersión se realiza a temperatura ambiente y dura 30 segundos. Se lava el balón dos veces en agua desionizada entre las etapas de inmersión. Adicionalmente se podría reemplazar el PAH por otro polielectrolito catiónico tal como chitosán, poli-L-lisina, protamina, polietilenimina, poli-L-arginina o poli(cloruro de dialil-dimetilamonio) (PDADMAC), entre otros, y/o se podría reemplazar el PSS con otro polielectrolito aniónico tal como ácido poli-L-glutámico, ácido poli-L-aspartico, ácido hialurónico, heparina, Eudragit L, ácido poliacrílico o ácido polimetacrílico, entre otros. Finalmente, se sumerge el balón en la solución de Abraxane® durante 30 segundos para obtener una capa homogénea de partículas de Abraxane® sobre la superficie del balón. Después se seca el balón en una estufa a 80 °C durante cuatro horas con el fin de obtener un recubrimiento seco.

Si se desea, después de la aplicación de la capa de partículas de Abraxane®, se puede sumergir de nuevo el balón en una solución de un polielectrolito catiónico fuerte tal como PDADMAC (1 mg/ml; NaCl 0,2 M; pH 5,6). El PDADMAC es un polielectrolito catiónico fuerte y formará como tal una fuerte conexión con las partículas de albúmina de Abraxane® cargadas negativamente. Las partículas resultantes cargadas positivamente se adherirán fuertemente a las membranas celulares cargadas negativamente tales como las de la vasculatura (p.ej., la pared de los vasos sanguíneos), promoviendo la separación de las partículas de la superficie del balón, cuyas partículas se mantienen en su lugar mediante uniones electrostáticas débiles.

Ejemplo 2

Como en el Ejemplo 1, el balón es pretratado y cubierto con una capa inicial de PEI, seguida por 6 capas alternas de PSS/PAH y una capa superior de una capa de PSS aniónico. Se mezcla 1 ml de la solución de partículas de Abraxane® como se describe en el Ejemplo 1, lentamente con 2 ml de chitosán (1 mg/ml; NaCl 0,2 M pH 5,6). Las partículas de Abraxane® como tales serán cubiertas con una capa de chitosán cargada positivamente. Finalmente, se sumerge la superficie del balón en esta solución de Abraxane®-chitosán y se seca de modo similar al Ejemplo 1.

Ejemplo 3

La superficie de un balón de angioplastia PEBAX es pretratada como se ha descrito antes en el Ejemplo 1. Se mezclan 10 ml de una solución que contiene Abraxane® (1 mg/ml) en agua con 16,04 ml de ULTRAVIST 300 (0,6234 g de Iopromida/ml). Esta solución se pulveriza sobre la superficie del balón, mientras se infla el balón a una presión de solo 3 atmósferas. Esto es importante ya que aumenta el estrés en la capa de recubrimiento dura, quebradiza, después de la expansión en el cuerpo y promueve la rotura del recubrimiento necesaria para administrar la sustancia farmacéutica al tejido corporal. Entre las etapas de recubrimiento, el balón se infla en seco utilizando aire calentado a 80 °C. El proceso de pulverización se repite hasta que se obtiene una capa de recubrimiento seco de aproximadamente 20 micrómetros de espesor. Se seca entonces el balón en una estufa a 80 °C durante cuatro horas con el fin de obtener un recubrimiento seco.

10 Ejemplo 4

De modo similar al Ejemplo 2, se cubre un stent (Liberte stent, Boston Scientific) con una capa inicial de PEI, seguida por 6 capas alternas de PSS/PAH y una capa superior de una capa de PSS aniónico. Se prepara una solución de chitosán y Abraxane (con una capa exterior de albúmina), de modo que en este caso se mezcla 1 ml de la solución de partículas de Abraxane® como se describe en el Ejemplo 1 lentamente con 10 ml de Chitosán (1 mg/ml; NaCl 0,2 M pH 5,6). Esta solución se pulveriza a 50 °C sobre la parte superior de la superficie del stent en una capa con un espesor de 3 micrómetros.

Ejemplo 5

En este ejemplo, se crea una cubierta de hidrogel con una carga de fármaco que consiste en nanopartículas de glicol-chitosán modificadas cargadas con paclitaxel. El glicol-chitosán no forma un complejo con la solución de hidrogel y se libera libremente en respuesta a la compresión del polímero. Todos los materiales se pueden obtener de Sigma-Aldrich.

Como una primera etapa se forma una cubierta de hidrogel sobre un balón de angioplastia (Apex®, Boston Scientific, sección media de 18 mm de largo) como sigue. Se recubre el balón con una solución de diisocianato de 4,4'-difenilmetano (MDI) en metiletilcetona durante 30 minutos. Después de secar en una estufa de aire a 85 °C durante 30 minutos, se sumerge el balón en una solución al 5 % de homopolímero de poli(ácido acrílico) que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000.000 en dimetilformamida (DMF) y alcohol *tert*-butílico. Se seca el balón en estufa durante 8 horas a 50 °C. La solución de poliisocianato está a una concentración de aproximadamente 5 % en peso. El ácido poliacrílico está a una concentración de aproximadamente 5 % en peso. La relación molar deseada de poli(ácido carboxílico) a poliisocianato en general es aproximadamente 1:1 y está dentro de un intervalo de 0,5 % a 10 % en peso.

Como una segunda etapa, las nanopartículas de glicol-chitosán modificadas que contienen paclitaxel se preparan siguiendo el procedimiento descrito en S. Kwon *et al.*, "Physicochemical characteristics of self-assembled nanoparticles based on glycol Chitosan bearing 5β Cholanolic acid," *Langmuir*, 19 (2003) 10188-10193 y Jong-Ho Kim *et al.*, "Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles as carriers for paclitaxel," *Journal of Controlled Release*, 111 (2006) 228-234). Específicamente, el glicol-chitosán (500 mg; 2 μM) se modifica hidrofólicamente con ácido colánico (0,0115-0,345 mol/mol de glucosamina) en metanol/agua 1:1 (v/v) durante 24 h a temperatura ambiente. Para activar los grupos de ácido carboxílico del ácido colánico, se añaden cantidades iguales de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y N-hidroxisuccinimida. Se dializa la mezcla de reacción durante 3 días frente a agua/metanol 1:4 (v/v) y después se liofiliza. El glicol-chitosán preparado modificado hidrofólicamente (HGC) (10 mg) se disuelve en 2 ml de agua/metanol 1:1 (v/v), y se añade a la solución HGC, 1 mg de paclitaxel (PTX) en 1 ml de metanol. Se agita vigorosamente la solución durante 12 h a temperatura ambiente y después se dializa frente a agua utilizando una membrana con corte a un peso molecular de 12.000-14.000 (Spectrapor, Rancho Dominguez, CA). El sobrenadante se filtra a través de un filtro de membrana de 0,8-μm y se liofiliza.

Las nanopartículas PTX-HGC producidas (2 mg/ml) se dispersan en agua y se preparan 20 ml de esta solución tras lo cual el balón recubierto con hidrogel se sumerge en esta solución durante 1 minuto a temperatura ambiente. El balón se seca en estufa durante 8 horas a 50 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármacos para la administración de un fármaco a un lumen del cuerpo, comprendiendo dicho dispositivo de administración de fármacos un miembro expandible radialmente y una capa dura, quebradiza, dispuesta sobre el miembro expandible radialmente que forma grietas y es deslaminada desde el miembro después de la expansión del miembro, comprendiendo dicha capa dura, quebradiza, un material aglutinante que comprende uno o más materiales seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos y partículas que comprenden un fármaco anti-restenótico.
2. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, en donde dichas partículas comprenden un núcleo que comprende un fármaco hidrófobo y una región superficial que comprende una especie hidrófila.
3. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 2, en donde dicha especie hidrófila es un polielectrolito.
4. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, en donde dichas partículas comprenden paclitaxel y albúmina.
5. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, en donde dichas partículas comprenden un fármaco anti-restenótico y chitosán.
6. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 5, en donde dicho chitosán es un glicol-chitosán que comprende grupos colgantes hidrófobos.

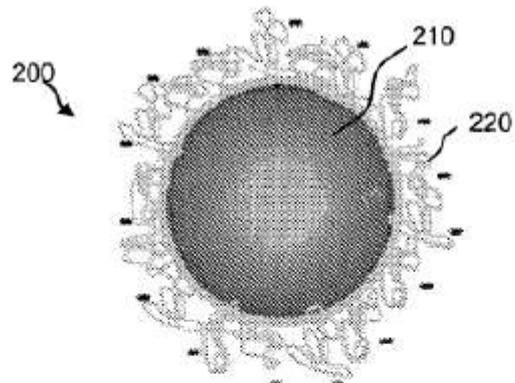


Fig. 1 (Técnica anterior)

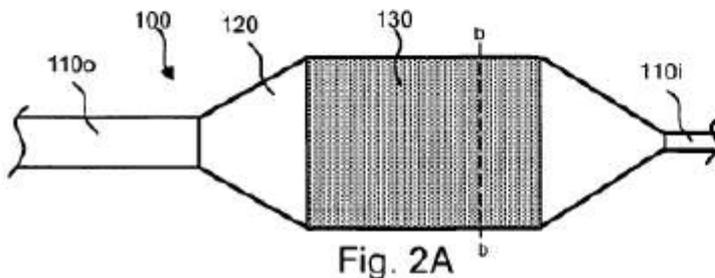


Fig. 2A

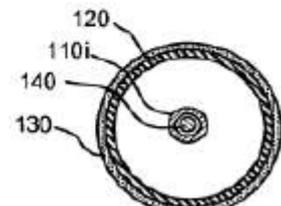


Fig. 2B

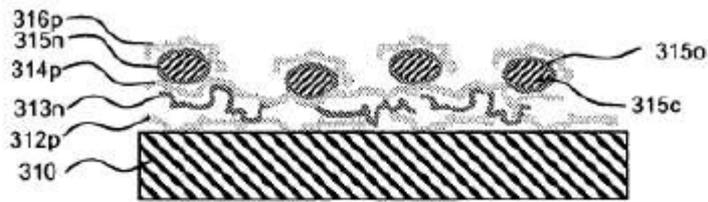


Fig. 3A

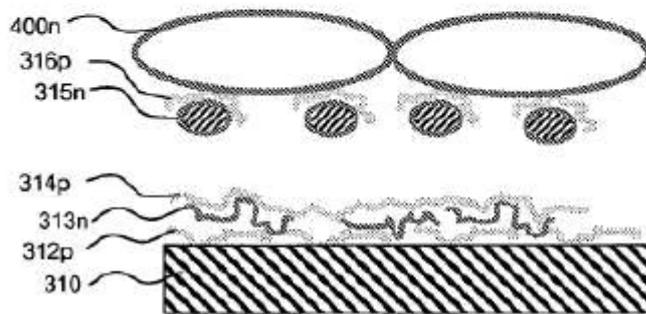


Fig. 3B