

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 059**

51 Int. Cl.:

B05D 3/00 (2006.01)

A61L 2/00 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2007 E 07756094 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2019657**

54 Título: **Recubrimientos que contienen múltiples fármacos**

30 Prioridad:

26.04.2006 US 745731 P

26.04.2006 US 745733 P

17.04.2007 US 912394 P

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

08.07.2015

73 Titular/es:

MICELL TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)

7516 PRECISION DRIVE

RALEIGH, NC 27617, US

72 Inventor/es:

DEYOUNG, JAMES;

TAYLOR, DOUG;

MCCLAIN, JIM;

SMOKE, CLINT y

COLE, MIKE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 540 059 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

Recubrimientos que contienen múltiples fármacos

Antecedentes de la invención

5 La presente invención como se define en las reivindicaciones se refiere a métodos para preparar un stent coronario capaz de eluir varios fármacos así como a los stents preparados con dicho método.

A menudo es beneficioso proporcionar recubrimientos sobre sustratos, de manera que las superficies de dichos sustratos tengan propiedades o efectos deseados.

10 Por ejemplo, es útil recubrir implantes biomédicos a fin de proporcionar la administración localizada de agentes farmacéuticos o biológicos destinados a lugares específicos dentro del cuerpo, para beneficio terapéutico o profiláctico. Una de las áreas de especial interés es la de los stents que eluyen fármacos (DES) que han sido recientemente revisados por Ong y Serruys en Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med., (Diciembre 2005), volumen 2, n° 12. 647. Por lo general este tipo de agentes farmacéuticos o biológicos se depositan junto con un polímero. Dicha administración localizada de estos agentes evita los problemas de la administración sistémica, que puede estar acompañada de efectos no deseados en otras partes del cuerpo, o porque la administración a la parte del cuerpo afectada requiera una alta concentración de agente farmacéutico o biológico que puede no ser alcanzable por la administración sistémica. El recubrimiento puede proporcionar una liberación controlada, incluyendo a largo plazo o una liberación sostenida, de un producto farmacéutico o agente biológico. Además, los implantes biomédicos pueden recubrirse con materiales que proporcionen propiedades superficiales beneficiosas, tales como una biocompatibilidad o lubricidad mejoradas.

20 Convencionalmente, los recubrimientos se han aplicado por procesos tales como la inmersión, pulverización, deposición de vapor, polimerización por plasma, y electro-deposición. Aunque estos procesos han sido utilizados para producir recubrimientos satisfactorios, hay inconvenientes asociados con los mismos. Por ejemplo, a menudo es difícil lograr recubrimientos de espesor uniforme y prevenir la aparición de defectos (por ejemplo, puntos desnudos). También, en muchos procesos, múltiples pasos de recubrimiento son con frecuencia necesarios, que por lo general requieren el secado entre o después de las etapas de recubrimiento.

30 Otra desventaja de la mayoría de los métodos convencionales es que muchos agentes farmacéuticos o biológicos, una vez depositados sobre un sustrato, sufren de una biodisponibilidad mala, reducción de vida útil, estabilidad mala in vivo o tasas de elución incontrolables, a menudo atribuibles a un mal control de la morfología y/o estructura secundaria del agente. Los agentes farmacéuticos presentan retos significativos de control de la morfología cuando se utilizan técnicas de recubrimiento por pulverización existentes, que convencionalmente implican que una solución que contiene los agentes farmacéuticos sea pulverizada sobre un sustrato. A medida que el disolvente se evapora los agentes normalmente permanecen en estado amorfo. La falta de o bajo grado de cristalinidad del agente recubierto por aerosol puede conducir a la disminución de la vida útil y a la elución demasiado rápida del fármaco. Los agentes biológicos se basan típicamente, al menos en parte, en sus estructuras secundarias, terciarias y/o cuaternarias para su actividad. Si bien el uso de técnicas de recubrimiento por pulverización convencionales basadas en disolventes puede resultar con éxito en la deposición de un agente biológico sobre un sustrato, a menudo producirá la pérdida de al menos parte de la estructura secundaria, terciaria y/o cuaternaria del agente y por lo tanto, una pérdida correspondiente de la actividad. Por ejemplo, muchas proteínas pierden actividad cuando se formulan en matrices de soporte como resultado de los métodos de procesamiento.

40 Los procesos de recubrimiento por pulverización a base de disolventes convencionales también se ven obstaculizados por las ineficiencias relacionadas con la recogida de los constituyentes del recubrimiento sobre el sustrato y la consistencia del recubrimiento final. A medida que el tamaño del sustrato disminuye, y que la complejidad mecánica aumenta, es cada vez más difícil recubrir uniformemente todas las superficies de un sustrato.

45 Lo que se necesita es un método rentable para depositar polímeros inertes y agentes farmacéuticos o biológicos sobre un sustrato, donde el proceso de recogida es eficiente, el recubrimiento producido es conformado, sustancialmente libre de defectos y uniforme, la composición del recubrimiento puede ser regulada y la morfología y/o estructura secundaria de los agentes farmacéuticos o biológicos pueden ser controladas. El método por lo tanto permitiría la conservación estructural y morfológica de los agentes depositados durante el proceso de recubrimiento.

Compendio de la invención

50 En el método de la invención, pueden usarse métodos para depositar un recubrimiento que comprende un polímero y un agente farmacéutico sobre un sustrato, que comprenden la descarga de al menos un agente farmacéutico en una morfología terapéuticamente deseable en forma de polvo seco a través de un primer orificio; la descarga de al menos un polímero en forma de polvo seco a través de un segundo orificio; la deposición de las partículas de polímero y/o fármaco sobre dicho sustrato, en donde se mantiene un potencial eléctrico entre el sustrato y las

partículas de polímero y/o fármaco, de tal modo que se forme dicho recubrimiento; y la sinterización de dicho recubrimiento bajo condiciones que no modifiquen sustancialmente la morfología de dicho agente farmacéutico.

5 Aunque el tamaño, resistividad y contenido de humedad del polímero y agente farmacéutico pueden variar ampliamente en base a las condiciones usadas, los tamaños de partícula deseados están típicamente en el intervalo de 0,01 μm - 2500 μm , y más preferiblemente en el intervalo de 0,01 μm - 100 μm , la resistividad está típicamente en el intervalo de aproximadamente 106 Ωm a aproximadamente 1024 Ωm y el contenido de humedad es menor del 5% en peso. En una forma de realización de la invención, el intervalo de peso molecular del polímero es de aproximadamente 5.000 u.a. a aproximadamente 100.000 u.a. En otras formas de realización, el primer y segundo orificio se proporciona como un único orificio en el que el agente farmacéutico y el polímero se pueden mezclar juntos antes de ser descargados. En aún otras formas de realización las partículas de polímero y de agente farmacéutico pueden ser descargadas simultáneamente o en sucesión. En otra forma de realización de la invención el método comprende además descargar un tercer polvo seco que comprende un segundo agente farmacéutico mediante el cual se deposita sobre dicho sustrato un recubrimiento que comprende al menos dos agentes farmacéuticos diferentes, como se define en las reivindicaciones. La morfología terapéuticamente deseable de dicho agente farmacéutico es cristalina o semi-cristalina, en donde según la invención el fármaco macrólido inmunosupresor en el stent es al menos 50% cristalino. En ciertas otras formas de realización de la invención el agente farmacéutico se prepara por molienda, molienda de chorro, granulación, secado por pulverización, cristalización o fluidización y en una forma de realización preferida, la morfología terapéuticamente deseable no se cambia sustancialmente después de la etapa de sinterizado del recubrimiento. En una forma de realización adicional, el agente farmacéutico y/o el polímero se vuelve cargado electrostáticamente antes de la deposición, y el sustrato puede ser conectado eléctricamente a tierra. En una forma de realización preferida, el sustrato se carga electrostáticamente. En algunas formas de realización, el polímero y agente farmacéutico se descargan usando un propelente a base de gas, que típicamente comprende dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluorocarbonos, clorofluorocarbonos, helio, nitrógeno, aire comprimido, argón, o hidrocarburos volátiles con una presión de vapor superior a 100 kPa (750 Torr) a 20^o C, y es preferiblemente dióxido de carbono. Según la invención, el stent comprende un primer y un segundo agente farmacéutico seleccionado de dos clases diferentes. El stent puede comprender al menos un fármaco, seleccionado de Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, Zotarolimus, y Taxol. En una forma de realización de la invención, la relación de agente farmacéutico a polímero es de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 5:1. En algunas formas de realización, la cantidad de agente farmacéutico dependerá del agente particular que se emplee, el tipo de sustrato, y la condición médica que se está tratando. Típicamente, la cantidad de agente farmacéutico es de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más típicamente de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, más típicamente de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso de la combinación de polímero/agente farmacéutico. En otras formas de realización, sin embargo, la presente invención permite la formulación de "alta carga", donde la composición de recubrimiento comprende al menos 50, 60, 70 o 80 por ciento en peso del agente farmacéutico, en combinación con no más de 50, 40, 30 o 20 por ciento en peso de la composición de polímero.

En el método de la invención pueden utilizarse métodos para depositar un recubrimiento que comprende un agente biológico activo y un polímero sobre un sustrato, que comprenden la descarga de al menos un agente biológico activo a través de un primer orificio; la descarga de al menos un polímero en forma de polvo seco a través de un segundo orificio; la deposición de las partículas del agente biológico activo y/o polímero sobre dicho sustrato, en donde se mantiene un potencial eléctrico entre el sustrato y las partículas del agente biológico activo y/o polímero, formando de ese modo dicho recubrimiento; y el sinterizado de dicho recubrimiento bajo condiciones que no modifiquen sustancialmente la actividad de dicho agente biológico.

En algunas formas de realización la actividad del agente biológico activo es de valor terapéutico o profiláctico y puede ser influenciada por su estructura secundaria, terciaria o cuaternaria. Según la invención, los agentes farmacéuticos comprenden un fármaco macrólido inmunosupresor (limus). En una forma de realización preferida de la invención, un agente biológico (farmacéutico) activo posee una estructura secundaria, terciaria o cuaternaria que no cambia sustancialmente después del sinterizado. En una forma de realización de la invención, el agente biológico activo es un péptido, proteína, enzima, ácido nucleico, ácido nucleico antisentido, antimicrobiano, vitamina, hormona, esteroide, lípido, polisacárido o hidrato de carbono, y puede comprender además un agente estabilizante. Más preferiblemente, el agente activo biológico es un péptido, proteína o enzima. En otras formas de realización, el agente biológico activo se proporciona como un polvo seco. Aunque el tamaño, resistividad y contenido de humedad del agente biológico activo y el polímero pueden variar ampliamente en base a las condiciones usadas, los tamaños de partícula deseados están típicamente en el intervalo de 0,01 μm - 2500 μm , y más preferiblemente en el intervalo de 0,01 μm - 100 μm , la resistividad está típicamente en el intervalo de aproximadamente 106 Ωm a aproximadamente 1024 Ωm y el contenido de humedad es menor del 5% en peso. En una forma de realización de la invención, el intervalo de peso molecular del polímero es de aproximadamente 5.000 u.a. a aproximadamente 100.000 u.a. En otras formas de realización, el primer y segundo orificio se proporciona como un único orificio en el que el agente farmacéutico y el polímero se pueden mezclar juntos antes de la descarga. En aún otras formas de realización las partículas de agente farmacéutico y de polímero pueden ser descargadas simultáneamente o en

5 sucesión. En otra forma de realización de la invención el método comprende además descargar un segundo agente biológico activo mediante el cual se deposita sobre dicho sustrato un recubrimiento que comprende al menos dos agentes biológicos diferentes. En una forma de realización adicional, el agente biológico y/o el polímero se cargan electrostáticamente antes de la deposición, y el sustrato puede ser conectado eléctricamente a tierra. En una forma de realización preferida, el sustrato se carga electrostáticamente. En algunas formas de realización, el polímero y el agente biológico se descargan usando un propelente a base de gas, que por lo general, comprende dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluorocarbonos, clorofluorocarbonos, helio, nitrógeno, aire comprimido o hidrocarburos volátiles con una presión de vapor superior a 100 kPa (750 Torr) a 20° C, y es preferiblemente dióxido de carbono. En otra forma de realización de la invención, la relación de agente biológico a polímero es de aproximadamente 1: 50 a aproximadamente 5: 1. En algunas formas de realización, la cantidad de agente biológico dependerá del agente particular que se emplee, el tipo de sustrato, y la condición médica que se está tratando. Típicamente, la cantidad de agente biológico es de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más típicamente de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, más típicamente de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso de la combinación de polímero/agente biológico. En otras formas de realización, sin embargo, la presente invención permite la formulación de "alta carga", donde la composición de recubrimiento comprende al menos 50, 60, 70 o 80 por ciento en peso del agente biológico, en combinación con no más de 50, 40, 30 o 20 por ciento en peso de la composición de polímero.

20 En el método de la invención pueden utilizarse métodos para depositar un recubrimiento que comprende un agente farmacéutico y un polímero sobre un sustrato, que comprende la descarga de al menos un agente farmacéutico en una morfología terapéuticamente deseable en forma de polvo seco a través de un primer orificio; la formación de una mezcla de fluido supercrítico o cerca de supercrítico que incluye al menos un disolvente de fluido supercrítico y al menos un polímero y la descarga de dicha solución de fluido supercrítico o cerca de supercrítico a través de un segundo orificio bajo condiciones suficientes para formar partículas sólidas del polímero; la deposición de las partículas de polímero y/o agente farmacéutico en dicho sustrato en donde un potencial eléctrico se mantiene entre el sustrato y las partículas de agente farmacéutico y/o partículas de polímero formando de ese modo dicho recubrimiento; y el sinterizado de dicho recubrimiento bajo condiciones que no modifiquen sustancialmente la morfología de dichas partículas de agente farmacéutico.

30 Aunque el tamaño, resistividad y contenido de humedad del agente farmacéutico pueden variar ampliamente en base a las condiciones usadas, los tamaños de partícula deseados están típicamente en el intervalo de 0,01 μm - 2500 μm , y más preferiblemente en el intervalo de 0,01 μm - 100 μm , la resistividad está típicamente en el intervalo de aproximadamente 106 Ωm a aproximadamente 1024 Ωm y el contenido de humedad es menor del 5% en peso. En una forma de realización de la invención, el intervalo de peso molecular del polímero es de aproximadamente 5.000 u.a. a aproximadamente 100.000 u.a. En una forma de realización de la invención, las partículas de agente farmacéutico y de polímero se descargan simultáneamente, mientras que en otra forma de realización de la invención se descargan en sucesión. En otra forma de realización de la invención el método comprende además descargar un segundo polvo seco que comprende un segundo agente farmacéutico mediante el cual se deposita sobre dicho sustrato un recubrimiento que comprende al menos dos agentes farmacéuticos diferentes. La morfología terapéuticamente deseable de dicho agente farmacéutico es cristalina o semi-cristalina, en donde preferiblemente al menos el 50% de dicho agente farmacéutico en forma de polvo es cristalino o semi-cristalino. En ciertas otras formas de realización de la invención el agente farmacéutico se prepara por molienda, molienda de chorro, granulación, secado por pulverización, cristalización o fluidización y en una forma de realización preferida, la morfología terapéuticamente deseable no cambia sustancialmente después de la etapa de sinterizado del recubrimiento. En una forma de realización adicional, el agente farmacéutico y/o el polímero están cargados electrostáticamente antes de la deposición, y el sustrato puede ser conectado eléctricamente a tierra. En una forma de realización preferida, el sustrato se carga electrostáticamente. En algunas formas de realización, el agente farmacéutico se descarga usando un propelente a base de gas, que típicamente comprende dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluorocarbonos, clorofluorocarbonos, helio, nitrógeno, aire comprimido, o hidrocarburos volátiles con una presión de vapor superior a 100 kPa (750 Torr) a 20° C, y es preferiblemente dióxido de carbono. En una forma de realización de la invención el agente farmacéutico comprende al menos un fármaco que puede seleccionarse de [lista]. En otra forma de realización de la invención la relación de agente farmacéutico a polímero es de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 5:1. En algunas formas de realización, la cantidad de agente farmacéutico dependerá del agente particular que se emplee, el tipo de sustrato, y la condición médica que se está tratando. Típicamente, la cantidad de agente farmacéutico es de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más típicamente de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, más típicamente de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso de la combinación de polímero/agente farmacéutico. En otras formas de realización, sin embargo, la presente invención permite la formulación de "alta carga", donde la composición de recubrimiento comprende al menos 50, 60, 70 o 80 por ciento en peso del agente farmacéutico, en combinación con no más de 50, 40, 30 o 20 por ciento en peso de la composición de polímero.

60 En el método de la invención pueden utilizarse métodos para depositar un recubrimiento que comprenden un agente biológico activo y un polímero sobre un sustrato, que comprenden la descarga de al menos un agente

biológicamente activo a través de un primer orificio; la formación de una mezcla de fluido supercrítico o cerca de supercrítico que incluye al menos un disolvente de fluido supercrítico y al menos un polímero y la descarga de dicha solución de fluido supercrítico o cerca de supercrítico a través de un segundo orificio bajo condiciones suficientes para formar partículas sólidas del polímero; la deposición de un agente activo biológico (farmacéutico) y/o partículas de polímero sobre dicho sustrato, en donde se mantiene un potencial eléctrico entre el sustrato y el agente activo biológico y/o partículas de polímero formando de ese modo dicho recubrimiento; y el sinterizado de dicho recubrimiento bajo condiciones que no modifiquen sustancialmente la actividad de dicho agente biológico.

En algunas realizaciones, la actividad del agente biológico activo es de valor terapéutico o profiláctico y puede ser influenciada por su estructura secundaria, terciaria o cuaternaria. En una forma de realización preferida de la invención, el agente biológico activo posee una estructura secundaria, terciaria o cuaternaria que no cambia sustancialmente después del sinterizado. En una realización de la invención, el agente biológico activo es un péptido, proteína, enzima, ácido nucleico, ácido nucleico antisentido, antimicrobiano, vitamina, hormona, esteroide, lípido, polisacárido o hidrato de carbono, y puede comprender además un agente estabilizante. Más preferiblemente, el agente biológico activo es un péptido, proteína o enzima. En otras formas de realización, el agente biológico activo se proporciona como un polvo seco. Aunque el tamaño, resistividad y contenido de humedad del agente biológico activo pueden variar ampliamente en base a las condiciones usadas, los tamaños de partícula deseados están típicamente en el intervalo de 0,01 μm - 2500 μm , y más preferiblemente en el intervalo de 0,01 μm - 100 μm , la resistividad está típicamente en el intervalo de aproximadamente 106 Ωm a aproximadamente 1024 Ωm y el contenido de humedad es menor del 5% en peso. En una forma de realización de la invención, el intervalo de peso molecular del polímero es de aproximadamente 5.000 u.a. a aproximadamente 100.000 u.a. En una forma de realización de la invención el agente biológico y las partículas de polímero se descargan simultáneamente, mientras que en otra forma de realización de la invención se descargan en sucesión. En otra forma de realización de la invención el método comprende además descargar un segundo agente biológico activo mediante el cual un recubrimiento que comprende al menos dos agentes biológicos diferentes se deposita sobre dicho sustrato. En una forma de realización adicional, el agente biológico y/o el polímero se cargan electrostáticamente antes de la deposición, y el sustrato puede ser eléctricamente conectado a tierra. En una forma de realización preferida, el sustrato se carga electrostáticamente. En algunas formas de realización, el agente biológico se descarga utilizando un propelente a base de gas, que comprende típicamente dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluorocarbonos, clorofluorocarbonos, helio, nitrógeno, aire comprimido o hidrocarburos volátiles con una presión de vapor mayor de 100 kPa (750 Torr) a 20^o C, y es preferiblemente dióxido de carbono. En otra forma de realización de la invención, la relación de agente biológico a polímero es de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 5:1. En algunas formas de realización, la cantidad de agente biológico dependerá del agente particular que está siendo empleado, el tipo de sustrato, y la condición médica que se está tratando. Típicamente, la cantidad de agente biológico es de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más típicamente de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, más típicamente de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso de la combinación de polímero/agente biológico. En otras formas de realización, sin embargo, la presente invención permite la formulación de "alta carga", donde la composición de recubrimiento comprende al menos 50, 60, 70 o 80 por ciento en peso del agente biológico, combinado con no más de 50, 40, 30 o 20 por ciento en peso de la composición de polímero.

Cada uno de los métodos anteriores puede llevarse a cabo desde aproximadamente 0^o C hasta aproximadamente 80^o C y desde aproximadamente 0,1 atmósferas a aproximadamente 73 atmósferas, en un recipiente abierto o cerrado. En algunas formas de realización, el sustrato es un implante biomédico que puede ser un stent, electrodo, catéter, cable, marcapasos implantable o ensamblaje de cardioverter, articulación, tornillo, barra, implante oftálmico, prótesis o derivación.

En algunas formas de realización de la invención, el espesor de dicho recubrimiento es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μm , preferiblemente de aproximadamente 10 μm , y la variación en el grosor a lo largo de dicho recubrimiento está dentro de 0,5 μm , dentro de 0,25 μm , dentro de 0,1 μm o dentro de 10% del espesor total de dicho recubrimiento, dentro del 5% del espesor total de dicho recubrimiento, o dentro del 2,5% del espesor total de dicho recubrimiento. En otras formas de realización, el patrón de DRX de dicho agente farmacéutico o agente biológico activo comprende al menos dos, al menos cinco y preferiblemente al menos diez de los mismos picos después del proceso de recubrimiento, en comparación con el patrón de DRX de dicho agente farmacéutico o agente biológico activo antes del proceso de recubrimiento. En aún otras formas de realización, el agente farmacéutico o agente biológico activo se coloca a una distancia seleccionada desde la parte superior de dicho recubrimiento. En otras formas de realización, el agente farmacéutico o agente biológico activo se posiciona a aproximadamente medio camino entre la parte superior de dicho recubrimiento y la superficie del sustrato. En otras formas de realización de la invención, la variabilidad en la cantidad de agente farmacéutico o agente biológico activo depositada sobre dicho sustrato es de 20% o menos, 15% o menos, 10% o menos, 5% o menos, para un lote de sustratos recubiertos al mismo tiempo. Preferiblemente, la variabilidad es de 5% o menos. En todavía otras formas de realización de la invención, los métodos comprenden además depositar una capa superior en dicho revestimiento en la que dicha capa superior es una película de polímero. En algunas formas de realización, la película de polímero

tiene un espesor de 0,5 a 10 micras, y puede ser depositada por un proceso RESS o SEDS. En aún otras formas de realización, la película de polímero se forma mediante el depósito de un único polímero y se puede formar depositando PBMA sustancialmente puro.

Puede usarse una solución supercrítica que comprenda un segundo fluido en su estado supercrítico.

5 La adición de un segundo fluido en su estado supercrítico actúa como un supresor de inflamabilidad. Puede usarse un segundo fluido, en donde dicho segundo fluido tiene parámetros críticos inferiores a los parámetros críticos del primer fluido, y por lo tanto reduce las propiedades críticas de la mezcla/solución lo que permite el acceso al estado supercrítico de la mezcla.

10 En algunas realizaciones, la solución supercrítica comprende isobutileno. En otras realizaciones, el fluido supercrítico comprende isobutileno y dióxido de carbono como un segundo fluido.

15 También se revela una manera de disolver dos polímeros en un disolvente supercrítico. Dichos dos polímeros pueden ser PEVA y PBMA. Se puede utilizar una solución supercrítica que comprende dos polímeros para crear un aerosol RESS de los polímeros que genera partículas ~ de 10 a 100 nm de cada polímero. PEVA y PBMA se pueden disolver en un disolvente supercrítico que comprende, además, CO₂ para actuar como un supresor de fuego en el caso de una fuente de ignición que provoque un incendio.

Breve descripción de los dibujos

20 Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en la que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos en los cuales:

Figura 1. Representación esquemática del aparato del proceso de recubrimiento y sinterizado, como se describe en el ejemplo 9.

Figura 2. Imágenes detalladas del aparato del proceso de recubrimiento y sinterizado, como se describe en el ejemplo 9.

25 Figura 3. Stent coronario recubierto de fármaco-polímero (a) inmediatamente después de la deposición, (b) después del recocido en un entorno denso de dióxido de carbono a 40⁰ C; las fotografías corresponden al experimento descrito en conjunción con el Ejemplo 10.

30 Figura 4. Imágenes de stents recubiertos con rapamicina/PEVA/PBMA con aumento de 40X, obtenidas de un microscopio óptico con iluminación posterior y lateral, que muestran las superficies exteriores, del borde, e internas, (a) antes y (b) después del sinterizado, como se describe en el ejemplo 10.

Figura 5. Imágenes de stents recubiertos con rapamicina/PEVA/PBMA con aumento de 40X, obtenidas de un microscopio óptico con iluminación posterior y lateral, que muestran las superficies exteriores e internas, (a) antes y (b) después del sinterizado, como se describe en el ejemplo 10.

35 Figura 6. Imágenes de stents recubiertos con rapamicina/PEVA/PBMA, obtenidas de un microscopio óptico con aumento de 100X. El fármaco cristalino está claramente visible incrustado dentro de un recubrimiento de polímero muy uniforme, como se describe en el ejemplo 10.

Figura 7. Imágenes de stents recubiertos con rapamicina/PEVA/PBMA, obtenidas de un microscopio electrónico de barrido a (a) aumento de 30x, (b) aumento de 250x, (c) aumento de 1000x y (d) aumento de 3000x, como se describe en el ejemplo 11.

40 Figura 8. Imágenes de sección transversal de stents recubiertos con rapamicina/PEVA/PBMA, obtenidas de un microscopio electrónico de barrido a (a) aumento de 7000x y (b) aumento de 20000x. Se midieron cuatro espesores de sección transversal: (1) 10,355 μm; (2) 10,412 μm; (3) 10,043 μm y (4) 10,157 μm, proporcionando un espesor promedio calculado de 10,242 μm ± 2%, también descrito en el ejemplo 11.

45 Figura 9. Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de (a) control de PEVA, (b) control de PBMA, (c) control de rapamicina y (d) mezcla de recubrimiento de rapamicina, PEVA, y PBMA. La rapamicina cristalina fundida a 185-200⁰ C se indica en (c) y (d), como se describe en el ejemplo 12.

Figura 10. Difracción de Rayos X de (a) polvo de rapamicina micronizado (control) y (b) stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBMA sinterizado, como se describe en el ejemplo 13.

Figura 11. Análisis de Raman confocal de stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBMA (es decir, de perfiles de profundidad desde la superficie del recubrimiento al stent de metal), destacando (a) la circunferencia exterior del perfil de profundidad de rapamicina y (b) la circunferencia exterior del perfil de profundidad del polímero, como se describe en el ejemplo 14.

5 Figura 12. (a) Espectro UV-Visible de rapamicina y (b) curva de calibración a 277 nm, (c) espectro FT-IR de PEVA/PBMA, (d) curva de calibración a 1050 nm de PEVA y (e) curva de calibración a 1285 nm de PBMA.

Figura 13. Cuantificación de los componentes del recubrimiento, concentraciones promedio (3 stents cada uno); (4 celdas por 8 mm recubiertas de parileno), (a) cuantificación de rapamicina ($74 \pm 11 \mu\text{g}$) usando el método de UV-Visible; (b) PEVA ($1060 \pm 190 \mu\text{g}$) y (c) PBMA ($1110 \pm 198 \mu\text{g}$), para ambos cuantificación usando el método de FT-IR, como se describe en el ejemplo 15.

Figura 14. Microscopía Óptica mostrando la superficie exterior de un stent de 3 mm Guidant TriStar® recubierto con una mezcla de paclitaxel-polímero, como se describe en el ejemplo 16.

Figura 15. Cuantificación del paclitaxel después del recubrimiento de un stent de 3 mm Guidant TriStar® con composite de paclitaxel/PEVA/PMBA, como se describe en el ejemplo 16. (a) Curva de calibración a 228 nm en etanol usando el método estándar de UV-Visible y (b) Cuantificación ($148 \pm 14 \mu\text{g}$) usando el método de UV-Visible.

Figura 16. Cuantificación de los componentes de recubrimiento, (concentraciones promedio (3 stents cada uno); 6 celdas por 8 mm recubiertas de parileno). (a) Cuantificación de rapamicina ($81 \pm 3 \mu\text{g}$) utilizando el procedimiento de UV-Visible; (b) PEVA ($391 \pm 69 \mu\text{g}$) y (c) PBMA ($268 \pm 64 \mu\text{g}$) para ambos cuantificación usando el método de FT-IR, como se describe en el ejemplo 17.

Figura 17. Isotermas de punto de nube para polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PMBA) combinados como se describe en los ejemplos 19, 20, 21 y 22.

Las figuras 18-24 ilustran formas de realización específicas de la invención

Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica en mayor detalle a continuación. Esta descripción no pretende ser un catálogo detallado de todas las diferentes maneras en que la invención puede ser implementada, o todas las características que pueden añadirse a la presente invención. Por ejemplo, características ilustradas con respecto a una realización se pueden incorporar en otras formas de realización, y características ilustradas con respecto a una forma de realización específica, se pueden eliminar de esa forma de realización. Además, numerosas variaciones y adiciones a las diversas formas de realización sugeridas en este documento serán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción, que no se apartan de la presente invención. Por lo tanto, la especificación siguiente está destinada a ilustrar algunas formas de realización específicas de la invención, y no a especificar exhaustivamente todas las permutaciones, combinaciones y variaciones de la misma.

El método de la presente invención puede usar un método eficiente y rentable para depositar una combinación de un polímero o polímeros inertes y un agente farmacéutico o biológico o agentes, en partes de o todas las superficies de un sustrato, para formar un recubrimiento que es de un espesor deseado pre-determinado, conformado, sustancialmente libre de defectos, y uniforme y la composición del recubrimiento puede ser regulada. En particular, la presente invención aborda el problema de los procesos de revestimiento existentes, que no permiten la conservación estructural y morfológica de los agentes depositados durante el proceso de recubrimiento.

La invención puede implicar la deposición de los agentes biológicos o farmacéuticos como polvos secos, utilizando la captura electrostática para atraer las partículas de polvo al sustrato. La pulverización de polvo seco es bien conocida en la técnica, y la pulverización de polvo seco acoplada con la captura electrostática ha sido descrita, por ejemplo en los documentos de patente de Estados Unidos 5.470.603, 6.319.541 o 6.372.246. La deposición del polímero puede realizarse con cualquier número de procedimientos estándar, así como que la morfología del polímero es de menos importancia, siempre que se proporcionen recubrimientos que posean las propiedades deseadas (por ejemplo, espesor, conformidad, sin defectos, uniformidad, etc.). La función del polímero es principalmente la de matriz de soporte inerte para los componentes activos del recubrimiento.

El segundo paso del proceso de recubrimiento consiste en tomar los sustratos que han sido recubiertos con agentes farmacéuticos o biológicos y polímeros y someterlos a un proceso de sinterizado que se realiza bajo condiciones benignas, que no afectan la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos y biológicos. El proceso de sinterizado tal como se utiliza en la presente invención se refiere al proceso por el cual el agente farmacéutico o biológico y matriz de polímero co-depositados, se fusionan y se adhieren al sustrato mediante tratamiento del sustrato recubierto con un gas comprimido, líquido comprimido, o fluido supercrítico que no es un disolvente para los polímeros, los agentes farmacéuticos y los agentes biológicos, sino un agente plastificante para

el polímero. El proceso de sinterizado se lleva a cabo bajo condiciones benignas (por ejemplo temperaturas suaves), y usando fluidos benignos (por ejemplo, dióxido de carbono supercrítico) que no afectarán a la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos y biológicos.

5 Pueden combinarse dos o más de las técnicas de pulverización de polvo seco, RESS y SEDS. Un agente farmacéutico o biológico puede depositarse sobre un sustrato mediante pulverización de polvo seco.

Puede usarse la pulverización de polvo seco de un agente farmacéutico, en un tamaño de partícula y morfología preferidos, en el mismo recipiente de captura que un polímero que también se pulveriza como polvo seco, con lo que la pulverización del agente y el polímero es secuencial o simultánea.

10 Puede usarse la pulverización de polvo seco de un agente biológico activo, en un tamaño de partícula preferido y que posee una actividad en particular, en el mismo recipiente de captura que un polímero que también se pulveriza como polvo seco, con lo que la pulverización del agente y el polímero es secuencial o simultánea.

Puede usarse la pulverización de polvo seco de un agente farmacéutico, en un tamaño de partícula y morfología preferidos, en el mismo recipiente de captura que un polímero que es secuencial o simultáneamente pulverizado por el proceso de pulverización RESS.

15 Puede usarse la pulverización de polvo seco de un agente biológico activo, en un tamaño de partícula preferido y que posee una actividad en particular, en el mismo recipiente de captura que un polímero que es secuencial o simultáneamente pulverizado por el proceso de pulverización RESS.

20 Puede usarse la pulverización de polvo seco de un agente farmacéutico, en un tamaño de partícula y morfología preferidos, en el mismo recipiente de captura que un polímero que es secuencial o simultáneamente pulverizado por el proceso de pulverización SEDS.

Puede usarse la pulverización de polvo seco de un agente biológico activo, en un tamaño de partícula preferido y que posee una actividad en particular, en el mismo recipiente de captura que un polímero que es secuencial o simultáneamente pulverizado por el proceso de pulverización SEDS.

Se contempla cualquier combinación de los seis procesos anteriores.

25 Los sustratos que han sido recubiertos con agentes farmacéuticos o biológicos y polímeros, como se describió anteriormente pueden después ser sometidos a un proceso de sinterizado. El proceso de sinterizado se lleva a cabo bajo condiciones benignas, que no afectan a la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos o biológicos, y se refiere a un proceso por el cual el agente farmacéutico o biológico y matriz de polímero co-depositados, se fusionan y se adhieren al sustrato. Esto se consigue mediante tratamiento del sustrato recubierto con un gas comprimido, líquido comprimido, o fluido supercrítico que no es un disolvente para los polímeros, los agentes farmacéuticos y los agentes biológicos, sino un agente plastificante para el polímero. El proceso de sinterizado se lleva a cabo bajo condiciones (por ejemplo temperaturas suaves), y usando fluidos benignos (por ejemplo, dióxido de carbono supercrítico) que no afectarán a la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos y biológicos. Otros procesos de sinterizado, que no afectan a la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos y biológicos también pueden ser contemplados por la presente invención.

Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases están destinadas generalmente a tener los significados que se establecen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilicen indique lo contrario.

40 "Sustrato" como se usa en este documento, se refiere a cualquier superficie sobre la que es deseable depositar un recubrimiento que comprende un polímero y un agente farmacéutico o biológico, en donde el proceso de recubrimiento no modifica sustancialmente la morfología del agente farmacéutico o la actividad del agente biológico. Los implantes biomédicos son de particular interés para la presente invención; sin embargo la presente invención no pretende estar restringida a esta clase de sustratos. Los expertos en la técnica apreciarán sustratos alternativos que podrían beneficiarse del proceso de recubrimiento descrito en este documento, tales como núcleos de comprimidos farmacéuticos, como parte de un aparato de ensayo o como componentes de un kit de diagnóstico (por ejemplo, una tira de prueba).

50 "Implante biomédico" tal como se utiliza en este documento se refiere a cualquier implante para su inserción en el cuerpo de un sujeto humano o animal, incluyendo pero no limitado a stents (por ejemplo, stents vasculares), electrodos, catéteres, cables, marcapasos implantables, carcasas de cardioversor o de desfibrilador, juntas, tornillos, varillas, implantes oftálmicos, pasadores femorales, placas óseas, injertos, dispositivos de anastomosis, envolturas perivasculares, suturas, grapas, derivaciones para la hidrocefalia, injertos de diálisis, dispositivos de fijación de bolsa

de colostomía, tubos de drenaje del oído, cables para marcapasos y cardioversores y desfibriladores implantables, discos vertebrales, clavos para huesos, anclajes de sutura, barreras hemostáticas, abrazaderas, tornillos, placas, clips, implantes vasculares, adhesivos y selladores de tejidos, andamios de tejidos, varios tipos de apósitos (por ejemplo, apósitos para heridas), sustitutos óseos, dispositivos intraluminales, soportes vasculares, etc.

- 5 Los implantes pueden formarse a partir de cualquier material adecuado, incluyendo pero no limitados a los polímeros orgánicos (incluyendo polímeros estables o inertes y polímeros biodegradables), metales, materiales inorgánicos tales como el silicio, y compuestos de los mismos, incluyendo estructuras en capas con un núcleo de un material y uno o más revestimientos de un material diferente. Sin embargo, la invención contempla el uso de la captura electrostática en conjunción con un sustrato que tenga baja conductividad o que no sea conductor. Para mejorar la
10 captura electrostática cuando se emplea un sustrato no conductor, el sustrato se procesa mientras se mantiene un campo eléctrico fuerte en la proximidad del sustrato.

- Los sujetos en los que los implantes biomédicos de la invención pueden ser aplicados o insertados incluyen tanto sujetos humanos (incluidos sujetos masculinos y femeninos y lactantes, menores, adolescentes, adultos y sujetos geriátricos), como sujetos animales (incluyendo pero no limitados a perros, gatos, caballos, monos, etc.) con fines
15 veterinarios.

En una forma de realización preferida el implante biomédico es un injerto o stent vascular intraluminal expansible (por ejemplo, que comprende un tubo de malla de alambre) que se puede ampliar dentro de un vaso sanguíneo por un balón de angioplastia asociado con un catéter para dilatar y expandir el lumen de un vaso sanguíneo, tal como se describe en el documento de patente de Estados Unidos N° 4.733.665 para Palmaz.

- 20 "Agente farmacéutico" como se usa en este documento se refiere a cualquiera de una variedad de fármacos o compuestos farmacéuticos que se pueden utilizar como agentes activos para prevenir o tratar una enfermedad (lo que significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo la prevención de la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen; inhibición de la enfermedad, es decir
25 detener el desarrollo de los síntomas clínicos, y/o alivio de la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos). El primer y segundo agente farmacéutico de la invención se seleccionan de dos clases diferentes de agentes farmacéuticos, en donde los agentes farmacéuticos comprenden un fármaco macrólido inmunosupresor (limus). Los agentes farmacéuticos, incluyen, pero no se limitan a agentes antirrestenóticos, anti-diabéticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, anti-reumáticos, agentes antihipotensores, agentes antihipertensores, fármacos psicoactivos, tranquilizantes, antieméticos, relajantes musculares, glucocorticoides, agentes para el
30 tratamiento de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, antialérgicos, antibióticos, antiepilépticos, anticoagulantes, antimicóticos, antitusivos, remedios para la arteriosclerosis, diuréticos, proteínas, péptidos, enzimas, inhibidores de enzimas, remedios para la gota, hormonas y sus inhibidores, glicósidos cardíacos, agentes inmunoterapéuticos y citocinas, laxantes, agentes reductores de lípidos, remedios para la migraña, productos minerales, otológicos, agentes contra el Parkinson, agentes terapéuticos del tiroides, espasmolíticos, inhibidores de la agregación de
35 plaquetas, vitaminas, citostáticos e inhibidores de la metástasis, fitofármacos, agentes quimioterapéuticos y aminoácidos. Ejemplos de ingredientes activos adecuados son la acarbosa, antígenos, bloqueadores de los receptores beta, fármacos antiinflamatorios no esteroideos {AINEs}, glicósidos cardíacos, ácido acetilsalicílico, virustáticos, aclarrubicina, aciclovir, cisplatino, actinomicina, alfa y beta-simpaticomiméticos, (demeprazol, alopurinol, alprostadil, prostaglandinas, amantadina, ambroxol, amlodipina, metotrexato, ácido S-aminosalicílico [sic], derivados de amitriptilina, amoxicilina, anastrozol, atenolol, azatioprina, balsalazida, beclometasona, betahistina, bezafibrato, bicalutamida, diazepam y derivados del diazepam, budesonida, bufexamaco, buprenorfina, metadona, sales de calcio, sales de potasio, sales de magnesio, candesartán, carbamazepina, captopril, cefalosporinas, cetirizina, ácido
40 quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, teofilina y derivados de la teofilina, tripsinas, cimetidina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clobutinol, clonidina, cotrimoxazol, codeína, cafeína, vitamina D y derivados de la vitamina D, colestiramina, ácido cromoglicólico, cumarina y derivados de la cumarina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproterona, citabarina, dapiprazol, desogestrol, desonida, dihidralazina, diltiazem, alcaloides del cornezuelo de centeno, dimenhidrinato, dimetilsulfóxido, dimeticona, domperidona y derivados de domperidona, dopamina, doxazosina, doxorubicina, doxilamina, dapiprazol, benzodiacepinas, diclofenaco, antibióticos glicósidos, desipramina, econazol, inhibidores de la ECA, enalapril, efedrina, epinefrina, epoetina y
45 derivados de epoetina, morfina, antagonistas del calcio, irinotecan, modafinilo, orlistat, antibióticos peptídicos, fenitoína, riluzoles, risedronato, sildenafil, topiramato, antibióticos macrólidos, estrógenos y derivados de los estrógenos, progestágenos y derivados de progestágenos, testosterona y derivados de testosterona, andrógenos y derivados de andrógenos, etenzamida, etofenamato, etofibrato, fenofibrato, etofilina, etopósido, famciclovir, famotidina, felodipina, fenofibrato, fentanilo, fenticonazol, inhibidores de la girasa, fluconazol, fludarabina, fluarizina, fluorouracilo, fluoxetina, flurbiprofeno, ibuprofeno, flutamida, fluvastatina, folitropina, formoterol, fosfomicina, furosemida, ácido fusídico, galopamil, ganciclovir, gemfibrozilo, gentamicina, ginkgo, hierba de San Juan, glibenclamida, derivados de urea tales como los anti-diabéticos orales, glucagón, glucosamina y derivados de glucosamina, glutatión, glicerol y derivados de glicerol, hormonas del hipotálamo, goserelina, inhibidores de la girasa, guanetidina, halofantrina, haloperidol, heparina y derivados de la heparina, ácido hialurónico, hidralazina,
50 hidrocortizida y derivados de la hidrocortizida, salicilatos, hidroxizina, idarubicina, ifosfamida, imipramina,

indometacina, indoramina, insulina, interferones, yodo y derivados del yodo, isoconazol, isoprenalina, glucitol y derivados del glucitol, itraconazol, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, lacidipina, lansoprazol, levodopa, levometadona, hormonas tiroideas, ácido lipoico y derivados del ácido lipoico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lomustina, loperamida, loratadina, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenámico, mefloquina, meloxicam, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalacina, mesuximida, metamizol, metformina, metotrexato, metilfenidato, metilprednisolona, metixeno, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, miconazol, minociclina, minoxidil, misoprostol, mitomicina, mizolastina, moexipril, morfina y derivados de morfina, onagra, nalbufina, naloxona, tilidina, naproxeno, nartocina, natamicina, neostigmina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nisoldipina, adrenalina y derivados de adrenalina, norfloxacin, sulfona de novamina, noscapina, nistatina, ofloxacin, olanzapina, olsalazina, omeprazol, omoconazol, ondansetrón, oxaceprol, oxacilina, oxiconazol, oximetazolina, pantoprazol, paracetamol, paroxetina, penciclovir, penicilinas orales, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, perfenacina, petidina, extractos de plantas, fenazona, feniramina, derivados del ácido barbitúrico, fenilbutazona, fenitoína, pimocida, pindolol, piperacina, piracetam, pirencepina, piribedil, piroxicam, pramipexol, pravastatina, prazosina, procaína, promacina, propiverina, propranolol, propifenazona, prostaglandinas, protionamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, ramipril, ranitidina, reproterol, reserpina, ribavirina, rifampicina, risperidona, ritonavir, ropinirol, roxatidina, roxitromicina, ruscogenin, rutósido y derivados de rutósido, sabadilla, salbutamol, salmeterol, escopolamina, selegilina, sertoconazol, sertindol, sertralion, silicatos, sildenafil, simvastatina, sitosterol, sotalol, ácido espaglúmico, esparfloxacin, espectinomicina, espiramicina, espirapril, espirolactona, estavudina, estreptomycin, sucralfato, sufentanilo, subactam, sulfonamidas, sulfasalacina, sulpirida, sultamicilina, sultiam, sumatriptán, cloruro de suxametonio, tacrina, tacrolimus, taliolol, tamoxifeno, taurolidina, tazaroteno, temazepam, tenipósido, tenoxicam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, terlipresina, tertatolol, tetraciclinas, terizolina, teobromina, teofilina, buticina, tiamazol, fenotiaccinas, tiotepa, tiagabina, tiaprida, derivados del ácido propiónico, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tioxolona, tiopramida, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapone, tolnaftato, tolperisona, topotecan, torasemida, antiestrógenos, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilcipromina, trapidil, trazodona, triamcinolona y derivados de triamcinolona, triamtereno, trifluperidol, trifluridina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalpin, troxerutina, tulobuterol, tiramina, tirotricina, urapidilo, ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico, valaciclovir, ácido valproico, vancomicina, cloruro de vecuronio, Viagra, venlafaxina, verapamilo, vidarabina, vigabatrina, vilocina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, warfarina, nicotinato de xantolol, xipamida, zafirlukast, zalcitabina, zidovudina, zolmitriptán, zolpidem, zoplicona, zotipina y similares. En algunos ejemplos no limitativos, el agente farmacéutico es la rapamicina, un análogo de la rapamicina tales como, por ejemplo, zatarolimus, tacrolimus, o everolimus, estradiol, lantrunculin D, citocalasina A, NO, dexametasona, paclitaxel, y angiopeptina. Véase, por ejemplo, el documento de patente de Estados Unidos N° 6.897.205; véase también el documento de patente de Estados Unidos N° 6.838.528; y el documento de patente de Estados Unidos No. 6.497.729. Ejemplos de agentes terapéuticos empleados en conjunción con la invención incluyen, la rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina (everolimus), 40-O-bencil-rapamicina, 40-O-(4'-hidroximetil)-bencil-rapamicina, 40-O-[4'-(1,2-dihidroxi)etil]bencil-rapamicina, 40-O-alil-rapamicina, 40-O-[3'-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4(S)-il)prop-2'-en-1-il]-rapamicina, (2'E,4'S)-40-O-(4',5'-dihidroxi)pent-2'-en-1'-il]-rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etoxycarbonilmetil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-(6-hidroxi)hexil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-[(3S)-2,2-dimetildioxolan-3-il]metil-rapamicina, 40-O-[(2S)-2,3-dihidroxi)prop-1-il]-rapamicina, 40-O-(2-acetoxi)etil-rapamicina, 40-O-(2-nicotinoiloxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-morfolino)acetoxi]etil-rapamicina, 40-O-(2-N-imidazolilacetoxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-N-metil-N'-(piperazinil)acetoxi]etil-rapamicina, 39-O-desmetil-39,40-O,O-etileno-rapamicina, (26R)-26-dihidro-40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 28-O-metil-rapamicina, 40-O-(2-aminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-acetaminoetil)-rapamicina, 40-O-2-nicotinoamidoetil-rapamicina, 40-O-(2-(N-metil-imidazo-2'-ilcarbetoxamido)etil)-rapamicina, 40-O-(2-etoxycarbonilaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-tolilsulfonamidoetil)-rapamicina, 40-O-[2-(4',5'-dicarboetoxi-1',2',3'-triazol-1'-il)-etil]-rapamicina, 42-epi-(tetrazolil)rapamicina (tacrolimus), 42-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]rapamicina (temsirolimus), y 40-epi-(N1-tetrazolil)-rapamicina (zatarolimus).

Los ingredientes activos pueden, si se desea, también utilizarse en forma de sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables (es decir sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que no son biológicamente o de otra manera indeseables), y en el caso de ingredientes activos quirales es posible emplear ambos isómeros ópticamente activos y racematos o mezclas de diastereoisómeros.

"Estabilidad" como se usa en este documento se refiere a la estabilidad de un fármaco en un recubrimiento de polímero depositado sobre un sustrato en su forma de producto final (por ejemplo, la estabilidad del fármaco en un stent recubierto). El término estabilidad se definirá como 5% o menos de degradación del fármaco en la forma del producto final.

"Agente biológico activo" como se usa en este documento, se refiere a una sustancia, producida originalmente por organismos vivos, que puede ser utilizada para prevenir o tratar una enfermedad (lo que significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo la prevención de la enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen; inhibición de la enfermedad, es decir la detención del

desarrollo de los síntomas clínicos, y/o alivio de la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos). Es posible que los agentes biológicos activos de la invención también puedan comprender dos o más agentes biológicos activos o un agente biológico activo combinado con un agente farmacéutico, un agente estabilizante o una entidad química o biológica. Aunque el agente biológico activo pueda haber sido producido originalmente por organismos vivos, los de la presente invención también pueden haber sido preparados sintéticamente, o por métodos que combinan aislamiento biológico y modificación sintética. A modo de un ejemplo no limitativo, un ácido nucleico podría aislarse de una fuente biológica, o prepararse mediante técnicas tradicionales, conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis de ácidos nucleicos. Además, el ácido nucleico se puede modificar adicionalmente para contener restos de origen no natural. Ejemplos no limitantes de agentes biológicos activos incluyen los péptidos, proteínas, enzimas, glicoproteínas, ácidos nucleicos (incluyendo polímeros desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, ya sea en forma de cadena sencilla o doble, y a menos que de otra manera se limite, abarca análogos conocidos de nucleótidos naturales que hibridan a ácidos nucleicos de manera similar a nucleótidos de origen natural), ácidos nucleicos antisentido, ácidos grasos, agentes antimicrobianos, vitaminas, hormonas, esteroides, lípidos, polisacáridos, carbohidratos y similares. Estos además incluyen, pero no se limitan a, agentes antirrestenóticos, antidiabéticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antirreumáticos, agentes antihipotensores, agentes antihipertensores, fármacos psicoactivos, tranquilizantes, antieméticos, relajantes musculares, glucocorticoides, agentes para el tratamiento de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, antialérgicos, antibióticos, antiepilépticos, anticoagulantes, antimicóticos, antitusivos, remedios para la arteriosclerosis, diuréticos, proteínas, péptidos, enzimas, inhibidores de las enzimas, remedios para la gota, hormonas e inhibidores de las mismas, glucósidos cardíacos, agentes inmunoterapéuticos y citoquinas, laxantes, agentes hipolipemiantes, remedios para la migraña, productos minerales, otológicos, agentes anti-parkinson, agentes terapéuticos del tiroides, espasmolíticos, inhibidores de la agregación plaquetaria, vitaminas, citostáticos e inhibidores de metástasis, agentes fitofarmacéuticos y agentes quimioterapéuticos. Preferiblemente, el agente biológico activo es un péptido, proteína o enzima, incluyendo derivados y análogos de péptidos naturales, proteínas y enzimas.

"Actividad" tal como se utiliza en este documento se refiere a la capacidad de un agente biológico o farmacéutico activo para prevenir o tratar una enfermedad (lo que significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo la prevención de la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen; inhibición de la enfermedad, es decir detener el desarrollo de los síntomas clínicos, y/o alivio de la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos). Así, la actividad de un agente biológico o farmacéutico activo debería ser de valor terapéutico o profiláctico.

"Estructura secundaria, terciaria y cuaternaria" tal como se usa en este documento se define de la siguiente manera. Los agentes biológicos activos de la presente invención típicamente poseerán algún grado de estructura secundaria, terciaria y/o cuaternaria, de la que la actividad del agente dependerá. Como un ejemplo ilustrativo, no limitativo, las proteínas poseen una estructura secundaria, terciaria y cuaternaria. La estructura secundaria se refiere a la disposición espacial de restos de aminoácidos que están cerca unos de otros en la secuencia lineal. La hélice α y la cadena β son elementos de estructura secundaria. La estructura terciaria se refiere a la disposición espacial de restos de aminoácidos que están muy separados en la secuencia lineal y al patrón de enlaces disulfuro. Las proteínas que contienen más de una cadena polipéptida exhiben un nivel adicional de organización estructural. Cada cadena de polipéptido en una proteína tal se llama una subunidad. La estructura cuaternaria se refiere a la disposición espacial de las subunidades y la naturaleza de sus contactos. Por ejemplo la hemoglobina se compone de dos cadenas α y dos cadenas β . Es bien sabido que la función de las proteínas surge de su conformación o disposición tridimensional de los átomos (una cadena de polipéptido extendida está desprovista de actividad). Por lo tanto un aspecto de la presente invención es manipular agentes biológicos activos, teniendo cuidado de mantener su conformación, a fin de no perder su actividad terapéutica.

"Polímero" como se usa en este documento, se refiere a una serie de unidades repetitivas monómeras que han sido reticuladas o polimerizadas. Cualquier polímero adecuado puede ser utilizado para llevar a cabo la presente invención. Es posible que los polímeros de la invención también puedan comprender dos, tres, cuatro o más polímeros diferentes. En algunas formas de realización de la invención sólo se usa un polímero. En algunas formas de realización preferidas se utiliza una combinación de dos polímeros. Las combinaciones de polímeros pueden estar en diferentes proporciones, a fin de proporcionar recubrimientos con propiedades diferentes. Los expertos en el arte de la química de polímeros estarán familiarizados con las diferentes propiedades de los compuestos poliméricos. Ejemplos de polímeros que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a los ácidos policarboxílicos, polímeros celulósicos, proteínas, polipéptidos, polivinilpirrolidona, polímeros de anhídrido maleico, poliamidas, alcoholes de polivinilo, óxidos de polietileno, glicosaminoglicanos, polisacáridos, poliésteres, poliésteres bacterianos (PHB, PHV), poliuretanos, poliestirenos, copolímeros, siliconas, poliortoésteres, polianhídridos, copolímeros de monómeros de vinilo, policarbonatos, polietilenos, polipropilenos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, policaprolactonas, valeratos polihidroxi-butilato, poliácridamidas, poliésteres, dispersiones de poliuretano, poliácridatos, dispersiones de látex acrílico, ácido poliacrílico, y mezclas y copolímeros de los mismos. Los polímeros de la presente invención pueden ser naturales o sintéticos en origen, incluyendo la gelatina,

5 quitosano, dextrina, ciclodextrina, poli(uretanos), poli(siloxanos) o siliconas, poli(acrilatos) tales como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), y poli(2-hidroxi metacrilato de etilo), poli(alcohol vinílico), poli(olefinas) tales como poli(etileno), poli(isopreno), polímeros halogenados tales como poli(tetrafluoroetileno) - y derivados y copolímeros tales como aquellos comúnmente comercializados como productos de Teflon®, poli(fluoruro de vinilideno), poli(acetato de polivinilo), poli(vinil pirrolidona), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(ácido metacrílico), poli(dimetil)-siloxano, tereftalato de polietileno, copolímero de polietileno-acetato de vinilo (PEVA), alcohol de etileno vinilo (EVAL), etileno acetato de vinilo (EVA), poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno) (SIBBS), fosforilcolina (PC), estireno-isobutileno, polímeros fluorados, polixilenos (PARYLENE), policarbonatos basados en tirosina, poliarilatos basados en tirosina, poli(carbonato de trimetileno), hexafluoropropileno, fluoruro de vinilideno, metacrilato de butilo, metacrilato de hexilo, vinilpirrolidinona, acetato de vinilo, etc. Los polímeros adecuados también incluyen polímeros absorbibles y/o reabsorbibles incluidas las siguientes combinaciones, copolímeros y derivados de los siguientes: polilactidas (PLA), poliglicólidos (PGA), poli(lactida-co-glicólidos) (PLGA), polianhídridos, poliortoésteres, poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), poli(l-aspartamida), copolímero de polihidro-butirato/-valerato, óxido de polietileno/copolímero de tereftalato de polibutileno, etc.

10 "Morfología terapéuticamente deseable" tal como se utiliza en este documento, se refiere a la forma bruta y estructura del agente farmacéutico, una vez depositado sobre el sustrato, de manera que se proporcionen condiciones óptimas de almacenamiento ex vivo, preservación in vivo y/o liberación in vivo. Tales condiciones óptimas pueden incluir, pero no están limitadas a un aumento de la vida útil, aumento de la estabilidad in vivo, buena biocompatibilidad, buena biodisponibilidad o tasas de liberación modificadas. En la presente invención, la morfología deseada de un agente farmacéutico sería cristalina o semi-cristalina, aunque esto puede variar ampliamente dependiendo de muchos factores, incluyendo, pero no limitado a, la naturaleza del agente farmacéutico, la enfermedad a ser tratada/prevenida, las condiciones de almacenamiento destinadas para el sustrato antes de su uso o la ubicación en el cuerpo de cualquier implante biomédico. Al menos 50%, preferiblemente 60%, 70%, 80%, 90%, 15 o 100% del agente farmacéutico inmunosupresor macrólido está en forma cristalina o semi-cristalina.

20 "Agente estabilizante" tal como se utiliza en este documento, se refiere a cualquier sustancia que mantiene o mejora la estabilidad del agente biológico. Lo ideal sería que estos agentes estabilizantes estén clasificados como materiales generalmente considerados como seguros (GRAS) por la Food and Drug Administration (FDA). Ejemplos de agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a proteínas portadoras, tales como la albúmina, gelatina, metales o sales inorgánicas. Excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes se pueden además encontrar en la bibliografía, por ejemplo en el Handbook of Pharmaceutical Additives: An International Guide to More than 6000 Products by Trade Name, Chemical Function, and Manufacturer Michael y Irene Ash (editores); Gower Publishing Ltd.; Aldershot, Hampshire, Inglaterra, 1995.

30 "Fluido comprimido" tal como se utiliza en este documento se refiere a un fluido de densidad apreciable (por ejemplo, >0,2 g/cc) que es un gas a temperatura y presión estándar. "Fluido supercrítico", "fluido casi crítico", "fluido casi supercrítico", "fluido crítico", "fluido densificado" o "gas densificado" tal como se utilizan en este documento, se refiere a un fluido comprimido bajo condiciones en donde la temperatura es de al menos el 80% de la temperatura crítica del fluido y la presión es de al menos el 50% de la presión crítica del fluido.

40 Ejemplos de sustancias que demuestran un comportamiento supercrítico o casi crítico adecuado para la presente invención incluyen, pero no se limitan al dióxido de carbono, isobutileno, amoníaco, agua, metanol, etanol, etano, propano, butano, pentano, éter dimetílico, xenón, hexafluoruro de azufre, halógenos y materiales parcialmente halogenados tales como clorofluorocarbonos, hidroclorofluorocarbonos, hidrofluorocarbonos, perfluorocarbonos (tales como perfluorometano y perfluoropropano, cloroformo, tricloro-fluorometano, dicloro-difluorometano, dicloro-tetrafluoroetano) y mezclas de los mismos.

45 "Sinterizado" como se usa en este documento se refiere al proceso por el cual partes de la matriz o toda la matriz de polímero se convierte en continua (por ejemplo, por la formación de una película de polímero continua). Como veremos más adelante, el proceso de sinterizado se controla para producir una matriz continua totalmente conformada (sinterizado completo) o para producir regiones o dominios de recubrimiento continuo, al mismo tiempo que se producen huecos (discontinuidades) en la matriz. Además, el proceso de sinterizado se controla de tal manera que se obtiene una cierta separación de fase entre los polímeros con polímeros diferentes (por ejemplo, los polímeros A y B) y/o para producir separación de fase entre las partículas de polímero discretas. A través del proceso de sinterizado, las propiedades de adhesión del recubrimiento se mejoran a fin de reducir la descamación de desprendimiento del revestimiento del sustrato durante la manipulación en el uso. Como se describe a continuación, en algunas formas de realización, el proceso de sinterizado se controla para proporcionar un sinterizado incompleto de la matriz de polímero. En formas de realización que implican un sinterizado incompleto, se forma una matriz de polímero con dominios continuos, y vacíos, huecos, cavidades, poros, canales o intersticios, que proporcionan espacio para el secuestro de un agente terapéutico que se libera bajo condiciones controladas. Dependiendo de la naturaleza del polímero, el tamaño de las partículas de polímero y/o otras propiedades del polímero, pueden emplearse un gas comprimido, un gas densificado, un fluido casi crítico o un fluido supercrítico. En

un ejemplo, el dióxido de carbono se usa para tratar un sustrato que ha sido recubierto con un polímero y un fármaco, utilizando polvo seco y proceso de recubrimiento electrostático RESS. En otro ejemplo, se emplea isobutileno en el proceso de sinterizado. En otros ejemplos se emplea una mezcla de dióxido de carbono e isobutileno.

- 5 Cuando un material amorfo se calienta a una temperatura superior a su temperatura de transición vítrea, o cuando un material cristalino se calienta a una temperatura por encima de una temperatura de transición de fase, las moléculas que comprenden el material son más móviles, lo que a su vez significa que son más activas y por lo tanto más propensas a reacciones tales como la oxidación. Sin embargo, cuando un material amorfo se mantiene a una temperatura por debajo de su temperatura de transición vítrea, sus moléculas se inmovilizan sustancialmente y por lo tanto están menos propensas a reaccionar. Asimismo, cuando un material cristalino se mantiene a una temperatura por debajo de su temperatura de transición de fase, sus moléculas se inmovilizan sustancialmente y por lo tanto están menos propensas a reaccionar. En consecuencia, el procesamiento de los componentes de fármaco en condiciones suaves, tales como las condiciones de deposición y sinterizado descritas en este documento, minimiza las reacciones cruzadas y degradación del componente de fármaco. Un tipo de reacción que se minimiza por los procesos de la invención se refiere a la capacidad de evitar disolventes convencionales lo que a su vez minimiza la auto-oxidación del fármaco, ya esté en forma amorfa, semicristalina, o cristalina, mediante la reducción de la exposición del mismo a los radicales libres, disolventes residuales e iniciadores de la autooxidación.

- La "expansión rápida de soluciones supercríticas" o "RESS" como se usa en el presente documento implica la disolución de un polímero en un fluido comprimido, típicamente un fluido supercrítico, seguido de una rápida expansión en una cámara a presión más baja, típicamente cerca de las condiciones atmosféricas. La rápida expansión de la solución de fluido supercrítico a través de una pequeña abertura, con su acompañante disminución en la densidad, reduce la capacidad de disolución del fluido y produce la nucleación y crecimiento de partículas de polímero. La atmósfera de la cámara se mantiene en un estado eléctricamente neutro mediante el mantenimiento de una "nube" de gas de aislamiento en la cámara. El dióxido de carbono u otro gas adecuado se emplea para evitar que la carga eléctrica sea transferida desde el sustrato al medio ambiente circundante.

Las propiedades de "propiedades a granel" de un recubrimiento que incluye un agente farmacéutico o biológico que pueden ser mejoradas a través de los métodos de la invención incluyen, por ejemplo: la adhesión, suavidad, conformalidad, grosor, y la mezcla de composición.

- La "dispersión de soluciones supercríticas mejoradas con disolución" o "SEDS" como se usa en este documento implica un proceso de pulverización para la generación de partículas de polímero, que se forman cuando un fluido comprimido (por ejemplo un fluido supercrítico, preferiblemente CO₂ supercrítico) se utiliza como un diluyente para un vehículo en el que hay un polímero disuelto, (uno que puede disolver tanto el polímero como el gas comprimido). La mezcla del diluyente de fluido comprimido con la solución que contiene el polímero se puede lograr por el encuentro de una primera corriente que contiene la solución de polímero y una segunda corriente que contiene el fluido diluyente comprimido, por ejemplo, dentro de una boquilla de pulverización co-axial o por el uso de múltiples boquillas de pulverización o por el uso de múltiples flujos de fluidos que entran conjuntamente en una zona de mezcla. El disolvente en la solución de polímero puede ser un compuesto o una mezcla de dos o más ingredientes y puede ser o comprender un alcohol (incluyendo dioles, trioles, etc.), éter, amina, cetona, carbonato, o alcano, o hidrocarburo (alifático o aromático) o puede ser una mezcla de compuestos, tales como mezclas de alcanos, o mezclas de uno o más alcanos en combinación con compuestos adicionales tales como uno o más alcoholes, (por ejemplo, de 0 o 0,1 a 5% de un alcohol C₁ a C₁₅, incluyendo dioles, trioles, etc.). Véase por ejemplo el documento de patente de Estados Unidos N° 6.669.785. El disolvente puede contener opcionalmente un agente tensioactivo, como también se describe en (por ejemplo) el documento de patente de Estados Unidos N° 6.669.785.

- En una realización del proceso SEDS, una primera corriente de fluido que comprende un polímero disuelto en un disolvente común es co-pulverizada con una segunda corriente de fluido comprimido. Las partículas de polímero se producen a medida que la segunda corriente actúa como un diluyente que debilita el disolvente en la solución de polímero de la primera corriente. Las corrientes de fluido ahora combinadas, junto con las partículas de polímero, fluyen a un recipiente de recogida. En otra forma de realización del proceso SEDS, una primera corriente de fluido que comprende un fármaco disuelto en un disolvente común es co-pulverizada con una segunda corriente de fluido comprimido. Las partículas de fármaco se producen a medida que la segunda corriente actúa como un diluyente que debilita el disolvente en la solución de fármaco de la primera corriente. Las corrientes de fluido ahora combinadas, junto con las partículas de fármaco, fluyen hacia fuera a un recipiente de recogida. El control del tamaño de partícula, distribución de tamaño de partícula, y la morfología se logran mediante la adaptación de las siguientes variables del proceso: temperatura, presión, composición del disolvente de la primera corriente, velocidad de flujo de la primera corriente, velocidad de flujo de la segunda corriente, composición de la segunda corriente (donde se pueden añadir aditivos solubles al gas comprimido), y condiciones del recipiente de captura. Típicamente, el recipiente de captura contiene una fase fluida que es al menos de cinco a diez veces (5-10x) la presión atmosférica.

"Cargado electrostáticamente" o "potencial eléctrico" o "captura electrostática" tal como se utiliza en este documento, se refiere a la recogida de las partículas de pulverización producidas sobre un sustrato que tiene un potencial electrostático diferente del de las partículas pulverizadas. Por lo tanto, el sustrato está a un potencial electrónico atractivo con respecto a las partículas que salen, lo que resulta en la captura de las partículas por el sustrato, es decir, el sustrato y las partículas tienen carga opuesta, y el transporte de partículas a través del medio fluido del recipiente de captura sobre la superficie del sustrato se ha mejorado por medio de la atracción electrostática. Esto se puede conseguir cargando las partículas y conectando a tierra el sustrato o por el contrario cargando el sustrato y conectando a tierra las partículas, o por algún otro proceso, que se prevé fácilmente por un experto en el arte de la captura electrostática.

10 "Recipiente abierto" como se usa en este documento, se refiere a un recipiente abierto a la atmósfera exterior, y por lo tanto sustancialmente a la misma temperatura y presión que la atmósfera exterior.

"Recipiente cerrado", como se usa en este documento se refiere a un recipiente sellado a la atmósfera exterior, y por lo tanto que puede estar a significativamente diferentes temperaturas y presiones a la atmósfera exterior.

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos se dan para permitir a los expertos en la técnica entender más claramente y practicar la presente invención. No deben ser considerados como limitativos del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo 1 (no según la invención). Recubrimiento por rapamicina en polvo seco de un cupón de acero inoxidable 316 con una carga eléctrica.

20 Se colocó un cupón de acero inoxidable de 1 cm x 2 cm que actuaba como sustrato diana para el recubrimiento de rapamicina en un recipiente y se conectó a un electrodo de alta tensión. El recipiente (V), de aproximadamente 1500 cm³ de volumen, estaba equipado con dos boquillas separadas a través de las cuales se podía introducir rapamicina o polímeros de forma selectiva en el recipiente. Ambas boquillas se conectaron a tierra. Además, el recipiente (V) estaba equipado con un puerto separado que estaba disponible para purgar el recipiente. Por encima de una boquilla (D) había un recipiente pequeño de presión (PV) de aproximadamente 5 cm³ de volumen con tres puertos que se utilizarían como entradas y salidas. Cada puerto estaba equipado con una válvula, que podría ser accionada como abierta o cerrada. Un puerto, puerto (1) utilizado como una entrada, era un puerto de adición para la rapamicina en polvo seco. El puerto (2), también una entrada se utilizó para alimentar gas a presión, líquido o fluido supercrítico a PV. El puerto (3), utilizado como una salida, se utilizó para conectar el recipiente de presión (PV) con la boquilla (D) contenida en el recipiente primario (V) con el cupón de destino. Rapamicina en polvo seco obtenida a partir de LC Laboratories en un estado sólido predominantemente cristalino, 50 mg molidos a un tamaño medio de partícula de aproximadamente 3 micras, se cargó en (PV) a través del puerto (1), y después el puerto (1) se accionó a la posición cerrada. A continuación, se añadió dióxido de carbono gaseoso a (PV) a una presión de 400 a 600 psig a 20^o C a través del puerto (2), después el puerto (2) se cerró a la fuente de gas. A continuación, el cupón de metal se cargó a 40 kV utilizando una fuente de alimentación de alta tensión Glassman Series EL. Después el puerto (3) se accionó abierto lo que permitió la expansión del dióxido de carbono presurizado y el polvo de rapamicina en el recipiente (V) mientras que el cupón se mantuvo cargado. Después de aproximadamente 60 segundos la tensión fue eliminada y el cupón se aisló. Tras una inspección visual del cupón utilizando un microscopio óptico se determinó que toda la superficie del cupón, aparte de una pequeña porción enmascarada por el conductor de voltaje, estaba cubierta en una distribución relativamente uniforme de material en polvo. Difracción de rayos X (DRX) confirmó que el material en polvo tal como estaba depositado sobre el cupón de metal era en gran medida de naturaleza cristalina. UV- Vis y espectroscopia de FTIR confirmaron que el material depositado en el cupón era rapamicina.

Ejemplo 2 (no según la invención). Recubrimiento por rapamicina en polvo seco de un cupón de acero inoxidable 316 sin carga eléctrica.

45 Se recubrió un cupón de una manera idéntica a lo que se describió en el Ejemplo 1. Sin embargo, no se aplicó ninguna tensión al cupón durante todo el proceso de recubrimiento con polvo seco. Después de la expansión del dióxido de carbono y la rapamicina en polvo en el recipiente (V), y un período de aproximadamente 60 segundos, el cupón se aisló y se evaluó. El cupón se analizó utilizando un microscopio óptico y mostró un poco de material de polvo seco en gran parte de la superficie del cupón. Sin embargo, la cobertura de fármaco sobre la superficie fue mucho menor que en el ejemplo 1 y hubo notablemente más variabilidad en la cobertura en diferentes lugares en la superficie del cupón. El total de recubrimiento con polvo se estimó fue de alrededor de un tercio de la cantidad determinada como rapamicina cristalina en el ejemplo 1.

Ejemplo 3 (no según la invención). Recubrimiento de polímero de un cupón de acero inoxidable 316 cargado eléctricamente mediante la expansión rápida de un gas licuado.

Se utilizó un aparato de recubrimiento como se describió en el ejemplo 1 anterior en este ejemplo. En este ejemplo se utilizó la segunda boquilla, boquilla (P), para alimentar partículas de polímero precipitadas al recipiente (V) a fin de recubrir un cupón de acero inoxidable 316. La boquilla (P) estaba equipada con un calentador y un controlador para minimizar la pérdida de calor debido a la expansión de los gases licuados. Por encima de la boquilla (P) había un recipiente de presión, (PV2), de aproximadamente 25 cm³ de volumen interno. El recipiente a presión (PV2) estaba equipado con varios puertos que se utilizaron para entradas, salidas, termopares, y transductores de presión. Además, (PV2) estaba equipado con un calentador y un controlador de temperatura. Cada puerto se conectó a las válvulas apropiadas, las válvulas de dosificación, las reguladoras de la presión, o los tapones para asegurar el control adecuado del material dentro y fuera del recipiente de presión (PV2). Una salida de (PV2) estaba conectada a una válvula de dosificación a través de tubos de presión nominal que después se conectaban a la boquilla (P) situada en el recipiente (V). En el experimento, se añadieron 75 mg de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) obtenido a partir de Aldrich Chemical Company con aproximadamente 33 por ciento en peso de acetato de vinilo y 75 mg de poli(metacrilato de butilo) (PBMA) también obtenido a partir de Aldrich Chemical Company se añadieron al recipiente de presión (PV2). Se añadió diclorofluorometano, 20,0 gramos, al recipiente de presión (PV2) a través de una válvula de entrada. El recipiente de presión (PV2) se calentó entonces a 40° C con lo que la presión dentro del recipiente aislado subió a aproximadamente 40 psig. La boquilla (P) se calentó a 120° C. Después del tiempo suficiente para disolver los dos polímeros en el gas licuado dentro de (PV2), el recipiente (PV2) fue sobrepresurizado con helio a aproximadamente 200 psig usando un tanque de helio como fuente y un regulador de presión de dos etapas. Véase el documento de patente N° 6.905.555 para una descripción de la técnica de desplazamiento de helio. Se colocó un cupón de acero inoxidable 316 de 1 cm x 2 cm en el recipiente (V) y se unió a un cable eléctrico. La boquilla (P) se unió a tierra. El cupón se cargó a 40 kV utilizando una fuente de alimentación de alta tensión Glassman en cuyo punto se abrió la válvula de dosificación entre (PV2) y la boquilla (P) en el recipiente de presión (PV). Se alimentó el polímero disuelto en el gas licuado y sobrepresurizado con helio a 200 psig a una presión constante de 200 psig al recipiente (V) mantenido a presión atmosférica a través de la boquilla (P) a una tasa aproximada de 3,0 cm³/min. Después de aproximadamente 5 segundos, la válvula dosificadora se cerró interrumpiendo la alimentación de polímero-disolvente. Se purgó el recipiente (V) con CO₂ gaseoso durante 30 segundos para desplazar el clorofluorocarbono. Después de aproximadamente 30 segundos, la válvula dosificadora se abrió de nuevo durante un período de aproximadamente 5 segundos y luego se cerró. Este ciclo se repitió aproximadamente 4 veces. Después de un minuto adicional la tensión aplicada al cupón se suspendió y el cupón se sacó del recipiente de presión (V). Tras una inspección por microscopio óptico, fue evidente que el recubrimiento de polímero estaba distribuido de manera uniforme en todas las superficies no enmascaradas del cupón. La disolución de la mezcla de polímero de la superficie del cupón seguido de la cuantificación utilizando métodos normalizados FT-IR cuantitativos determinó una composición de aproximadamente 1:1 de PEVA a PBMA en el cupón.

Ejemplo 4 (no según la invención). Recubrimiento dual de un cupón de metal con rapamicina cristalina, y la mezcla 1:1 de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA).

Se utilizó un aparato como el descrito en el ejemplo '1' y adicionalmente descrito en el Ejemplo '3' en este ejemplo. En preparación para el experimento de recubrimiento, se añadieron 25 mg de rapamicina cristalina en polvo con un tamaño medio de partícula de 3 micras a (PV) a través del puerto (1), y después el puerto (1) se cerró. Entonces, (PV) se presurizó a 400-600 psig con dióxido de carbono gaseoso a 20° C a través del puerto (2), antes de cerrar el puerto (2). A continuación, se añadieron 75 mg de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) con aproximadamente 33 por ciento en peso de acetato de vinilo y 75 mg de poli(metacrilato de butilo) (PBMA) al recipiente de presión (PV2). Se añadió diclorofluorometano, 20,0 gramos, al recipiente de presión (PV2) a través de una válvula de entrada. Se calentó entonces el recipiente de presión (PV2) a 40° C con lo que la presión dentro del recipiente aislado (PV2) subió a aproximadamente 40 psig. Se calentó la boquilla (P) a 120° C. Después del tiempo suficiente para disolver los dos polímeros en el gas licuado, el recipiente se sobrepresurizó con helio a aproximadamente 200 psig usando un tanque de helio como fuente y un regulador de presión de doble etapa. Un cupón de acero inoxidable 316 de 1 cm x 2 cm se añadió al recipiente (V) y se conectó a un cable de alimentación de alta tensión. Ambas boquillas (D) y (P) se conectaron a tierra. Para empezar, el cupón se cargó a 40 kV después de lo cual se abrió el puerto (3) de conexión a (PV) que contenía rapamicina a la boquilla (D) permitiendo la expansión de dióxido de carbono y la eyección de la rapamicina al recipiente (V) mantenido a presión ambiente. Después del cierre del puerto (3) y aproximadamente 60 segundos más tarde, se abrió la válvula dosificadora de conexión de (PV2) con la boquilla (P) en el interior del recipiente (V) para permitir la expansión de gas licuado a una fase de gas y la introducción de partículas de polímero precipitadas en el recipiente (V) mientras se mantenía el recipiente (V) a presión ambiente. Después de aproximadamente 5 segundos a una tasa de alimentación de aproximadamente 3 cm³/min., la válvula dosificadora se cerró mientras el cupón quedó cargado. Se abrió entonces el puerto (1) y se añadieron 25 mg adicionales de rapamicina cristalina en polvo a (PV), y entonces se cerró el puerto (1). Se presurizó entonces el recipiente de presión (PV) con dióxido de carbono líquido a 400-600 psig a través del puerto (2), después de lo cual el puerto (2) se cerró de nuevo. Manteniendo el cupón a un voltaje aplicado de 40 kV, el puerto (3) se abrió de nuevo a la boquilla (D) lo que permitió la expansión de dióxido de carbono a un gas y la expulsión del fármaco cristalino en polvo al recipiente (V). Después de 60 segundos adicionales, la válvula dosificadora entre (PV2) y la boquilla (P) se abrió de nuevo permitiendo la expansión del disolvente licuado a gas en el recipiente (V) y la precipitación de

partículas de polímero también en el recipiente (V). La adición secuencial de fármaco seguido de polímero o polímero seguido de fármaco como se ha descrito anteriormente se repitió para un total de cuatro (4) ciclos después de lo cual el potencial aplicado se suprimió en el cupón y el cupón se separó del recipiente. A continuación, el cupón se examinó utilizando un microscopio óptico. Un recubrimiento consistente era visible en todas las superficies del cupón excepto donde el cupón estaba enmascarado por el cable eléctrico. El revestimiento parecía conformado pero opaco y algo granular a gran aumento.

Ejemplo 5 (no según la invención). Revestimiento dual de un cupón de metal con rapamicina cristalina, y una mezcla 1:1 de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA), seguido de recocido de dióxido de carbono supercrítico o recocido de dióxido de carbono gaseoso.

Después de la inspección del cupón creado en el ejemplo 4, el cupón recubierto se colocó cuidadosamente en un recipiente de presión que se presurizó con dióxido de carbono a una presión de 4500 psig y a una temperatura de 60^o C. Este proceso de sinterizado de CO₂ se realizó para mejorar las propiedades físicas de la película sobre el cupón. El cupón se mantuvo en el recipiente bajo estas condiciones durante aproximadamente 3 horas después de lo cual el CO₂ supercrítico se ventiló lentamente del recipiente a presión y después se retiró el cupón y se reexaminó con un microscopio óptico. Se observó que el recubrimiento estaba conformado, consistente y semi-transparente en oposición al recubrimiento opaco observado y descrito en el ejemplo 4 sin tratamiento de dióxido de carbono denso. El cupón recubierto se sometió entonces a análisis por difracción de rayos X (DRX) para confirmar la presencia de rapamicina cristalina en la matriz de polímero. DRX confirmó la presencia de rapamicina cristalina

Ejemplo 6 (no según la invención). Revestimiento dual de un stent cardiovascular de metal con rapamicina cristalina, y una mezcla 1:1 de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA).

Se utilizó el aparato descrito en los ejemplos 1, 3, y 4 anteriormente en este ejemplo. El stent metálico utilizado fue un TristarTM Coronary Stent de un tamaño nominal de 3 mm por 13 mm. El stent se recubrió de una manera idéntica a la del cupón descrito en el ejemplo 4 anterior. El stent se recubrió de una manera alternativa mediante la cual la primera capa de recubrimiento de fármaco fue seguida de una fina capa de polímero. Estos dos pasos, llamados un ciclo de fármaco/polímero, se repitieron 3 veces de modo que la última capa de recubrimiento aplicada fue de polímero. Después de la terminación de la etapa de recubrimiento, el stent se retiró del recipiente (V) y se colocó en un recipiente pequeño a presión donde se expuso a CO₂ supercrítico como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 4. Después de esta etapa de recocido a baja temperatura, el stent se retiró y se examinó utilizando un microscopio óptico. A continuación, el stent se analizó utilizando un microscopio electrónico de barrido (SEM) equipado con un dispositivo de bombardeo de iones rápidos (FIB) para proporcionar un análisis de la sección transversal del stent recubierto. La micrografía SEM de múltiples ubicaciones en el stent indicó un recubrimiento completamente conformado de entre 6 y 15 micras de espesor. Evidencia de cristalitas de rapamicina era también evidente en las micrografías.

Ejemplo 7 (no según la invención). Recubrimiento en capas de un stent cardiovascular con un agente anti-reestenosis terapéutico y polímero en capas para controlar las características de elución del fármaco.

Un stent cardiovascular se recubrió utilizando los métodos descritos en los ejemplos '5' y '6' anteriormente. El stent estaba recubierto de tal manera que el fármaco y el polímero estaban en capas alternas. La primera aplicación al stent desnudo fue una capa fina de un polímero no absorbente, aproximadamente de 2 micras de espesor. La segunda capa fue un agente terapéutico con una indicación para la anti-reestenosis. Aproximadamente 35 microgramos se añadieron en esta segunda capa. Una tercera capa de polímero se añadió a aproximadamente 2 micras de espesor, seguida de una cuarta capa de fármaco que se componía de aproximadamente 25 microgramos del agente anti-reestenosis. Se añadió al stent una quinta capa de polímero, aproximadamente de 1 micra de espesor, seguida de la sexta capa que incluía aproximadamente 15 microgramos del agente terapéutico. Finalmente, se añadió una última capa de polímero a un espesor de aproximadamente 2-micras. Después del procedimiento de recubrimiento, el stent se recoció utilizando dióxido de carbono como se describe el ejemplo 4 anteriormente. En este ejemplo se describe un stent liberador de fármaco (DES) con propiedades de un bajo estallido "burst" inicial de fármaco en virtud de un proceso de "secuestro por estratificación del fármaco", que no es posible en procesos convencionales de recubrimiento a base de disolventes. Además, en virtud de una mayor concentración de fármaco en la 'inter-capa' del stent se espera que el perfil de elución alcance una liberación terapéutica sostenida durante un período más largo de tiempo.

Ejemplo 8. Recubrimiento en capas de un stent cardiovascular con un agente anti-reestenosis terapéutico y un agente antitrombótico en una matriz de polímero.

Un stent cardiovascular se recubrió como se describió en el ejemplo 7 anterior. En este ejemplo, después de una primera capa de polímero de aproximadamente 2 micras de espesor, se añadió un fármaco con indicación antitrombótica en una capa de menos de 2 micras de espesor. Se añadió una tercera capa que consistía en un polímero no reabsorbible de un espesor de aproximadamente 4 micras. Después se añadió otra capa de fármaco, un

agente terapéutico diferente, con una indicación de anti-reestenosis. Esta capa contenía aproximadamente 100 microgramos del agente anti-reestenosis. Finalmente, se añadió una capa de polímero de aproximadamente 2 micras de espesor al stent. Después del recubrimiento, el stent se trató como se describió en el ejemplo 4 a fin de recocer el recubrimiento usando dióxido de carbono.

- 5 Ejemplo 9 (no según la invención). Revestimiento de stents con rapamicina, acetato de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y metacrilato de polibutilo (PBMA)

La rapamicina micronizada fue adquirida de LC laboratories. PBMA ($P_m \approx 237$ k) y PEVA (33% de contenido de acetato de vinilo) se adquirió de Aldrich Chemicals. Se utilizaron dos tipos de stents: TriStar® de 3mm de Guidant y 6 celdas x 8 mm, BX Velocity® de Cordis. Los stents fueron recubiertos por captura electrostática en seco seguido de sinterizado de fluido supercrítico, usando 3 stents/por serie de recubrimiento y 3 series/por conjunto de datos. El aparato de recubrimiento está representado en la figura 2. El análisis de los stents recubiertos se realizó mediante múltiples técnicas en ambos stents y cupones con los experimentos de control pertinentes.

15 En este ejemplo, la relación de PEVA y PBMA 1:1 se disuelve en un diclorofluorometano (CCl_2FH), que es un disolvente de gas comprimido que se sabe que pertenece a la clase de productos químicos de "Freon". Las propiedades físicas de este Freón en particular, son como sigue:

$$Pe = 8,9^\circ C$$

$$Tc = 178,33^\circ C$$

$$Pc = 751,47 \text{ psig}$$

$$Dc = 0,526014 \text{ g/cc}$$

20 Se formó una solución mezclando 30 mg de los polímeros combinados por gramo de diclorofluorometano. A continuación, la solución se mantuvo a $60^\circ C$ a la presión de vapor (aproximadamente 28 psig) hasta que la solución estuvo lista para ser pulverizada. La solución se presurizó después mediante la adición de un gas inmiscible a la parte superior del recipiente, típicamente helio. La adición de helio comprimido la solución de Freon + solución de polímero hasta 700 (+/-50 psig), lo que originó un fluido comprimido. Después, la solución polímero + Freon fue empujada a través de una boquilla que tenía un diámetro interior de 0,005 pulgadas por adición continua de helio en el recipiente. El disolvente (diclorofluorometano) se vaporiza rápidamente cuando sale de la boquilla (que se calienta a $120^\circ C$), ya que su punto de ebullición es significativamente inferior a la temperatura ambiente. El fármaco se depositó mediante revestimiento por pulverización de polvo seco. Entre de 10 a 30 mg del fármaco se cargó en un pequeño volumen de tubo, que se presurizó después con CO_2 gaseoso a 400 psig. La mezcla fluyó a través de una boquilla que tenía un diámetro interno de 0,187 pulgadas en el recipiente de revestimiento donde los stents se soportan. Durante la deposición electrostática, el stent se cargó y las boquillas se conectaron a tierra. Las figuras 1 y 2 muestran el aparato usado para el proceso de recubrimiento y de sinterizado.

Ejemplo 10. Análisis por microscopía óptica de stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBMA

35 Los stents producidos en el ejemplo 9 se examinaron por microscopía óptica, con un aumento de 40X con iluminación lateral y posterior. Este método fue utilizado para proporcionar una representación cualitativa gruesa de la uniformidad del revestimiento y generalmente para demostrar la utilidad de la etapa de recocido de CO_2 a baja temperatura. Las fotografías resultantes se muestran en la figura 3, que demuestra las diferencias en la apariencia (a) antes y (b) después del recocido en dióxido de carbono denso a $40^\circ C$. Las fotos de la superficie exterior, del borde y e interiores se presentan en la figura 4 (a), antes del sinterizado, que muestra claramente la deposición de nanopartículas por igual en todas las superficies del stent, y 4 (b) después del sinterizado, con la película que muestra un polímero suave y ópticamente transparente. La Figura 5 muestra imágenes adicionales de stents recubiertos con un aumento de 40X de rapamicina/PEVA/PBMA, mostrando las superficies exteriores e interiores, (a) antes del sinterizado, lo que demuestra aún más la deposición de nanopartículas por igual en todas las superficies del stent y (b) después del sinterizado, mostrando una película de polímero suave y ópticamente transparente. La figura 6 muestra un aumento de 100X de stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBMA. El fármaco cristalino es claramente visible incrustado dentro de un recubrimiento de polímero muy uniforme.

Ejemplo 11. Análisis por microscopía electrónica de barrido de stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBMA

50 Los stents producidos en el ejemplo 9 se examinaron por microscopía electrónica de barrido, y las imágenes resultantes se presentan en las Figuras 7 a (a) aumento de 30X, (b) aumento de 250X, (c) aumento de 1000X y (d) aumento de 3000X. Es evidente que las nanopartículas han sido sinterizadas a una película uniforme y conformada, con una topología de superficie de menos de 5 micras, y muestran una clara evidencia de rapamicina cristalina incrustada. Imágenes de cortes transversales (FIB) también fueron adquiridas y se muestran en la figura 8 (a) a aumento de 7000X y (b) a aumento de 20000X. Una capa uniforme de espesor constante es visible. Se midieron

cuatro espesores transversales: (1) 10,355 μm , (2) 10,412 μm , (3) 10,043 μm y (4) 10,157 μm , para dar un espesor medio de 10,242 μm , con sólo el 2% ($\pm 0,2 \mu\text{M}$) de variación.

Ejemplo 12. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBM

5 Los stents producidos en el Ejemplo 9 fueron examinados por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Análisis de control de PEVA solamente, PBMA solamente y rapamicina solamente se muestran en la figura 9 (a), (b) y (c), respectivamente. El DSC del stent recubierto de rapamicina, PEVA y PBMA se muestra en la figura 9 (d). La rapamicina cristalina fundida es claramente visible a 185-200° C y es distinta de la de los polímeros.

Ejemplo 13. Difracción de Rayos X (DRX) de los stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBM

10 Los stents producidos en el ejemplo 9 fueron examinados por difracción de rayos X (DRX). El espectro de control de rapamicina micronizada en polvo se muestra en la figura 10 (a). La XRD de stents sinterizados recubiertos de rapamicina, PEVA y PBMA se muestra en la figura 10 (b), que muestra que la rapamicina permanece cristalina (~64%) en todo el proceso de recubrimiento y de sinterizado.

Ejemplo 14. Análisis confocal de Raman de stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBM

15 Los stents producidos en el ejemplo 9 se examinaron mediante análisis de Raman confocal, para proporcionar el perfil de la profundidad desde la superficie del recubrimiento hasta el stent metálico. La Figura 11 (a) muestra el perfil de profundidad de la circunferencia exterior de rapamicina (pico de rapamicina a ~1620) y la 11 (b) muestra el perfil de profundidad del polímero fuera de la circunferencia, lo que demuestra claramente que el fármaco se distribuye a lo largo de los stents recubiertos de polímero. El contenido mayor de fármaco aparece en el centro del recubrimiento de polímero (~4 micras desde la superficie de aire), lo que es controlable, a través de las condiciones de recubrimiento y de sinterizado utilizados. En ciertas formas de realización de la invención, el fármaco estaría cerca de la superficie de aire del recubrimiento. En otras formas de realización, el fármaco estaría más cerca del stent de metal. En otras formas de realización, más de un fármaco se deposita en el revestimiento, en el que un fármaco estaría más cerca de la superficie de aire y otro fármaco estaría más cerca de la superficie del metal. En aún otras formas de realización, los fármacos estarían distribuidos juntos por todo el revestimiento.

25 Ejemplo 15. Análisis por UV-Vis y FT-IR de stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBM para la cuantificación de los componentes del recubrimiento

30 Se desarrolló un método UV-VIS y se utilizó para determinar cuantitativamente la masa de rapamicina recubierta sobre los stents con poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA) y poli (metacrilato de butilo) (PBMA). El espectro UV-Vis de la rapamicina se muestra en la figura 12 (a) y se obtuvo una curva de calibración de rapamicina, $\lambda @ 277 \text{ nm}$ en etanol, como se muestra en la figura 12 (b). La rapamicina se disolvió desde el stent recubierto en etanol, y se calculó la concentración de fármaco y la masa. Se había cargado una masa promedio de $74 \pm 11 \mu\text{g}$ de rapamicina en los stents. Los resultados en la figura 13 (a) muestran un recubrimiento de fármaco consistente: (+/-) 15% de stent a stent, (+/-) 12% de determinación a determinación (concentraciones promedio (3 cada una); celda de 4 x 8 mm de parileno recubierto).

35 Se desarrolló un método FT-IR y se utilizó para determinar cuantitativamente la masa de PEVA y PBMA recubierta sobre stents con rapamicina. Los espectros de FT-IR de PEVA y PBMA se muestran en la figura 12 (c) y se obtuvieron curvas de calibración utilizando la Ley de Beer para PEVA $\lambda @ \sim 1.050 \text{ cm}^{-1}$ y PBMA $\lambda @ \sim 1285 \text{ cm}^{-1}$, como se muestra en las figuras 12 (d) y (e), respectivamente. Los polímeros se disolvieron desde el stent recubierto en cloruro de metileno, y las concentraciones de polímero y las masas se calcularon en consecuencia. Una masa promedio de $1.060 \pm 190 \mu\text{g}$ de PEVA y $1.110 \pm 198 \mu\text{g}$ de PBMA se había cargado en los stents. Los resultados en las figuras 13 (b) y (c) muestran un recubrimiento de polímero consistente: (+/-) 18% de stent-a-stent, (+/-) 15% de determinación a determinación, (concentraciones promedio (3 stents cada uno); celda de 4 x 8 mm de parileno recubierto).

Ejemplo 16 (no según la invención). Recubrimiento de stents con Paclitaxel/PEVA/PBMA

45 Se recubrieron Guidant TriStar® Stents de 3 mm con un compuesto de Paclitaxel/PEVA/PBM mediante los procesos de la invención, como se describe en el presente documento. Los stents recubiertos fueron examinados por microscopía óptica, y las fotos de la superficie exterior del stent (a) antes del sinterizado y (b) después del sinterizado se muestran en la figura 14. La figura 15 (a) representa la curva de calibración UV-Vis desarrollada para Paclitaxel, $\lambda @ 228 \text{ nm}$ en etanol, usando los métodos del Ejemplo 15, como se describió anteriormente. La rapamicina se disolvió desde el stent recubierto en etanol, y la concentración de fármaco y la masa se calcularon, para dar una masa promedio de $148 \pm 14 \mu\text{g}$ de rapamicina cargada, como se muestra en la figura 15 (b).

Ejemplo 17. Análisis FT-IR y UV-Vis de stents recubiertos de rapamicina/PEVA/PBM para la cuantificación de los componentes de recubrimiento.

Los métodos FT-IR y UV-VIS, descritos en el ejemplo 15, se utilizaron para determinar las cantidades de rapamicina, PEVA y PBMA, respectivamente, a partir de stents recubiertos con rapamicina, PEVA y PBMA por los procesos de la invención, como se describe en el presente documento. Las cuantificaciones de los componentes se muestran en la figura 16 y se calcularon; se obtuvo (a) una masa promedio de $81 \pm 3 \mu\text{g}$ de rapamicina se había cargado en los stents, (b) una masa promedio de $391 \pm 69 \mu\text{g}$ de PEVA y (c) una masa promedio $268 \pm 64 \mu\text{g}$ de PBMA se habían cargado en los stents.

Ejemplo 18 (no según la invención). Recubrimiento de stents con rapamicina o paclitaxel, polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y metacrilato de polibutilo (PBMA)

Un depósito de acero inoxidable de 25 ml se cargó con $150,0 \pm 0,1 \text{ mg}$ de acetato de poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA) y $150,0 \pm 0,1 \text{ mg}$ de poli(metacrilato de butilo) (PBMA) al que se transfirió $20,0 \pm 0,3 \text{ gramos}$ de diclorofluorometano. La presión aumentó en el depósito hasta aproximadamente 28 psig. El depósito se calentó a 60° C después de transferir el diclorofluorometano al depósito. El depósito se presurizó a continuación con helio hasta que la presión alcanzó $700 \pm 30 \text{ psig}$. El helio actuó como un pistón para empujar hacia fuera la solución del polímero-diclorofluorometano. El depósito estaba aislado del sistema por válvulas apropiadas. Un segundo depósito de acero inoxidable con un volumen de $15 \pm 1 \text{ ml}$ se cargó con 13 mg de fármaco (rapamicina o paclitaxel). Este depósito se presurizó a $400 \pm 5 \text{ psig}$ con gas dióxido de carbono. La temperatura del depósito de fármaco era la temperatura ambiente. El depósito estaba aislado del sistema por válvulas apropiadas. Un tercer depósito se cargó con disolvente tetrahidrofurano o disolvente diclorometano de modo que la boquilla de polímero pudiera ser lavada entre las pulverizaciones de polímero. Este depósito también se presurizó con helio a 700 psig y se aisló del sistema por válvulas apropiadas. La boquilla de pulverización del polímero se calentó a $120 \pm 2^\circ \text{ C}$ mientras que la boquilla de pulverización del fármaco permanecía a temperatura ambiente. Los stents se cargaron en el dispositivo de stents y se unieron a una fuente de alta tensión a través de una pinza de cocodrilo. La pinza de cocodrilo entra en la cámara de recubrimiento a través de un paso aislado eléctricamente. El dióxido de carbono gas fue admitido en el recipiente de recubrimiento a 8 psig durante un período de 5 minutos a través de una tercera boquilla de flujo de gas para eliminar el aire y la humedad a fin de eliminar la formación de arcos entre las boquillas y los componentes mantenidos a potencial alto. Después de lavar la cámara de recubrimiento con gas dióxido de carbono, un potencial de 35 kV se aplicó a los stents a través de un generador de alta tensión. Este potencial se mantuvo durante cada etapa de recubrimiento de polímero y de fármaco. El potencial se quitó cuando la boquilla de pulverización del polímero se lavó con tetrahidrofurano o diclorometano. La solución de polímero se pulverizó durante 7 segundos a partir de la solución de polímero del depósito en la cámara de revestimiento. El potencial aplicado se desconectó y la boquilla de polímero se retiró de la cámara de recubrimiento y se lavó con disolvente durante 2 minutos y luego se purgó con gas de helio durante aproximadamente un minuto hasta que se eliminó todo el disolvente de la boquilla. La cámara de recubrimiento se purgó con gas de dióxido de carbono durante el lavado con disolvente de la boquilla para eliminar el gas de diclorofluorometano. La boquilla de pulverización de polímero se colocó de nuevo en la cámara de recubrimiento y el flujo de gas de dióxido de carbono se detuvo. Un potencial de 35 kV se aplicó a los stents y el compuesto del fármaco se pulverizó rápidamente en la cámara de recubrimiento mediante la apertura de las válvulas apropiadas. Después de un minuto de tiempo de descanso, la pulverización del polímero comenzó de nuevo durante otros siete segundos. El proceso se puede repetir con cualquier número de ciclos.

Aunque se han mostrado formas de realización preferidas de la presente invención y descritas en este documento, será obvio para los expertos en la técnica que tales formas de realización se proporcionan a modo de ejemplo solamente. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se les ocurrirán a los expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Se debe entender que diversas alternativas a las formas de realización de la invención descritas en el presente documento se pueden emplear en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertas por las mismas.

Los diversos métodos analíticos desarrollados para examinar los stents recubiertos y los resultados que generan se resumen en la siguiente tabla:

Método analítico	Para proporcionar	Resultado
Microscopía óptica	Imágenes visibles de los stents Búsqueda empírica de la uniformidad del recubrimiento	Nanopartículas depositadas por igual en toda la superficie del stent Sinterizado para película conformada (con evidencia visual del fármaco cristalino)

Método analítico	Para proporcionar	Resultado
SEM	Imágenes de alzada y corte transversal (micrografía electrónica) a varios aumentos. Estimado grosero de la uniformidad del recubrimiento y el espesor	Películas conformadas muy uniformes a gran magnificación $10,2 \pm 0,3 \mu\text{m}$ películas bien sinterizadas vía análisis de sección cruzada
Difracción de rayos X (DRX)	Indicación cuantitativa de la morfología del fármaco en la película de recubrimiento de los sustratos procurados	+65% de rapamicina cristalina sobre las muestras procuradas
Calorimetría de barrido diferencial (DSC)	Evidencia cuantitativa de rapamicina cristalina en los sustratos procurados (fundido cristalino)	Fusión cristalina de rapamicina demostrada ($185\text{-}200^\circ \text{C}$)
Raman confocal	Datos de la composición (fármaco, polímero A, polímero B) a varias profundidades de la película sobre los stents recubiertos (o sea superficie, $2 \mu\text{m}$ de profundidad, $4 \mu\text{m}$ de profundidad, etc.)	Distribución del fármaco a través de los stents recubiertos de polímero
Espectroscopía UV-Vis	Información de la composición cuantitativa de los fármacos depositados sobre los stents recubiertos "sacrificiales", método BL	$74 \pm 11 \mu\text{g}$ de fármaco cargado en los stents, control de determinación a determinación dentro de una desviación del 12%
Espectroscopía FT-IR	Información de la composición cuantitativa para el depositado de ambos polímeros sobre los stents recubiertos "sacrificiales", método BL	$1060 \pm 190 \mu\text{g}$ de PEVA cargado en los stents $1110 \pm 198 \mu\text{g}$ de PBMA cargado en los stents

Ejemplo 19. Preparación de solución supercrítica que comprende, polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y metacrilato de polibutilo (PBMA) en isobutileno.

- 5 Se colocan 75 mg de PEVA y 75 mg de PBMA en una celda de visualización de 25 ml. La celda de visualización se calienta a 150°C . El isobutileno se añade a una presión de 3000 psig. En estas condiciones, se produce una solución transparente.

Ejemplo 20. Preparación de solución supercrítica que comprende polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y metacrilato de polibutilo (PBMA) en isobutileno.

- 10 Se colocan 150 mg de PEVA y 150 mg de PBMA en una celda de visualización de 25 ml. La celda de visualización se calienta a 150°C . El isobutileno se añade a una presión de 4000 psig. En estas condiciones, se produce una solución transparente.

Ejemplo 21. Preparación de solución supercrítica que comprende polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y metacrilato de polibutilo (PBMA) en isobutileno y CO_2 .

- 15 Se colocan 75 mg de PEVA y 75 mg de PBMA en una celda de visualización de 25 ml. y la célula se calienta a 150°C .

El isobutileno se añade a una presión de 4000 psig, para producir una solución transparente.

Se añade 10% (v/v) de CO_2 . La adición de CO_2 por ciento en este volumen no precipita el polímero disuelto.

Ejemplo 22. Preparación de solución supercrítica que comprende polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y metacrilato de butilo (PBMA) en isobutileno y CO_2 .

- 20 Se colocan 150 mg de PEVA y 150 mg de PBMA en una celda de visualización de 25 ml y la célula se calienta a 150°C .

El isobutileno se añade a una presión de 4000 psig, para producir una solución transparente.

Se añade 10% (v/v) de CO₂. La adición de CO₂ por ciento en este volumen no precipita el polímero disuelto; sin embargo la adición de CO₂ a una fracción de volumen más alta conduce a la precipitación del polímero, bajo estas condiciones.

5 Ejemplo 23. Este ejemplo ilustra cómo la presente invención proporciona un método para el diseño óptimo de perfiles terapéuticos utilizando tanto compuestos antirrestenosis como compuestos antitrombóticos para investigar la seguridad tanto a corto como a largo plazo, de los stents liberadores de fármacos. Este enfoque, que incluye formulaciones de múltiples fármacos en polímeros biodegradables tiene el potencial de proporcionar mejores beneficios para los pacientes y médicos. El ejemplo ilustra una forma de realización de la invención para la administración de stents liberadores de fármacos mediante el mantenimiento de la morfología de los compuestos terapéuticos y proporciona procesos de fabricación que aplican terapias discretas e independientes dentro de un solo recubrimiento multi-terapia bajo estas condiciones.

10 Como se describió anteriormente, muchos procesos de recubrimiento por pulverización para stents requieren que el fármaco y el polímero se disuelvan en un disolvente o disolvente mutuo antes de que ocurra el revestimiento por pulverización. La presente invención proporciona un método para pulverizar stents de capa con el fármaco(s) y polímero(s) en pasos independientes bajo condiciones que no requieren disolver el fármaco y separar el pulverizado del fármaco y el polímero en etapas individuales. Esta capacidad permite la colocación discreta del fármaco dentro de una matriz de polímero y hace posible la colocación de más de un fármaco en un solo dispositivo médico con o sin una capa de polímero intermedio. La deposición discreta y elución de un stent recubierto de dos fármacos utilizando la presente invención se resume a continuación.

20 Métodos: Taxol (98% de pureza) se adquirió de Toronto Research Chemicals. La heparina se adquirió de Polysciences, Inc. Polietileno-co-acetato de vinilo (33% p/p de acetato de vinilo) y polibutylmetacrilato se adquirieron de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación adicional. Todos los disolventes a menos que se indique lo contrario fueron suministrados por Sigma-Aldrich y eran de grado espectrofotométrico y se usaron sin purificación adicional. Tres stents fabricados con las especificaciones requeridas (Burpee MaterialsTechnology, LLC) se recubrieron de forma simultánea. El polímero se aplicó a los stents utilizando un método de rápida expansión electrostática de una solución supercrítica (RESS) como se describió anteriormente, mientras que la heparina y el taxol se aplicaron a los stents utilizando un método de recubrimiento de polvo seco también descrito anteriormente. La heparina se depositó antes de depositar el taxol con una capa de polímero intermedio. La heparina se analizó por espectrofotometría UV-Vis (Ocean Optics) y se cuantificó utilizando la relación de Beer-Lambert utilizando un ensayo de Azure A, mientras que el taxol se determinó directamente a partir del medio de elución a 227 nm. Los stents recubiertos fueron retirados de la cámara de recubrimiento y sinterizados a 30° C y aproximadamente 4 bar usando el método de sinterizado descrito anteriormente. La elución del fármaco taxol desde la matriz de polímero se completó mediante la elución de los stents en solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 con Tween 20 añadido (0,05% p/p) en un baño de temperatura controlada por termostato mantenido a 37° C. Un medio acuoso se utilizó para eluir la heparina de la matriz de polímero. Debido a la interferencia del tensoactivo con el ensayo azure A, la elución de heparina se determinó cuantitativamente por separado del taxol.

35 Resultados: La heparina se había cargado en el stent a 70 microgramos y el taxol se cargó en el stent a 78 microgramos. La masa total del polímero depositado sobre el stent fue de 2,1 miligramos. La elución de heparina y la elución de Taxol se controló durante 15 días. La Figura 24 muestra la masa acumulada de heparina eluida así como la velocidad de elución. La capacidad de azure A para continuar unida a la heparina sugiere que no se produce reacción química entre la heparina y el taxol.

40 En resumen, en ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un método para el recubrimiento de stents liberadores de fármacos. El polímero(s) y el fármacos(s) se aplican en un proceso controlado, de baja temperatura, sin disolventes. En una realización rapamicina, PBMA y PEVA se aplican para proporcionar un, recubrimiento conformado consistente en el cargado de rapamicina deseado, en una mezcla 1:1 de PBMA: PEVA, a un espesor de ~10µm, que contiene disolvente residual cero. La rapamicina se deposita en la morfología cristalina (+50%). La película de rapamicina /PEVA/PBMA se aplica utilizando un proceso en seco, en donde el contenido de fármaco y el contenido de polímero es altamente controlable, y fácilmente adaptable para diferentes fármacos, diferente polímeros (reabsorbibles y permanentes), y múltiples fármacos en un solo stent, y proporciona un alto grado de precisión de stent a stent. La ausencia de disolventes tradicionales durante la deposición permite el control del contenido del fármaco a profundidades variables de la película.

50 Aunque se han mostrado formas de realización preferidas de la presente invención y descritas en este documento, será obvio para los expertos en la técnica que tales formas de realización se proporcionan a modo de ejemplo solamente. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se les ocurrirán a los expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Se debe entender que se puedan emplear diversas alternativas a las formas de realización de la invención descritas en el presente documento en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes sean cubiertos por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un stent coronario de elución de multifármacos que comprende:
 - a. proporcionar una estructura de stent;
 - b. depositar sobre dicha estructura de stent una primera capa que comprende un primer agente farmacéutico;
 - c. depositar una segunda capa que comprende un segundo agente farmacéutico;donde dicho primero y segundo agentes farmacéuticos se seleccionan a partir de dos clases diferentes de agentes farmacéuticos,
en donde los agentes farmacéuticos comprenden un fármaco macrólido inmunosupresor (limus), y en donde dicho fármaco macrólido inmunosupresor es al menos 50% cristalino.
2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho fármaco macrólido inmunosupresor es al menos 70%, preferiblemente 90%, cristalino.
3. El método de la reivindicación 1, en donde dicho fármaco macrólido inmunosupresor está en forma de polvo.
4. Un stent coronario de elución de multifármacos preparado por el método de la reivindicación 1.

Representación esquemática del aparato del proceso de recubrimiento y sinterizado

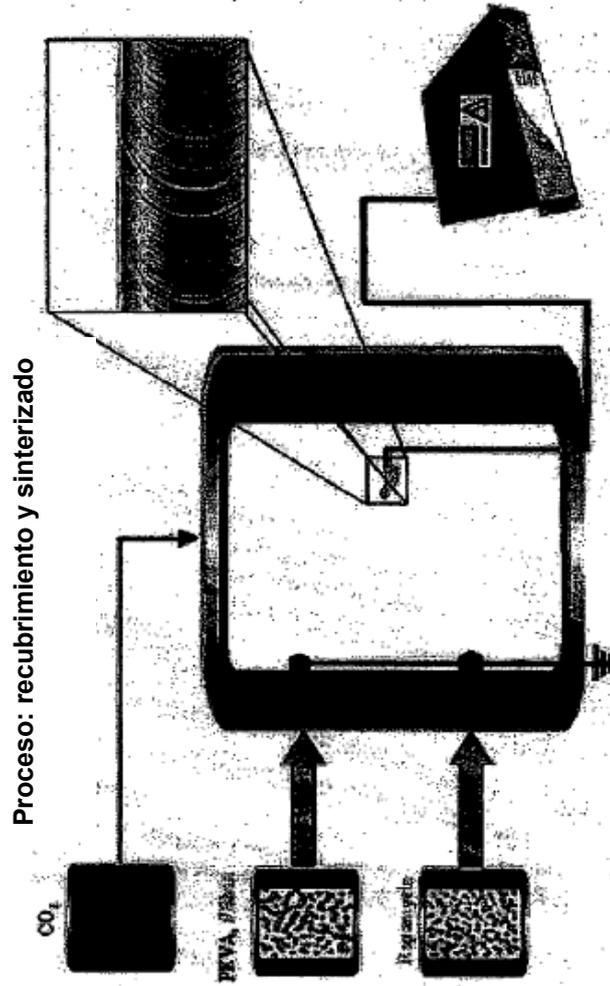


FIGURA 1

Aparato del proceso de recubrimiento y sinterizado

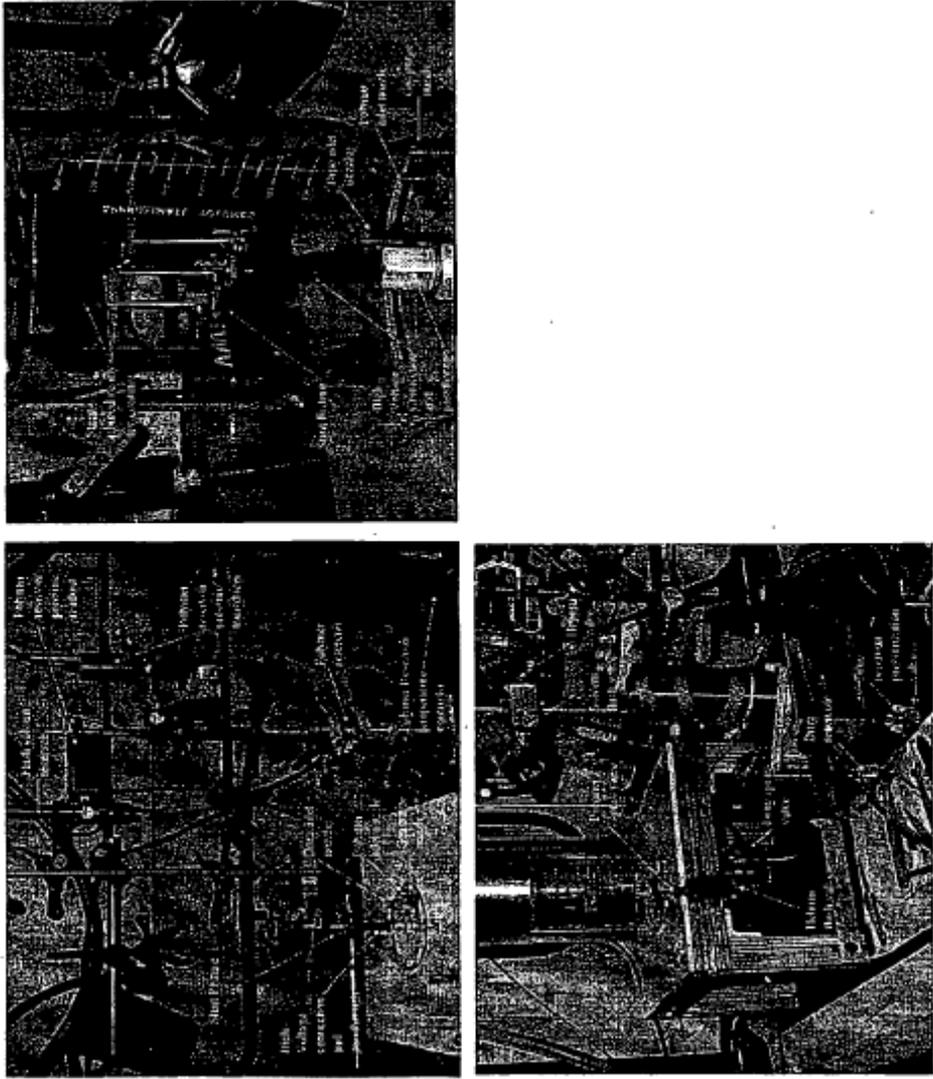
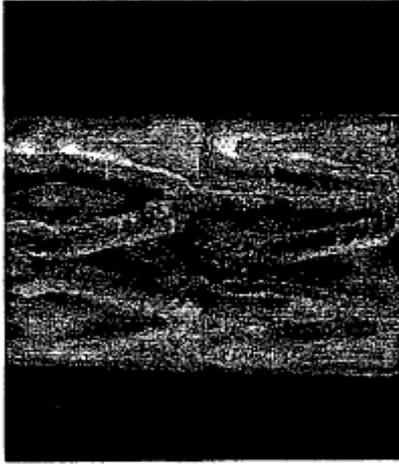


Figura 2

Stent coronario recubierto de fármaco-polímero

(a) inmediatamente después de la deposición



(b) después del recocido en una atmósfera densa de dióxido de carbono a 40° C

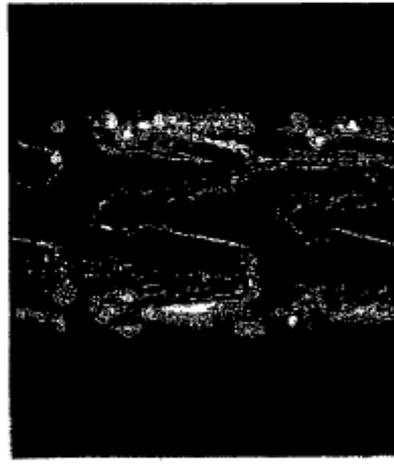


FIGURA 3

Microscopía óptica de stents recubiertos de Rapamicina/PEVA/PBMA

(a) recubierto de polvo antes de sinterizar



Superficie exterior

(b) recubierto de polvo después de sinterizar



Superficie exterior



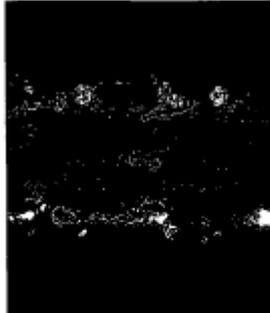
Superficie del borde



Superficie del borde



Superficie interna



Superficie interna

Figura 4

Microscopía óptica de stents recubiertos con Rapamicina/PEVA/PBMA

(a) recubierta de polvo antes de sinterizar



Superficie exterior



Superficie interior

(b) recubierta de polvo después de sinterizar



Superficie exterior



Superficie interior

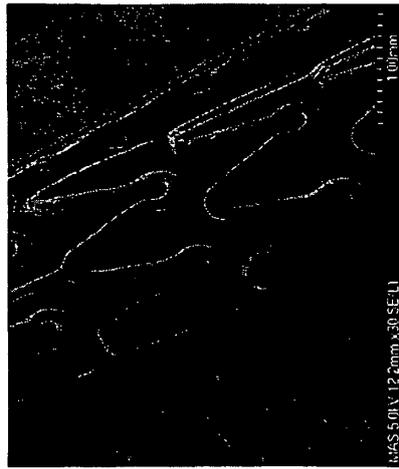
Figura 5

Microscopia óptica de stents recubiertos de Rapamicina/PEVA/PBMA después del sinterizado a aumentos de 100X

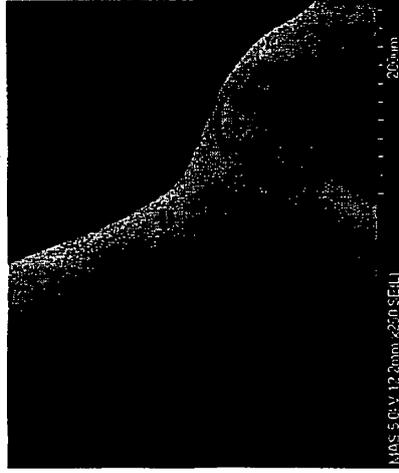


FIGURA 6

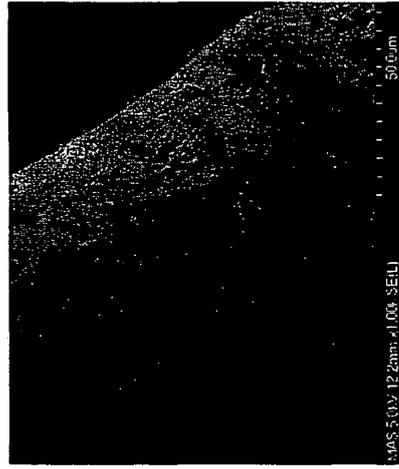
Imágenes de microscopio electrónico de barrido de stents recubiertos de Rapamicina/PEVA/PBMA



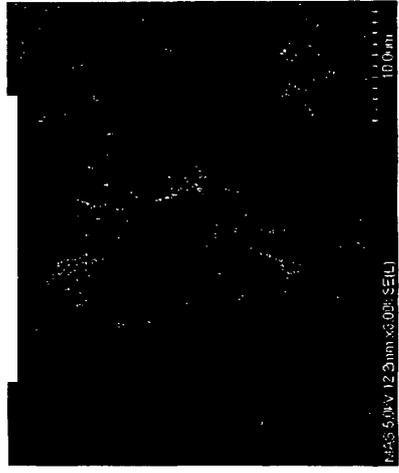
(a) aumento de 30X



(b) aumento de 250X



(c) aumento de 1000X

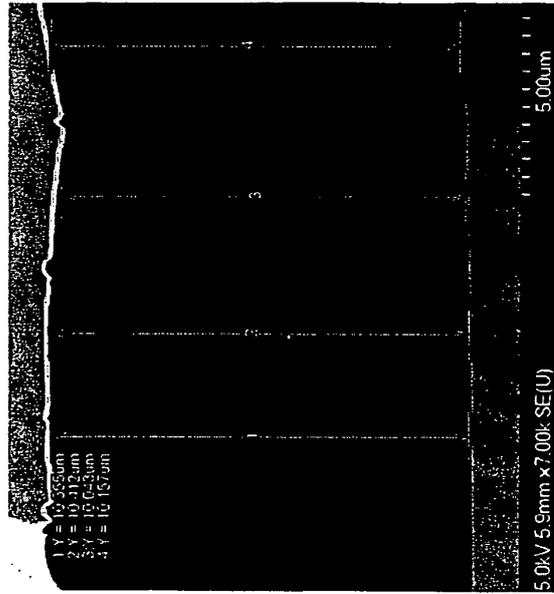


(d) aumento de 3000X

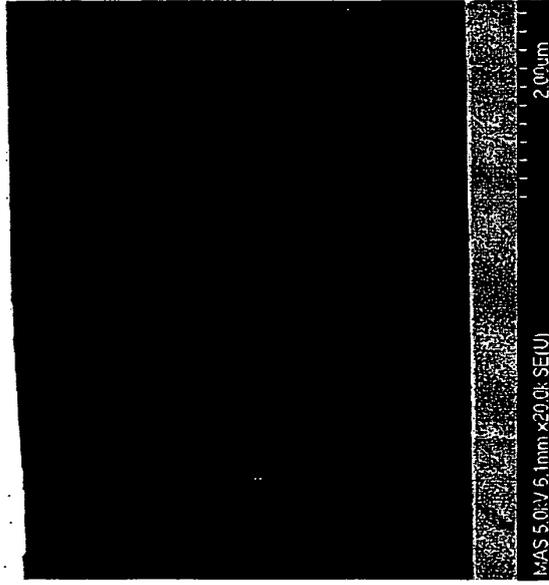
Figura 7

**Imágenes de microscopio electrónico de barrido de
stents recubiertos de Rapamicina/PEVA/PBMA**

(secciones transversales de FIB)



(a) aumento de 7000X

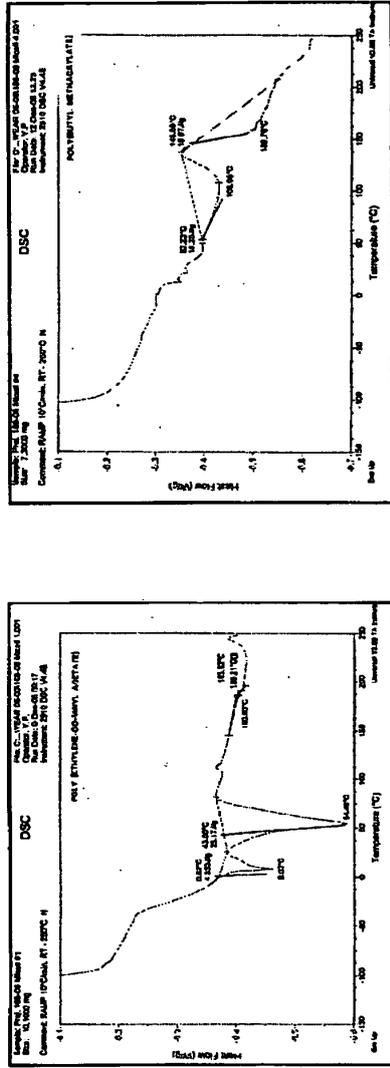


(b) aumento de 20000X

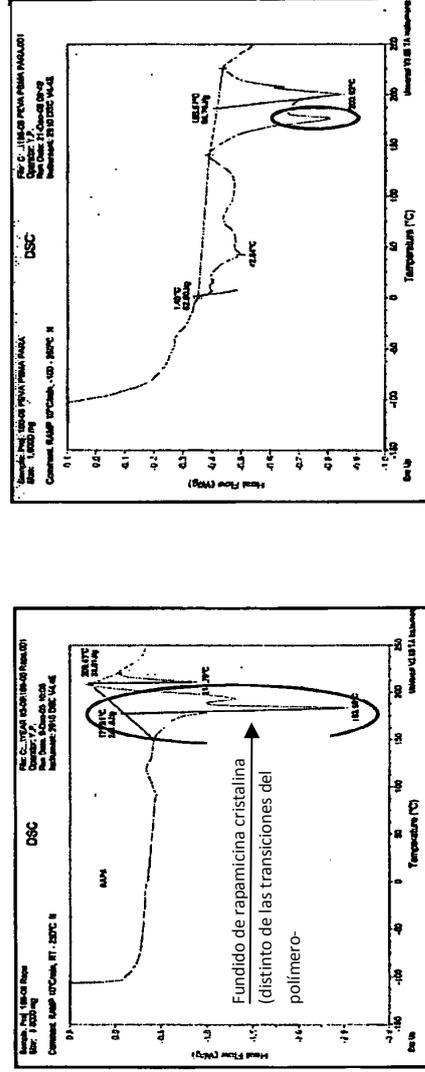
**Medida del espesor de cuatro secciones transversales
(1) 10,355 μm ; (2) 10,412 μm ; (3) 10,043 μm ; (4) 10,157 μm**

Figura 8

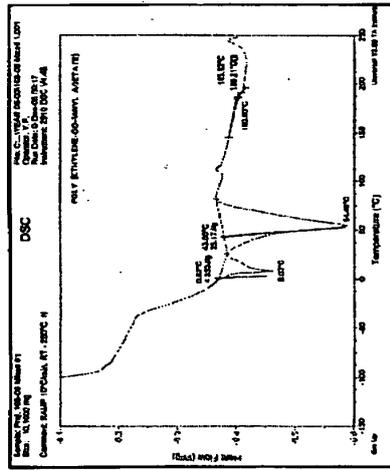
Análisis calorimétrico de barrido diferencial de stents recubiertos de Rapamicina/PEVA/PBMA



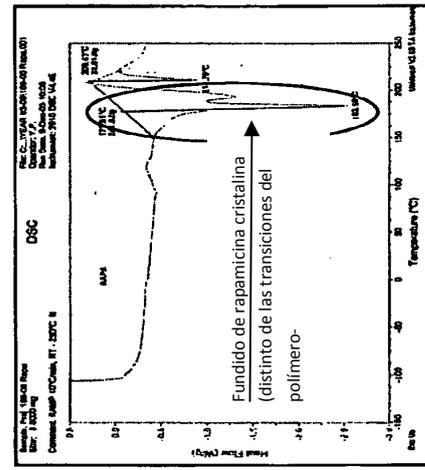
(a) Experimento de control: PEBA



(b) Experimento de control: PBMA



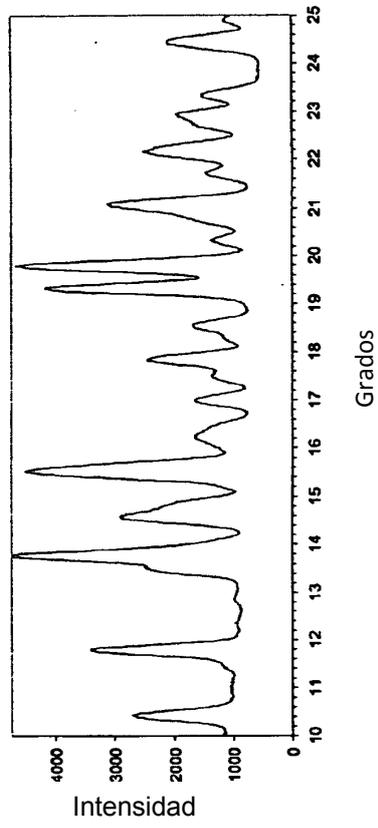
(c) Experimento de control: Rapamicina (Fundido de rapamicina cristalina indicado)



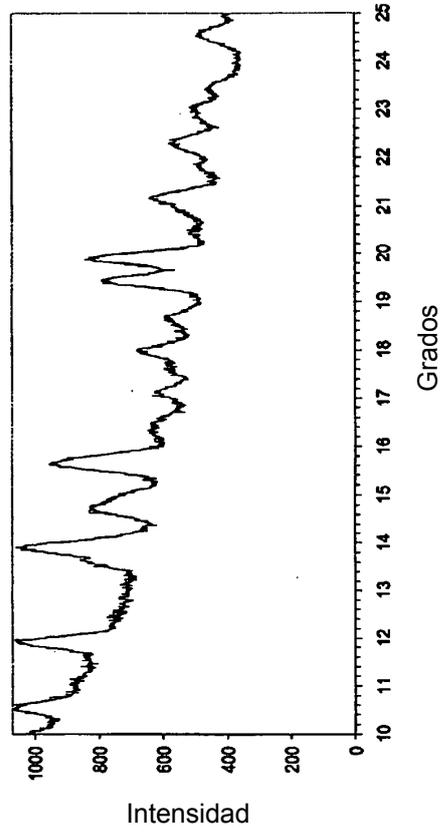
(d) Mezcla de PBMA, PEVA, rapamicina recubierta (Fundido de la rapamicina cristalina indicado)

Figura 9

Análisis de difracción de rayos X de stents recubiertos de Rapamicina/PEVA/PBMA



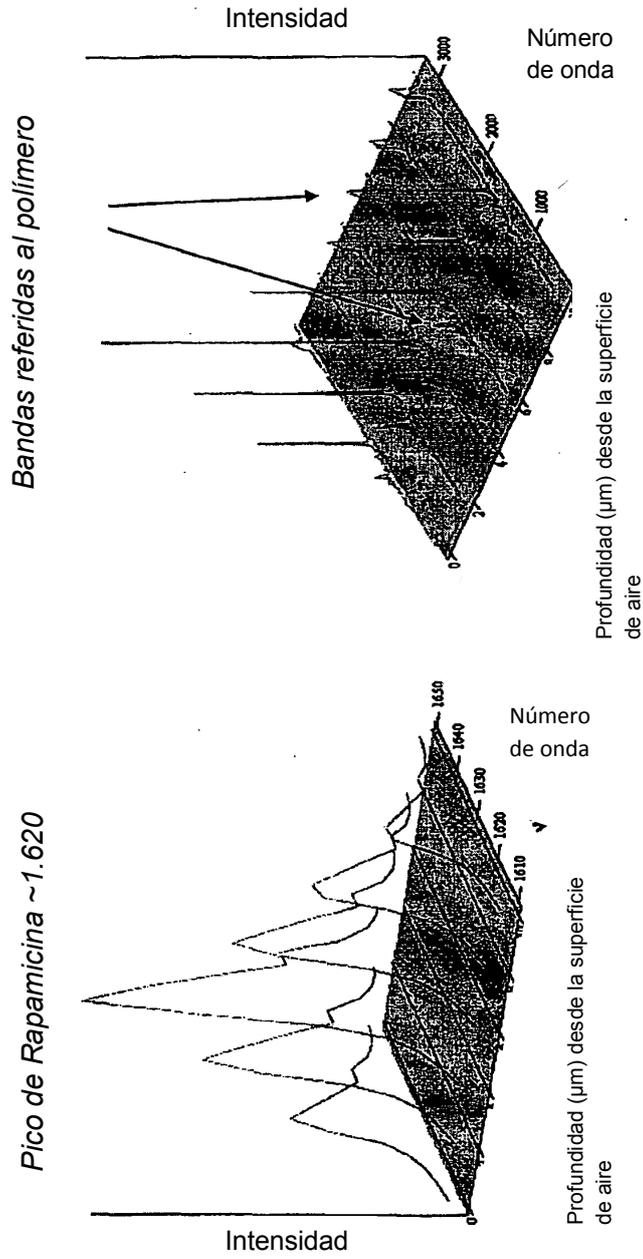
(a) Polvo de rapamicina micronizada AR (control)



(b) PEVA+PEMA+Rapamicina recubierta sinterizada

FIGURA 10

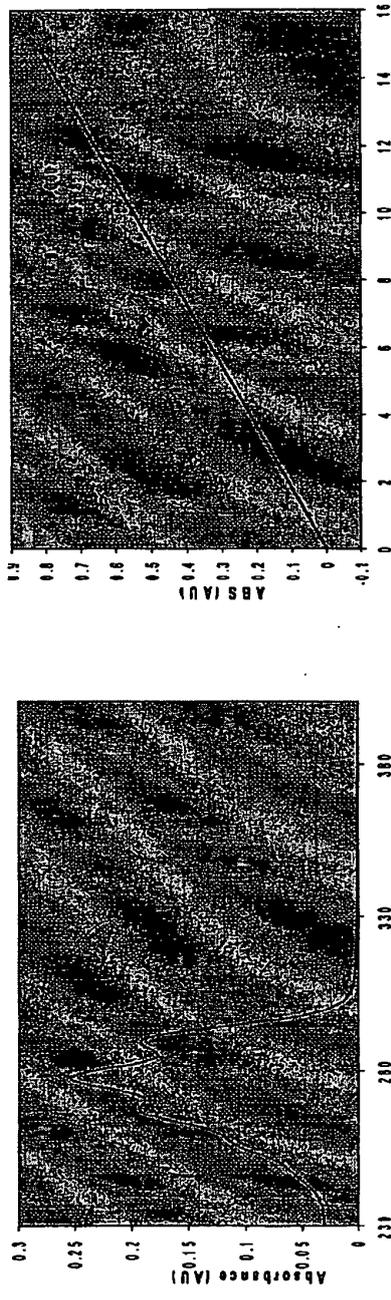
**Análisis de Raman confocal de
stents recubiertos de Rapamicina/PEVA/PBMA
Perfil de profundidad desde la superficie recubierta al metal**



(a) Rapamicina, perfil de profundidad fuera de la circunferencia (b) polímero, perfil de profundidad fuera de la circunferencia

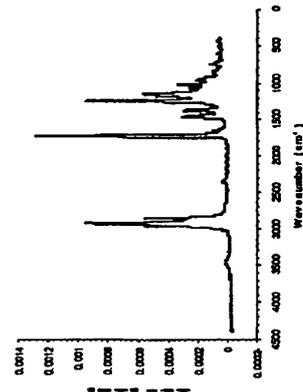
Figura 11

Espectro FT y UV-Vis y curvas de calibración de Rapamicina y PEVA/PBMA

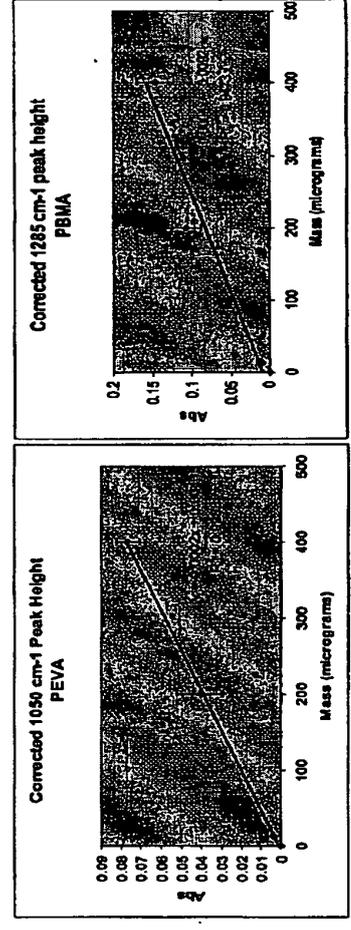


(a) Espectro UV-Vis de rapamicina representativo

(b) Curva de calibración de Rrapamicina



(c) Espectro FT-IR de PEVA/PBMA representativo



(d) Curva de calibración de PEVA a 1050 nm (e) Curva de calibración de PBMA a 1285 nm ;

FIGURA 12

UV-Vis y FT-IR cuantificación de los componentes de recubrimiento de Rapamicina, PEVA y PBMA;

Concentraciones medias (3-stents cada uno); 4 celdas por 8 mm recubiertas de parileno

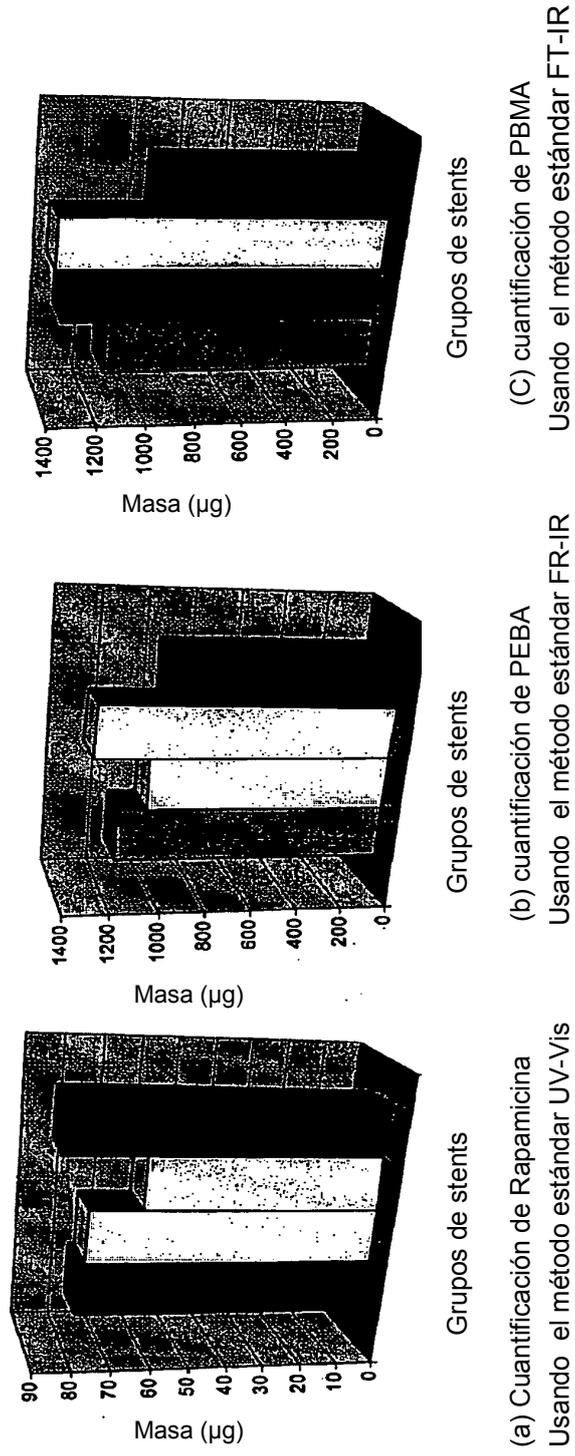
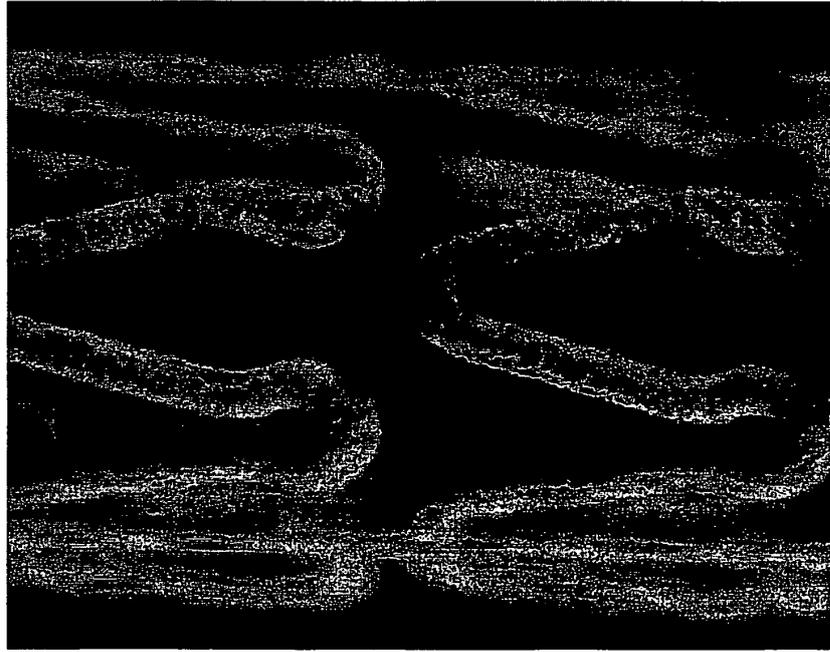
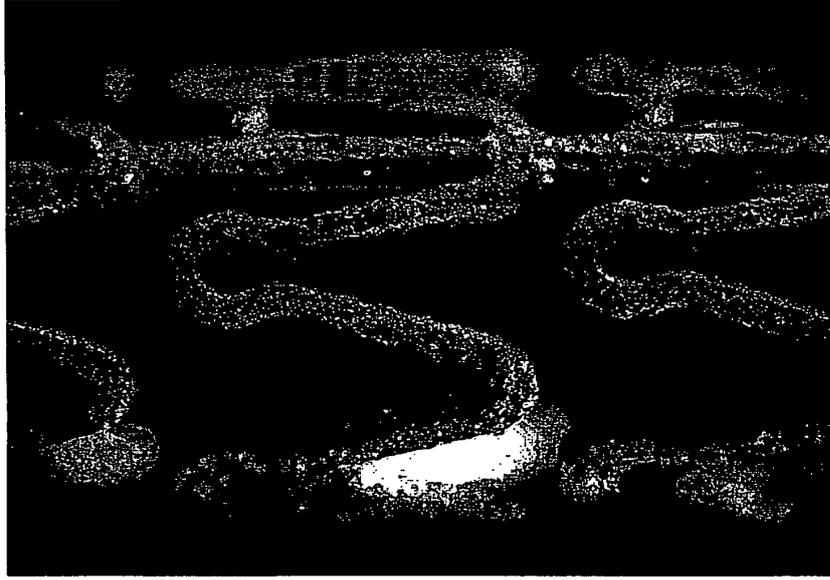


Figura 13

**Microscopía Óptica mostrando la superficie exterior de l stent Guidant TriStar® recubierto de
Placlitaxel-polímero**



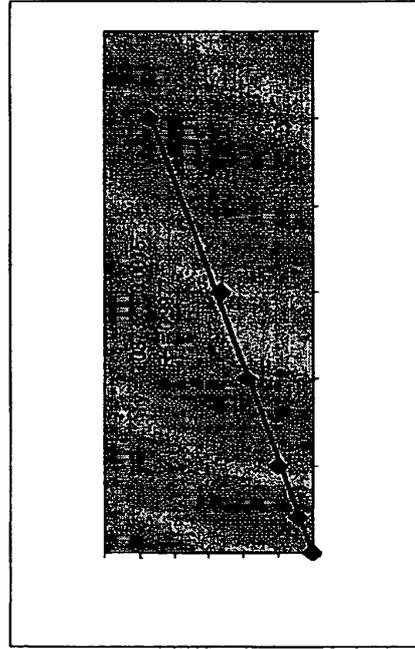
(a) antes del sinterizado



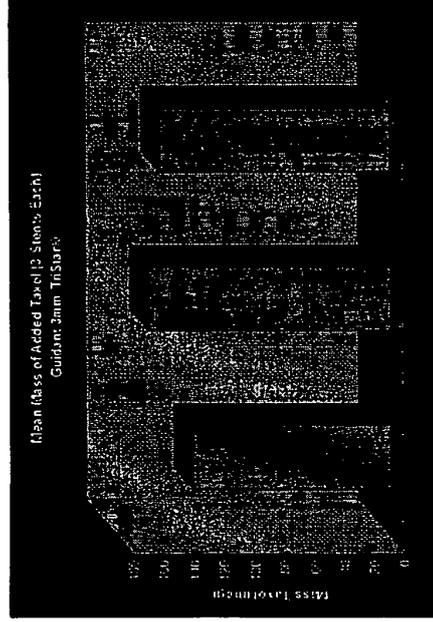
(b) después del sinterizado

Figura 14

Cuantificación de Paclitaxel después del recubrimiento sobre un stent Guidant TriStart® de 3 mm con composite de Paclitaxel-polímero



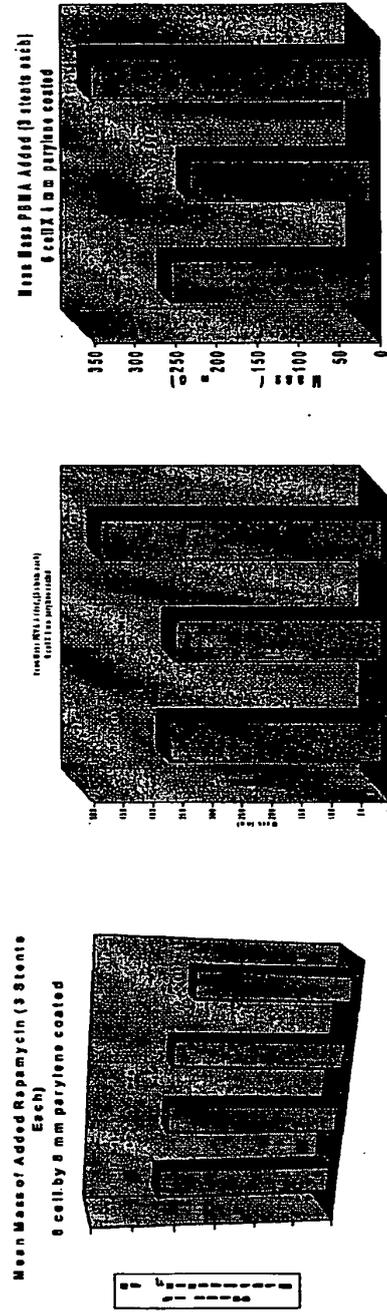
(a) curva de calibración UV-Vis de Paclitaxel



(b) cuantificación de Paclitaxel usando el método estándar UV-vis

Figura 15

Cuantificación UV-Vis y FT-IR de los componentes de recubrimiento Rapamicina, PEVA y PBMA; Concentraciones promedioas (3 stents cada una); 6 celdas por 8 mm recubiertas de parileno



(a) Cuantificación de Rapamicina

Método estándar usando UV-Vis

(b) Cuantificación de PEVA

Método estándar usando FT-IR

(c) Cuantificación de PBMA

Método estándar usando FT-IR

Figura 16

Isotermas de punto de nube para polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PMBA) combinados

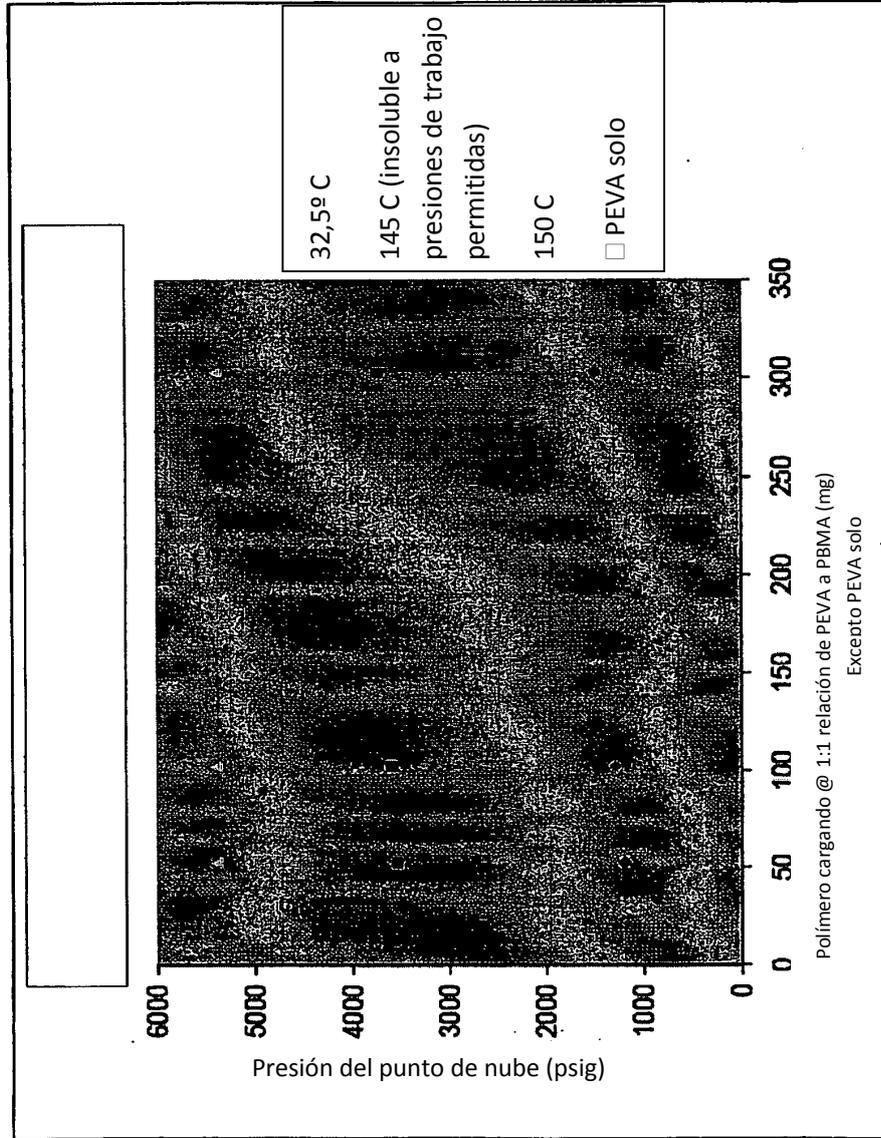


Figura 17

***Desarrollo de un
recubrimiento de elución de
fármacos nuevo para un
stent de elución dual de
fármacos***

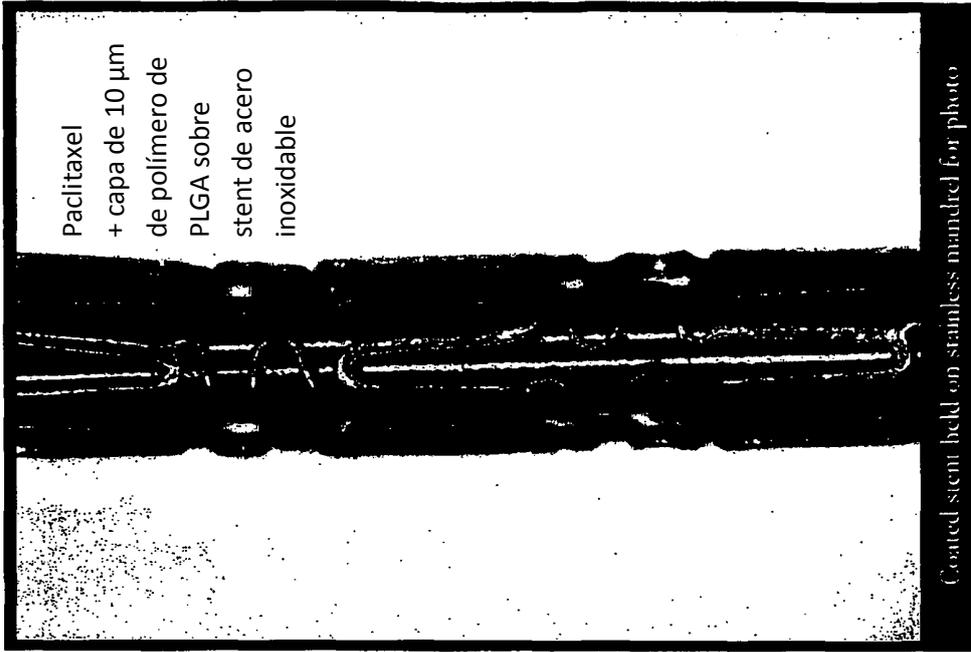


Figura 18

Producto objetivo

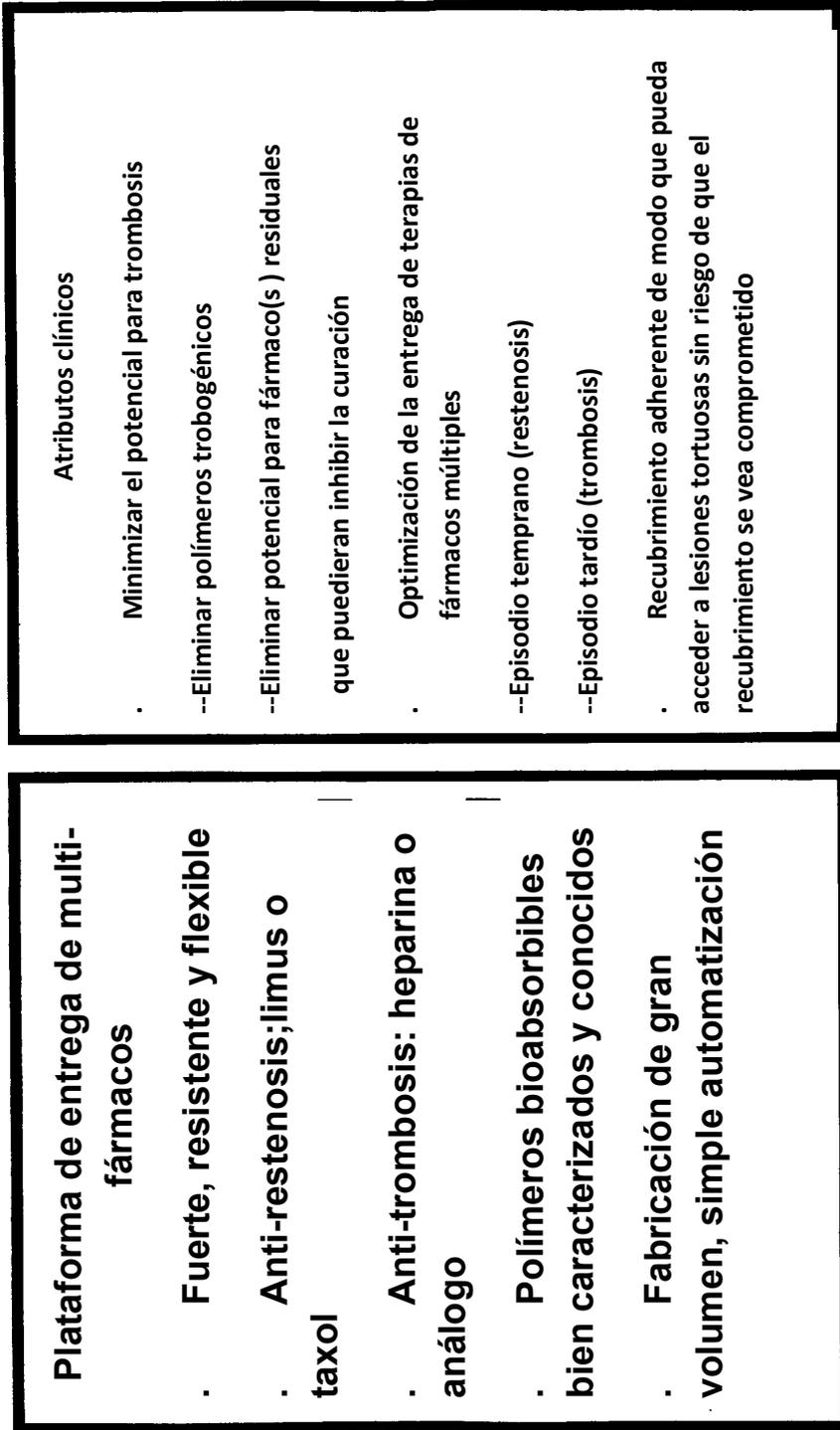


Figura 19

Propiedades del recubrimiento

Una única capa para:

- ✓ Recubrimiento suave, conformado y mecánicamente adherente en diferentes sustratos de stent
- ✓ Amplio rango de fármacos (rapamicina, paclitaxel, heparina, pequeñas moléculas, etc.)
- ✓ Fármacos múltiples y disimilares (paclitaxel + heparina) en el mismo recubrimiento



Figura 20

Propiedades del recubrimiento

- En una única capa para:
- ✓ Control sobre la morfología: cristalina o amorfa
- ✓ Mantenimiento de la estabilidad del fármaco
- ✓ Ningún efecto sobre la elución frente a los análogos comerciales

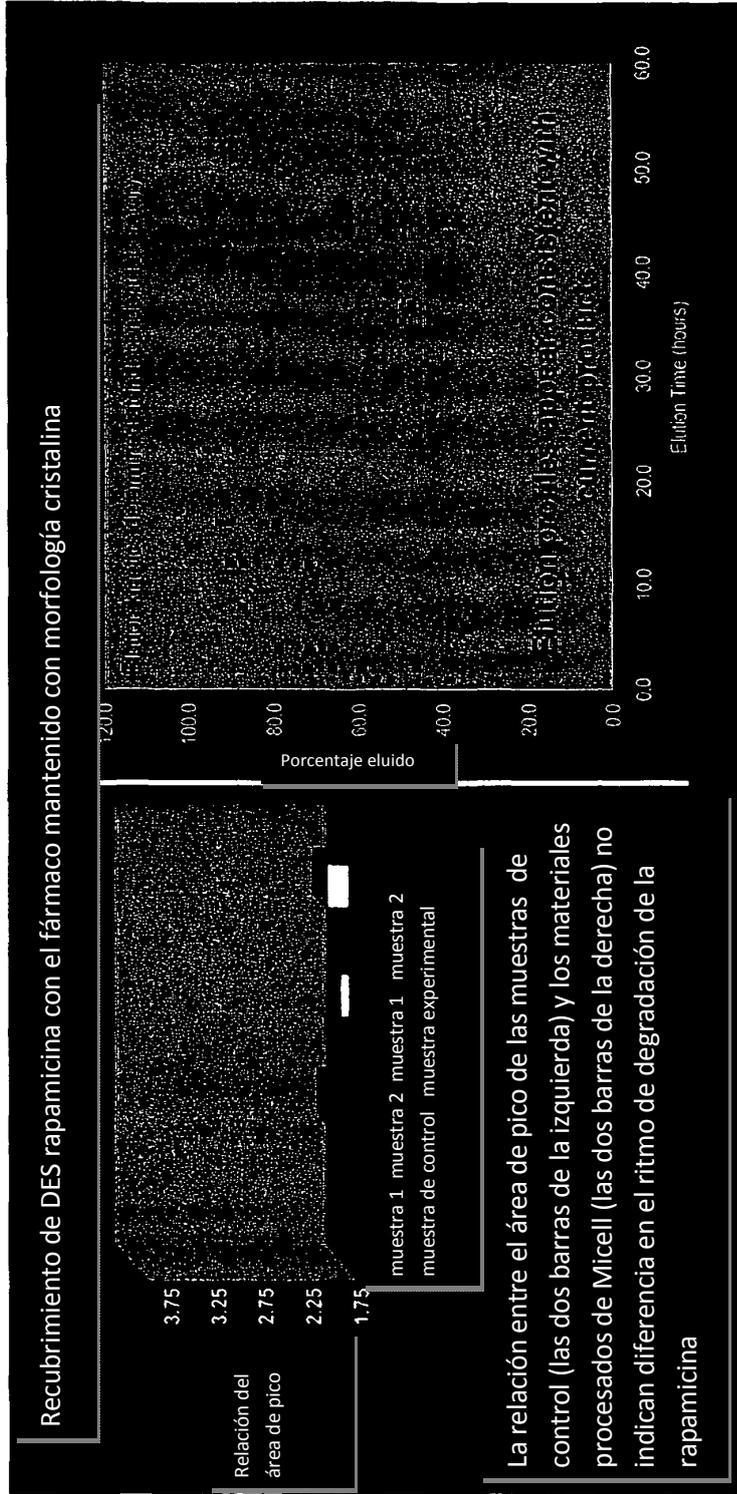


Figura 21

Propiedades del recubrimiento

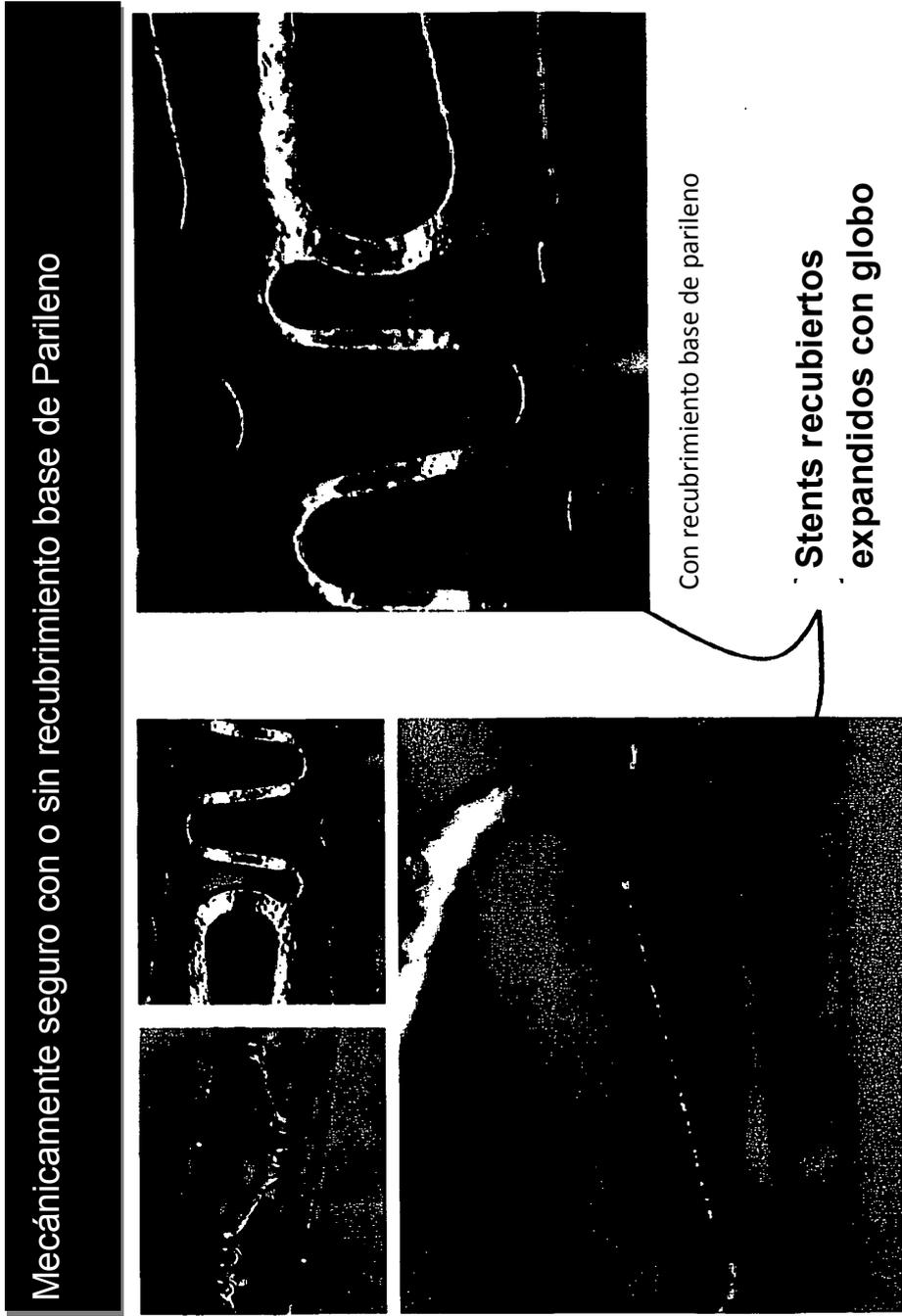


Figura 22

Propiedades del recubrimiento

Recubrimientos finos, conformados, libres de defectos en el espesor deseado

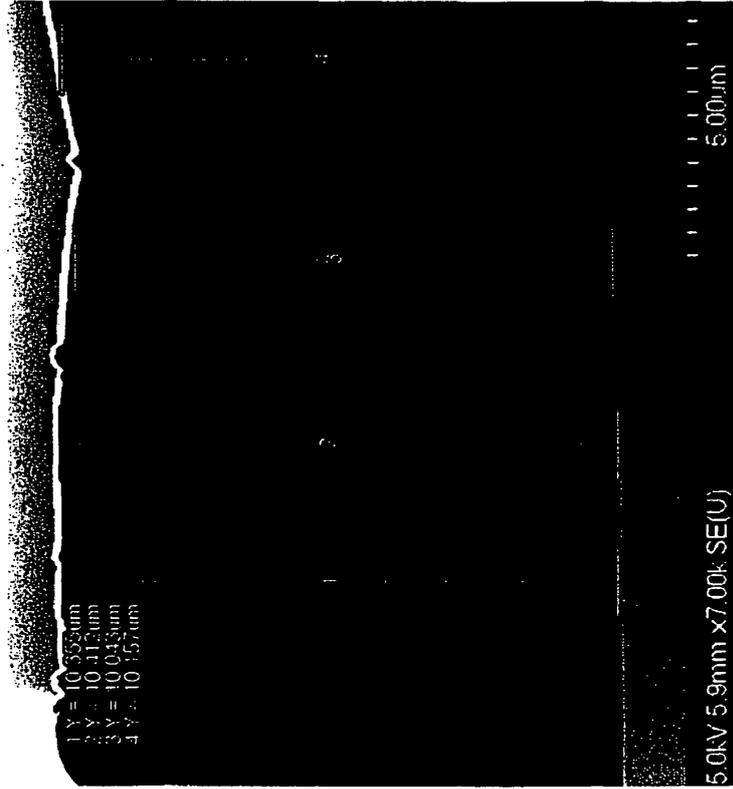
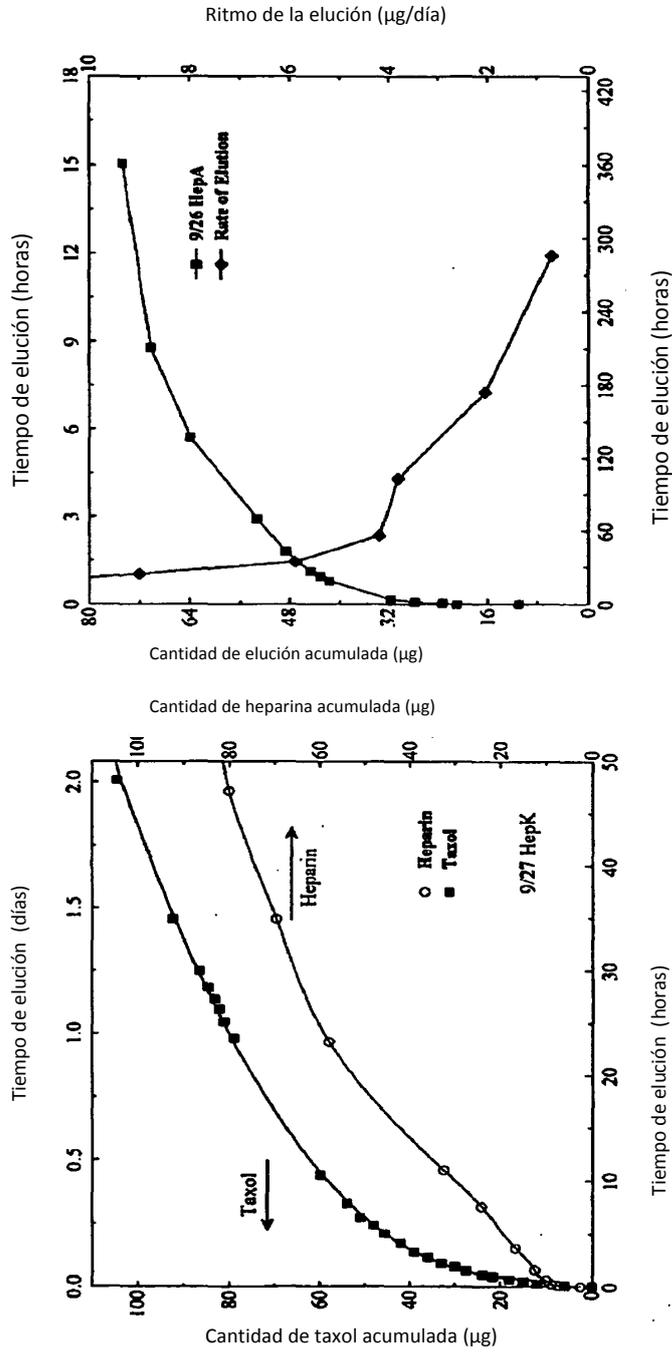


Figura 23

Perfiles de elución



La adición del segundo fármaco (heparina) no modifica el perfil de elución de la terapia primaria (taxol)

Figura 24