

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 284**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 29/18 (2006.01)

A61L 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2007 E 11075120 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2386322**

54 Título: **Método, fabricación y uso de productos médicos que liberan sustancia activa para mantener vasos sanguíneos abiertos**

30 Prioridad:

03.07.2006 DE 102006030586

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

11.04.2018

73 Titular/es:

**HEMOTEQ AG (100.0%)
Adenauerstrasse 15
52146 Würselen, DE**

72 Inventor/es:

**HOFFMANN, ERIKA;
HOFFMANN, MICHAEL;
HORRES, ROLAND y
KÜSTERS, SABINE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 663 284 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).

Metodo, fabricación y uso de productos medicos que liberan sustancia activa para mantener vasos sanguineos abiertos

Descripción

5

Descripción de la Invención

La invención es concerniente con células y globos de catéter que tienen por lo menos una capa que contiene por lo menos un agente activo antiproliferativo, inmunosupresor, anti-inflamatorio, antimicótico y/o antitrombótico, métodos de manufactura de estos dispositivos médicos, también como su uso para prevenir restenosis.

En el cuerpo humano, la sangre llega solamente en caso de lesiones en contacto con superficies diferentes al interior de los vasos sanguíneos naturales. Consecuentemente, el sistema de coagulación de sangre siempre es activado para reducir el sangrado y para prevenir una pérdida amenazante de la vida de la sangre si la sangre se pone en contacto con superficies extrañas. Debido al hecho de que un implante también representa una superficie extraña a todos los pacientes que reciben un implante que está en contacto permanente con la sangre son tratados por la duración del contacto de la sangre con fármacos, los llamados anticoagulantes que suprimen la coagulación de sangre, en donde algunas veces efectos secundarios considerables tienen que ser tomados en cuenta. El riesgo descrito de trombosis ocurre también como uno de los factores de riesgo en la utilización de soportes de vasos, las llamadas células, en recipientes en contacto con la sangre. La célula sirve para la expansión permanente de las paredes del vaso en la presencia de estrechamiento de vasos y oclusiones, por ejemplo, mediante cambios arterioescleróticos especialmente en las arterias coronarias. El material que es usado para la célula es usualmente acero inoxidable médico, aleaciones de Ni-Ti o aleaciones de Co-Cr, en tanto que las células poliméricas están todavía en fase de desarrollo. La trombosis de célula ocurre en menos de 1% de los casos ya en el laboratorio de catéter de cardio tan pronto como la trombosis o en 2 a 5% de los casos durante la recreación de hospital. En aproximadamente 5% de los casos las lesiones de vasos debido a la introducción son provocadas debido a los bloqueos arteriales y la posibilidad de cortar pseudo-aneurismas mediante la expansión de vasos existe también.

Asimismo, en caso de un PTCA, la coagulación de sangre es activada al introducir un cuerpo extraño. Ya que en este caso, un implante a corto plazo es concerniente, los problemas son mostrados más sustancialmente en la fuerza de dilatación del vaso que es necesaria para expandir o para eliminar un estrechamiento u oclusión del vaso. Una complicación adicional y frecuentemente muy recurrente es la restenosis, la reoclusión de vasos. Aunque las células reducen el riesgo de una oclusión recurrente de vasos, en el día presente no son capaces de impedir completamente tales restenosis o son por sí mismas la razón de hiperplasias neoíntimas. En el caso de casos severamente especiales la proporción de reoclusión (restenosis) después del implante de una célula está hasta el 30% de una de las razones principales de una visita de hospital repetida de los pacientes. Ya que la proporción de reoclusión después de PTCA es sustancialmente más alta en comparación con una célula, una célula es usualmente implantada a pacientes que tienen estenosis masiva o restenosis.

Una descripción exacta del término de restenosis no se puede encontrar en la literatura técnica. La definición morfológica más usada frecuentemente de restenosis es una que define la restenosis como una reducción del diámetro del vaso a menos del 50% del diámetro normal después de PTA exitosa (angioplastia transluminal percutánea). Este es un valor determinado empíricamente de la relevancia hemodinámica y relación con patología clínica de la cual carece de una base científica estable. En la práctica, el agravamiento clínico de un paciente es frecuentemente considerado como signo de restenosis del segmento de vaso tratado anteriormente. Las lesiones de vasos provocadas durante el implante de la célula o en el caso de sobredilatación del vaso da como resultado reacciones de inflamación que juegan un papel importante para el proceso de recuperación durante los primeros siete días. Los procesos concurrentes en la presente son entre otros conectados entre otros con los factores de crecimiento que inicia una proliferación incrementada de las células de músculo liso y da como resultado con esto una restenosis rápida, una oclusión renovada del vaso, debido al crecimiento incontrolado.

Aún después de un par de semanas, cuando la célula está creciendo al tejido del vaso sanguíneo y totalmente rodeada por células de músculo liso, las cicatrizaciones pueden ser demasiado distintivas (hiperplasia neoíntima) y da como resultado no solamente una cobertura de la superficie de la célula si no en la oclusión del espacio interior total de la célula.

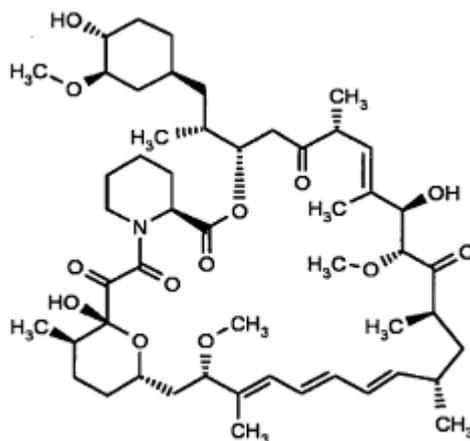
Se ha intentado en vano resolver el problema de restenosis al desarrollar catéteres de globo que liberan heparina a través de micro-poros y más tarde mediante el recubrimiento de las células con heparina (J. Whörle et al., European Heart Journal (2001) 22, 1808-1816). Sin embargo, la heparina trata como anticoagulante solamente la primera causa mencionada y es además apta de desplegar su efecto total solamente en solución. Este primer problema es mientras tanto casi totalmente evitable lentamente mediante la aplicación de anticoagulantes. El problema adicional pretende ser resuelto ahora al inhibir el crecimiento de las células de músculo liso localmente.

Esto se lleva a cabo por ejemplo, mediante células radioactivas o células que contienen agentes activos

farmacéuticos la acción de los cuales es preferiblemente antiproliferativa. El origen de la quimioterapia del agente activo paclitaxel que previene la división de una célula en el proceso de mitosis mediante enlace irreversible al aparato de sitio de formación ha probado por sí mismo ser exitoso. La célula permanece en este estado de transición que no puede ser mantenido y la célula muere. Sin embargo, la búsqueda existente con la célula de elución de paclitaxel muestra que contrario al mismo paclitaxel de células sin cubrir da como resultado una velocidad de trombosis incrementada en la consecuencia a largo plazo. Esto está basado en el mecanismo de acción de paclitaxel. El enlace irreversible y la estabilización de tubulina durante la división celular da como resultado que la célula no es capaz de realizar otras funciones de mantenimiento de la célula. Finalmente, la célula muere. Por medio del proceso de cicatrización de herida debe ser controlado mejor, sin embargo, la generación de un material celular que no es viable ya, una reacción inflamatoria incrementada y de aquí una respuesta inmunológica más fuerte se obtiene irremediamente. Es muy difícil cumplir con la dosificación de paclitaxel. Por una parte, las reacciones inevitables que inducen el proceso de cicatrización de heridas tendrían que ser combatidos además del proceso inflamatorio que es inducido adicionalmente por paclitaxel y por otra parte la dosificación no debe ser tan pequeña que se obtenga difícilmente un efecto. Este avance en la cuerda floja da como resultado frecuentemente que aún después de medio año la capa endotelial deseada no es formada sobre la célula. Ya sea que los montantes de célula estén todavía sin cubrir y da como resultado un riesgo incrementado que aún después de meses el paciente muere debido a una trombosis (trombosis aguda posterior) o el tejido celular que rodea la célula consiste de células de músculo liso, monocitos, etc., que después de algún tiempo pueden dar como resultado una oclusión otra vez.

Como un agente activo muy próspero para el mismo propósito de restenosis en profilaxis la rapamicina (sinónimo de sirolimus) es un antibiótico macrólido hidrofílico que aparece. Este agente activo es utilizado especialmente en medicina de trasplante como inmunosupresor, en donde contrario a otros agentes activos inmunosupresores la rapamicina también inhibe la formación del tumor. Ya que después de un trasplante existe un riesgo incrementado de formación de tumor para el paciente, la administración de rapamicina es ventajosa debido a otros inmunosupresores tales como ciclosporina A pueden aún promover la formación del tumor como es conocido.

El mecanismo de acción de rapamicina todavía no es conocido en detalle pero es atribuido especialmente a la formación del complejo con la proteína mTOR (objetivo mamífero de rapamicina) una fosfatidilinositol-3 cinasa de 282 kD. Ya que mTOR es responsable por una serie de rutas de transducción de señal citosina-modulada, esto es, también para vectores de señal que son necesarias para la división celular al igual que el efecto inmunosupresor tiene también propiedades antiflogísticas, antiproliferativas y aún antimicóticas.



Nombre de IUPAC

[3S-[3R'[E(1S',3S,4S')],4S',5R',8S',9E,12R',14R',15S',16E',18S',19S',26aR]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metiletenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]-oxaazaciclotricosin-1,7,20,21(4H,23H)-tetron monohidratado.

La proliferación es interrumpida en la fase de G1 posterior al detener la síntesis de proteína ribosomal. En comparación con otros agentes activos antiproliferativos el mecanismo de acción de la rapamicina puede ser indicado como especial como paclitaxel pero que es fuertemente hidrofóbico. Además, los efectos inmunosupresores y antiflogísticos como se describe anteriormente son más que ventajosos debido a que también la extensión de reacciones inflamatorias y de la respuesta inmune total como su control prematuro después del implante de célula es decisivo para el éxito adicional.

Así, rapamicina tiene todas las condiciones necesarias para la utilización contra estenosis y restenosis. La vida en alojamiento limitada de rapamicina sobre o en un implante se mencionará como una ventaja adicional en comparación con paclitaxel debido a que necesariamente el agente activo tiende a ser efectivo en las primeras semanas decisivas después del implante de la célula. En consecuencia, la capa celular endotelial es importante para la consumación de un proceso de cicatrización saludable puede crecer completamente sobre la célula e integrarse a la pared del vaso.

El mismo mecanismo de acción puede ser encontrado para derivados conocidos de rapamicina (biolimus, everolimus) ya que la modificación está sobre los grupos funcionales de las moléculas que son irrelevantes para la región de enlace de mTOR. En diferentes estudios clínicos (RAVEL, SIRIUS, SIROCCO) rapamicina ha mostrado - contrario a otros agentes activos tales como dexametasona, tacrolimus, batimastat - que en comparación con el paclitaxel fuertemente hidrofóbico a pesar de diferentes propiedades físicas que es más que la apropiada para combatir restenosis.

El agente activo en sí mismo no es garantía para una profilaxis óptima de restenosis. La célula que eluye fármaco tiene que cumplir con los requerimientos en su totalidad. Además de la determinación de dosificación, la elución de fármaco tiene que ser retardada temporalmente y controlada dependiendo de la concentración. La elución del fármaco, también como la velocidad de elución de fármaco no depende solamente de las propiedades físicas y químicas del agente activo pero también depende de las propiedades del polímero utilizado y las interacciones del polímero y agente activo. El material de la célula, propiedades de célula y diseño de célula son factores adicionales que tienen que ser considerados para un dispositivo médico óptimamente efectivo.

Una solicitud divisional de EP 0952386 B1 que describe una célula con canales en los instantes en los cuales rapamicina está presente bajo una capa de polímero que controla la difusión en EP 1407726 A1 (prioridad 1998) una célula es descrita que eluye rapamicina de una matriz polimérica que está disponible comercialmente desde 2002 (célula Cypher™). Ahí, una célula recubierta con parileno C es recubierta con una mezcla de los dos polímeros bioestables vinilacetato de polietileno (PEVA) y poli-n-butilmetilmetacrilato (PBMA) y rapamicina y provisto con un recubrimiento posterior libre de fármaco que controla la difusión de PBMA. Los resultados con esta célula han mostrado que las reacciones alérgicas e inflamaciones así como trombosis superior da como resultado problemas significativos (Prof. Renu Virmani, 2002-ff). Además, PBMA como recubrimiento superior es problemático ya que esto se rompe durante la expansión y así se presenta una elución sin control de rapamicina (véase Figura 1). Con el mismo, un problema general es el uso de rapamicina cuando aparece. La biodisponibilidad controlada de rapamicina es difícil de mantener:

La rapamicina como molécula hidrofílica se disuelve rápidamente. Si el recubrimiento superior que controla la difusión se rompe, la elución de rapamicina es rápida, sin control y sin apuntar.

Adicionalmente, debido a la elasticidad insatisfactoria de PMBA existe el riesgo de deslaminar las piezas poliméricas más grandes que pueden dar como resultado prolongadamente problemas adicionales debido a su bioestabilidad en el circuito sanguíneo (véase Figura 2).

EP 0568310 B1 reivindica la combinación del agente activo de heparina y rapamicina para enfermedades vasculares hiperproliferativas. En la misma, la descripción solamente menciona en breve que la administración de esta combinación del agente activo se puede hacer por medio de una célula vascular impregnada con rapamicina. No existen ejemplos, de tal manera que solo una nota es concerniente y por consiguiente surgen muchas preguntas. Ya que esta patente es del año de 1992 pero hasta ahora solamente la Cypher™ mencionada anteriormente de Cordis Corp. basada en EP 1407726 A1 está disponible comercialmente, obviamente la realización comercial de una célula impregnada con rapamicina-heparina no era el objetivo primario de esta patente.

EP 0 551 182 B1 describe y reivindica ya con mención de una célula un medicamento impregnado con rapamicina que reducirá o impedirá enfermedades hiperproliferativas inducidas mecánicamente. En la misma, la célula impregnada con rapamicina es mencionada como medio auxiliar para introducir rapamicina al vaso, pero no se discute en detalle. Una célula impregnada con rapamicina significa una capa de agente activo puro sobre la estructura de la célula sin la presencia de un portador. Comúnmente, esta modalidad no puede ser realizada razonablemente ya sea que la rapamicina se hidroliza rápidamente en el aire y se descompone fácilmente mediante escisión del enlace de lactona especialmente en presencia de agua. Además, una capa de agente activo puro de rapamicina es disuelta más fácilmente en el flujo sanguíneo durante la inserción de un globo de catéter recubierto con rapamicina o de un globo que tiene una célula recubierta con rapamicina, de tal manera que no se puede garantizar si una cantidad suficiente de rapamicina sobre el dispositivo médico (célula o globo de catéter) está todavía presente en el sitio objetivo. Además, una capa de agente activo puro tiene la desventaja que durante la dilatación el agente activo es completamente eluido en un período de tiempo corto debido a que un recubrimiento que eluye fármaco en forma de un sistema de liberación de fármaco está ausente y así ocurre una elución espontánea y no es posible tomar ventaja de la cinética de elución.

Así, la presente invención no es concerniente con la provisión de células recubiertas con rapamicina o globos de catéter o al uso de rapamicina para la profilaxis o tratamiento de restenosis, que es real del estado del

arte, si no que es concerniente con un sistema de portador optimizado para el agente activo delicado de rapamicina.

Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente no cualquier agente activo puede ser usado de cualquier manera como profilaxis o restenosis. Para un uso exitoso y seguridad a largo plazo del paciente independientemente de la calidad del implante sin recubrir se tiene que cumplir con una pluralidad de condiciones adicionales. Las propiedades físicas y químicas de un agente activo apropiado, el solvente y la mezcla usada opcionalmente tienen que ser considerados también como las interacciones de estos factores entre sí. Solamente mediante la combinación apropiada de estos parámetros la disponibilidad controlada por el tiempo y disponibilidad controlada de la dosis del terapéutico es óptimamente regulado, en donde finalmente la seguridad y salud del paciente son garantizados.

Es un objeto de la presente invención proporcionar células de elución de rapamicina y catéteres de globo que garantizan un proceso de cicatrización controlado y saludable que permite la regeneración de una pared de vaso que tiene una capa de célula endotelial completa sin las desventajas mencionadas anteriormente. Así, el objeto de la presente invención es proporcionar sistemas de portador optimizados para rapamicina que pueden ser aplicados a células, esto es, soportes de vasos o grupos de catéter, también como simultáneamente a una célula ondulada y globos de catéter, garantizan una estabilidad de adhesión suficiente y estabilidad y descomposición del agente activo rapamicina y tiene una cinética de elución que es apropiado de la mejor manera por profilaxis y tratamiento de restenosis.

La supresión de las reacciones celulares en los primeros días y semanas después del implante se obtiene preferiblemente por medio de la rapamicina antiproliferativamente, inmunosupresivamente y antiflogísticamente efectiva, sus derivados/análogos y/o metabolitos igualmente efectivos. Agentes activos adicionales y/o combinaciones de agente activo que promueven de manera razonable en la cicatrización de heridas o el proceso de cicatrización de heridas puede ser agregado.

Este objetivo es resuelto con la enseñanza técnica de las reivindicaciones dependientes de la presente invención. Diseños ventajosos adicionales de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, la descripción así como los ejemplos.

Combinaciones de agente activo

En modalidades de acuerdo con la invención se puede usar rapamicina también en combinación con otros agentes activos. Como agentes activos antiproliferativos, antimifración, antiangiogénicos, anti-inflamatorios, antiflogísticos, citostáticos, citotóxicos y/o antitrombóticos adicionales que promueven el efecto de rapamicina y/o agentes activos antitrombóticos que promueven el efecto de rapamicina y/o sus químicos así como derivados biológicos pueden ser usados: somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etoposide, teniposide, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalana, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, bendamustina, dacarbazina, busulfana, procarbazina, treosulfana, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, amsacrina, irinotecana, topotecana, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleuquina, tretinoína, asparaginasa, pegaspargasa, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, 8- α -ergolina, dimetilergolina, agroclavina, 1-alil-surid, 1-alil-tergurid, bromergurid, bromocriptina (ergotaman-3',6',18-triona,2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-,(5'-alfa)-), elimoclavina, ergocristina (ergotaman-3',6',18-triona,12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(fenilmetil)-,(5'-alfa)-), ergocristinina, ergocornina (ergotaman-3',6',18-triona,12'-hidroxi-2',5'-bis(1-metiletil)-,(5'-alfa)-), ergocornina, ergocriptina (ergotaman-3',6',18-triona,12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-,(5'-alfa)-(9Cl)), ergocriptinina, ergometrina, ergonovina (ergobasina, INN:ergometrina, (8beta(S))-9,10-didehidro-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-6-metil-ergolin-8-carboxamida), ergosina, ergosinina, ergotmetrinina, ergotamina(ergotaman-3',6',18-triona,12'-hidroxi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-,(5'-alfa)-(9Cl)), ergotaminina, ergovalina(ergotaman-3',6',18-triona,12'-hidroxi-2'-metil-5'-(1-metiletil)-,(5'-alfa)-), lergotril, lisurid (No. CAS: 18016-80-3), 3-(9,10-didehidro-6-metilergolin-8-alfa-il)-1,1-dietilcarbamida, lisergol, ácido lisérgico (ácido D-lisérgico), amida del ácido lisérgico (LSA, amida del ácido D-lisérgico), dietilamina del ácido lisérgico (LSD), dietilamida del ácido D-lisérgico, INN:lisergamida, (8-beta)-9,10-didehidro-N,N-dietil-6-metil-ergolin-8-carboxamida), ácido isolisérgico (ácido D-isolisérgico), amida del ácido isolisérgico (amida del ácido D-isolisérgico), dietilamida del ácido isolisérgico (dietilamida del ácido D-isolisérgico), mesulergina, metergolina, metergina (INN: metilergometrina, (8-beta)-9,10-didehidro-N-(1-hidroximetil)propil)-1,6-dimetil-ergolin-8-carboxamida), metilergometrina, metilsergid (INN:metilsergid, (8-beta)-9,10-didehidro-N-(1-hidroximetil)propil)-1,6-dimetil-ergolin-8-carboxamida), pergolid (8-beta)-8-((metil)metil)-6-propil-ergolina), protergurid y tergurid, celecoxip, talidomid, fasudil®, ciclosporina, inhibidor-2w de proliferación smc, epotilona A y B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolatmofetil, c-mic-antisentido, b-mic-antisentido, ácido betulínico, campotecina, PI-88 (oligosacárido sulfatado), hormona estimulante de melanocitos (α -MSH), proteína C activada, 1- α inhibidor IL,

5 timosina α -1, ácido fumárico y sus ésteres, calcipotriol, tacalcitol, lapacol, α -lapacona, podofilotoxina, betulina, 2-etilhidrazida del ácido podofílico, molgramostima (rhuGM-CSF), peginterferón α -2b, lanograstim (r-HuG-CSF), filgastrim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, inhibidor CETP de selectina (antagonista de citoquina), cadherinas, inhibidores de citoquinina, inhibidor COX-2, NF κ B, angiopeptina, ciprofloxacino, camptotecina,

10 fluroblastina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de célula de músculo, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, escopolectina, colchicina, donadores de NO tales como tetranitrato de pentaeritritol y sindnoiminas, S-nitrosoderivados, tamoxifeno,

15 estaurosporina, α -estradiol, β -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides que son aplicados en la terapia de

20 cáncer, verapamilo, inhibidores de tirosina cinasa (tirfostinas), ciclosporina A, paclitaxel y sus derivados tales como 6- α -hidroxi-paclitaxel, baccatina, taxotere, oligómeros macrocíclicos producidos sintéticamente de subóxido de carbono (MCS) y sus derivados, también como aquellos obtenidos de fuentes naturales, mofebutazona,

25 acemetacina, diclofenaco, lonazolac, dapsona, ácido o-carbamoilfenoxiacético, lidocaina, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, tumstastina, avastatina, D-24851, SC-58125, hidroxicloquina, auranofina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, celecoxib, α -sitosterina, ademetonina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemid,

30 citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S 100, vacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ciclasa de guanidilo, inhibidor de tejido de proteinasa-1 y -2 de metal, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados a transmisores de virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor-1 activador de

35 plasminógeno, inhibidor-2 activador de plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de antibióticos tales como cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefotaxima, tobramicina, gentamicina, penicilinas tales como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronizadol, antitrombóticos tales como

40 argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudiba, coumadina, enoxaparina, heparina desulfatada y N-reacetilada, activador del plasminógeno de tejido, receptor de membrana de plaquetas de GpIIIb/IIIa, anticuerpos

45 inhibidores del factor Xa, inhibidores de interleucina, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, sal de sodio del ácido 2-metil-tiazolidin-2,4-dicarboxílico, prourocinasa, estreptocinasa, warfarina, vasodilatadores de urocinasa

50 tales como dipiramidol, trapidil, nitroprúsid, antagonistas PDGF tales como triazolopirimidina y seramina, inhibidores de ACE tales como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa,

55 prostaciclina, vapiroprost, interferones α , β y γ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis tales como p65, NF κ B u oligonucleótidos antisentido de Bcl-xL,

60 halofuginona, nifedipino, tocoferol, vitaminas B1, B2, B6 y B12, ácido fólico, tranilast, molsidomina, polifenoles de té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácidos Boswélicos y sus derivados, leflunomida, anakinra,

65 etanercept, sulfazalazina, etoposide, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainamida, D24851, SC-58125, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona, esteroides naturales

70 y preparados sintéticamente tales como briofilina A, inotodiol, maquirosid A, galaquinosid, mansonina, estreblosid, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (NSAIDS) tales como fenoprofeno,

75 ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales tales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, antimicóticos tales como clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina,

80 terbinafina, agentes antiprotozoales tales como cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales adicionales

85 tales como hipocaesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-deshidroagrostistaquina, agroscerina, agrostistachina, 17-hidroxiagrostistachina, ovatodiolidos, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, bacarinoideos B1, B2, B3 y B7, tubeimosida,

90 bruceanol A, B y C, bruceantinosida C, yadanzioisidos N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático AQ, zeorina, isoiridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B,

95 lomgikaurina B, esculponeatina C, kamebaunina, leukamenina A y B, 13,18-deshidro-6- α -seneciolioloxichaparina, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, escopolectina, taxamainina A y B, regenilol, triptoluro,

además cimarina, apocimarina, ácido aristolóchico, anopterina, hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina, cloruro de queliburina, cictoxina, sinococulina, bombreastina A y B, cudraisoflavona A, curcumina,

100 dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadien-3,20-diona, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, glicósido 1a, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina,

105 malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirosida A, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancrastistatina, liriodenina, oxoushinsunina, aristolactam-All, bispartenolidina, periplocosida A, galacinosida, ácido

110 ursólico, desocipsoroespermina, psicorubina, ricina A, sabguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, esfatielacromeno, estizofilina, mansonina, estreblosida, akagerina, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina,

115 estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metocilariciresinol, siringaresinol, umbeliferona, afromosona, acetilvismiona B, desacetilvismiona A,

120 vismiona A y B y aminoácidos que contienen azufre tales como cisteína así como sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, racematos, mezclas enantioméricas, mezclas diastereoméricas, metabolitos y mezclas de los agentes

125 activos mencionados anteriormente.

60 Los agentes activos son usados separadamente o combinados en la misma concentración o una

65 concentración diferente. Especialmente preferidos son agentes activos que tienen, además de su efecto antiproliferativo, propiedades adicionales. Además, una combinación con los agentes activos tacrolimus, paclitaxel y sus derivados, fasudil®, antagonistas de receptor de vitronectina, talidomida, ciclosporina A, tergurida, lisurida, celecoxip, compuestos R-lys y sus derivados/análogos, también como metabolitos efectivos es preferida. Especialmente preferida es una combinación de rapamicina con tergurida o rapamicina con lisurida o rapamicina con

paclitaxel o rapamicina con un inmunosupresor tal como ciclosporina A.

Especialmente preferido es una combinación del agente activo de rapamicina con paclitaxel, derivados de paclitaxel, especialmente los derivados hidrofílicos de paclitaxel, epotilon, tergurid o lisurid.

El agente activo está preferiblemente contenido en una concentración farmacéuticamente activa de 0.001-10 mg/cm² de superficies de célula. otros agentes activos pueden estar contenidos en una concentración similar en la misma o en otras capas, en donde es preferido si el agente o agentes activos adicionales están contenidos en una capa diferente de rapamicina.

Polímeros

Si el agente o combinación de agente activo no es aplicado directamente sobre el o a la célula, además, el acoplamiento hemocompatible de la superficie con sustancias hemocompatibles de sustancias de origen sintético, semisintético y/o natural, polímeros bioestables y/o biodegradables o polisacáridos pueden ser usados como portadores o como matriz.

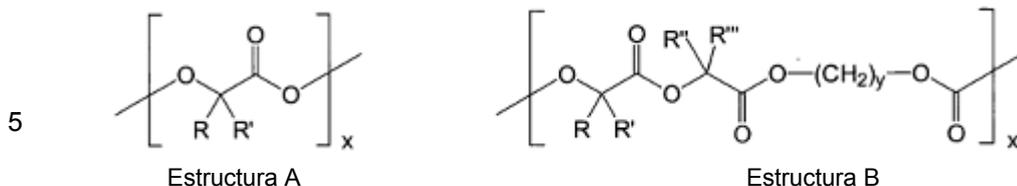
Como polímeros en general biológicamente estables y solo lentamente degradables biológicamente pueden ser mencionados: ácido poliacrílico y poliácridatos tales como polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliácridamida, poliácridonitrilos, poliamidas, polieteramidas, polietilenamina, poliimidias, policarbonatos, policarbouretanos, polivinilcetonas, polivinilhalogenuros, polivinilidienhalogenuros, poliviniléterers, polivinilaromatos, polivinilésteres, polivinilpirrolidonas, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, elastómeros de poliolfina, poliisobutileno, gomas de EPDM, fluorosiliconas, carboximetilquitosana, polietilentereftalato, polivaleratos, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, rayóntriacetatos, celulosenitratos, celuloseacetatos, hidroxietilcelulosa, celulosabutiratos, celulosaacetatobutiratos, copolímeros de etilvinilacetato, polisulfonas, polietersulfonas, resinas epoxi, resinas ABS, gomas de EPDM, prepolímeros de silicio, siliconas tales como polisiloxanos, polivinilhalogenuros y copolímeros, celulosaéteres, celulosatriacetatos, quitosana y derivados de quitosana, aceites polimerizables tales como aceite de linaza y copolímeros y/o mezclas de estas sustancias.

Como polímeros en general biológicamente degradables o reabsorbibles pueden ser usados, por ejemplo, polivalerolactonas, poli- \square -decalactonas, polilacturos, poliglicoluros, copolímeros de los polilacturos y poliglicoluros, poli- \square -caprolactona, ácido polihidroxibitánico, polihidroxibutiratos, polihidrovaleratos, polihidroxibutirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxan-2,3-dionas), poli(1,3-dioxan-2-ona), poli-para-dioxanonas, polianhídridos tales como anhídridos polimaleicos, polihidroximetacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactondimetilacrilatos, ácido poli- \square -maleico, policaprolactonbutil-acrilatos, polímeros en multibloques tales como de oligocaprolactondioles y oligodioxanondioles, polímeros en multibloques de poliéster tales como PEG y poli(butilentereftalatos), polipivotalactonas, ácido poliglicólico trimetil-carbonatos, policaprolactona-glicoluros, poli(g-etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-aminocarbonato), poliortoésteres, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonatos, poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, polivinilalcoholes, poliesteramidas, poliésteres glicolados, polifosfoésteres, polifosfacenos, poli[p-carboxifenoxi]propano], ácido polihidroxipentanoico, polietilénóxido-propilénóxido, poliuretanos suaves, poliuretanos que tienen residuos de aminoácidos en la cadena fundamental, ésteres de poliéter tales como polietilénóxido, polialquenoxalatos, poliortoésteres así como sus copolímeros, carragenanos, fibrinógeno, almidón, colágeno, polímeros a base de proteína, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zein, zein modificado, polihidroxialcanoatos, ácido péptico, ácido actínico, fibrina y caseína modificada y sin modificar, carboximetilsulfato, albúmina, ácido hialurónico, heparansulfatos, heparina, condroitinsulfato, dextrana, \square -ciclodextrinas, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, goma arábiga, guar, gelatina, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, lípidos y lipoides, aceites polimerizables que tienen un bajo grado de reticulación, modificaciones y copolímeros y/o mezclas de las sustancias mencionadas anteriormente.

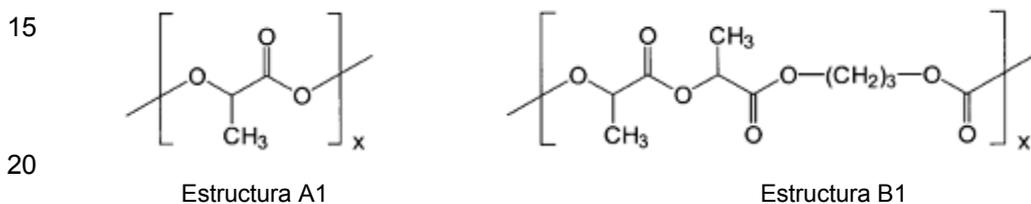
Polímeros preferidos como portadores para rapamicina o polímeros para la incorporación de rapamicina son polilacturos, poliglicoluros, copolímeros de polilacturos y poliglicoluros, polihidroxibutiratos, polihidroximetacrilatos, poliortoésteres, poliésteres glicolados, polivinilalcoholes, polivinilpirrolidona, acrilamida-ácido acrílico-copolímeros, ácido hialurónico, heparansulfato, heparina, condroitinsulfato, dextrana, \square -ciclodextrinas, dextrinas reticuladas hidrofílicamente, alginatos, fosfolípidos, carbómeros, péptidos reticulados y proteínas, siliconas, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), copolímeros de PEG y PPG, colágeno, aceites polimerizables y ceras, también como sus mezclas y copolímeros.

Además, poliésteres, polilacturos también como copolímeros de dioles y ésteres o dioles y lacturos son preferidos. Por ejemplo, etan-1,2-diol, propan-1,3-diol o butan-1,4-diol son usados como dioles.

De acuerdo con la invención, poliésteres especialmente preferidos son usados para la capa de polímeros. Del grupo de poliésteres tales polímeros son preferidos que tienen las siguientes unidades de repetición:



10 En las unidades de repetición mostradas R, R', R'' y R''' representan un residuo de alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, iso-butilo, n-pentilo o ciclopentilo y preferiblemente metilo o etilo. Y representa un número entero de 1 a 9 y X representa el grado de polimerización. Especialmente preferidos son los siguientes polímeros que tienen las unidades de repetición mostradas:



25 Como representantes adicionales de los polímeros reabsorbibles Resomer® serán mencionados los poli(L-lactur)os que tienen la fórmula general $-(C_6H_8O_4)_n-$ tales como L 210, L 210 S, L 207 S, L 209 S, los poli(L-lactur-co-D,L-lactur)os tienen la fórmula general $-(C_6H_8O_4)_n-$ tales como LR 706, LR 708, L 214 S, LR 704, los poli(L-lactur-co-trimetilcarbonat)os tienen la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_6O_3)_y]_n-$ tales como LT 706, los poli(L-lactur-co-glicolur)os tienen la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n-$ tales como LG 824, LG 857, los poli(L-lactur-co-ε-caprolacton)as tienen la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n-$ tales como LC 703, los poli(D,L-lactur-co-glicolur)os tienen la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n-$ tales como RG 509 S, RG 502 H, RG 503 H, RG 504 H, RG 502, RG 503, RG 502, los poli(D,L-lactur)os tienen la fórmula general $-(C_6H_8O_4)_n-$ tales como R 202 S, R 202 H, R 203 S y R 203 H. El Resomer® R 203 S representa el seguidor del polímero especialmente preferido Resomer® T 203. El nombre de Resomer® representa un producto de alta tecnología de la compañía Boehringer Ingelheim.

35 En principio, el uso de polímeros reabsorbibles en la presente invención es especialmente preferido. Además, homopolímeros de ácido láctico (polilacturos) también como polímeros que son preparados a partir de ácido láctico y ácido glicólico son preferidos.

40 Sorprendentemente, se encontró que en el uso de los resómeros, polilacturos, polímeros de la estructura A o A1, los polímeros de la estructura B o B1 así como también los copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA) se obtiene una elución que es repentina que es ventajosa para la cicatrización. Como se puede ver de la gráfica de elución, una elución continua incrementadamente constante del agente activo ocurre dentro de las primeras semanas, luego la gráfica de elución es más inclinada y la elución de rapamicina ocurre más rápidamente. Este hecho es de mayor ventaja. En la primera fase, después de una dilatación del vaso una cantidad pequeña incrementada continua de rapamicina es eluída que da como resultado una supresión moderada de una reacción inflamatoria calmante, pero no suprime esta reacción necesaria. Luego, después de las primeras semanas decisivas, cualquier reacción de proliferación incrementada y todavía parámetros inflamatorios existentes son retenidos por la elución más rápida de cantidades adicionales de rapamicina.

50 Rapamicina y PVA

Así, una modalidad ventajosa de la presente invención es una célula recubierta con rapamicina que tiene una capa de agente activo pura de rapamicina sobre la superficie de la célula que es cubierta por una capa protectora de un polímero reabsorbible y preferiblemente por una capa protectora de un resómero, polivinilalcohol (PVA), polilacturos, polímeros de estructura A1, polímeros de estructura A2, también como los copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA) o mezcla de los polímeros mencionados anteriormente. Ejemplos adicionales de polímeros biorreabsorbibles son mencionados posteriormente en la presente. Las propiedades de recubrimiento posterior determinan la elución de la rapamicina subyacente y son también sustancialmente responsables por la estabilidad y con la misma la vida en almacenamiento de la célula recubierta. Así, el comienzo de la elución puede ser alterado temporalmente en donde la elución en sí misma es fuertemente acelerada, de tal manera que eluye en un tiempo más corto más rapamicina es eluída. Por ejemplo, al usar alcohol polivinílico como capa protectora rapamicina es completamente eluída después de tres días. Al agregar rapamicina al recubrimiento superior se puede obtener una dosificación aún más alta.

65 La capa de rapamicina pura es preferiblemente cubierta por completo por una capa de polímero

biológicamente degradable bioabsorbible.

En otra modalidad preferida, un recubrimiento hemocompatible puede estar directamente sobre la superficie de la célula y bajo la capa de agente activo puro de rapamicina. Como sustancias hemocompatibles las mencionadas en la presente pueden ser usadas, en donde los derivados de heparina mencionados a continuación o derivados de quitosana derivados de las fórmulas generales la o Ib, también como los oligo- y poli-sacáridos descritos a continuación que contienen más del 95% de los niveles de azúcar N-acilglucosamina y ácido urónico (ácido glucurónico y ácido idurónico preferido) o N-acilgalactosamina y ácido urónico son preferidos. Así, una modalidad preferida es una célula con un recubrimiento hemocompatible preferiblemente enlazado covalentemente y una capa de rapamicina pura sobre la misma con una capa protectora biodegradable externa.

En otra modalidad preferida, la célula es provista con una capa de rapamicina pura sobre la cual una capa bioabsorbible es aplicada, en donde una capa de agente activo adicional de rapamicina es aplicada a esta capa biorreabsorbible que a su vez es provista con una capa biológicamente degradable. Así, las células son preferidas que tienen una serie alternante de capas de rapamicina de capa biorreabsorbible, en donde entre 3 a 10 capas son posibles. Normalmente, una capa protectora es preferida como capa externa, en donde la capa externa puede ser también una capa de rapamicina. Para las capas biorreabsorbibles los mismos polímeros reabsorbibles pueden ser usados o para la generación de una degradación diferentemente rápida de las capas similares también polímeros biorreabsorbibles diferentes pueden ser usados, en donde es preferido cuando la velocidad de degradación de la capa externa a la capa más externa o desde la capa más externa a la capa externa. También, en el sistema de multicapas es una capa hemocompatible inferior puede ser usada que es preferiblemente enlazada covalentemente a la superficie de la célula.

Además, también los globos de catéter recubiertos son preferidos que tienen una capa de agente activo de rapamicina y una capa protectora adyacente de un polímero reabsorbible. para globos de catéter los sistemas de dos capas son preferidos.

En otra modalidad, un agente de contraste o análogo de agente de contraste (materia semejante a agente de contraste) es usado en lugar del polímero biorreabsorbible. Como agentes de contraste los compuestos mencionados a continuación pueden ser usados.

Así, los globos de catéter o células son preferidos que tienen una capa de rapamicina pura y una capa de agente de contraste adyacente.

Además, las células pueden también tener una secuencia alternante de capas de rapamicina de capas de agentes de contraste y opcionalmente la célula puede tener una capa hemocompatible que está preferiblemente enlazada covalentemente a la superficie de la célula de las sustancias hemocompatibles mencionadas en la presente.

La capa de rapamicina y la capa de agente de contraste o la capa de polímero reabsorbible son preferiblemente aplicadas a la célula o el globo del catéter en el método de atomización, en donde el globo de catéter puede ser recubierto en estado expandido también como el estado comprimido.

Tales sistemas de dos capas o sistemas de multicapas de una sola célula o tales sistemas de dos capas sobre un globo de catéter son manufacturados al atomizar la superficie recubierta con una capa hemocompatible o sin recubrir de la célula o la superficie preferiblemente sin recubrir del globo de catéter con una solución que contiene rapamicina y atomización de la capa de agente activo tal como está preparada preferiblemente después del secado con una solución del polímero de la capa protectora en un solvente polar, que tiene un contenido de agua de menos de 50% en volumen, preferiblemente menos del 40% en volumen y especialmente preferido menos de 30% en volumen.

Solventes apropiados para el polímero especialmente para el polímero hidrofílico de la capa protectora son solventes hidrofílicos y preferiblemente acetona, butanona, pentanona, tetrahidrofurano (THF), etiléster de ácido acético (etilacetato), metanol, etanol, propanol, iso-propanol también como mezclas de los solventes mencionados anteriormente que tienen un contenido de agua de 1% a 50% en volumen, preferiblemente 5% a 40% en volumen y especialmente preferido de 10% a 30% en volumen.

Los sistemas de recubrimiento tal como son manufacturados son superiores a los sistemas de recubrimiento conocidos con respecto a la estabilidad de rapamicina y cinética de elución.

Rapamicina y polisulfona

El uso de polisulfonas tiene la ventaja decisiva de que la polisulfona por sí misma tiene muy buenas propiedades hemocompatibles y es además bioestable, esto es, un recubrimiento permanente de la superficie de célula está presente, que es hemocompatible y no es degradada biológicamente y también funciona como portador

del agente activo para rapamicina.

La polisulfona tiene la ventaja decisiva de que no crea un riesgo de trombosis tardía que otros sistemas de recubrimiento podrían tener, mediante lo cual las férulas de elusión de fármaco recubiertas de polímero han hecho titulares negativos en el pasado.

La polisulfona como recubrimiento biológicamente estable que no es degradada solo extremadamente lente después del implante de la célula al cuerpo del paciente tiene por el contrario la desventaja de que no eluye rapamicina a una extensión suficiente. Para garantizar una elución suficiente de rapamicina, la polisulfona es agregada de acuerdo con la invención con un cierto contenido de un polímero hidrofílico o hinchable en etanol.

Mediante la mezcla de polímeros hidrofílicos diferentes métodos pueden ser obtenidos para la aplicación apuntada de rapamicina o combinaciones con otros agentes activos preferidos. En tanto que en una concentración de 0.1% a 1% el polímero hidrofílico es dispersado en la matriz de polisulfona en forma de poros pequeños, la permeabilidad de la polisulfona se incrementa con el contenido incrementado de polímero hidrofílico, de tal manera que después de una concentración crítica también se forman canales que llegan a la superficie. La concentración crítica por la formación de canales depende del polímero hidrofílico de 3% a 8% en peso con respecto al peso de recubrimiento total o el peso de polisulfona y polímero hidrofílico.

Si una férula tal como es recubierta está en un vaso se pone en contacto con el medio acuoso tales como fluidos corporales y el agente activo hidrofílico absorbe líquido. Mediante esto, se forma una sobretensión dentro de los canales y los depósitos del agente activo, de tal manera que la elución también el agente activo hidrofílico ocurre en forma de una "inyección" apuntadamente a y a la pared del vaso. Adicionalmente, la matriz que no se hincha puede también contener rapamicina u otro agente activo preferido o una combinación de rapamicina y otro agente activo con lo mismo promover la regulación a largo plazo del proceso de cicatrización.

Ejemplos de polímeros hidrofílicos son dados posteriormente en la presente y también son bien conocidos para la persona experimentada. En la presente, tales polímeros son denominados como polímeros hidrofílicos que son solubles o por lo menos hinchables en metanol. Hinchable significa la capacidad del polímero para absorber metanol a la estructura polimérica mediante lo cual el volumen del material polímero se incrementa.

Para crear una cinética de elución apropiada de rapamicina de la polisulfona, la polisulfona es agregada con 0.1% a 50% en peso, preferiblemente 1.0% a 30% en peso y especialmente preferido 5% a 20% en peso de un polímero hinchable en metanol. Básicamente, la tendencia para la formación de canales en el recubrimiento de polisulfonas se incrementa con el contenido incrementado de polímero hidrofílico o polímero hinchable en metanol.

Polímeros hinchables en metanol apropiados son enlistados a continuación. Ejemplos apropiados son las siguientes mezclas:

- polisulfona que tiene 2% en peso de polivinilpirrolidona (PVP)
- polisulfona que tiene 11% en peso de glicerina
- polisulfona que tiene 8% en peso de polietilenglicol
- polisulfona que tiene 65 en peso de alcohol polivinílico
- polisulfona que tiene 5% en peso de polihidroxietil-metacrilato
- polisulfona que tiene 7% en peso de poli(acrilamida)
- polisulfona que tiene 4% en peso de polilacturo
- polisulfona que tiene 9% en peso de poli(eteramida)
- polisulfona que tiene 1% en peso de condroitinsulfato
- polisulfona que tiene 8% en peso de polihidroxibutirato

El polímero hinchable en metanol forma después del implante de la férula fisuras y canales en el recubrimiento de polisulfona que sirven para eluir rapamicina y así dar como resultado a pesar de un recubrimiento de polisulfona biestable una velocidad de elución apropiada de rapamicina después de implante de la férula. Polisulfonas apropiadas para el recubrimiento bioestable son discutidas en dato posteriormente en la presente.

Las férulas de acuerdo con la invención son manufacturadas al proporcionar una férula preferiblemente sin recubrir que es atomizada con una solución de polisulfona y rapamicina y el polímero hinchable o metanol o hidrofílico en un solvente apropiado (cloruro de metileno (diclorometano), metilacetato, tricloroetileno: metilencloruro 1:1 (v/v), cloroformo, dimetilformamida, etanol, metanol, acetona, THF, etilacetato, etc.). El proceso de atomización puede ser continuo o secuencial con etapas de secado entre las etapas de atomización o el recubrimiento puede también ser aplicado en el método de la invención, método de aplicación con brocha o método de plasma.

En esta modalidad, preferiblemente combinaciones de polisulfona con los polímeros hidrofílicos que son solubles en los mismos solventes orgánicos como polisulfona son usados. Así, la persona experimentada puede determinar fácilmente un co-polímero apropiado para la polisulfona al determinar el comportamiento en solución de la polisulfona seleccionada (polisulfonas apropiadas y también preferidas son descritas en detalle posteriormente en

la presente), y luego verificar si el co-polímero seleccionado tiene propiedades en solución similares. Las propiedades en solución se considerarán similares cuando la cantidad disuelta de polisulfona K por unidad de volumen de solvente (por ejemplo por 1 ml) a la cantidad disuelta J de co-polímero por misma unidad de volumen de solvente (por ejemplo, 1 ml) cumple con $0.5 K < J < 2K$.

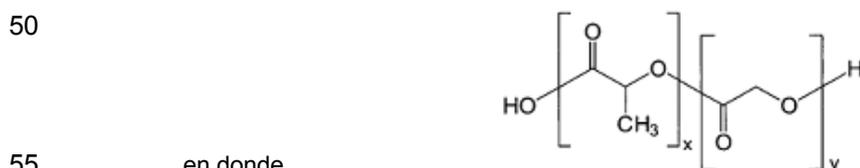
5 Ejemplos de polímeros hidrofílicos o hinchables en metanol apropiados son seleccionados del grupo que consiste o comprende: polivinilpirrolidona, polilacturo, pectinas, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol polivinílico, metacrilatos de polihidroxietilo, poliacrilamida, polivalerolactonas, poli- ϵ -decalactonas, ácido polilactónico, ácido poliglicólico, polilacturos, poliglicoluros, copolímeros de polilacturos y poliglicoluros, poli- ϵ -caprolactona, ácido polihidroxibutanoico, polihidrobutiratos, polihidrovaleratos, polihidroxibutirato-co-valeratos (poli(1,4-dioxan-2,3-dionas), poli(1,3-dioxan-2-onas), poli-para-dioxanonas, polianhídridos tales como anhídridos polimaleicos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactondimetacrilatos, ácido poli- ϵ -maleico, policaprolactona butilacrilatos, polímeros en multibloques tales como oligocaprolactondioles y oligodioxandioles, polímeros en multibloques de poliéter éster tales como PEG y tereftalato de polibutileno, polipivotolactonas, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, policaprolactonas-glicoluros, poli-g-etilglutamato, poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-iminocarbonato), poliortoésteres, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonatos, poliminocarbonatos, poli(N-vinil-pirrolidona, polivinilalcoholes, poliesteramidas, poliésteres glicolados, polifosfoésteres, polifosfacenos, poli[p-carboxifenoxil]propano], ácido polihidroxipentanoico, polianhídridos, polietilénóxido-propilénóxido, poliuretanos blandos, poliuretanos con residuos de aminoácidos en la cadena fundamental, poliéter ésteres, polietilénóxido, polialquenoxalatos, poliortoésteres también como copolímeros de los mismos, lípidos, carragenanas, fibrinógeno, almidón, colágeno, polímeros a base de proteína, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zein, zein modificado, polihidroxialcanoatos, ácido pectico, ácido actínico, fibrina y caseína modificadas y sin modificar, sulfato de carboximetilo, albúmina, ácido hialurónico, quitosana y sus derivados, sulfato de condroitina, dextrana, α -ciclodextrinas, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, goma arábiga, guar, gelatina, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, lípidos, fosfolípidos, modificaciones y copolímeros y/o mezclas de las sustancias mencionadas anteriormente.

Especialmente preferidos son polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polilacturos y glicoluros y sus copolímeros. Preferiblemente usados como solventes son cloroformo, diclorometano y metilencoloruro, acetona y metilacetato, en donde especialmente cloroformo es preferido. El contenido de rapamicina en la solución de recubrimiento (solución de atomización preferida) es de entre 60% y 10% en peso, preferiblemente entre 50% y 20% en peso, especialmente preferido entre 40% y 30% en peso con respecto al peso de recubrimiento total.

Además, es preferido usar solventes anhidros, esto es, secos o solventes que tienen un contenido de agua de menos de 2% en volumen, preferiblemente menos de 1% en volumen y especialmente preferido menos de 0.2% en volumen. Adicionalmente, se encontró ventajoso efectuar el recubrimiento bajo exclusión de luz para impedir la descomposición de rapamicina y para tener un mejor control de la cantidad de rapamicina activa en el recubrimiento. Además, es ventajoso efectuar el recubrimiento en un medio ambiente seco, esto es, anhídrido y usar como gas portador para el recubrimiento un gas inerte tal como nitrógeno o argón en lugar de aire. Así, la presente invención también es concerniente con férulas recubiertas que son recubiertas de acuerdo con las condiciones mencionadas anteriormente.

Rapamicina y PLGA

Otra modalidad preferida es un portador de PLGA polimérico para rapamicina sobre férulas. PLGA se refiere a un copolímero en bloque de polilacturo y ácido poliglicólico (poliglicoluro) que tiene la siguiente formal general:



en donde
x representa el número de unidades de ácido láctico y y representa el número de unidades de ácido glicólico.

Para la manufactura de este recubrimiento, rapamicina y PLGA es disuelto en un solvente apropiado (cloroformo, metanol, acetona, THF, etilacetato, etc.) y atomizada sobre la superficie de férula preferiblemente sin recubrir.

En lugar de usar una superficie de férula preferiblemente sin recubrir, la superficie de férula puede también ser provista con una capa hemocompatible enlazada de preferencia covalentemente sobre la cual la mezcla de rapamicina-PLGA es aplicada.

Por medio de esta modalidad, la administración de rapamicina al sitio objetivo puede ser obtenida de una manera especial y sorprendentemente fácil, en donde puede ser efectivo de manera apuntada y de dosificación controlada. Como ya se mencionó al comienzo, es importante que el agente activo usado no reprima las reacciones inflamatorias que son importantes para el proceso de cicatrización de heridas tan fuertemente debido a que con el mismo la condición necesaria para el inicio de proceso de cicatrización es suprimida. Más bien, es importante posiblemente reducir los procesos inflamatorios al implante. Esta demanda básica es resuelta excelentemente por esta forma de recubrimiento. La rapamicina como inhibidor inflamatorio e inmunosupresor interactúa con estos procesos pero no los suprime.

Después de tal regulación moderada de los procesos inflamatorios, la dosificación de rapamicina eluida es incrementada continuamente hasta la degradación completa del polímero. Esto es aclarado por la gráfica de elución de la Figura 4. Se pueden ver dos inclinaciones en la gráfica, en donde la primera fase tiene una elución más pequeña que la segunda fase. Con la segunda elución incrementada de rapamicina, el siguiente aspecto importante de profilaxis de restenosis es considerado. Por una parte, regiones inflamatorias posiblemente todavía existentes en el tejido son repelidas, por otra parte, ahora el efecto antiproliferativo de rapamicina se vuelve importante por la regulación de la proliferación de células de músculo liso en la región de herida. Idealmente, la superficie de férula sobre el sitio nominal debe ser cubierta por capa de células endoteliales. Sin embargo, la actividad de proliferación incrementada de células de músculo liso no permite tal capa y cubre la férula al formar tejido fibrótico. Finalmente, esto da como resultado una enfermedad renovada. La elución acelerada de rapamicina regula la actividad de proliferación de células de músculo liso y la reduce a una extensión normal y necesaria de sellado de heridas.

Si adicionalmente la superficie de la férula, como ya se mencionó, es provista con una capa endocompatible enlazada covalentemente, entonces se garantiza adicionalmente que durante la degradación lenta de PLGA en las siguientes semanas después del implante, el sistema de coagulación no detecta regiones expuestas como una superficie extraña. Así, se proporciona una superficie atermogénica que provee un enmascaramiento completo de la superficie de férula.

Esta cinética de elución inusual y especialmente ventajosa mostrada en la Figura 4 podría ser obtenida hasta ahora solamente con un sistema de PLGA como portador de polímero para rapamicina en tanto que la cinética de elución normal es mostrada en la Figura 5 y ocurre en los otros sistemas de portador, especialmente en los sistemas de portador bioestables.

El recubrimiento de PLGA-rapamicina de acuerdo con la presente invención es obtenido al disolver PLGA y preferiblemente PLGA (50/50) junto con rapamicina en un solvente polar apropiado (tal como metilencloruro (diclorometano), metilacetato, tricloroetileno: metilencloruro 1:1 (v/v), cloroformo, dimetilformamida, metanol, metanol, acetona, THF, etilacetato, etc.) y mediante atomización de la superficie de férula preferiblemente sin recubrir o hemocompatible recubierta con esta solución. El proceso de atomización puede ser continuo o secuencia con etapas de secado entre las etapas de atomización o el recubrimiento puede también ser aplicado en el método de inmersión, método de aplicación con brocha o método de plasma.

El contenido de rapamicina en la solución de recubrimiento (solución de atomización preferida) es de entre 60% y 10% en peso, preferiblemente entre 50% y 20% en peso, especialmente preferido entre 40% y 30% en peso con respecto al peso del recubrimiento total.

Además, es preferido usar solventes anhidros, esto es, secos o solventes que tienen un contenido de agua de menos de 20% en volumen, preferiblemente menos de 1% en volumen y especialmente preferido menos de 0.2% en volumen. Adicionalmente, se encontró ventajoso efectuar el recubrimiento bajo exclusión de luz para impedir la descomposición de rapamicina y tener mejor control de la cantidad de rapamicina activa en el recubrimiento. Además, es ventajoso efectuar el recubrimiento en un medio ambiente seco, esto es anhidro, y usar como gas portador para el recubrimiento un gas inerte tal como nitrógeno o argón en lugar de aire. Así, la presente invención también es concerniente con férulas recubiertas que son recubiertas de acuerdo con las condiciones mencionadas anteriormente.

Recubrimiento de globo

Otra modalidad preferida es el recubrimiento de catéteres de globo con rapamicina.

En PTCA, el sitio estrechado es dilatado, si es necesario, más de dos veces, por un período corto de 1-3 minutos por medio del globo expansible en el extremo del catéter. Las paredes del vaso tienen que ser sobredilatadas, de tal manera que el estrechamiento es eliminado. De este procedimiento se obtienen como resultado microfisuras en las paredes del vaso que se extienden hasta la adventicia. Después de la remoción del catéter, el vaso lesionado es dejado solo, de tal manera que el proceso de cicatrización es demandado un desempeño de grado más o menos alto en dependencia del grado infringido de lesión que resulta de la duración de la dilatación, las repeticiones de dilatación y el grado de dilatación. Esto puede ser visto en la alta velocidad de

reoclusión después de PTCA. Sin embargo, la utilización de PTCA tiene ventajas en comparación con la férula, no solamente debido a que de esta manera después de procedimiento del tratamiento de un cuerpo extraño nunca está presente en el organismo como esfuerzos adicionales o iniciador para post-efectos tales como restenosis.

5 También aquí, la rapamicina es apropiada debido a su mecanismo de acción versátil. Sin embargo, se tiene que garantizar que durante PTCA, el agente activo hidrofílico no se pierda o sea hinchado prematuramente en la dilatación.

10 Por consiguiente, existe un método en el cual rapamicina o una combinación con otros agentes activos puede ser aplicada a un globo y una cantidad de a activo apuntada puede ser absorbida por la pared del vaso durante el tiempo de contacto de hasta varios minutos.

15 Por consiguiente, la rapamicina es disuelta en un solvente orgánico apropiado y aplicada al globo por medio de atomización o método de pipeteado. Adicionalmente, adyuvantes son agregados a la solución de rapamicina que garantiza ya sea la visualización del catéter o funciona como los llamados mediadores de transporte y promueve la absorción del agente activo a la célula. Estos consisten de vasodilatadores que comprende sustancias endógenas tales como quininas, por ejemplo bradiquinina, caidina, histamina o NOS-sintasa que se libera de L-arginina el vasodilatador NO. Sustancias de origen herbal tales como el extracto de ginkgo biloba, DMSO, xantonas, flavonoides, terpenoides, tintes herbales y animales, colorantes de alimentos, sustancias que liberan NO tales como pentaeritritiltetranitrato (PETN), agentes de contraste y análogos de agente de contraste pertenecen también a estos adyuvantes o como tal pueden ser usados sinérgicamente como agente activo.

20 Sustancias adicionales a ser mencionadas son 2-purrolidona, tributil- y trietil-citrato y sus derivados acetilados, bibutilftalato, benciléster de ácido benzoico, dietanolamina, dietilftalato, isopropil-miristato y -palmitato, triacetina, etc.

25 Especialmente preferidos son DMSO, agentes de contraste que contienen yodo, PETN, tributil- y trietil-citrato y sus derivados acetilados, isopropil-miristato y -palmitato, triacetina y benciléster del ácido benzoico.

30 Dependiendo del sitio objetivo de un catéter, una matriz polimérica es necesaria. Por la misma, se impide el hinchamiento prematuro de una capa de agente activo puro. Polímeros bioestables y biodegradables pueden ser usados que son enlistados posteriormente en la presente. Especialmente preferidos son polisulfonas, poliuretanos, polilacturos y sus copolímeros.

35 **Recubrimiento hemocompatible**

Adicionalmente, la superficie de célula puede ser provista con una superficie atrombogénica o inerte o biocompatible que garantiza que una disminución de la influencia del agente activo y la degradación de la matriz ninguna reacción ocurre sobre la superficie externa existente que a largo plazo podría dar como resultado una reoclusión del vaso sanguíneo. La capa hemovompatible que cubre directamente la célula consiste preferiblemente de heparina de origen natural, también como derivados preparados sintéticamente de diferentes grados de sulfatación y grados de acilación en el intervalo de peso molecular de pentasacáridos que es responsable del efecto antitrombótico, hasta el peso molecular estándar de la heparina disponible comercialmente, heparansulfatos y sus derivados, oligo- y poli-sacáridos o la glicocaliz eritrocítica que representa perfectamente la superficie de los eritrocitos debido a que aquí contrario a la fosforilcolina el contacto real de sangre y superficie de eritrocito ocurre, oligosacáridos, polisaxáridos, heparina completamente desulfatada y N-reacetilada, heparina desulfatada y N-reacetilada, quitosana N-carboximetilada y/o parcialmente N-acetilada, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona y polietilenglicol y/o mezclas de estas sustancias. Estas células que tienen un recubrimiento hemocompatible son manufacturadas al proporcionar células normalmente sin recubrir comunes y aplicación de preferencia covalentemente de una capahemocompatible que enmascara permanentemente la superficie del implante después de la elución del fármaco y con la misma después de la reducción de la superficie del agente activo y la degradación de la matriz. Así, este recubrimiento hemocompatible es también aplicado directamente a la superficie de célula.

55 Así, una modalidad preferida de la presente invención es concerniente con una célula de cualquier material, la superficie de la cual es enmascarada mediante la aplicación de los constituyentes de glicocaliz de células de sangre, células esoteliales o células mesoteliales. El glicocaliz es la capa externa de por ejemplo, células sanguíneas, células esoteliales o células mesoteliales debido a las cuales estas células son aceptables a la sangre (hemocompatibles). Los constituyentes de esta capa externa (glicocaliz) en células de sangre, células esoteliales y/o células mesoteliales es preferiblemente separada enzimáticamente de la superficie de la célula, separada de las células y usadas como material de recubrimiento para las células. Estos constituyentes de glicocaliz consisten de oligosacárido, polisacárido y porciones de lípido de glicoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos también como flicoproteínas, glicoesfingolípidos, ácidos hialurónicos, condroitinsulfatos, dermatansulfatos, heparansulfatos también como keratansulfatos. Métodos para el aislamiento y uso de estas sustancias como materiales de recubrimiento son descritos en detalle en la Patente Europea EP 1 152 778 B1 a los fundadores de Hemoteq GmbH, Dr. Michael Hoffmann y Dipl.-Chem. Rolando Horres. El enlace covalente es obtenido como en el caso de heparina (véase

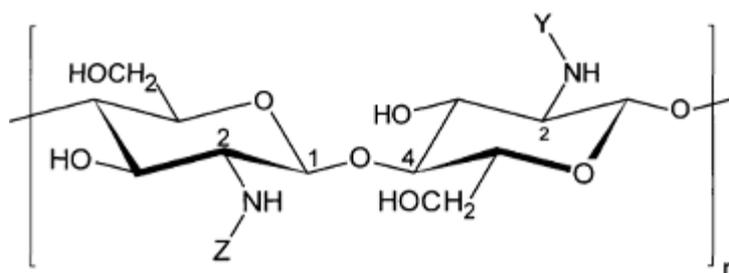
65

Ejemplo No. 9 , 14 en los ejemplos).

Modalidades preferidas adicionales tienen un recubrimiento hemocompatible más inferior que es aplicado directamente sobre la superficie de células de heparina desulfatada y N-reacetilada y/o quitosana N-carboximetilada y/o parcialmente N-acetilada. Estos compuestos, también como los constituyentes de glicocaliz ya se han probado por sí mismos en varios estudios como un recubrimiento hemocompatible muy bueno y vuelcen a la superficie de célula aceptable a la sangre después que el agente activo adyacente y/o capas portadoras han sido removidos o degradados biológicamente. Tales materiales especialmente preferidos para el recubrimiento de la superficie de célula son revelados en la Patente Europea No. EP 1 501 565 B1 de Hemoteq AG. A esta capa hemocompatible inferior una o más capas de agente activo y/o capas portadoras o de polímeros que contienen agente activo o libres de agente activo son aplicadas.

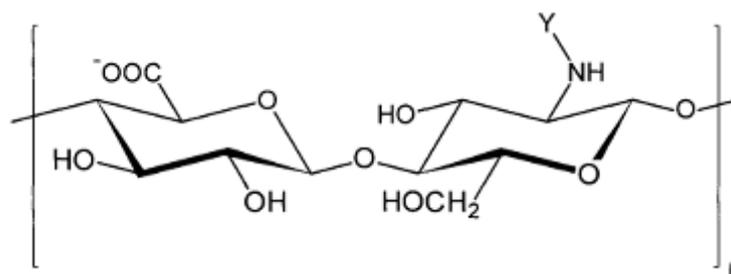
Estos derivados de heparina o derivados de quitosana son polisacáridos de la fórmula general la

Fórmula la



también como polisacáridos estructurales muy similares de la fórmula general lb

Fórmula lb



Los polisacáridos de acuerdo con la fórmula la tienen pesos moleculares de 2 kD a 400 kD, preferiblemente de 5 kD a 150 kD, más preferiblemente de 10 kD a 100 kD y especialmente preferido de 30 kD a 80 kD. Los polisacáridos de acuerdo con la fórmula lb tienen pesos moleculares de 2 kD a 15 kD, preferiblemente de 4 kD a 13 kD, más preferiblemente de 6 kD a 12 kD y especialmente preferido de 8 kD a 11 kD. La variable n es un número entero que fluctúa de 4 a 1,050. Preferiblemente, n es un número entero de 9 a 400, más preferiblemente de 14 a 260 y especialmente preferido un número entero de entre 19 y 210.

Las fórmulas generales la y lb representan un disacárido que será considerado como unidad básica del polisacárido de acuerdo con la invención y forma el polisacárido al unir la unidad básica a otra n veces. Tal unidad básica comprende dos moléculas de azúcar y no pretende sugerir que las fórmulas generales la y lb solamente se relacionan con polisacáridos que tienen un número par de moléculas de azúcar. Por supuesto, la fórmula general la y la fórmula lb también comprenden polisacáridos que tienen un número impar de unidades de azúcar. Los grupos hidroxilo están presentes como grupos terminales de los oligosacáridos o polisacáridos.

Los grupos Y y Z representan independientemente entre sí los siguientes grupos químicos acilo o carboxialquilo: -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COC₄H₉, -COC₅H₁₁, -COCH(CH₃)₂, -COCH₂CH(CH₃)₂, -COCH(CH₃)C₂H₅, -COC(CH₃)₃, -CH₂COO-, -C₂H₄COO-, -C₃H₆COO-, -C₄H₈COO-.

Preferidos son los grupos acilo -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇ y los grupos carboxialquilo -CH₂COO-, -C₂H₄COO-, -C₃H₆COO-. Más preferidos son los grupos acetilo y propanoilo y los grupos carboximetilo y carboxietilo. Especialmente preferidos son el grupo acetilo y el grupo carboximetilo.

Además, es preferido que el grupo Y represente un grupo acilo y el grupo Z represente un grupo carboxialquilo. Es más preferido si Y es un grupo -COCH₃, -COC₂H₅ y -COC₃H₇ y especialmente -COCH₃. Además, es preferido además si Z es un grupo carboxietilo o carboximetilo, en donde el grupo carboximetilo es especialmente preferido.

La unidad básica de disacárido de fórmulas la comprende cada una un sustituyente Y y un grupo adicional Z. Esto es para aclarar que el polisacárido de acuerdo con la invención comprende dos grupos diferentes, es decir, Y y Z. Es importante apuntar aquí que la fórmula general la no solamente puede comprender polisacáridos que contienen los grupos Y y Z en una secuencia estrictamente alternante, que resultaría de poner las unidades básicas de disacáridos una en seguida de la otra, si no también polisacáridos que portan los grupos Y y Z en una secuencia completamente aleatoria en los grupos amino. Además, la fórmula general la debe también comprender tales polisacáridos que contienen los grupos Y y Z en números diferentes. Las proporciones del número de grupos Y y Z al número de grupos X puede ser entre 70 %:30 %, preferiblemente entre 60 %:40 % y especialmente preferido entre 45 %:55 %. Especialmente preferidos son los polisacáridos de la fórmula general la que portan sustancialmente la mitad de los grupos amino en el residuo Y y la otra mitad de los grupos amino el residuo Z en una distribución meramente aleatoria. El término "sustancialmente la mitad" significa exactamente 50% en el caso más apropiado, pero debe también comprender el intervalo de 45% a 55% y especialmente 48% a 52% también.

Preferidos son los compuestos de la fórmula general la, en donde los grupos Y y Z representan los siguientes:

Y = -CHO	y	Z = -C ₂ H ₄ COO-
Y = -CHO	y	Z = -CH ₂ COO-
Y = -COCH ₃	y	Z = -C ₂ H ₄ COO-
Y = -COCH ₃	y	Z = -CH ₂ COO-
Y = -COC ₂ H ₅	y	Z = -C ₂ H ₄ COO-
Y = -COC ₂ H ₅	y	Z = -CH ₂ COO-

Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula general la, en donde los grupos Y y Z representan los siguientes:

Y = -CHO	y	Z = -C ₂ H ₄ COO-
Y = -CHO	y	Z = -CH ₂ COO-

Preferidos son los compuestos de fórmula general Ib, en donde Y es uno de los siguientes grupos: -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅ o -COC₃H₇. Preferidos adicionalmente son los grupos -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅ y especialmente preferido es el grupo -COCH₃.

Los compuestos de la fórmula general Ib contiene solamente una cantidad pequeña de grupos amino libres. Debido al hecho de que con la reacción de ninhidrina grupos amino libres podrían ya no ser detectados, debido a la sensibilidad de esta prueba se puede concluir que menos del 2%, preferiblemente menos de 1% y especialmente preferido menos de 0.5% de todos los grupos -NH-Y están presentes como grupos amino libres, esto es, dentro de este bajo porcentaje de los grupos -NH-Y, Y representa hidrógeno.

Debido a que los polisacáridos de las fórmulas generales la y Ib contienen grupos carboxilato y grupos amino, las fórmulas generales la y Ib cubren también sales de metal alcalino también como sales de metal alcalinotérreo de los polisacáridos correspondientes. Las sales de metales alcalinos como la sal de sodio, la sal de potasio, la sal de litio o sales de metal alcalinotérreo como la sal de magnesio o la sal de calcio pueden ser mencionadas. Además, con amoníaco, aminos primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, piridinas y derivados de piridina, sales de amonio, preferiblemente sales de alquilamonio y sales de piridinio pueden ser formadas. Entre estas bases que forman sales con los polisacáridos, están las bases inorgánicas y orgánicas, tales como por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH, CaCO₃, Fe(OH)₃, NH₄OH, hidróxido de tetraalquilamonio y compuestos similares.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general Ib pueden ser preparados a partir de heparina o heparansulfatos mediante primero la desulfatación sustancialmente completa del polisacárido y subsecuentemente la N-acilación sustancialmente completa. El término "sustancialmente desulfatado por completo" se refiere a un grado de desulfatación mayor de 90%, preferiblemente mayor de 95% y especialmente preferido mayor de 98%. El grado de desulfatación puede ser determinado de acuerdo con la llamada prueba de ninhidrina que detecta grupos amino libres. La desulfatación toma lugar a la extensión que con DMMB (azul de dimetilmetileno) se obtiene una reacción incolora. Esta prueba de color es apropiada para la detección de polisacáridos sulfatados pero su límite de detección no es conocido en la literatura técnica. La desulfatación se puede llevar a cabo por ejemplo mediante pirólisis de la sal de piridinio en una mezcla de solvente. Especialmente una mezcla de DMSO, 1,4-dioxano y metanol han probado ser de valor.

Los heparansulfatos así como heparina fueron desulfatados vía hidrólisis total y subsecuentemente reacilados. Después de esto, el número de grupos sulfato por unidad de disacárido (S/D) fue determinado mediante RMN-13C. La siguiente tabla 1 muestra estos resultados en el ejemplo de heparina y heparina desulfatada, reacetilada (Ac-heparina).

5 Tabla 1: Distribución de grupos funcionales por unidad de disacárido en el ejemplo de heparina y Ac-heparina tal como es determinada mediante mediciones de RMN-13C.

	2-S	6-S	3-S	NS	N-Ac	NH₂	S/D
Heparina	0,63	0,88	0,05	0,90	0,08	0,02	2,47
Ac-Heparina	0,03	0	0	0	1,00	-	0,03
2-S, 3-S, 6-S: grupos sulfato en posición 2, 3 o 6 NS: grupos sulfato sobre los grupos amino N-Ac: grupos acetilo sobre los grupos amino NH ₂ : grupos amino libres S/D: grupos sulfato por unidad de disacárido							

20 Un contenido de sulfato de aproximadamente 0.03 grupos sulfato/unidad de disacárido (S/D) en el caso de Ac-heparina en comparación con aproximadamente 2.5 grupos sulfato/unidad de disacárido en el caso de heparina fue obtenido reproduciblemente.

25 Estos compuestos de las fórmulas generales Ia y Ib tienen un contenido de grupos sulfato por unidad de disacárido de menos de 0.2, preferiblemente menos de 0.07, más preferido menos de 0.05 y especialmente preferido menos de 0.03 grupos sulfato por unidad de disacárido.

30 N-acilados sustancialmente completo se refiere a un grado de N-acilación mayor del 94%, preferiblemente mayor de 97% y especialmente preferido mayor de 98%. La acilación corre de tal manera por completo que con la reacción de ninhidrina para detección de grupos amino libres ya no se obtiene una reacción incolora. Como agentes de acilación son usados preferiblemente cloruros de ácido carboxílico, - bromuros o anhídridos. Anhídrido acético, anhídrido propiónico, cloruro de ácido acético, cloruro de ácido propiónico o cloruro de ácido butírico son por ejemplo apropiados para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención. Especialmente apropiados son anhídridos carboxílicos como agentes de acilación.

35 Además, la invención revela oligosacáridos y/o polisacáridos para el recubrimiento hemocompatible de superficies. Preferidos son los polisacáridos dentro de los límites de peso molecular mencionados anteriormente. Uno de los descubrimientos notables de los oligosacáridos y/o polisacáridos usados es que contienen grandes cantidades de la unidad de azúcar N-acilglucosamina o N-acilgalactosamina. Esto significa que 40% a 60%, preferiblemente 45% a 55% y especialmente preferido 48% a 52% de las unidades de azúcar son N-acilglucosamina o N-acilgalactosamina y sustancialmente cada una de las unidades de azúcar restantes tienen un grupo carboxilo. Así, usualmente más de 95%, preferiblemente más de 48% de los oligosacáridos y/polisacáridos consisten de solamente dos unidades de azúcar, una unidad de azúcar que porta un grupo carboxilo y la otra un grupo N-acilo.

45 Una unidad de azúcar de los oligosacáridos y/o polisacáridos es N-acilglucosamina o N-acilgalactosamina, preferiblemente N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina y la otra es un ácido urónico, preferiblemente ácido glucurónico y ácido idurónico.

50 Preferidos son los oligosacáridos y/o polisacáridos que consisten sustancialmente del azúcar glucosamina o galactosamina, sustancialmente la mitad de las unidades de azúcar que portan un grupo N-acilo, preferiblemente un grupo N-acetilo y la otra mitad de las unidades de glucosamina que portan un grupo carboxilo directamente enlazadas vía el grupo amino o enlazadas vía uno o más grupos metileno. Estos grupos de ácidos carboxílicos enlazados al grupo amino son preferiblemente grupos carboximetilo o carboxietilo. Además, los oligosacáridos y/o polisacáridos son preferidos, en donde sustancialmente la mitad de los oligosacáridos y/o polisacáridos, esto es, 55 48% a 52%, preferiblemente 49% a 51% y especialmente preferido 49.5% a 50.5% consisten de N-acilglucosamina o N-acilgalactosamina, preferiblemente de N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina y sustancialmente la otra mitad consiste de un ácido urónico, preferiblemente ácido glucurónico y ácido idurónico. Especialmente preferidos son los oligosacáridos y/o polisacáridos que muestran una secuencia sustancialmente alternante (a pesar del error estadístico en la unión alternante) de las dos unidades de azúcar. La proporción de las malas uniones debe ser 60 menor de 1%, preferiblemente 0.1%.

65 Sorprendentemente, se ha demostrado que, para los usos de acuerdo con la invención, especialmente heparina sustancialmente desulfatada y sustancialmente N-acilada, también como quitosana parcialmente N-carboxialquilada y N-acilada también como dermatán sulfato desulfatado y sustancialmente N-acilado, condroitinsulfato y ácido hialurónico que es reducido en su longitud de cadena son especialmente apropiados.

Especialmente heparina N-acetilada y quitosana parcialmente N-carboximetilada y N-acetilada son apropiadas para el recubrimiento hemocompatible.

5 Los grados de desulfatación y grados de acilación definidos por el término "sustancialmente" han sido definidos ya más anteriormente. El término "sustancialmente" se propone aclarar que desviaciones estadísticas tienen que ser tomadas en consideración. Una secuencia sustancialmente alternante de las unidades de azúcar significa que, como regla, dos unidades de azúcar iguales no son enlazadas entre sí, si no que no excluyen completamente tal mala unión. Correspondientemente, "sustancialmente la mitad" significa casi el 50%, pero permite ligeras variaciones debido a que, sustancialmente con macromoléculas producidas biosintéticamente, el caso más apropiado nunca es alcanzado y ciertas desviaciones siempre se tienen que tomar en consideración ya que las enzimas no funcionan perfectamente y los catalizados usualmente involucran una cierta proporción de errores. En el caso de heparina natural, sin embargo, hay una secuencia estrictamente alternante de unidades de N-acetilglucosamina y ácido urónico.

15 Además, un proceso para el recubrimiento hemocompatible de cobertura de superficie propuesta para el contacto de sangre directo es revelado. En dicho proceso, una superficie natural y/o artificial es provista y los oligosacáridos y/o polisacáridos descritos anteriormente son inmovilizados sobre dicha superficie.

20 La inmovilización de los oligosacáridos y/o polisacáridos sobre dichas superficies puede ser efectuada por medio de interacciones hidrofóbicas, fuerzas de van der Waals, interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones iónicas, reticulación de los oligosacáridos y/o polisacáridos y/o mediante enlace covalente a la superficie. Preferido es el enlace covalente de los oligosacáridos y/o polisacáridos, más preferido el enlace de punto individual covalente (enlace de lado) y especialmente preferido el enlace de punto final covalente (enlace de punto de extremo).

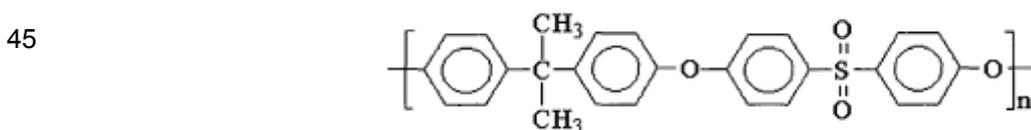
25 Bajo "sustancialmente las unidades de construcción de azúcar restantes" se comprenderá que 93% de las unidades de construcción de azúcar restantes, preferiblemente 96% y especialmente preferido 98% de los restantes 60% a 40% de las unidades de construcción de azúcar tienen un grupo carboxilo.

30 Así, se prefiere que las células tengan al menos una capa más inferior, una capa hemocompatible de los derivados de heparina mencionados anteriormente, derivados de quitosana y/i oligo- o polipéptidos. Sobre esta capa, la rapamicina está presente como capa de agente activo puro y/o en una forma embebida en una matriz de una sustancia portadora.

35 **Polisulfonas como portadores poliméricos bioestables para rapamicina**

Sorprendentemente, se encontró que para el recubrimiento de células que están preferiblemente en contacto permanente con la sangre, polisulfona, polietersulfona y/o polifenilsulfona y sus derivados son un portador biocompatible y hemocompatible extremadamente bueno para rapamicina.

40 Una polisulfona termoplástica preferida es sintetizada a partir de bisfenol A y 4,4'-diclorofenilsulfona vía reacciones depolicondensación (véase siguiente fórmula (II)):



50 *Polif[oxi-1,4-fenilen-sulfonil-1,4-fenilen-oxi-(4,4'-isopropildenfenileno)]*

Las polisulfonas que son aplicables para el recubrimiento de acuerdo con la invención tienen la siguiente estructura general de acuerdo con la fórmula (I):



60 en donde:

n representa el grado de polimerización, que está en el intervalo de n = 10 a n = 10,000, preferiblemente en el intervalo de n = 20 a n = 3,000, además preferiblemente en el intervalo de n = 40 a n = 1,000, además preferiblemente en el intervalo de n = 60 a n = 500, además preferiblemente en el intervalo de n = 80 a n = 250 y

particularmente preferido en el intervalo de $n = 100$ a $n = 200$.

Además, es preferido si n está en un intervalo que el peso promedio del polímero de 60,000 - 120,000 g/mol, preferiblemente 70,000 - 99,000 g/mol, preferiblemente 70,000 a 99,000 g/ml, preferiblemente además 80,000 - 97,000 g/mol, incluso más preferible 84,000 - 95,000 y especialmente preferido 86,000 - 93,000 g/mol resulta.

Además, es preferido si n está en tal intervalo que el ímero promedio por peso del polímero en un intervalo de 20,000 - 70,000 g/mol, preferiblemente de 30,000 - 65,000, más preferiblemente 32,000 - 60,000, incluso más conocido 35,000 - 59,000 y particularmente preferible de 45,000 - 58,000 g/mol resulta.

y y z son números enteros en el intervalo de 1 a 10 y R y R' significan independientemente entre sí un grupo alquileo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, un grupo aromático que tiene 6 a 20 átomos de carbono, un grupo heteroaromático que tiene 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquileo que tiene 3 a 15 átomos de carbono, un grupo alquilenarileno que tiene 6 a 20 átomos de carbono, un grupo arilalquileo que tiene 6 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilenoxi que tiene 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilenoxi que tiene 6 a 20 átomos de carbono, un grupo heteroarilenoxi que tiene 6 a 20 átomos de carbono, un grupo cicloalquilenoxi que tiene 3 a 15 átomos de carbono, un grupo alquilenarilenoxi que tiene 6 a 20 átomos de carbono o un grupo arilalquilenoxi que tiene 6 a 20 átomos de carbono. Los grupos mencionados anteriormente pueden tener sustituyentes adicionales, particularmente aquellos que son descritos posteriormente en la presente por polisulfonas "sustituidas".

Ejemplos para los grupos R y R' son -R1-, -R2-, -R3-, -R4-, -R5-, -R6-, -R1-R2-, -R3-R4-, -R5-R6-, -R1-R2-R3-, -R4-R5-R6-, -R1-R2-R3-R4-, -R1-R2-R3-R4-R5- así como -R1-R2-R3-R4-R5-R6;

En donde R1, R2, R3, R4, R5 y R6 representan independientemente entre sí los siguientes grupos:

-CH2-, -C2H4-, -CH(OH)-, -CH(SH)-, -CH(NH2)-, -CH(OCH3)-, -CH(OCH3)2-, -CH(SCH3)2-, -CH(NH(CH3))-, -C(NCH3)2-, -CH(OC2H5)-, -C(OC2H5)2-, -CHF-, -CHCl-, -CHBr-, -CF2-, -CCl2-, -CBr2-, -CH(COOH)-, -CH(COOC2H5)-, -CH(COOC2H5)-, -CH(COCH3)-, -CH(COC2H5)-, -CH(CH3)-, -C(CH3)2-, -CH(C2H5)-, -CH(C2H5)2-, -CH(CONH2)-, -CH(CONH(CH3))-, -CH(CON(CH3)2)-, -C3H6-, -C4H8-, -C5H9-, -C6H10-, ciclo-C3H4-, ciclo-C4H6-, ciclo-C5H8-, -OCH2-, -OC2H4-, -OC3H6-, -OC4H8-, -OC5H9-, -OC6H10-, -CH2O-, -C2H4O-, -C3H6O-, -C4H8O-, -C5H9O-, -C6H10O-, -NHCH2-, -NHC2H4-, -NHC3H6-, -NHC4H8-, -NHC5H9-, -NHC6H10-, -CH2NH-, -C2H4NH-, -C3H6NH-, -C4H8NH-, -C5H9NH-, -C6H10NH-, -SCH2-, -SC2H4-, -SC3H6-, -SC4H8-, -SC5H9-, -SC6H10-, -CH2S-, -C2H4S-, -C3H6S-, -C4H8S-, -C5H9S-, -C6H10S-, -C6H4-, -C6H3(CH3)-, -C6H3(C2H5)-, -C6H3(OH)-, -C6H3(NH2)-, -C6H3(Cl)-, -C6H3(F)-, -C6H3(Br)-, -C6H3(OCH3)-, -C6H3(SCH3)-, -C6H3(COCH3)-, -C6H3(COC2H5)-, -C6H3(COOH)-, -C6H3(COOCH3)-, -C6H3(COOC2H5)-, -C6H3(NH(CH3))-, -C6H3(N(CH3)2)-, -C6H3(CONH2)-, -C6H3(CONH(CH3))-, -C6H3(CON(CH3)2)-, -OC6H4-, -OC6H3(CH3)-, -OC6H3(C2H5)-, -OC6H3(OH)-, -OC6H3(NH2)-, -OC6H3(Cl)-, -OC6H3(F)-, -OC6H3(Br)-, -OC6H3(OCH3)-, -OC6H3(SCH3)-, -OC6H3(COCH3)-, -OC6H3(COC2H5)-, -OC6H3(COOH)-, -OC6H3(COOCH3)-, -OC6H3(COOC2H5)-, -OC6H3(NH(CH3))-, -OC6H3(N(CH3)2)-, -OC6H3(CONH2)-, -OC6H3(CONH(CH3))-, -OC6H3(CON(CH3)2)-, -C6H4O-, -C6H3(CH3)O-, -C6H3(C2H5)O-, -C6H3(OH)O-, -C6H3(NH2)O-, -C6H3(Cl)O-, -C6H3(F)O-, -C6H3(Br)O-, -C6H3(OCH3)O-, -C6H3(SCH3)O-, -C6H3(COCH3)O-, -C6H3(COC2H5)O-, -C6H3(COOH)O-, -C6H3(COOCH3)O-, -C6H3(COOC2H5)O-, -C6H3(NH(CH3))O-, -C6H3(N(CH3)2)O-, -C6H3(CONH2)O-, -C6H3(CONH(CH3))O-, -C6H3(CON(CH3)2)O-, -SC6H4-, -SC6H3(CH3)-, -SC6H3(C2H5)-, -SC6H3(OH)-, -SC6H3(NH2)-, -SC6H3(Cl)-, -SC6H3(F)-, -SC6H3(Br)-, -SC6H3(OCH3)-, -SC6H3(SCH3)-, -SC6H3(COCH3)-, -SC6H3(COC2H5)-, -SC6H3(COOH)-, -SC6H3(COOCH3)-, -SC6H3(COOC2H5)-, -SC6H3(NH(CH3))-, -SC6H3(N(CH3)2)-, -SC6H3(CONH2)-, -SC6H3(CONH(CH3))-, -SC6H3(CON(CH3)2)-, C6H4S-, -C6H3(CH3)S-, -C6H3(C2H5)S-, -C6H3(OH)S-, -C6H3(NH2)S-, -C6H3(Cl)S-, -C6H3(F)S-, -C6H3(Br)S-, -C6H3(OCH3)S-, -C6H3(SCH3)S-, -C6H3(COCH3)S-, -C6H3(COC2H5)S-, -C6H3(COOH)S-, -C6H3(COOCH3)S-, -C6H3(COOC2H5)S-, -C6H3(NH(CH3))S-, -C6H3(N(CH3)2)S-, -C6H3(CONH2)S-, -C6H3(CONH(CH3))S-, -C6H3(CON(CH3)2)S-, -NH-C6H4-, -NH-C6H3(CH3)-, -NH-C6H3(C2H5)-, -NH-C6H3(OH)-, -NH-C6H3(NH2)-, -NH-C6H3(Cl)-, -NH-C6H3(F)-, -NH-C6H3(Br)-, -NH-C6H3(OCH3)-, -NH-C6H3(SCH3)-, -NH-C6H3(COCH3)-, -NH-C6H3(COC2H5)-, -NH-C6H3(COOH)-, -NH-C6H3(COOCH3)-, -NH-C6H3(COOC2H5)-, -NH-C6H3(NH(CH3))-, -NH-C6H3(N(CH3)2)-, -NH-C6H3(CONH2)-, -NH-C6H3(CONH(CH3))-, -NH-C6H3(CON(CH3)2)-, -C6H4-NH-, -C6H3(CH3)NH-, -C6H3(C2H5)NH-, -C6H3(OH)NH-, -C6H3(NH2)NH-, -C6H3(Cl)NH-, -C6H3(F)NH-, -C6H3(Br)NH-, -C6H3(OCH3)NH-, -C6H3(SCH3)NH-, -C6H3(COCH3)NH-, -C6H3(COC2H5)NH-, -C6H3(COOH)NH-, -C6H3(COOCH3)NH-, -C6H3(COOC2H5)NH-, -C6H3(NH(CH3))NH-, -C6H3(N(CH3)2)NH-, -C6H3(CONH2)NH-, -C6H3(CONH(CH3))NH-, -C6H3(CON(CH3)2)NH-.

Especialmente preferidas son las polisulfonas, también como sus mezclas, en donde los grupos -R1-, -R2-, -R3-, -R1-R2-, -R1-R2-R3-, representan independientemente entre sí los siguientes grupos: -C6H4O-, -C(CH3)2-, -C6H4-, -C6H4SO2-, -SO2C6H4-, -OC6H4- y -C6H4O-C(CH3)2-C6H4-.

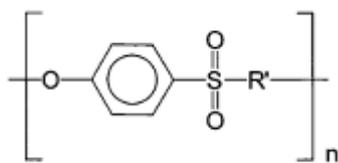
R y R' pueden representar además independientemente entre sí preferiblemente una porción que está

enlazada al grupo sulfota en las fórmulas (II) a (XV).

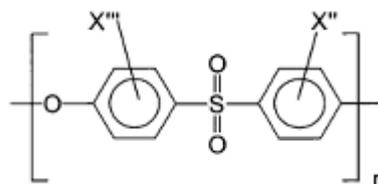
De acuerdo con la invención, la polisulfona o las polisulfonas, respectivamente, para la capa bioestable o las capas bioestables son seleccionadas del grupo que comprende: poliétersulfona, poliéster sulfona sustituida, polifenilsulfona, polifenilsulfona sustituida, copolímeros en bloque de polisulfona, copolímeros en bloque de polisulfona perfluorada, copolímeros en bloque de polisulfona semifluorada, copolímeros en bloque de sulfota sustituidos y/o mezclas de los polímeros mencionados anteriormente.

El término polisulfonas "sustituidas" se comprenderá como polisulfonas que tienen grupos funcionales. Especialmente, las unidades de metileno pueden tener uno o dos sustituyentes y las unidades de fenileno pueden tener uno, dos, tres o cuatro sustituyentes. Ejemplos para estos sustituyentes (también denominados como X, X', X'', X''') son: -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COOH, -COCN, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CON(CH₃), -CON(C₂H₅)₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -OCF₃, -O-COOCH₃, -O-COOC₂H₅, -NH-CO-NH₂, -NH-CS-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -O-CO-NH₂, -O-CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂Br, -CHBr₂, -CBr₃, -CH₂I, -CHI₂, -CI₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CH(CH₃)C₂H₅, -C(CH₃)₃, -H. Sustituyentes o grupos funcionales preferidos adicionales son -CH₂-X y C₂H₄-X.

Las siguientes fórmulas estructurales generales representan unidades de repetición preferidas para polisulfonas. Preferiblemente, los polímeros solamente consisten de estas unidades repetitivas. Sin embargo, también es posible que en un polímero otras unidades de repetición o bloques estén presentes además de las unidades de repetición mostradas. Preferidos son:

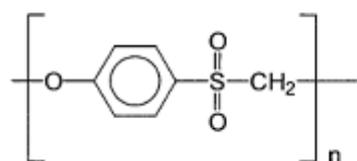


Fórmula (III)

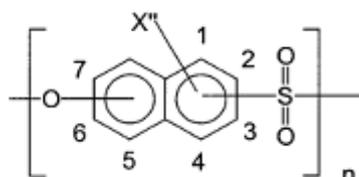


Fórmula (IV)

X, X', n y R' tienen independientemente entre sí el significado anterior.

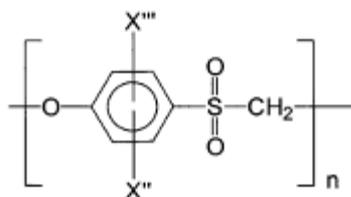


Fórmula (V)



Fórmula (VI)

X, X', n y R' tienen independientemente entre sí, el significado mencionado anteriormente.

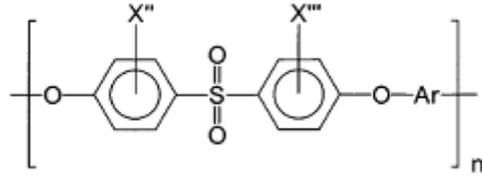


Fórmula (IX)

Además, polisulfonas de la siguiente fórmula general (X) son preferidas:

5

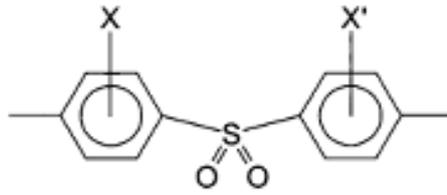
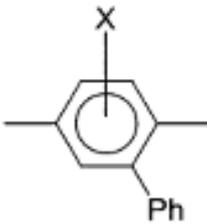
10



En donde Ar representa:

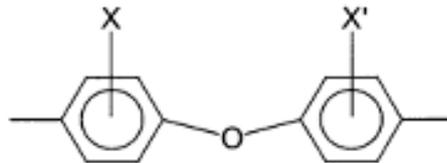
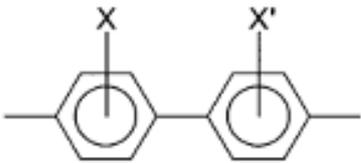
15

20



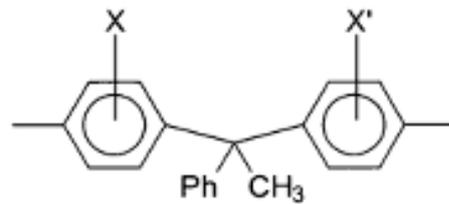
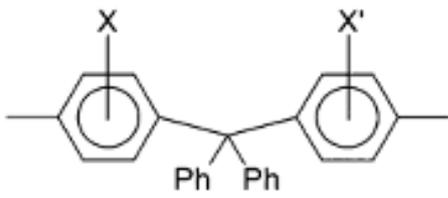
25

30



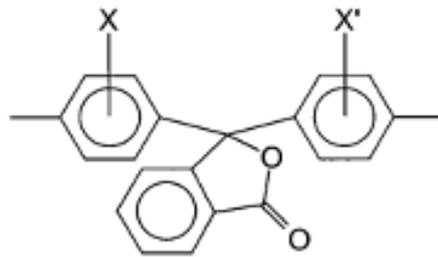
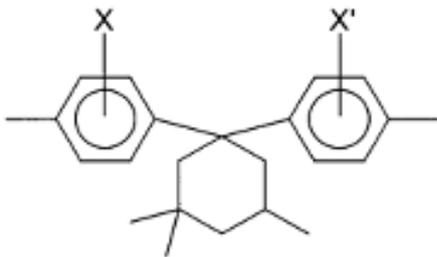
35

40



45

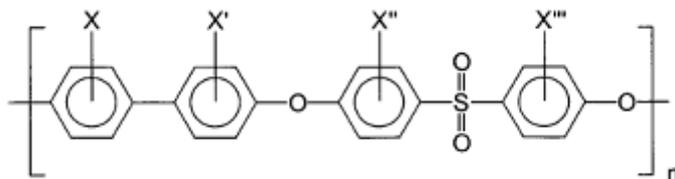
50



55

X, X' y n tienen independientemente entre sí el significado mencionado anteriormente. Además, las siguientes unidades de repetición son preferidas:

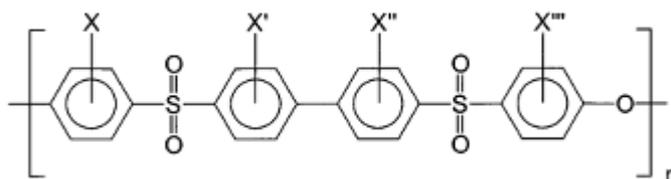
60



65

Fórmula XI

5



10

Fórmula XII

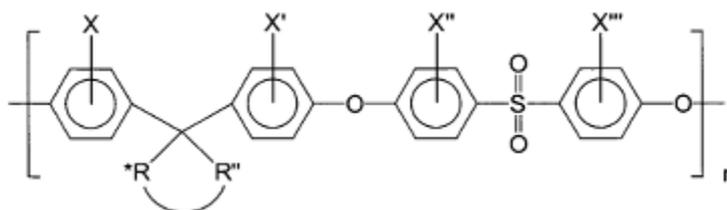
15

X, X', X'', X''' y n tienen independientemente entre sí el significado mencionado anteriormente. R' y R'' pueden representar independientemente entre sí un sustituyente, como se define para X o X' o puede representar independientemente entre un grupo -R1-H o -R2-H.

20

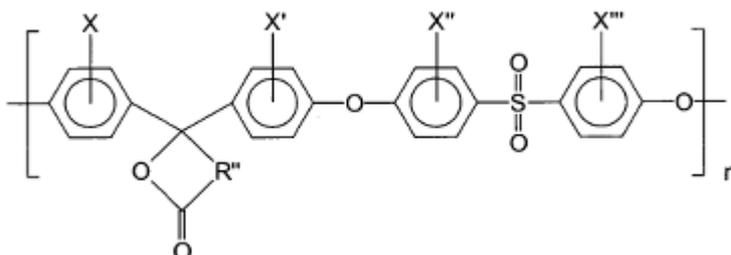
Otra unidad de repetición preferida tiene un sustituyente cíclico entre dos anillos aromáticos tal como por ejemplo fórmula (XIV) o (XV):

25



30

Fórmula XIV



35

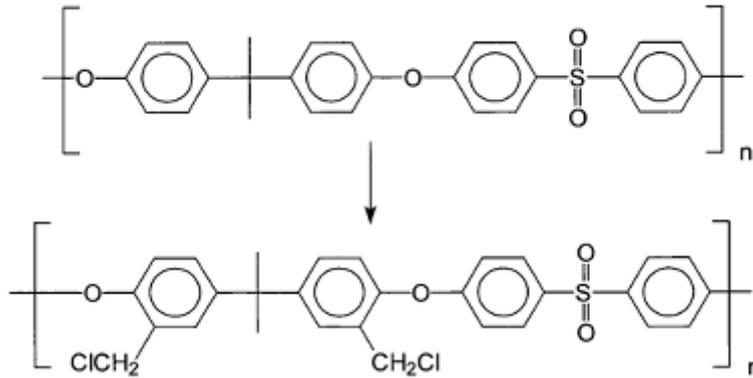
Fórmula XV

40

R'' preferiblemente representa -CH2-, -OCH2-, -CH2O-, -O-, -C2H4-, -C3H6-, -CH(OH)-. El grupo -*R-R''- preferiblemente representa un éster cíclico, amida, carbonato, carbamato o uretano tal como por ejemplo: O-CO-O-, O-CO-CH2-, O-CO-C2H4-, CH2-O-CO-O-CH2-, -C2H4-, -C3H6-, -C4H8-, -C5H10-, -C6H12-, -O-CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-CH2-, -O-CO-NH-C2H4-, -NH-CO-NH-CH2-, -NH-CO-NH-C2H4-, -NH-CO-O-CH2-, -NH-CO-O-C2H4-, -CH2-O-CO-NH-CH2-, -C2H4-SO2-, C3H6-SO2-, C4H8-SO2-, C2H4-SO2-CH2, C2H4-SO2-C2H4-, C2H4-O-, C3H6-O-, C4H8-O-, C2H4-O-CH2, C2H4-C2H4-, C2H4-CO-, C3H6-CO-, C4H8-CO-, C2H4-CO-C2H4-, -O-CO-CH2-, -O-CO-C2H4-, -O-CO-C2H2-, -CH2-O-CO-CH2-, o ésteres cíclicos, que contienen un anillo aromático.

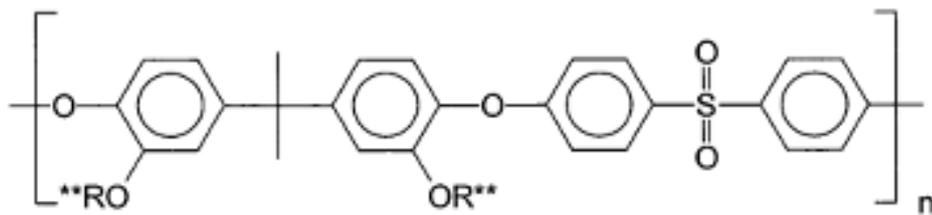
45

En lo siguiente, reacciones análogas poliméricas serán descritas, que son conocidas por la persona experimentada y sirven para la modificación de las polisulfonas.



Fórmula (IIA)

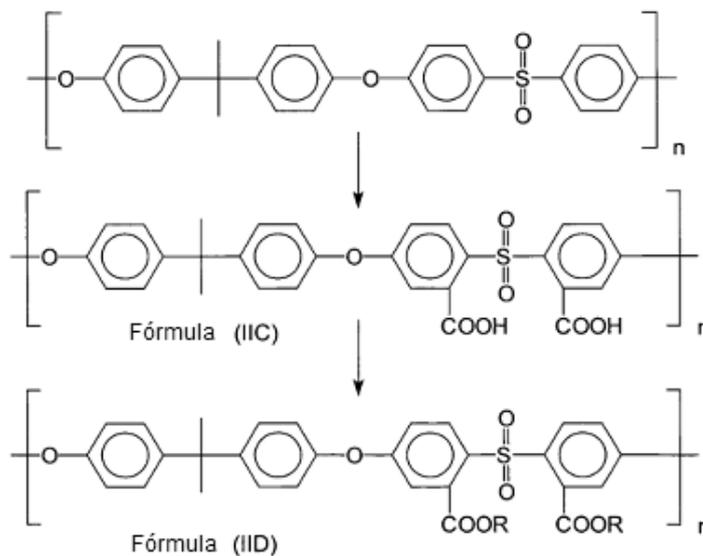
5 Grupos clorometileno como porciones X y X' pueden ser introducidos mediante el uso de formaldehído, ClSiMe₃ y un catalizador tal como SnCl₄, que luego puede ser sustituido adicionalmente. Vía estas reacciones, por ejemplo, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carboxilato, grupos éter o alquilo pueden ser introducidos mediante una sustitución nucleofílica, que son enlazados al aromático vía un grupo metileno. Na reacción con alcoholatos tales como por ejemplo, un fenolatro, bencilato, metanolato, etanolato, propanolato o isopropanolato da como resultado un polímero en el cual una sustitución ocurrió en más de 75% de los grupos clorometileno. La siguiente polisulfona con grupos laterales lipofílicos es obtenida:



Fórmula (IIB)

en donde:
R** por ejemplo, representa una porción alquilo o porción arilo.

Las porciones X'' y X''' pueden ser introducidas, en tanto que todavía no estén presentes en los monómeros, en el polímero mediante la siguiente reacción:



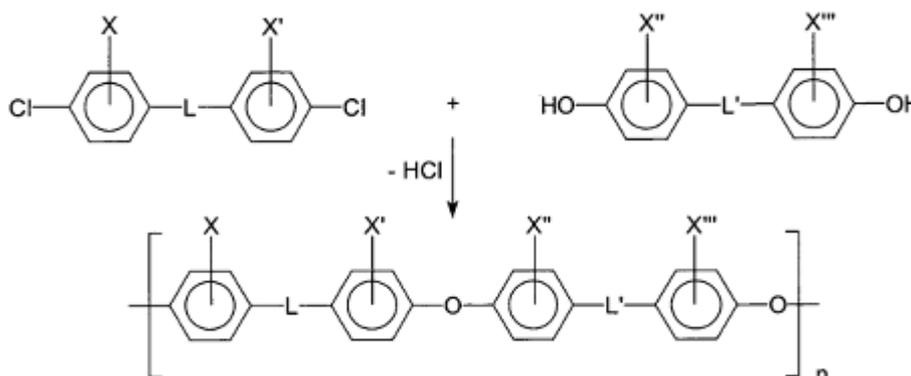
Además de un grupo éster, otros diversos sustituyentes pueden ser introducidos, al proceder primero en una sola o doble desprotonación por medio de una base fuerte, por ejemplo, n-BuLi o ter-BuLi y al agregar subsecuentemente un electrófilo. En el caso ejemplar anterior, se agregó dióxido de carbono para la introducción del grupo éster y el grupo ácido carbónico obtenido fue esterificado en otra etapa.

Una combinación de acuerdo con la invención de una polisulfona con porciones lipofílicas y una polisulfona con porciones lipofóbicas se obtiene por ejemplo, mediante el uso de polisulfona de acuerdo con la fórmula (IIB) junto con polisulfona de acuerdo con la fórmula (IIC). Las proporciones molares de ambas polisulfonas entre sí puede fluctuar de 98%:2% a 2%:98%. Proporciones preferidas son 10% a 90%, 15% a 85%, 22% a 78% y 27% a 73%, 36% a 64%, 43% a 57% y 50% a 50%. Estos valores de porcentajes serán aplicados para cualquier combinación de polisulfonas hidrofílicas e hidrofóbicas y no están limitadas a la mezcla mencionada anteriormente.

Un ejemplo de una polisulfona con porciones hidrofílicas e hidrofóbicas en una molécula puede ser obtenido por ejemplo, al esterificar solo incompletamente la polisulfona completamente de acuerdo con la fórmula (IIC) y así, grupos carboxilato hidrofílicos y grupos éster hidrofóbicos están presentes en UNAM olécula. La proporción (número molar de grupos carboxilato a grupos éster puede ser 5%:95% a 95%:5%. Estos valores de porcentajes serán aplicados para cualquier combinación de grupos hidrofílicos e hidrofóbicos y no están limitados a los mencionados anteriormente.

Se supone que por medio de esta combinación de acuerdo con la invención de grupos hidrofílicos o respectivamente, polímeros con grupos hidrofóbicos respectivamente, polímeros, capas poliméricas amorfas son construidas sobre el producto médico. Es muy importante que las capas poliméricas fabricadas de polisulfona no sean cristalinas o principalmente cristalinas ya que la cristalinidad da como resultado capas rígidas, que se rompen y desprenden. Recubrimientos de polisulfona flexibles que sirven como capas verdaderas pueden ser obtenidos solamente con capas de polisulfona amorfas o principalmente amorfas.

Por supuesto, también es posible aplicar monómeros que ya están sustituidos correspondientemente para obtener el patrón de sustitución deseado después que la polimerización es efectuada. Luego los polímeros correspondientes dan como resultado de la manera conocida de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción:



en donde:

L y L' representan por ejemplo los siguientes grupos independientemente entre sí: -SO₂-, -C(CH₃)₂-, -C(Ph)₂-, o -O-. L y L' pueden así tener los significados de los grupos correspondientes en las fórmulas (I) a (XV). Tales reacciones de sustitución nucleofílica son conocidas para el experimentado en el arte, que son ilustradas ejemplarmente por el Esquema de Reacción anterior.

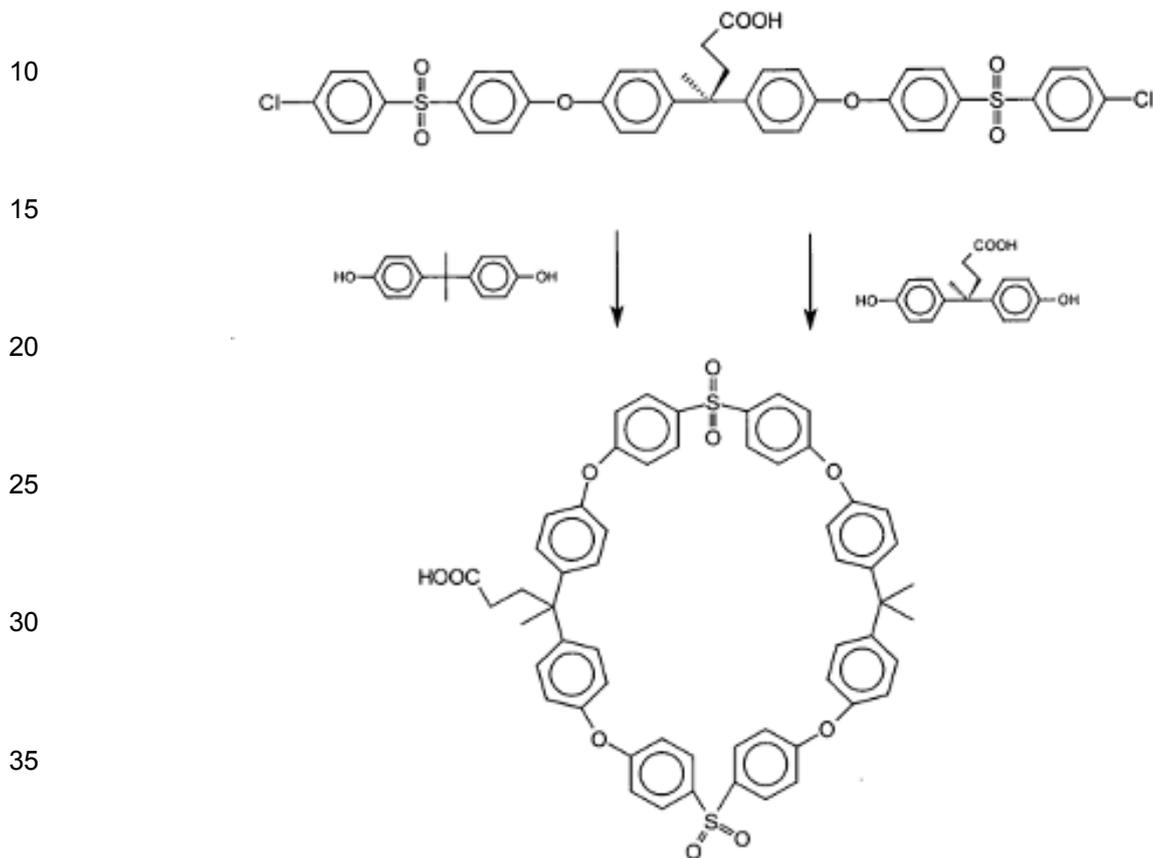
Como ya se mencionó, es especialmente preferido que los polímeros tienen propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas, por una parte dentro de un polímero y por otra parte mediante el uso de por lo menos un polímero hidrofílico en combinación con por lo menos un polímero hidrofóbico. Así, es preferido si por ejemplo X y X' tienen sustituyentes hidrofílicos y X'' y X''' tienen sustituyentes hidrofóbicos o viceversa.

Como sustituyentes hidrofílicos pueden ser aplicados: -OH, -CHO, -COOH, -COO-, -CONH₂, -NH₂, -N+(CH₃)₄, -NHCH₃, -SO₃H, -SO₃-, -NH-CO-NH₂, -NH-CS-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -O-CO-NH₂ y especialmente grupos amino protonados.

Como sustituyentes hidrofóbicos pueden ser aplicados: -H, -OCH₃, -OC₂H₅, -SCH₃, -SC₂H₅, -COCN, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -CONHC₂H₅, -CON(CH₃)₂, -NHC₂H₅, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -

SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -OCF₃, -O-COOCH₃, -O-COOC₂H₅, -NH-CO-OCH₃, -NH-CO-OC₂H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂Br, -CHBr₂, -CBr₃, -CH₂I, -CHI₂, -CI₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-COOH, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃.

5 Además, las polisulfonas cíclicas son preferidas, que tienen por ejemplo una estructura como se muestra en la fórmula (XVI):



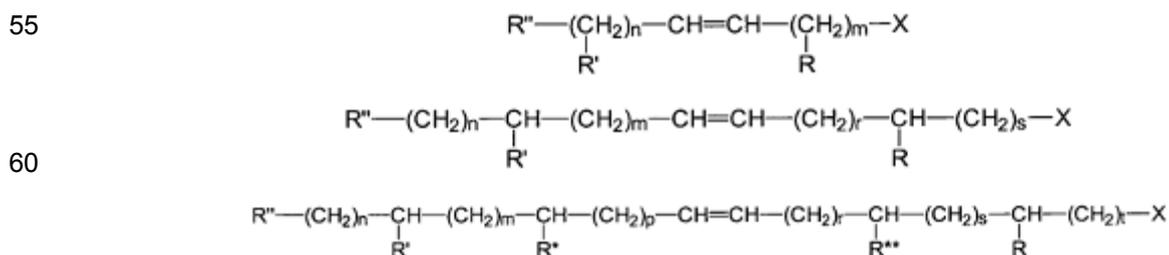
Fórmula (XVI)

El grupo carboxietileno no es esencial para la reacción ejemplar anterior. En lugar del carboxietileno y los sustituyentes de metilo, cualesquier otros sustituyentes o también hidrógeno pueden estar presentes.

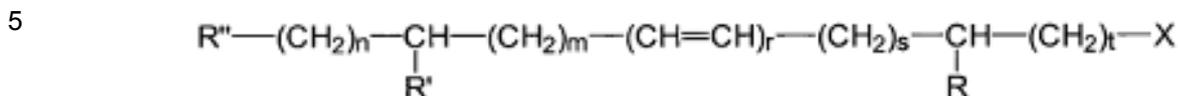
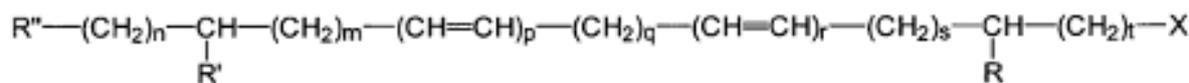
45 Aceites y grasas como sustancias portadoras

Además de los polímeros bioestables y biodegradables mencionados anteriormente como matriz portadora para rapamicina y otros agentes activos también aceites aceptables fisiológicamente, grasas, lípidos, lipoides y ceras pueden ser usados.

50 Como tales aceites, grasas y ceras que pueden ser usados como sustancias portadoras para rapamicina u otros agentes activos o como capas libres de agente activo, especialmente capas superiores, sustancias que son apropiadas que pueden ser representadas por las siguientes fórmulas generales:



65



en donde:

R, R', R'', R* y R** son independientemente entre sí grupos alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo que tienen 1 a 20 átomos de carbono, arilo, aialquilo, alquilarilo, grupos heteroarilo que tienen 3 a 20 átomos de carbonos o grupos funcionales y preferiblemente representan los siguientes grupos: -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂Ph, OPh₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COCH(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₂H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOCH(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CCH(CH₃)₂, -OOC-CH(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[CH(CH₃)₃]₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -SO₃C₃H₇, -OCF₃, -OC₂F₅, -O-COOCH₃, -O-COOC₂H₅, -O-COOC₃H₇, -O-COO-ciclo-C₃H₅, -O-COOCH(CH₃)₂, -O-COOCH(CH₃)₃, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-NH₂, -O-CO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CO-NHC₃H₇, -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -O-CO-OC₃H₇, -O-CO-O-ciclo-C₃H₅, -O-CO-O-OCH(CH₃)₂, -O-CO-O-OCH(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-Cl, -CH₂-CH₂-Br, -CH₂-CH₂-I, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -ciclo-C₃H₅, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂(CH₃)-C₂H₅, -Ph, -CH₂-Ph, -CPh₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C=CH, -C=C-CH₃, -CH₂-C=CH;

X es un grupo éster o un grupo amida y especialmente -O-alquilo, -O-CO-alquilo, -O-CO-O-alquilo, -O-CO-NH-alquilo, -O-CO-N-dialquilo, -O-CO-NH-alquilo, -CO-N-dialquilo, -CO-O-alquilo, -CO-OH, OH;

m, n, p, q, r, s y t son independientemente entre sí números enteros de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 10.

El término "alquilo" por ejemplo en -CO-O-alquilo es preferiblemente uno de los grupos alquilo mencionados para los grupos R, R' mencionados anteriormente, etc., tales como -CH₂-Ph. Los compuestos de las fórmulas generales mencionadas anteriormente pueden estar presentes también en forma de sus sales como racematos o mezclas diestereoméricas, como enantiómeros puros o diastereoisómeros también como mezclas u oligómeros o copolímeros o copolímeros en bloque. Además, las sustancias mencionadas anteriormente pueden ser usadas en mezclas con otras sustancias tales como polímeros bioestables y biodegradables y especialmente en mezclas con los aceites y/o ácidos grasos mencionados en la presente. Preferidas son tales mezclas y sustancias individuales que son apropiadas para polimerización, especialmente para autopolimerización.

Las sustancias apropiadas para la polimerización, especialmente autopolimerización comprenden por ejemplo, aceites, grasas, ácidos grasos también como ésteres de ácidos grasos, que son descritos en más detalle posteriormente en la presente. En el caso de los lípidos son preferiblemente concernientes ácidos grasos mono- o poli-insaturados y/o mezclas de estos ácidos grasos insaturados en formas de sus di-glicéridos y/o en forma libre enlazada sin glicerina.

Preferiblemente, los ácidos grasos insaturados son escogidos del grupo que comprende ácido oleico, ácido eicosapentaenoico, ácido timnodónico, ácido docosahexanoico, ácido araquidónico, ácido linoleico, ácido α-linolénico, ácido γ-linolénico, también como la mezcla de los ácidos grasos mencionados anteriormente. Estas mezclas comprenden especialmente mezclas de los compuestos insaturados puros.

Como aceites son usados preferiblemente aceite de linaza, aceite de cañamón, ácido de maíz, aceite de nuez, aceite de colza, aceite de soya, aceite de girasol, aceite de semilla de amapola, aceite de cártamo (Färberdistelöl), aceite de germen de trigo, aceite de safflor, aceite de pepitas de uva, aceite de primavera de tarde, aceite de borraja, aceite de black cumin, aceite de algas, aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao y/o mezclas de los aceites mencionados anteriormente. Especialmente apropiados son mezclas de los compuestos insaturados puros.

El aceite de pescado y aceite de hígado de bacalao contienen principalmente ácido eicosapentaenoico (EPA C20:5) y ácido docosahexaenoico (DCHA C22:6) además de un poco de ácido α-linolénico (ALA C18:3). En el caso de todos los tres ácidos grasos, los ácidos omega-3 grasos son concernientes, que son requeridos en el organismo

5 como sustancias constituyentes de bioquímica importante para numerosas estructuras celulares (DHA y EPA), por ejemplo como ya se mencionó son fundamentales para la construcción y continuación de la membrana celular (esfingolípidos, ceramidas, gangliósidos). Los ácidos grasos omega-3 pueden ser encontrados no solamente en
 10 aceite de pescado, sino también en aceites vegetales. Además, los ácidos grasos insaturados tales como los ácidos grasos omega-6 están presentes en aceites de origen herbal, que en la presente constituyen parcialmente una proporción más alta que en grasas animales. De aquí, diferentes aceites vegetales tales como aceite de linaza, aceite de nuez, aceite de linaza, aceite de primavera de acuerdo con alto contenido de ácidos grasos esenciales son recomendados como aceites comestibles especialmente de alta calidad y valiosos. Especialmente el aceite de linaza representa un proveedor valioso de ácidos grasos omega-3 y omega-6 y es conocido por décadas como aceite comestible de alta calidad.

15 Como sustancias participantes en la reacción de polimerización los ácidos grasos omega-3, también como los ácidos grasos omega-6 son preferidos también como todas las sustancias que tienen por lo menos una porción de ácido graso omega-3 y/o omega-6. Tales sustancias semejantes demuestran también una buena capacidad de autopolimerización. La habilidad de curado, esto es, la habilidad por autopolimerización, está basada en la composición de los aceites, también denominados en la presente como aceites de remolque y de regreso al alto contenido de ácidos grasos esenciales, más precisamente a los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados. Los radicales expuestos al aire son generados por medio del oxígeno en los sitios de doble enlace de las moléculas de ácido graso, que inician y propagan la polimerización por radicales, de tal manera que los ácidos grasos se reticulan entre sí mismos bajo la pérdida de los dobles enlaces. Con el despeje del doble enlace en la molécula de grasa, el punto de fusión se incrementa y la recuperación de las moléculas de ácido graso provoca un curado adicional. Se tiene como resultado una resina de alto peso molecular que cubre la superficie médica homogéneamente como película polimérica flexible.

25 La autopolimerización es también denominada como polimerización por sí mismo y puede ser iniciada por ejemplo por oxígeno, especialmente por el oxígeno del aire. Esta autopolimerización puede también ser llevada a cabo bajo exclusión de luz. Existe otra posibilidad en el inicio de la autopolimerización mediante reacción electromagnética, especialmente por la luz. Todavía otra pero menos preferida variante es representada por la autopolimerización iniciada por reacciones de descomposición química, especialmente por reacciones de descomposición de las sustancias a ser polimerizadas.

35 Mientras más múltiples enlaces están presentes en la porción de ácido graso, más alto es el grado de reticulación. Así, mientras más alta es la densidad de los múltiples enlaces en una porción de alquilo (porción de ácido graso) también como en una molécula, más pequeña es la cantidad de sustancias que participan activamente en la reacción de polimerización.

40 El contenido de sustancias que participan activamente en la reacción de polimerización con respecto a la cantidad total de todas las sustancias depositadas sobre la superficie de producto médico es por lo menos 25% en peso, preferiblemente 35% en peso, más preferiblemente 45% en peso y especialmente de preferencia 55% en peso.

La siguiente Tabla 1 muestra un listado de los constituyentes de ácido graso en diferentes aceites, que son usados preferiblemente en la presente invención.

Tabla 1

Tipo de aceite	ácido oleico (C 18:1) Omega-9	ácido linoleico (C 18:2) Omega-6	Ácido linolénico (C 18:3) Omega-3	Eicosapenaenoico (C 20:5) Omega-3	ácido docosahexaenoico (C 22:6) Omega-3
Aceite de oliva	70	10	0	0	0
Aceite de maíz	30	60	1	0	0
Aceite de linaza	20	20	60	0	0
Aceite de hígado de bacalao	25	2	1	12	8
Aceite de pescado	15	2	1	18	12

Los ácidos y mezclas de los aceites, respectivamente, usados en el recubrimiento de acuerdo con la invención contienen una cantidad de ácidos grasos insaturados de por lo menos 40% en peso, preferiblemente una cantidad de 50% en peso, más preferiblemente una cantidad de 60% en peso, más preferido adicionalmente una cantidad de 70% en peso y especialmente de preferencia una cantidad de 75% en peso de ácidos grasos insaturados. Si se usarán aceites, grasas o ceras disponibles comercialmente que contienen una cantidad más baja de compuestos con por lo menos un múltiple enlace que el 40% en peso, de tal manera que compuestos insaturados pueden ser agregados en la cantidad de tal manera que la cantidad de compuestos insaturados se incrementa a más de 40% en peso. En el caso de una cantidad de menos de 40% en peso, la velocidad de polimerización disminuye demasiado fuerte, de tal manera que recubrimientos homogéneos no pueden ser garantizados.

La propiedad para polimerizar da poder especialmente a los lípidos con altas cantidades de ácidos grasos poliinsaturados como sustancias excelentes para la presente invención.

Así, el ácido linoleico (ácido octadecadienoico) tiene dos dobles enlace y el ácido linolénico (ácido octadecatrienoico) tiene tres dobles enlaces. El ácido eicosapentaenoico (EPA C20:5) tiene cinco dobles enlaces el ácido docosahexaenoico (DHA C22:6) tiene seis dobles enlaces en una molécula. Con el número de dobles enlaces también la facilidad de la polimerización se incrementa. Estas propiedades de los ácidos grasos insaturados y de sus mezclas también como su tendencia para la autopolimerización pueden ser usadas para el recubrimiento biocompatible y flexible de superficies médicas especialmente de férulas con por ejemplo aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao o aceite de linaza (véanse Ejemplos 13-18).

El ácido linoleico es también denominado como ácido cis-9, cis-12-octadecadienoico (nomenclatura química) o como ácido Δ 9,12-octadecadienoico o como ácido octadecadienoico (18:2) y ácido octadecadienoico 18:2 (n-6), respectivamente, (nomenclatura bioquímica y fisiológica, respectivamente). En el caso del ácido octadecadienoico 1:2 (n-6) n representa el número de átomos de carbono y el número "6" indica la posición del doble enlace final. Así, 18:2 (n-6) es un ácido graso con 18 átomos de carbono, dos dobles enlaces y con una distancia de 6 átomos de carbono del doble enlace final al grupo metilo externo.

Usados preferiblemente para la presente invención son los siguientes ácidos grasos insaturados como sustancias que participan en la reacción de polimerización y sustancias respectivamente que contienen estos ácidos grasos o sustancias que contienen la porción alquilo de estos ácidos grasos, sin el grupo carboxilato (-COOH).

Tabla 1: Ácidos grasos monoolefínicos

Nombre sistemático	nombre común	Forma abreviada
cis-9-tetradecenoico	Ácido miristoleico	14:1(n-5)
cis-9-hexadecenoico	palmitoleico	16:1(n-7)
cis-6-octadecenoico ácido	Ácido Petroselin	18:1(n-12)
cis-9-octadecenoico ácido	ácido oleico	18:1(n-9)
cis-11-octadecenoico	vaccenico	18:1(n-7)
cis-9-eicosenoico	Ácido gadolein	20:1(n-11)
cis-11-eicosenoico	Ácido gondoico	20:1(n-9)
cis-13-docosenoico	erúcico	22:1(n-9)
cis-15-tetracosenoico	nervónico	24:1(n-9)
T9-octadecenoico	elaidico	
T11-octadecenoico	ácido t-vaccénico	
T3-hexadecenoico		24:1(n-9)

Tabla 2: Ácidos grasos poliinsaturados

Nombre sistemático	Nombre común	Forma abreviada
9,12-ácido octadecadienoico	Ácido linoleico	18:2(n-6)
6,9,12- ácido octadecatrienoico	γ-ácido linolénico	18:3(n-6)
8,11,14- ácido eicosatrienoico	Ácido dihomo-γ-acido linolénico	20:3(n-6)
5,8,11,14- ácido eicosatetraenoico	Ácido araquidónico	20:4(n-6)
7,10,13,16 ácido docosatetraenoico	-	22:4(n-6)
4,7,10,13,16-ácido docosapentaenoico	-	22:5(n-6)
9,12,15- ácido octadecatrienoico	α-ácido linolénico	18:3(n-3)
6,9,12,15-ácido octadecatetraenoico	-	18:4(n-3)
8,11,14,17- ácido eicosatetraenoico	Ácido estearidónico	20:4(n-3)
5,8,11,14,17-ácido eicosapentaenoico	EPA	20:5(n-)
7,10,13,16,19-ácido docosapentaenoico	DPA	22:5(n-3)
4,7,10,13,16,19-ácido docosaheptaenoico	DHA	22:6(n-3)
5,8,11- ácido eicosatrienoico	Ácido meadico	20:3(n-9)
9c 11t 13t Ácido eleosteárico		
8t 10t 12c Ácido calendínico		
9c 11t 13c ácido catalico		
4, 7, 9, 11, 13, 16, 19 ácido docosaheptadecanoico	Ácido Stellaheptaic	
	Ácido taxol	all-cis-5,9-18:2
	Ácido pinolénico	all-cis-5,9,12-18:3
	Ácido Sciadónico	all-cis-5,11,14-20:3

Tabla 3: Ácidos grasos acetilénicos

Nombre sistemático	nombre común
6-octadecinic ácido	ácido tarírico
t11-octadecen-9-inoico	Santalbina o ácido ximenínico
9-octadecinic ácido	Ácido esteárico
6-octadecen-9-inoico	Ácido 6,9-octadecenoico
t10-heptadecen-8-inoico	Ácido pirulínico
Ácido 9-octadecen-12-inoico	Ácido crepenyn
t7, ácido t11-Octadecadiene-9-inoico	Ácido Heisterínico
t8, ácido t10-Octadecadiene-12-inoico	-
5,8,11,14-eicosatetraínico	ETYA

5 Después de la realización de la polimerización de la polimerización descrita de las sustancias que contienen una porción alquilo lineal o ramificada y una porción alquilo sustituida o sin sustituir con por lo menos un múltiplo enlace, se obtiene una superficie de un producto médico, que es provista por lo menos parcialmente con una capa de polímero. En el caso ideal, se forma una capa de polímero continuamente gruesa homogénea sobre la superficie externa total de la férula o un globo de catéter con o sin una férula engarzada. Esta capa de polímero sobre la superficie de la férula o el globo de catéter con o sin férula consiste de las sustancias que participan en la reacción de polimerización e incluye las sustancias en la matriz polimérica que participa no activamente en la reacción de polimerización y/o agentes activos y/o rapamicina. Preferiblemente, la oclusión está adaptada para permitir que las sustancias que no participan en la polimerización, especialmente rapamicina y agente activo adicional, se difundan de la matriz polimérica.

15 El recubrimiento biocompatible de las sustancias polimerizadas proporciona la compatibilidad de sangre necesaria de la férula o globo de catéter con o sin férula y representa al mismo tiempo un portador apropiado para rapamicina y otros agentes activos. Un agente activo agregado (o combinación de agente activo) que está distribuido homogéneamente sobre la superficie total de la férula y/o globo de catéter efectúa que la población de la superficie por células, especialmente por células de músculo liso y células endoteliales, tome lugar de manera controlada. Así, una población y crecimiento rápido con células sobre la superficie de férula no toma lugar, que podría dar como resultado restenosis, sin embargo la población con células sobre la superficie de férula no es impedida completamente por una alta concentración de un medicamento, que involucra el peligro de una trombosis. Esta combinación de ambos efectos reconoce la habilidad a la superficie de un producto médico de acuerdo con la invención, especialmente a la superficie de una férula para crecer rápidamente a la pared de vaso y reduce tanto el riesgo de restenosis como el riesgo de trombosis. La liberación del agente activo o de los agentes activos abarca un período de 1 a 12, preferiblemente 1 a 2 meses después del implante.

30 Férulas preferidas adicionales con rapamicina como agente activo para elución ofrecen una superficie claramente incrementada para la carga con rapamicina ya que con estas células no solamente los montantes de férula sino también los intersticios entre los montantes de férula son recubiertos con un polímero o matriz portadora en la cual rapamicina está presente. De tal manera que completamente, esto es, montantes de férulas e intersticios de montante, férulas recubiertas son manufacturadas de acuerdo con un método especial que es descrito en detalle en las solicitud de patente internacional PCT / DE 2006 / 000766 que tiene el título "Vollflächige Berschichtung von Gefäßstützen" también como en la solicitud de patente alemana DE 10 2005 021 622.6 expedida a Hemoteq GmbH.

35 Este objetivo fue obtenido al cubrir completamente la superficie del andamiaje en forma de reticulado o en forma de malla de la endoprótesis. El término recubrimiento por completo se refiere a un recubrimiento que cubre completamente los intersticios. Dicho recubrimiento puede también ser descrito como continuo, esto es, una película es formada sobre un intersticio, en donde dicha película solamente se empalma a los montantes que detienen el intersticio. Dicho recubrimiento se extiende sobre el intersticio como un puente de suspensión, que es solamente anexado sobre sus extremos y no se empalma a un suelo sólido en el intersticio. Para asegurar que esta capa de recubrimiento que cubre toda la superficie se adhiera suficientemente a los montantes o respectivamente la endoprótesis, los montantes son recubiertos por lo menos parcialmente con un polímero A en una primera etapa de recubrimiento, los intersticios aunque no son cubiertos y después de la humectación o respectivamente al disolver parcialmente esta primera capa de recubrimiento de polímero, la etapa de recubrir completamente la superficie con un polímero B sigue en una segunda etapa de recubrimiento, en donde la primera capa de recubrimiento polimérica transfiere propiedades de adición mejoradas a la segunda capa de polímero, que se supone será aplicada sobre toda la superficie o respectivamente, se supone como una capa continua.

50 El polímero A y polímero B puede también ser idénticos y ventajosamente son diferentes en cuanto a su concentración en la solución de recubrimiento es concerniente.

55 Los montantes o respectivamente los puntos de intersección son encerrados por el primer recubrimiento como un tubo o un aislamiento alrededor de un alambre, no obstante este recubrimiento solamente rodea los montantes individuales y todavía no interconecta dos montantes adyacentes. El primer recubrimiento sirve como

capa de soporte para impartir propiedades de adhesión mejoradas al recubrimiento superpuesto que se supone se extiende sobre los intersticios entre los montantes y los puntos de intersección.

5 Además, los montantes individuales o puntos de intersección de la endoprótesis puede tener rebajos o cavidades que por ejemplo podrían ser rellenados con un agente farmacológico y ser cubiertos con el primer recubrimiento polimérico y el segundo recubrimiento. Tal cobertura de tales rebajos y cavidades es del arte previo y se considerará como una modalidad preferida, pero no como el aspecto principal de la presente invención.

10 La endoprótesis sin recubrir o respectivamente la férula desnuda pueden ser fabricados de materiales convencionales tales como acero inoxidable médico, titanio, cromo, vanadio, tungsteno, molibdeno, oro, nitinol, magnesio, zinc, aleaciones de los metales mencionados anteriormente o pueden estar compuestos de materiales cerámicos o polímeros. Estos materiales son ya sea auto-expansibles o globo-expansibles y bioestables o biodegradables.

15 Preferiblemente, la etapa de recubrimiento (b) es efectuada por medio de recubrimiento por atomización o electrocentrifugación, mientras que las etapas (c) y (d) son efectuadas preferiblemente por medio de recubrimiento por inmersión, micropipeteado, electrocentrifugación y/o el "método de burbuja de jabón".

20 La superficie polimérica puede ser cubierta en una etapa adicional completa o parcialmente con un polímero C sobre la superficie interna y/o sobre la superficie externa. Así, es importante por ejemplo que el lado luminal de una férula traqueobronquial que permanezca suficientemente lubricada para no interferir con la evaluación de secreción, moco y los semejantes. La hidrofobicidad puede ser incrementada mediante recubrimiento con un polímero apropiado, tal como polivinilpirrolidona (PVP).

25 Este método de recubrimiento supera las deficiencias descritas del arte previo con respecto al recubrimiento superficial completo y así elimina los riesgos a los cuales el paciente está expuesto.

30 Tales dispositivos médicos que pueden ser usados de acuerdo con la invención pueden ser recubiertos, por una parte, mediante la aplicación de un recubrimiento sobre el material sólido, por ejemplo los montantes individuales de una férula y mediante llenado del área abierta que es definida por los montantes con una capa polimérica B. Esta capa polimérica es apta de cubrir los intersticios de los montantes de férula recubiertos con polímero A gracias a las propiedades poliméricas. La estabilidad del recubrimiento es función de las dos capas combinadas de polímero B y polímero A, que encierran los elementos del dispositivo médico. Así, cualquier dispositivo médico que tiene tales intersticios en la estructura de superficie puede ser recubierto de acuerdo con la
35 invención, como es el caso por ejemplo con férulas que muestran tales intersticios entre los montantes individuales.

40 Un polímero A biodegradable y/o bioestable para retener recubrimiento y de un polímero B biodegradable o reabsorbible y/o polímero bioestable para el se recubrimiento de cobertura dependiendo de tipo de aplicación puede ser usado.

45 Además, en una etapa antes de la etapa de recubrimiento con polímero A, una capa hemocompatible preferiblemente puede ser enlazada covalentemente a la superficie sin recubrir del dispositivo médico o puede ser hidrolizada sobre la misma por medio de reticulación, por ejemplo con glutardialdehído. Tal capa que no activa la coagula de sangre es útil cuando el material de férula sin recubrir se puede poner en contacto con la sangre. Así, es preferido en primer lugar proporcionar una férula parcialmente recubierta, tal como por ejemplo se describe en US 595,159, para tratamiento de aneurismos, con tal capa hemocompatible.

50 Además, es preferido que la superficie externa resultante de la segunda etapa de recubrir completamente la superficie no sea uniforme o plana, sino que la estructura de una férula, esto es, la estructura de los montantes sea todavía visible. La ventaja de la misma consiste en el hecho de que la superficie recubierta externa de la endoprótesis de frente a la pared del vaso tiene una estructura corrugada y áspera, que asegura una fijación mejorada dentro de vaso.

55 El polímero A que rodea los montantes de férula pueden contener un agente activo antiproliferativo adicional, antimigración, anti-angiogénico, antiinflamatorio, antiflogístico, citostático, citotóxico y/o antitrombótico, en donde el polímero B cubre las férulas contiene completamente el agente activo rapamicina. Así, la superficie de elución de rapamicina es claramente incrementada en comparación con un recubrimiento convencional que solamente rodea los montantes de férula individuales (véase ejemplo 18).

60 La concentración de rapamicina y del otro agente activo si está presente está preferiblemente en el intervalo de 0.001-500 mg por cm² de la superficie completamente recubierta de la endoprótesis, esto es, la superficie es calculada tomando en consideración la superficie total de los montantes recubiertos y la superficie de los intersticios cubiertos entre los montantes.

65 Los métodos de acuerdo con la invención están adaptados para recubrimiento por ejemplo de endoprótesis,

y en particular férulas tales como férulas coronarias, férulas vasculares, férulas traqueales, férulas bronquiales, férulas uretrales, férulas esofagales, férulas biliares, férulas renales, férulas para uso en el intestino delgado, férulas para uso en el intestino grueso. Además, alambres de guía, hélices, catéteres, cánulas, tubos, también como implantes o partes en general tubulares de los dispositivos médicos mencionados anteriormente pueden ser recubiertos de acuerdo con la invención a condición de que un elemento estructural compatible con una férula esté contenido en tal dispositivo médico. En cuanto a dispositivos médicos expansibles o respectivamente endoprótesis son usados, el recubrimiento se lleva a cabo preferiblemente durante el estado expandido del dispositivo respectivo.

Los dispositivos médicos recubiertos son usados preferiblemente para mantener la patencia de cualquier estructura tubular, por ejemplo el sistema urinario, esófago, traquea, el sistema biliar, el sistema renal, vasos sanguíneos en el cuerpo entero incluyendo cerebro, duodeno, píloro, el intestino delgado y el intestino grueso, pero también para mantener la patencia de orificios artificiales tales como usados para el colon o la traquea.

Así, los dispositivos médicos recubiertos son útiles para impedir, reducir o tratar estenosis, restenosis, arterioesclerosis, aterosclerosis o cualquier otro tipo de oclusión de vaso u obstrucción del vaso de lumenes u orificios.

Además, es preferido que la longitud de la capa de recubrimiento completa que contiene el polímero B exceda la longitud de la endoprótesis y no corresponde al extremo de la endoprótesis. En una etapa adicional, la parte superpuesta de la cubierta es colocada alrededor de los bordes de la endoprótesis sobre la superficie externa y los bordes así formados son integrados a la capa de polímero B subyacente bajo presión y temperatura incrementada. Así, un recubrimiento continuo también de los bordes de la endoprótesis es asegurado, que elimina al mismo tiempo el peligro de desprendimiento de estos puntos débiles. Además, un elemento de manipulación o de manejo puede ser montado debajo del borde por medio del cual la férula puede ser removida de manera segura en cualquier tiempo. Así, una fibra polimérica puede ser dispuesta circunferencialmente en el plegado, en donde la fibra se proyecta a través de la capa polimérica de borde a la superficie externa en forma de un bucle sobre uno o dos lados opuestos.

Otra posibilidad consiste en el uso de esta región marginal como depósito para agentes activos o respectivamente para introducir agentes activos especialmente a esta región marginal, en donde estos agentes activos pueden ser diferentes de aquellos posiblemente presentes y/o sobre la superficie completamente recubierta del cuerpo hueco.

En la misma, la cubierta que encierra la férula es provista con la flexibilidad de la férula, pero también contribuye a impartir rigidez mecánica al dispositivo médico. Adicionalmente, existe la posibilidad de introducir agentes activos de manera específica del lado, tal como un citostático que se puede difundir de la superficie externa a la pared del vaso y por ejemplo un antibiótico que impide infecciones sobre la superficie interna del dispositivo médico. Además, optimizaciones adicionales concernientes con las condiciones fisiológicas en el sitio de implante respectivo pueden ser obtenidas gracias a la posibilidad de aplicar diferentes recubrimientos sobre las superficies internas y externas.

Aditivos adicionales son posibles, por ejemplo sustancias tales como sulfato de bario o metales preciosos, que permiten la formación de imagen de un dispositivo médico implantado a ser recubierto en radiogramas. Además, la superficie externa y la superficie interna pueden ser encerradas con diferentes materiales, al como se describe anteriormente. Así, por ejemplo un dispositivo médico que tiene una cubierta polimérica hidrofóbica sobre la superficie externa mientras que la superficie interna es fabricada de polímero hidrofílico puede ser manufacturada.

Este método ofrece una variedad de posibilidades para aplicar cualesquier materiales de recubrimiento bioestables o biodegradables que contienen o no contienen aditivos sobre dispositivos médicos, si es necesario en forma de una concha o cubierta.

Al mismo tiempo, el recubrimiento se puede sumar a la rigidez mecánica de un implante sin afectar la flexibilidad del mismo.

Así, hasta ahora, por ejemplo el uso de férulas para la restricción de carcinomas de sistema biliar no es un procedimiento estándar. Sin embargo, en solamente 10% de los casos, una remoción quirúrgica es exitosa. La esperanza de vida media de tales pacientes es de 1 año. El uso de un implante completamente recubierto de acuerdo con este método y adaptado para aplicación en el sistema biliar, que podría contener opcionalmente un agente quimioterapéutico, podría por una parte impedir la restricción de lumen de cuerpo en que la endoprótesis ejerce una cierta contrapresión y al mismo tiempo, podría frenar o aún detener el crecimiento del tumor y así proporcionaría por lo menos un tratamiento que prolonga la vida en tanto que mantiene una calidad de vida alta o buena (ejemplo 18).

Además, el recubrimiento de acuerdo con la invención puede también ser usado en el sistema vascular. En el caso de la formación de aneurismos puede ser usado por ejemplo de manera que impide un incremento del

aneurismo debido al suministro continuo de sangre (ejemplo 19).

Modalidades adicionales de acuerdo con la invención para incrementar la superficie se refieren al sistema de catéter, especialmente sistemas de catéter de dilatación, que comprenden un globo de catéter con una férula ondulada o engarzada. En estos sistemas una férula sin recubrir o recubierta es engarzada al globo de catéter y luego recubierta conjuntamente con el globo de catéter. El recubrimiento se puede llevar a cabo de una manera que los intersticios libres entre los montantes de férula individuales de la férula engarzada sirven como depósitos para un agente activo o rapamicina. Por ejemplo rapamicina o uno de los agentes activos mencionados en la presente pueden ser disueltos en un solvente apropiado y aplicados a la férula o globo. El flujo del agente activo y solvente a los intersticios entre los montante de férula individuales y a los intersticios entre el globo de catéter y el lado interno de la férula, en donde el solvente se evapora y el agente activo puro permanece. Luego, una o más capas portadoras pueden ser aplicadas al globo de catéter que tiene la férula.

Una variante preferida de esta modalidad tiene paclitaxel puro entre los montantes de férula y entre el globo y la férula que fue aplicada mediante atomización o método de inmersión y permanece ahí después de la evaporación del solvente. Este primer recubrimiento de paclitaxel es luego cubierto por un polímero preferiblemente biodegradable y/o preferiblemente polar, polímero hidrofílico que contiene el agente activo rapamicina.

Otra modalidad preferida no tiene portador o ninguna capa polimérica sino solamente rapamicina pura que fue aplicada conjuntamente con un solvente a la férula y globo de catéter y permanece después de la evaporación del solvente sobre la férula y globo.

Una tercera modalidad preferida comprende una férula que es recubierta con un polímero preferiblemente bioestable que contiene rapamicina y engarzada al globo. El globo de catéter sin recubrir con férulas recubierta que contiene rapamicina es luego atomizada con paclitaxel en un solvente apropiado, de tal manera que después de la evaporación del solvente, una capa irregular de paclitaxel pura está presente sobre la férula y globo.

Agentes de contraste

De especial interés son aquellas modalidades de acuerdo con la invención que utilizan como matriz o portador para rapamicina no polímeros sino compuestos químicos de bajo peso molecular y especialmente agentes de contraste y análogos de agentes de contraste.

Tales agentes de contraste y/o análogos de agentes de contraste contienen en su mayoría bario, yodo, manganeso, hierro, lantano, cerio, praseodimio, neodimio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio y/o lutecio, preferiblemente como iones en forma enlazada y/o compleja.

En principio, los agentes de contraste serán distinguidos por diferentes métodos de impresión o formación de imagen. Por una parte, hay agentes de contraste que son usados en exámenes de rayos X (agentes de contraste de rayos X) o agentes de contraste que son usados en exámenes de tomografía de resonancia magnética (agentes de contraste de RM).

En el caso de agentes de contraste de rayos X sustancias son concernientes que dan como resultado una absorción incrementada de rayos X penetrantes con respecto a la estructura circundante (los llamados agentes de contraste positivos) o que dejan pasar rayos X penetrantes no impedidos (los llamados agentes de contraste negativos).

Los agentes de contraste de rayos X preferidos son aquellos que son usados para formación de imagen de articulaciones (artografía) y en TC (tomografía computarizada). El tomografo computarizado es un dispositivo psara generar imágenes seccionales del cuerpo humano por medio de rayos X.

Aunque de acuerdo con la invención también los rayos X pueden ser usados para la detección en los métodos de formación de imagen, esta radiación no es preferida debido a su peligrosidad. Es preferido cuando la radiación penetrante no es radiación de ionización.

Como métodos de formación de imagen se usan imagen de rayos X, tomografía computarizada (CT), tomografía de espín nuclear, tomografía de resonancia magnética (MRT) y ultrasonido, en donde tomografía de espín nuclear y tomografía de resonancia magnética (MRT) son preferidos.

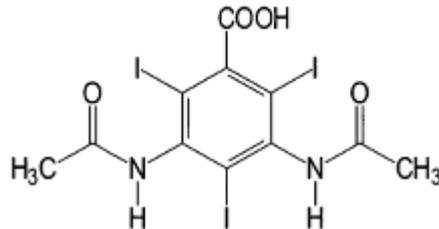
Así, como sustancias que debido a su capacidad de ser excitadas mediante radiación penetrante permiten la detección del dispositivo médico en eventos in vivo así como sustancias que debido a su habilidad de ser excitadas mediante radiación penetrante permiten la detección del dispositivo médico en eventos in vivo mediante métodos de formación de imagen están especialmente aquellos agentes de contraste preferidos que son usados en tomografía computarizada (CT), tomografía de espín nuclear, tomografía de resonancia magnética (MRT) o ultrasonido. Los agentes de contraste usados en MRT están basados en el mecanismo de acción que efectúan un

cambio del comportamiento magnético de las estructuras a ser diferenciadas.

Además, los agentes de contraste que contienen yodo son preferidos que son usados en la formación de imagen de vasos (angiografía o flebografía) y en tomografía computarizada (CT).

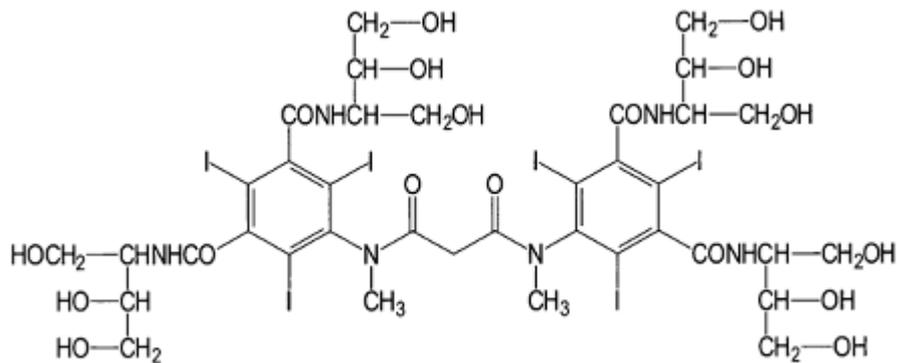
5

Como agentes de contraste que contienen yodo los siguientes ejemplos pueden ser mencionados:



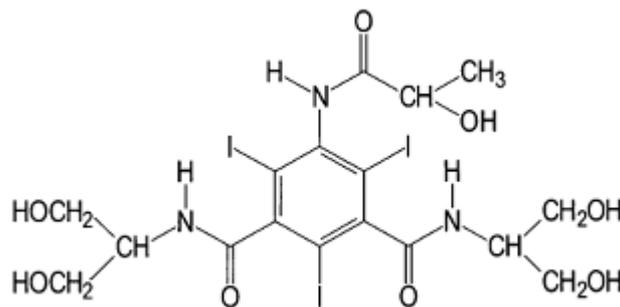
10

ácido amidotrizoico

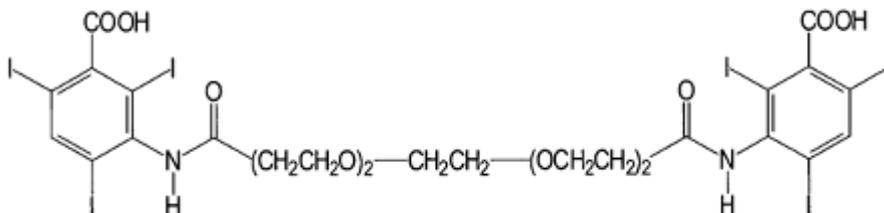


15

iotrolana



iopamidol



20

ácido yodoxamínico

Otro ejemplo es Jod-Lipiodol®, un Oleum papaveris yodado, un aceite de semilla de amapola. Bajo la marca comercial Gastrografin® y Gastrolux® la sustancia madre de agentes de contraste yodados, el amidotrizoato está disponible comercialmente en forma de sales de sodio y Meglumín.

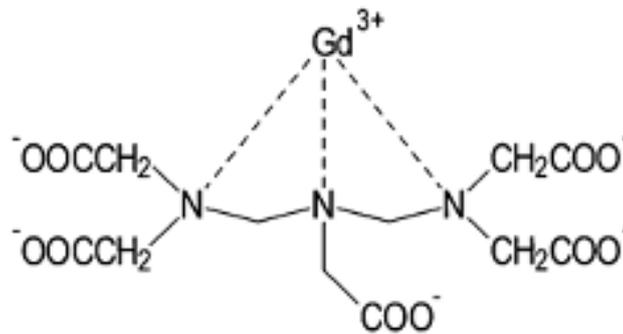
25

También partículas de óxido de hierro que contienen gadolinio o partículas de óxido de hierro superparamagnética también como partículas de hierro ferrimagnéticas o ferromagnéticas tales como nanopartículas son preferidos.

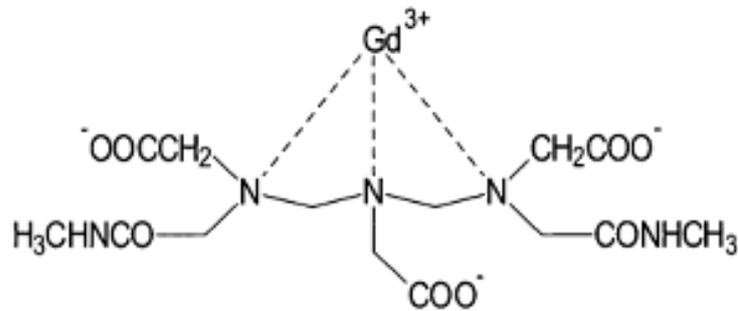
5 Otra clase de agentes de contraste preferidos es representada por los agentes de contraste paramagnéticos que contienen en su mayoría un lantánido.

10 Una de las sustancias paramagnéticas que tienen electrones sin aparear es por ejemplo gadolinio (Gd^{3+}) que tiene en total siete electrones sin aparear. Además, en este grupo están europio (Eu^{2+} , Eu^{3+}), disprosio (Dy^{3+}) y holmio (Ho^{3+}). Estos lantánidos pueden ser usados también en forma quelada al utilizar por ejemplo hemoglobina, clorofila, poliaza ácidos, ácidos policarboxílicos y especialmente EDTA, DTPA también como DOTA como agente quelante.

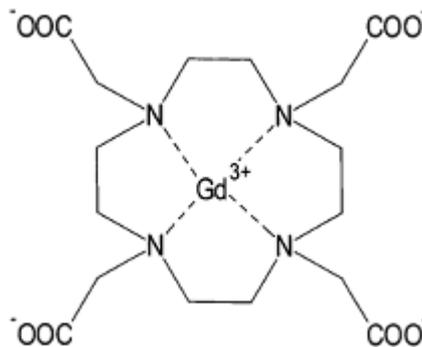
15 Ejemplos de agentes de contraste que contienen gadolinio son ácido gadolinio dietilentriaminpentaacético o



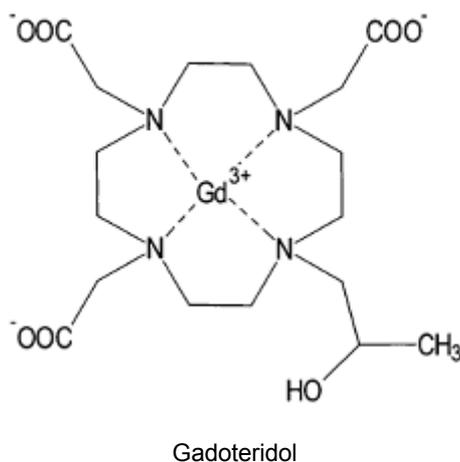
ácido galdopentético (GaDPTA)



gadodiamida



meglumin-gadoterato



20 Sustancias paramagnéticas adicionales que pueden ser usadas de acuerdo con la invención son iones de los llamados metales de transición tales como cobre (Cu^{2+}), níquel (Ni^{2+}), cromo (Cr^{2+} , Cr^{3+}), manganeso (Mn^{2+} , Mn^{3+}), y hierro (Fe^{2+} , Fe^{3+}). También estos iones pueden ser usados en forma quelada.

25 La por lo menos una sustancia que debido a su habilidad de ser excitada mediante radiación penetrante permite la detección del cuerpo básico en eventos in vivo mediante métodos de formación de imagen está ya sea sobre la superficie del cuerpo básico o al interior del cuerpo básico.

30 En una modalidad preferida, el globo de catéter es llenado en su forma comprimida en el interior con un agente de contraste y/o análogo de agente de contraste. El agente de contraste está preferiblemente presente como solución. Además de las propiedades del agente de contraste o análogo de agente de contraste como portador de matriz para rapamicina tales recubrimientos tienen adicionalmente la ventaja de que el globo de catéter es visible mejor, esto es, detectable, en los métodos de formación de imagen. La expansión del globo toma lugar al expandir el globo por medio de llenado adicional del mismo con una solución de agente de contraste.

35 Una ventaja de esta modalidad es que el agente de contraste o análogo de agente de contraste puede ser reutilizado cualesquier veces y no penetra al cuerpo y así no da como resultado efectos secundarios peligrosos.

40 Como ángulos de agente de contraste, compuestos semejantes a agentes de contraste son denominados en la presente que tienen las propiedades de agentes de contraste, esto es, se pueden hacer visibles por métodos de formación de imagen que pueden ser usados durante la cirugía.

45 Así, modalidades preferidas adicionales de la presente invención comprenden globos de catéter recubiertos con rapamicina y el agente de contraste o análogo de agente de contraste. Si una férula recubierta o férula sin recubrir está presente sobre el globo de catéter, por supuesto, el globo puede ser recubierto junto con la férula. Para este propósito, rapamicina, opcionalmente junto con uno o más de otros agentes activos, es disuelta o suspendida en agente de contraste y aplicada al globo de catéter con o sin una férula. Además, existe la posibilidad de mezclar a la mezcla de agente de contraste y rapamicina un solvente que se evapora después de recubrimiento o que puede ser removido bajo vacío. Además, existe la posibilidad de que bajo y/o sobre la capa que contiene agente de contraste adicionalmente una o más capas de agente activo puro o un polímero o un polímero que contiene agente activo es aplicada.

50 Una modalidad especialmente preferida utiliza un globo de catéter con una férula engarzada. La férula puede ser una férula sin recubrir (desnuda) o preferiblemente una férula que es recubierta con solamente una capa hemocompatible. Como recubrimiento hemocompatible están especialmente los derivados de heparina o derivados de quitosana preferidos que son revelados en la presente y especialmente heparina desulfatada y reacetilada o repropionilada. El sistema de globo de catéter y férula es atomizado con o sumergido a una solución o suspensión o dispersión de rapamicina junto con por ejemplo paclitaxel o talidomida en un agente de contraste (véase Ejemplo 20).

60 También es posible utilizar un globo de catéter diseñado especialmente tales como globos plegados (o globos de aleta o globos arrugados o globos con pliegues o con arrugas). Tales globos de plegado forma pliegues (o arrugas o aletas) en estado comprimido de globo que puede ser llenados con un agente activo tal como rapamicina pura o con una mezcla de rapamicina y un solvente o un agente de contraste o una mezcla de rapamicina y un aceite o un polímero en un solvente apropiado. Un solvente usado opcionalmente puede ser removido bajo presión reducida y mediante esto la mezcla presente en los pliegues puede ser secada. Cuando se dilata tal balón plegado

65

que es normalmente usado sin una férula, los pliegues se voltean o sobresalen al exterior y así liberan su contenido a la pared del vaso.

5 Otra modalidad preferida de la férula o globo de catéter está en el uso de mediadores de transporte que aceleran o soportan la introducción del (de los) agente(s) activo(s) a la célula. Frecuentemente, estas sustancias tienen un efecto de soporte o sinérgico. Consisten de por ejemplo vasodiladores que comprenden sustancias endógenas tales como quininas, por ejemplo bradiquinina, talidina, histamina o NOS-sintasa que se libera de L-arginina el vasodilador NO. Sustancias de origen herbal tales como el extracto de ginkgo biloba, DMSO, xantonas, flavonoides, terpenoides, tintes herbales y animales, colorantes de alimentos, sustancias que liberan NO tales
10 pentaeritritetranitrato (PETN), agentes de contraste y análogos de agentes de contraste pertenecen también a estos adyuvantes o como tal pueden ser usados sinérgicamente como agente activo.

15 Sustancias adicionales a ser mencionadas son 2-pirrolidona, tributil- y trietil-citrato y sus derivados acetilados, dibutilftalato, benciléster de ácido benzoico, dietanolamina, dietilftalato, isopropilmiristato y –palmitato, triacetina, etc.

Materiales de férula

20 Las férulas comunes que pueden ser recubiertas mediante métodos de acuerdo con la invención pueden ser fabricadas de materiales convencionales tales como acero inoxidable médico, titanio, cromo, vanadio, tungsteno, molibdeno, oro, nitinol, magnesio, zinc, aleaciones de los metales mencionados anteriormente o pueden ser compuestas de materiales de cerámica o polímeros bioestables y/o biodegradables. Estos materiales son ya sea auto-expansibles o expansibles por globo y bioestables y/o biodegradables.

25 Materiales de globo

El globo de catéter puede consistir de materiales usuales, especialmente polímeros, tales como son descritos más a continuación en la presente y especialmente de poliamida, tal como PA 12, poliéster, poliuretano, poliacrilatos, poliéteres, etc.
30

Como se menciona en el comienzo, además de la selección del agente activo multipotente rapamicina, factores adicionales son importantes para obtener un dispositivo médico que es óptimamente efectivo anti-restenóticamente a largo plazo. Las propiedades físicas y químicas de rapamicina y el agente activo agregado opcionalmente también como sus interacciones posibles, concentración de agente activo, vibración de agente activo, combinación de agente activo, polímeros seleccionados y métodos de recubrimiento representan parámetros importantes que tienen una influencia directa entre sí y por consiguiente tienen que ser determinados exactamente para cada modalidad. Al regular estos parámetros, el agente activo o combinación de agente activo puede ser absorbida por las células adyacentes de la pared del vaso en una cantidad suficiente u óptimamente efectiva sobre el período de tiempo crítico en peligro de restenosis total.
35

Las férulas de acuerdo con la presente invención son provistas preferiblemente con por lo menos una capa que contiene el agente activo rapamicina o una combinación de agente activo preferida con rapamicina y que cubre la férula completa o incompletamente y/o la férula de acuerdo con la invención contiene el agente activo rapamicina y/o una combinación de agente activo con rapamicina en el material de férula mismo.
40

45 Adicionalmente, por medio de la capa hemocompatible sobre la superficie se puede garantizar que durante, como también después de la difusión del agente activo al medio ambiente ninguna reacción inmune se presentará contra el cuerpo extraño.

50 Por una parte, las capas pueden consistir de capas de agente activo puro, en donde por lo menos una de las capas contiene rapamicina y por otra parte, de capas de polímero libres de agente activo o capas de polímero que contiene el agente activo o combinaciones de las mismas.

55 Como métodos para la manufactura de tal dispositivo médico, el método de atomización, el método de inmersión, método de pipeteado, electro-centrifugación y/o técnica de láser pueden ser utilizados. Dependiendo de las modalidades seleccionadas, el método mejor apropiado es seleccionado para la manufactura del dispositivo médico, en donde también la combinación de dos o más métodos puede ser usada.

60 Preferida además es la adición de por lo menos otro agente activo que está sea presente con rapamicina en una capa o que es aplicado en una capa separada. Como combinación adicional, el uso de por ejemplo, ácido acetil salicílico (aspirina) es ventajosa debido a que además del efecto antiflogístico del soporte la aspirina tiene también propiedades antitrombóticas.

65 En la combinación con el paclitaxel hidrofóbico, el efecto antiproliferativo puede ser incrementado o prolongado dependiendo de la modalidad debido a que el paclitaxel y rapamicina se complementan entre sí por su

diferente biodisponibilidad. Por ejemplo, la capa de rapamicina hidrofílica puede ser aplicada a una capa de paclitaxel, en donde la rapamicina a las reacciones inflamatorias que ocurren prematuramente y paclitaxel inhibe la proliferación de los SMC a largo plazo.

5 Otra modalidad preferida es el uso de materiales biocompatibles apropiados como depósito para rapamicina o una combinación de agente activo con rapamicina sobre la férula.

10 Para esto, el recubrimiento de un cuerpo de férula con por lo menos una capa de polímero bioestable y/o bioreabsorbible que contiene rapamicina y/o una combinación de agente activo de rapamicina es provisto. El contenido de rapamicina de la capa de polímero es de entre 1% a 60% en peso, preferiblemente entre 5% a 50% en peso, especialmente preferido entre 10% a 40% en peso.

15 Sorprendentemente, se encontró que el uso de polímeros biodegradable es ventajoso debido a la degradación de los polímeros ocurre como la llamado erosión global. La degradación de cadena toma lugar hasta un cierto grado con un mantenimiento sustancial de las propiedades del polímero. Solamente después de un disparo que queda a poca distancia una cierta longitud de cadena el material pierde sus propiedades y se vuelve quebradizo. La degradación ocurre en forma de fragmentos pequeños que se ++++ separan que son completamente metabolizados por el organismo en un tiempo muy corto. La degradación ocurre en forma de fragmentos pequeños que se separan que son completamente metabolizados por el organismo en un tiempo muy corto. Se encontró que este proceso de degradación puede ser usado para un incremento apuntadamente controlado de la elución de rapamicina que ofrece una mejora sustancial de profilaxis de restenosis.

20 En tanto que la elución de un agente activo es normalmente en especial alta en los primeros días después del implante para tener, como ya se discutió, un mejor control de la zona de reacción de defensa agudas del organismo (a la herida misma y al cuerpo extraño) esta curva se aplanan en el curso adicional bastante rápidamente, de tal manera que la cantidad de agente activo eluida es reducida establemente hasta que finalmente la elución es detenida y el agente activo eluido todavía restante del polímero de una manera no detectable. Sin embargo, de acuerdo con el grado de elución o hábito de paciente después de 2-4 semanas se notan reacciones que requieren una dosificación incrementada de agente activo para limitar la restenosis.

25 Por medio de la pérdida inicial controlada de las propiedades del polímero y degradación de un polímero biodegradable con la misma férula que eluye el formación un incremento de la elución de agente activo que es importante para la profilaxis de restenosis puede ser obtenida otra vez a un momento más tarde predeterminado (véase Figura 4).

30 Por ejemplo, la degradación hidrolítica de PLGA puede ser ajustada de acuerdo con la proporción de mezcla de PLA a PGA o en combinación otros polímeros apropiados de tal manera que la curva de elución tiene una elución incrementada adicional de rapamicina después de más de dos semanas. Dependiendo de la combinación de ambos componentes entre sí o con otros polímeros apropiados, la dosificación, momento y duración del último y después de un momento adicional otra vez la biodisponibilidad del agente activo incrementada ("última ráfaga") puede ser ajustada exactamente (véase Figura 4).

35 Adicionalmente, es posible con el uso de por lo menos un sistema de dos capas implementar apuntadamente y/o expandir la dosificación y emisión de agente activo controlada. Esto puede ser obtenido, por ejemplo cuando una primera capa que es aplicada a la férula (o la férula recubierta hemocompatiblemente) tiene una concentración más alta de rapamicina que la segunda capa de polímero o una capa de rapamicina pura que son aplicadas a esta primera capa. El uso de agentes activos de soporte de rapamicina en la capa que contiene rapamicina o en una capa que es existente separadamente de esta capa es también posible.

40 Otra variante preferida para incrementar la carga de una férula de elución de fármaco con rapamicina es la inclusión de rapamicina en sustancias altamente hinchables tales como alginato, pectina, hialuronana, agar-agar, goma arábiga, hidrogeles liposomales, péptidohidrogeles, cápsulas de gelatina y/o polímeros altamente hinchables tales como PVP que son incorporados a por lo menos una capa de polímero biodegradable y/o bioestable. Como ventaja adicional, el blindaje del agente activo contra las influencias del medio ambiente al grado más grande puede ser mencionado. Simultáneamente, existe la posibilidad de agregar rapamicina y/u otro agente activo a la capa polimérica que rodea las cápsulas de agente activo.

45 Cuando se agregan materiales formadores de poro hidrofílicos tales como PVP además de la aceleración de la elución en la fase prematura del implante de férula también se tiene una degradación más rápida de polímero bioreabsorbible debido a la intrusión facilitada de agua o plasma o líquido celular a la capa polimérica. De esta manera, la rapamicina es eluida más rápidamente y una dosis más alta. Esto es de mayor ventaja debido a que la dosificación incrementada afecta positivamente la efectividad, sin embargo, contrario a paclitaxel sin dar como resultado alteraciones necróticas.

60 Una modalidad especial es el uso de un polímero bioestable como matriz y materiales cargados con agente

65

activo hidrofílicos (polímeros hidrofílicos tales como PVP y/o microcápsulas o micro-perlas de por ejemplo gelatina, alginato, dextrinas reticuladas, goma arábiga, agar-agar, etc.) como materiales formadores de poros y/o canales. Con la adición de medios acuosos o implante y expansión de tal férula recubierta el material hidrofílico se hinchará. Ya que la hinchabilidad del polímero bioestable es baja en comparación con la porción hidrofílica se genera una presión en los poros debido a la introducción de líquido y el hinchamiento subsecuente, de tal manera que la rapamicina hidrofílica es prensada hacia afuera de los poros y canales como una inyección al medio ambiente vascular (véase Figura 5).

Para incrementar la absorción de rapamicina a las células a interior sustancias tales como DMSO, lecitina y otros de los agentes de transfección mencionados pueden ser agregados lo que incrementa la permeabilidad de la membrana celular. Este sistema puede también ser realizado con polímeros biodegradables como matriz. Decisiva para esta modalidad es la diferencia en la capacidad de hinchamiento de las sustancias usadas. La rapamicina es eluida a la extensión a la cual el material hinchable absorbe un líquido. Así, la liberación del agente activo puede ser controlada por la velocidad de la absorción de líquido. Este sistema puede también ser realizado con polímeros biodegradables como matriz. Especialmente decisiva es la diferencia en la hinchabilidad de las sustancias usadas.

Otra modalidad que utiliza polímeros bioestables, especialmente polisulfonas o aceites polimerizables, puede ser provista de tal manera que en la superficie polimérica de una férula recubierta con polímero bioestable se forman agujeros en una secuencia definida por un medio de una tecnología de láser en la cual una solución de rapamicina con o sin polímero biodegradable agregado es incorporada mediante tecnología de inmersión o pipeteado. Un polímero degradable puede ser aplicado en este caso como barrera de difusión ya sea sobre agujeros individuales o sobre la superficie de férula total. En caso de esta modalidad, el sitio vascular de la férula puede ser tratado de manera apuntada. La adición de por ejemplo antitrombóticos a los polímeros bioestables que cubren también el lado interno de la férula ayuda a minimizar el riesgo de trombosis que existe también sobre el lado luminal.

De acuerdo con esta modalidad de dos capas, la primera capa bioestable es de una capa que es cubierta sustancialmente por otra capa biodegradable, de tal manera que se mantienen las ventajas mencionadas anteriormente de la elución del agente activo. Además, es preferido aplicar dos capas poliméricas que consisten ya sea de uno u otro de los mismos o materiales diferentes, en donde rapamicina está presente en una o en ambas capas en la misma concentración o en concentración diferente con sin agentes activos adicionales.

La elución de rapamicina y/o una combinación de agente activo puede ser controlada al agregar agentes formadores de poro, de tal manera que en las dos capas diferentes cantidades de agentes de formación de poro están presentes, también como por la posibilidad de incorporar apuntadamente diferentes agentes activos que eluyen diferentemente dependiendo del agente formador de poros y su cantidad en el recubrimiento.

Después de esta modalidad de dos capas, existe la posibilidad de incorporar diferentes agentes activos separadamente entre sí a la capa que es apropiada para el agente activo respectivo, de tal manera que, por ejemplo un agente activo hidrofóbico está presente en una o más capas hidrofílicas y tiene otra cinética de elución que otro agente activo hidrofóbico que está presente en la capa de polímero más hidrofóbico o viceversa. Esto ofrece un amplio campo de posibilidades para ajustar la disponibilidad de los agentes activos en una cierta secuencia razonable, también como para controlar el tiempo de elución y concentración.

Como polímeros apropiados preferidos adicionales, por ejemplo policaprolactona, policaprolactama, poliaminoácidos, trimetilencarbonato y aceites polimerizables reticulables de bajo peso molecular pueden ser mencionados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Férula de elución de formación Cypher™ con amplificación 500x (microscopia electrónica de barrido); las múltiples y profundas fisuras en el recubrimiento pueden ser observadas claramente. Esto da como resultado una elución incontrolada del agente activo.

Figura 2: Férula de elución de fármaco Cypher™ (férula Cypher) (microscopia electrónica de barrido); los fragmentos de hinchamiento del recubrimiento polimérico bioestable pueden ser observados claramente. Los problemas siguientes están relacionados con el mismo:

- a) los fragmentos de polímero que no pueden ser degradados por el organismo son traídos a la circulación sanguínea;
- b) el agente activo no es eluido de una manera apuntada, controlada y dosificada apropiadamente;
- c) la superficie de férula está expuesta como una superficie extraña, de tal manera que el riesgo de trombosis es incrementado.

Figura 3: Imagen de microscopia electrónica de barrido de una férula de elución de rapamicina recubierta con polímero de acuerdo con esta invención. La diferencia con la férula Cypher puede ser observada claramente: ninguna fisura o agrietamiento y ningún hinchamiento de los fragmentos poliméricos. En el ejemplo mostrado se usó un polímero biodegradable.

Figura 4: Perfil de elución de rapamicina en el polímero biodegradable PLGA. Se puede ver bien que después de aproximadamente 400-500 horas después de la “primera liberación” (directamente después del implante) un nuevo incremento en la velocidad de elución de rapamicina ocurre que se llama “estallido tardío”.

5 Figura 5: Comportamiento de elución de rapamicina de una matriz bioestable.

Figura 6: Esquema del método de acción de un sistema de formación de poros y liberación de rapamicina por medio de elución vía canales e hinchamiento.

10 El agente activo hidrofílico llega a través de los canales formados por los agentes formadores de poros directamente a la pared del vaso. Si sustancias altamente hinchables son mezcladas con rapamicina en una matriz claramente o no menos hinchable, entonces el agente activo es prensado a la superficie por la presión generada en el proceso de hinchamiento (“modelo de inyección”).

15 Figura 7: La matriz consiste de una matriz bioestable que contiene un alto contenido de agentes formadores de poro o microcanales a través de los cuales rapamicina llega rápidamente, controlada y en alta dosificación al sitio objetivo. También en este caso un hinchamiento de fragmentos poliméricos o cualquier otras deficiencias no son detectadas.

20 Figura 8: Esquema para férulas de elución de rapamicina de recubrimiento con matrices que forman microcanales a través de los cuales rapamicina llega a la superficie. El agente activo hidrofílico llega a través de los canales formados por los agentes formadores de poro directamente a la pared del vaso. Si sustancias altamente hinchables son mezcladas con rapamicina en una matriz hinchable o claramente menos hinchable, entonces el agente activo es prensado a la superficie por la presión generada en el proceso de hinchamiento (“modelo de inyección”).

Figura 9: Un catéter de globo expandido que está recubierto completamente con rapamicina e isopropilmiristato como adyuvante de acuerdo con la invención en un método de recubrimiento combinado. Se puede ver que aún después de la expansión el recubrimiento no se hincha o fisura.

25 Figura 10: Comportamiento de elución de rapamicina de la férula Cypher (amarillo) en comparación con una férula que tiene una capa de rapamicina pura y un recubrimiento superior de PVA (azul). El comportamiento de elución sustancialmente acelerado del sistema de rapamicina/PVA puede ser distinguido claramente de Cypher.

30

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Recubrimiento por atomización de férulas con rapamicina

35 Férulas purificadas, sin expandir son colgadas horizontalmente sobre una barra de metal delgada (d = 0.2 mm), que es adherida sobre el eje de rotación del equipo de rotación y alimentación y gira con 28 rpm. Las férulas se fijan de tal manera que el interior de las férulas no toca la barra y son atomizadas con una solución de dispersión al 2% de rapamicina en cloroformo o etilacetato. Luego, son secadas en la campana de humos durante toda la noche. Si se requiere, el proceso de recubrimiento puede ser repetido hasta que la carga de agente activo deseada está presente sobre la férula.

40

Ejemplo 2: Determinación del comportamiento de euc en PBS-solución reguladora del pH

45 Por férula en un matraz pequeño suficiente 2 ml de solución reguladora del pH de PBS son agregados, se sella e incuba en el gabinete de secado a 37°C. Después de la expiración de los períodos de tiempo escogidos en cada caso la solución en exceso es despietada y su absorción UV es medida.

45

Ejemplo 3A: Férula con rapamicina como recubrimiento base y PVA como recubrimiento superior

La férula recubierta por atomización con rapamicina y secada es recubierta por atomización en una segunda etapa con una solución de PVA al 1.5% metaólica-acuosa. Luego es secada.

50

Ejemplo 3B: Recubrimiento por atomización de férulas con rapamicina y ciclosporina A

55 Férulas purificadas, sin expandir son colgadas horizontalmente sobre una barra de metal delgada que es adherida sobre el eje de rotación del equipo de rotación y alimentación y gira con 28 rpm. Las férulas se fijan de tal manera que el interior de las férulas no toca la barra y son atomizadas con una solución de atomización al 2% de rapamicina y ciclosporina A en proporción de 2:0.5 en cloroformo. Luego, son secadas durante toda la noche.

55

Ejemplo 4: Recubrimiento por atomización de férulas con rapamicina y paclitaxel en dos capas

60 Férulas purificadas, sin expandir son atomizadas con una solución de atomización de 0.8% de paclitaxel en cloroformo. Luego la férula es secada a temperatura ambiente en un segundo proceso de atomización, se usa el método del ejemplo 1.

60

Ejemplo 5: Recubrimiento de férulas con un polímero biodegradable o biestable y rapamicina o una combinación de agente activo con rapamicina

65 Solución de atomización: 145.2 mg de PLGA o polisulfona y 48.4 mg de rapamicina o una solución de atomización al 33% de una combinación de agente activo correspondiente de rapamicina (cantidad 20%-90%) con uno o más de otros agentes activos tales como paclitaxel, ciclosporina A, talidomida, fusadilo, etc., son llenadas

con cloroformo a 22 gramos. Esta solución de atomización es aplicada a la férula como ya se describió.

La férula utilizada puede ser una férula desnuda, una férula recubierta hemocompatiblemente y/o una férula recubierta con una capa de agente activo mediante el método de atomización o inmersión. La capa de agente activo puro o combinación de agente activo de acuerdo con el ejemplo 1 y 3 pueden ser aplicados opcionalmente sobre la capa polimérica.

Ejemplo 6: Sistema de dos capas con un polímero biodegradable y rapamicina o una combinación de agente activo con rapamicina que tiene concentración diferente del agente activo en las capas

Solución 1: solución al 25% de rapamicina o en combinación con uno o más agentes activos y PLGA en cloroformo u opcionalmente etilacetato (solución al 0.8%).

Solución 2: solución al 35% de rapamicina o en combinación con uno o más agentes activos y PLGA en cloroformo u opcionalmente etilacetato (solución al 0.8%).

La férula es ya sea una férula desnuda o una férula recubierta hemocompatiblemente y puede tener ya una capa de agente activo puro de rapamicina, una combinación con otros agentes activos o una capa de agente activo libre de rapamicina mediante inmersión o atomización. También, una capa de agente activo puro entre las dos capas poliméricas y/o como recubrimiento superior puede ser aplicada en un método de atomización o inmersión.

Ejemplo 7: Sistema de dos capas con un polímero bioestable como recubrimiento superior y un polímero biodegradable como recubrimiento superior y rapamicina o una combinación de agente activo con rapamicina

Solución de PS: 176 mg de polietileno sulfonato son pesados en y llenados con cloroformo a 20 gramos (soluciones al 0.88%).

Solución de PLGA: una solución al 35% de rapamicina o en combinación con uno o más agentes activos (contenido de rapamicina por lo menos 20%) y PLGA (solución al 0.8%).

Aquí también, se usa una férula desnuda o una férula recubierta hemocompatiblemente. Después del secado de la primera capa, la capa polimérica biodegradable puede ser aplicada, en donde el método de atomización y pipeteado que permiten una aplicación apuntada a la férula vascular son preferidos. Aquí también, el agente activo puede ser aplicado adicionalmente entre las dos capas de polímero y/o sobre la superficie como capa adicional mediante el método de atomización, inmersión o pipeteado.

Ejemplo 8: Recubrimiento de una férula con polímero bioestable o biodegradable que tiene un alto contenido de un hidrogel (PVP, silicio, hidrosoma, alginato, péptido, glicosaminoglicano) como agente formador de poros (o agente formador de canales)

Rapamicina (o una combinación de agente activo, 35% en peso) es disuelta con polisulfona e hidrogel en cloroformo, de tal manera que se forma una solución que contiene 85 de hidrogel. Esta solución es aplicada a la férula como en los ejemplos anteriores. La concentración total de la solución polimérica debe ser menor de 0.9% para obtener un comportamiento de atomización óptimo. En el método de inmersión, la solución no debe tener más de 30% de contenido de polímero. La carga de rapamicina puede también ser realizada mediante inmersión subsecuente de la férula ya recubierta a una solución de agente activo (2%).

Ejemplo 8a) solución de atomización de polisulfona / PVP sin adición de rapamicina 24 mg de PS y 2.4 mg de PVP son pesados en y llenados con cloroformo a 3 g → 0.80% de PS, PVP al 0.8%.

Ejemplo 8b) solución de atomización de polisulfona / PVP con adicional de rapamicina 18.2 mg de PS, 14.1 mg de rapamicina y 3.2 mg de PVP son pesados en y llenados con cloroformo a 4 g → 0.45% de PS, rapamicina al 0.35%, PVP al 0.08%.

Ejemplo 9: Recubrimiento hemocompatible covalente de férulas

a) Preparación de heparina reacetilada desulfatada:

100 ml de resina de intercambio catiónico de amberlita IR-122 fueron llenados a una columna que tiene un diámetro de 2 cm, transformada a la forma H⁺ con 400 ml de HCl 3 M y lavados con agua destilada hasta que el producto eluido estaba libre de cloruro y pH neutro. 1 g de heparina de sodio fue disuelto en 10 ml de agua, puesta en la columna de intercambio catiónico y eluido con 400 ml de agua. Se permite que el producto eluido caiga a un recipiente con 0.7 g de piridina y titulado subsecuentemente con piridina a pH 6 y secado por congelación.

0.9 g de sal de heparina piridinio fueron agregados a 90 ml de una mezcla 6/3/1 de DMSO/1,4-dioxano/metano (v/v/v) en un matraz de fondo redondo con enfriador de reflujo y calentado a 90°C durante 24 horas. Luego se agregaron 823 mg de cloruro de piridinio y se realizó calentamiento a 90°C por 70 horas adicionales.

Subsecuentemente, se llevó a cabo la dilución con 100 ml de agua y titulación a pH 9 con lejía de sosa diluida. La heparina desulfatada fue dializada contra agua y secada por congelación.

5 100 mg de la heparina desulfatada fueron disueltos en 10 ml de agua, enfriados a 0°C y mezclados con 1.5 ml de metanol bajo agitación. A la solución, 4 ml de resina de intercambio aniónico Dowex 1x4 en la forma OH⁻ y subsecuentemente 150 µl de anhídrido de ácido acético fueron agregados y agitados durante 2 horas a 4°C. Después de esto, la resina es filtrada y la solución es dializada contra agua y secada por congelación.

10 b) Quitosana N-carboximetilada, parcialmente N-acetilada:

En 150 ml de HCl 0.1 N, 2 g de quitosana fueron disueltos y sometidos a ebullición bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 bajo reflujo. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el pH de la solución fue ajustado a 5.8 con NaOH 2 N. La solución fue dializada contra agua desmineralizada y secada por congelación.

15 1 g de quitosana parcialmente hidrolizada de esta manera fue disuelto en 100 ml de ácido acético al 1%. Después de agregar 100 ml de metanol, 605 µl de anhídrido de ácido acético disueltos en 30 ml de metanol fueron agregados y agitados durante 40 minutos a temperatura ambiente. El producto fue precipitado al verterlo a una mezcla de 140 ml de metanol y 60 ml de solución de NH₃ al 25%. Fue filtrado, lavado con metanol y dietiléter y secado bajo vacío durante toda la noche.

20 1 g de la quitosana parcialmente hidrolizada y parcialmente N-acetilada fue suspendido en 50 ml de agua. Después de agregar 0.57 g de ácido glioxílico monohidratado, el derivado de quitosana disuelto en el transcurso de los siguientes 45 minutos. El valor del pH de la solución fue ajustado a 12 con solución de NaOH 2 N. Una solución de 0.4 g de cianoboro hidruro de sodio en un poco de agua como esa posible fue agregada y agitada durante 45 minutos. El producto fue precipitado en 400 ml de etanol, filtrado, lavado con etanol y secado al vacío durante toda la noche.

c) Preparación de heparina N-propionilada desulfatada:

30 100 ml de resina de intercambio catiónico amberlite IR-122 fueron llenados a una columna que tiene un diámetro de 2 cm, transformados a la forma H⁺ con 400 ml de HCl 3 M y lavados con agua destilada hasta que el producto eluido estaba libre de cloruro y el pH era neutro. 1 g de heparina de sodio fue disuelto en 10 ml de agua, puesto sobre la columna de intercambio catiónico y eluido con 400 ml de agua. Se permite que el producto eluido caiga a un recipiente con 0.7 g de piridina y es titulado subsecuentemente con piridina a pH 6 y secado por congelación.

35 0.9 g de sal de heparina piridinio fueron agregados a 90 ml de una mezcla 6/3/1 de DMSO/1,4-dioxano/metanol (v/v/v) en un matraz de fondo redondo con enfriador de reflejo y calentado a 90°C durante 24 horas. Luego 823 mg de cloruro de piridinio fueron agregados y se efectuó el calentamiento a 90°C por 70 horas adicionales. Subsecuentemente, la dilución se llevó a cabo con 100 ml de agua y titulación a pH 9 con lejía de sosa diluida. La heparina desulfatada fue dializada contra agua y secada por congelación.

40 100 mg de la heparina desulfatada fueron disueltos en 10 ml de agua, enfriados a 0°C y mezclados con 1.5 ml de metanol bajo agitación. A la solución, 4 ml de resina de intercambio aniónico Dowex 1x4 en forma de OH⁻ y subsecuentemente 192 µl de anhídrido de ácido propiónico fueron agregados y agitados durante 2 horas a 4°C. Después de esto, la resina es filtrada y la solución es dializada contra agua y secada por congelación.

d) Quitosana parcialmente N-propionilada N-carboximetilada

50 En 150 ml de HCl 0.1 N, 2 gramos de quitosana fueron disueltos y sometidos a ebullición bajo nitrógeno durante 24 horas bajo reflujo. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el pH de la solución fue ajustado a 5.8 con NaOH 2 N. La solución fue dializada contra agua desmineralizada y secada por congelación.

55 1 gramo de la quitosana parcialmente hidrolizada de esta manera fue disuelto en 100 ml de ácido acético al 1%. Después de agregar 100 ml de metanol, 772 µl de anhídrido de ácido propiónico disueltos en 30 ml de metanol fueron agregados y agitados durante 40 minutos a temperatura ambiente. El producto fue precipitado al verterlo a una mezcla de 140 ml de metanol y 60 ml de una solución de NH₃ al 25%. Fue filtrada, lavada con metanol y dietil éter y secado bajo vacío durante toda la noche.

60 1 gramo de la quitosana parcialmente hidrolizada y parcialmente N-acetilada fue suspendido en 50 ml de agua. Después de agregar 0.57 g de ácido glioxílico monohidratado, el derivado de quitosana se disolvió en los siguientes 45 minutos. El valor del pH de la solución fue ajustado a 12 con NaOH 2 N. Una solución de 0.4 gramos de cianoboro hidruro de sodio en un poco de agua como sea posible fue agregada, agitada durante 15 minutos. El producto fue precipitado en 400 ml de etanol, filtrado, lavado con etanol y secado en vacío durante toda la noche.

65

Ejemplo 10: Recubrimiento hemocompatible covalente de férula

5 Férulas sin expandir fabricadas de acero inoxidable médico LVM 316 fueron desengrasadas en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y secadas a 100°C en el horno de secado. Subsecuentemente, fueron sumergidas en una solución al 2% de 3-aminopropiltriethoxisilano en una mezcla de etanol/agua (50:50 (v/v)) durante 5 minutos y secadas a 100°C. Subsecuentemente, las férulas fueron lavadas con agua desmineralizada.

10 3 mg de la sustancia hemocompatible del ejemplo 10 (por ejemplo, heparina desulfatada y reacetilada) fueron disueltos a 4°C en 30 ml de solución reguladora del pH MES 0.1 M (ácido (2-(N-morfolino)etansulfónico) pH 4.75 y mezclados con 30 mg de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoeti)carbodiimida-metil-p-toluensulfonato. 10 férulas fueron agitadas a 4°C durante 15 horas en esta solución. Subsecuentemente, fueron enjuagadas con agua, solución de NaCl 4 M y agua por respectivamente 2 horas.

Ejemplo 11: Determinación del contenido de glucosamina de las férulas recubiertas mediante HPLC

15 Hidrólisis: Las férulas recubiertas fueron transformadas a tubos de hidrólisis pequeños y dejados con 3 ml de HCl 3 M por exactamente un minuto a temperatura ambiente. Las muestras de metal fueron retiradas y después del sellado de los tubos fueron incubados durante 16 horas a 100°C en el horno de secado. Luego se les permite enfriar, se evaporan tres veces hasta secado y son transferidas a 1 ml de agua desgasificada y filtrada y medidas contra y también hidrolizadas estándar en el HPLC.

Célula nº	Muestra de área	Ac-Heparina [g/muestra]	Area [cm ²]	Ac-Heparina [g/cm ²]	Ac-Heparina [pmol/cm ²]
1	129,021	2,70647E-07	0,74	3,65739E-07	41,92
2	125,615	2,63502E-07	0,74	3,56084E-07	40,82
3	98,244	1,93072E-07	0,74	2,60908E-07	29,91
4	105,455	2,07243E-07	0,74	2,80058E-07	32,10
5	119,061	2,33982E-07	0,74	3,16192E-07	36,24
6	129,202	2,53911E-07	0,74	3,43124E-07	39,33
7	125,766	2,53957E-07	0,74	3,43185E-07	39,34

Ejemplo 12: Recubrimiento biocompatible de férulas con aceite de linaza bajo adición de un catalizador y un polímero sintético, especialmente polivinilpirrolidona y adición subsecuente de agente activo

25 a) Férulas sin expandir de acero inoxidable médico LVM 316 son removidas de grasa en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y secadas a 100°C en el horno de secado. Subsecuentemente, las férulas son lavadas con agua desmineralizada durante toda la noche.

30 Aproximadamente 10 mg de KMnO son disueltos en 500 µl de agua y tanto como sea posible de PVP es agregado. La mezcla es esparcida laminalmente sobre un sustrato de polipropileno y se le permite secar a temperatura ambiente durante toda la noche.

35 De esta mezcla quebradiza, 2.5 mg son disueltos en 1 ml de cloroformo y la solución resultante es atomizada después de agregar 10.5 µl de aceite de linaza con una pistola de atomización de escobilla de aire (EVOLUTION de Harder & Steenbeck) desde una distancia de 6 cm sobre una férula de acero inoxidable LVM de 18 mm giratoria. Después de esto, la férula recubierta fue almacenada durante 24 horas a 80°C.

40 b) Adición de agente activo a una férula recubierta con el método de inmersión la férula recubierta del ejemplo 18a) fue sumergida a una solución de 800 µg de rapamicina en 1 ml de etanol y se le permite hinchar. Después de llevar a cabo el proceso de hinchamiento, la férula fue extraída y secada.

Ejemplo 13: Recubrimiento biocompatible de férulas con aceite de linaza y rapamicina

45 Células sin expandir de acero inoxidable médico LVM 316 son removidas de grasa en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y secadas a 100°C en el horno de secado. Subsecuentemente, las férulas son lavadas con agua desmineralizada durante toda la noche.

50 Aceite de linaza y rapamicina (70:30) son disueltos en una proporción de mezcla de 1:1 en cloroformo y luego atomizadas sobre la férula giratoria continuamente. Después de la evaporación del cloroformo en la corriente de aire suave, la férula es almacenada en el horno de secado a 80°C. La masa de recubrimiento promedio es de 0.15 mg ± 0.02 mg.

Ejemplo 14: Recubrimiento biocompatible de férulas de elución de rapamicina con una solución de atomización de etanol de aceite de linaza y el polímero sintético polivinilpirrolidona (PVP)

55 Se prepara una solución de atomización de etanol que contiene aceite de linaza al 0.25% y PVP al 0.1% y

es atomizada continuamente con una pistola de atomización sobre la férula giratoria alrededor de su eje. Luego es secada durante toda la noche a 70°C. La masa de recubrimiento promedio es de 0.2 mg ± 0.02 m.

5 Rapamicina o una combinación de agente activo con rapamicina es ya sea incorporada subsecuentemente mediante hinchamiento o mezclada a la solución de atomización con por lo menos 20% en peso de contenido de rapamicina.

10 Ejemplo 15: Recubrimiento biocompatible de férulas con aceite de linaza y el polímero sintético polivinilpirrolidona (PVP) en el sistema de dos capas con adición de un agente activo inhibidor de restenosis

Después de limpiar las férulas una primera capa de 0.35% en peso de rapamicina disuelta en cloroformo es atomizada sobre la férula. Después del secado de esta capa a temperatura ambiente, la segunda capa de una solución de cloroformo con aceite de linaza al 0.25% y PVP a 0.1% es atomizada.

15 Ejemplo 16: Recubrimiento biocompatible de férulas con aceite de linaza y ácido α-linolénico

Después de limpieza de las férulas con acetona y etanol como se describe previamente una mezcla disuelta en etanol con aceite de linaza al 0.20% y ácido α-linolénico al 0.5% es preparada y atomizada continuamente sobre la férula.

20 (no de la invención)

a) Pre-recubrimiento de montantes de férula

25 Una férula se fija sobre el vástago de un rotador y es atomizada con una solución de poliuretano al 1% a una velocidad rotacional muy lenta al hacer mover lentamente la pistola hacia arriba y hacia abajo. Después de ser atomizada, la férula es de un color gris mate, de tal manera que un control de atomización óptico se puede llevar a cabo. Es particularmente importante que el borde sea atomizado exactamente lo que puede ser asegurado mediante atomización circunferencial adicional. Subsecuentemente, se permite que la férula se seque.

30 b) Recubrimiento completo de una férula atomizada de acuerdo con a)

35 poliuretano y 35% en peso de rapamicina/tergurida (4:1) son disueltos en THF, de tal manera que se tiene una solución al 14%. Una férula pre-recubierta de acuerdo el ejemplo 18a) es montada cuidadosamente sobre el molde apropiado.

40 La herramienta con la férula montada sobre la misma es sumergida con la cabeza primero a THF puro hasta que se pueden ver burbujas de aire que surgen. Subsecuentemente, la férula es sumergida lentamente a la solución de poliuretano al 14%. Después de 15 segundos, el núcleo es removido lentamente e inmediatamente orientado horizontalmente y el núcleo es girado de tal manera que el PU es distribuido uniformemente sobre la férula y se le permite que seque.

45 Una vez que el PU se ha detenido de correr, se permite que el núcleo que seque bajo la campana de humos y es templada subsecuentemente a 95°C durante 45 minutos en el horno de secado. Después del enfriamiento, es sumergida en una solución de SDS al 0.3% tibia para desprender la férula de la herramienta. Después de purificación bajo agua corriente y enjuague con NaOH 0.5 molar, es enjuagada completamente bajo agua corriente y en agua DI.

50 (no de la invención)

Solución: 3.2 mg de PU disuelto en 20 ml de N-metil-2-pirrolidona y 33% en peso de rapamicina

55 Una férula recubierta por atomización es empujada sobre un molde libremente giratorio apropiado, de tal manera que se pone en contacto completamente con la superficie lisa. La aplicación del recubrimiento se hace en por lo menos dos etapas, en donde la solución es tomada con una brocha que es aplicada sobre el campo a ser recubierto hasta que el campo está completamente cubierto con solución. Si cada uno de los campos seleccionados a ser recubiertos es llenado con el espesor de recubrimiento deseado, la férula es secada a 90°C. Después de enfriamiento la férula es desprendida del molde.

60 Ejemplo 19: Recubrimiento de un globo plegable con rapamicina por medio del método de atomización

Después de la pre-humectación cuidadosa de globo con acetona, el globo es atomizado continuamente con una solución de rapamicina en etilacetato durante la rotación alrededor del ejemplo longitudinal y secada. Para impedir que los pliegues (o arrugas o aletas) se despliegue durante la rotación del globo es ajustado bajo vacío.

65

Ejemplo 20: Recubrimiento completo de un globo plegado con rapamicina por medio del método de pipeteado

5 El globo plegado se fija en posición horizontal a un eje giratorio. Para impedir que los pliegues se desplieguen durante la rotación, el globo es ajustado bajo vacío. Así, paso a paso, el agente activo disuelto en etanol es aplicado a lo largo del ejemplo longitudinal en el lado exterior y al interior de los pliegues con una cánula de teflon con la extensión de una punta de jeringa hasta que se puede observar una capa de rapamicina continua. Luego el globo es secado.

10 Preferiblemente, un adyuvante que facilita la permeabilidad del agente activo a las células es adherido a la solución del agente activo. Por ejemplo, 150 mg de rapamicina, 4.5 ml de acetona, 100 μ l de yodopromida y 450 μ l de etanol son mezclados.

Ejemplo 21: Determinación de las pérdidas de agente activo mediante expansión en un modelo in vitro

15 El globo plegado recubierto con rapamicina y un adyuvante es expandido en una manguera de silicio que es llenada con solución reguladora del pH de PBS. Luego, el recubrimiento restante sobre el globo es disuelto en una cantidad definida de acetonitrilo y el contenido de rapamicina es cuantificado mediante HPLC. Además, la cantidad de rapamicina que se adhiere a la pared de la manguera es purgada con acetonitrilo y cuantificada, la cantidad de la solución reguladora del pH es también determinada.

Ejemplo 22: Recubrimiento parcial de un globo plegable (o globo de aleta) con rapamicina por medio del método de pipeteado

25 El globo plegable (o globo de aleta) se fija en posición horizontal sobre un eje giratorio, de tal manera que el pliegue a ser llenado está siempre en el lado superior y se aplica vacío para impedir que el pliegue se abra. Una solución alcohólica de baja viscosidad al 1% de rapamicina es preparada que es tan poco viscosa que la solución se puede enjuagar por sí misma a los pliegues de un balón plegado (o balón de aleta) debido a las fuerzas capilares. Por medio de un capilar que se pone en contacto con un extremo del pliegue, se permite que la solución alcohólica fluya al pliegue hasta que el interior del pliegue está lleno completamente debido a las fuerzas capilares. Se permite que el contenido del pliegue se seque, el globo es volteado y el siguiente pliegue es llenado. Cada pliegue (o arruga) es llenado solo una vez).

Ejemplo 23:

35 El globo del ejemplo 22 que es cargado con agente activo solamente en los pliegues puede ser recubierto en una segunda etapa mediante el método de atomización con una capa externa polimérica como barrera. La concentración de la solución de atomización polimérica tiene que ser mantenida tan baja como sea posible, de tal manera que la capa de polímero resultante después del secado no interfiere con la abertura continua. Por ejemplo, ya una solución de PVP al 0.5% es apropiada.

Ejemplo 24: Recubrimiento de un globo de catéter inflado exclusivamente en los pliegues en presencia de una férula engarzada sobre el globo

45 a) Una solución al 35% de rapamicina o una combinación de agente activo (por ejemplo, rapamicina talidomida o mezcla de talidomida/paclitaxel) en cloroformo es aplicada a los pliegues de un globo plegado (o globo de aletas) que es montado giratoriamente mediante un dispositivo de pipeteado hasta que es visible que los pliegues son llenados continuamente. Luego el globo plegado es secado bajo rotación lenta a baja temperatura. La presencia de una férula o férula de elución de fármaco engarzada sobre el globo no interfiere con el proceso.

50 b) Un polímero bioestable o biodegradable o una combinación de ambos (véanse los ejemplos previos) y una combinación de agente activo con por lo menos 30% en peso de rapamicina son disueltos con cloroformo, de tal manera que la cantidad de agente activo total de la solución es 30% en peso. La solución total es de 0.9%. Esta solución puede también ser aplicada de acuerdo con los métodos de inmersión o atomización. Aquí también, la férula puede estar ya presente.

REIVINDICACIONES

5 1. El uso de una composición que consiste en rapamicina o rapamicina y paclitaxel en combinación con un adyuvante para revestir un balón de catéter, en el que el adyuvante se selecciona de citrato de tributilo y trietilo y sus derivados acetilados.

10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el adyuvante es citrato de tributilo o sus derivados acetilados.

10 3. Use according to claim 1, wherein the adjuvant is triethyl citrate or its acetylated derivatives.

15 4. Globo de catéter con un recubrimiento de rapamicina o rapamicina y paclitaxel y con un adyuvante, en el que el adyuvante se selecciona de citrato de tributilo y trietilo y sus derivados acetilados.

15 5. Balón de catéter según la reivindicación 4, en el que el adyuvante es citrato de tributilo o sus derivados acetilados.

20 6. Catéter de balón según la reivindicación 4, en el que el adyuvante es citrato de trietilo o sus derivados acetilados.

Fig. 1

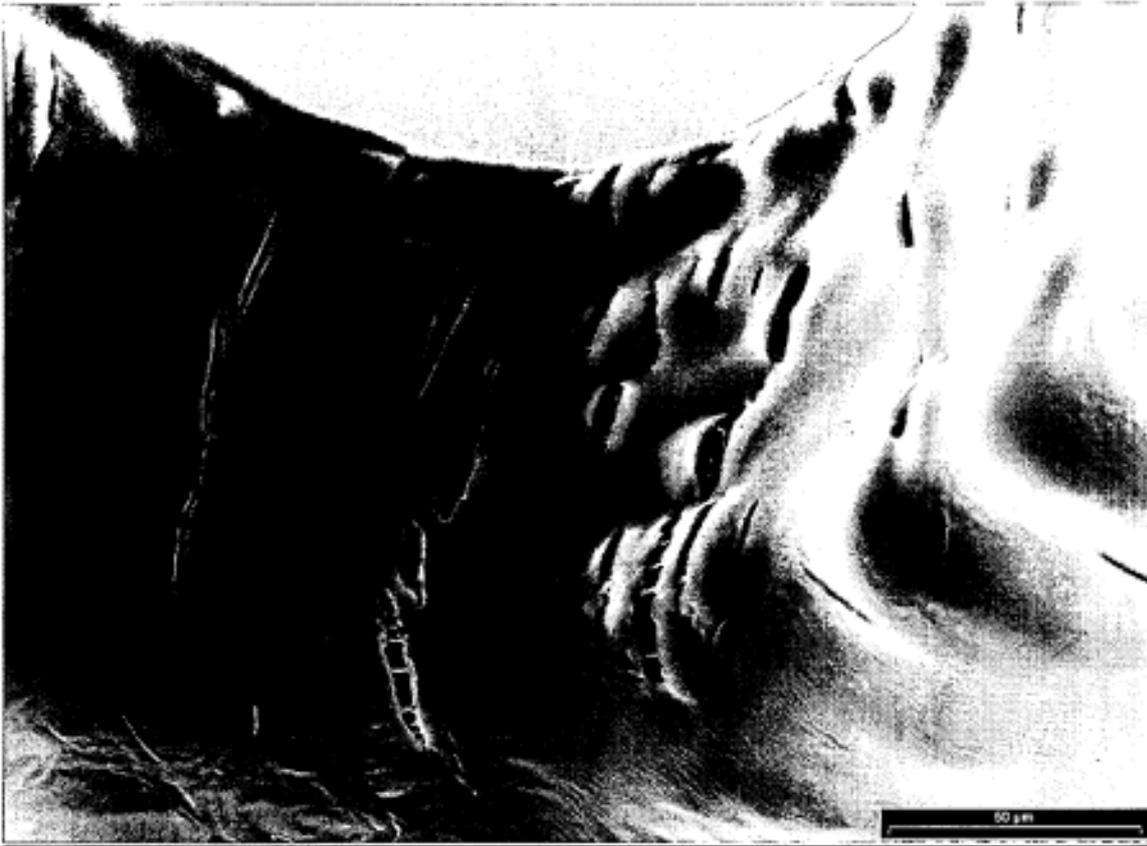


Fig. 2

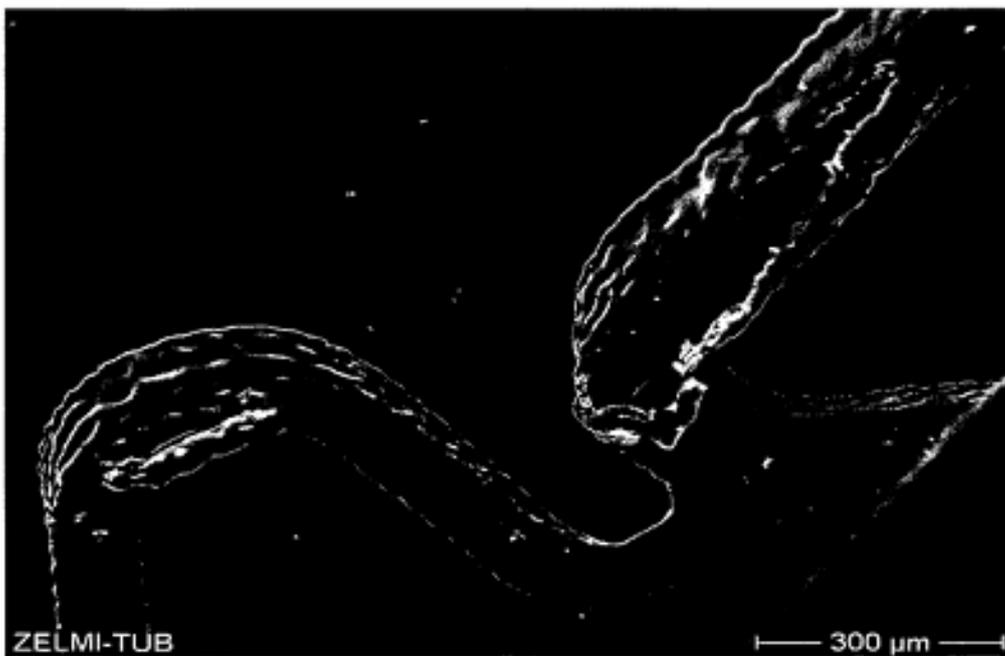


Fig. 3



Fig. 4

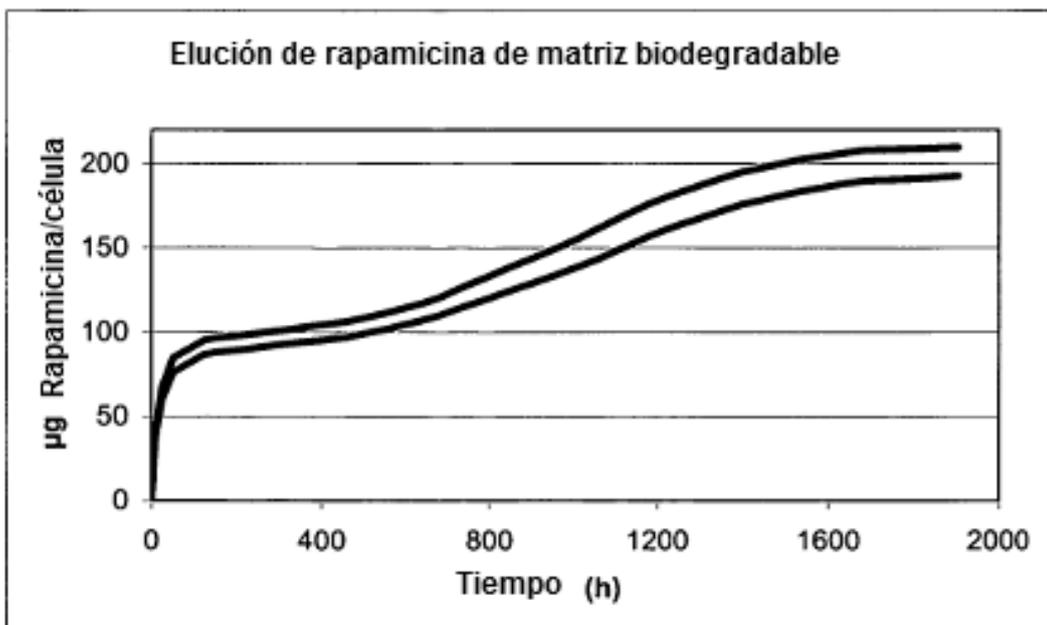


Fig. 5

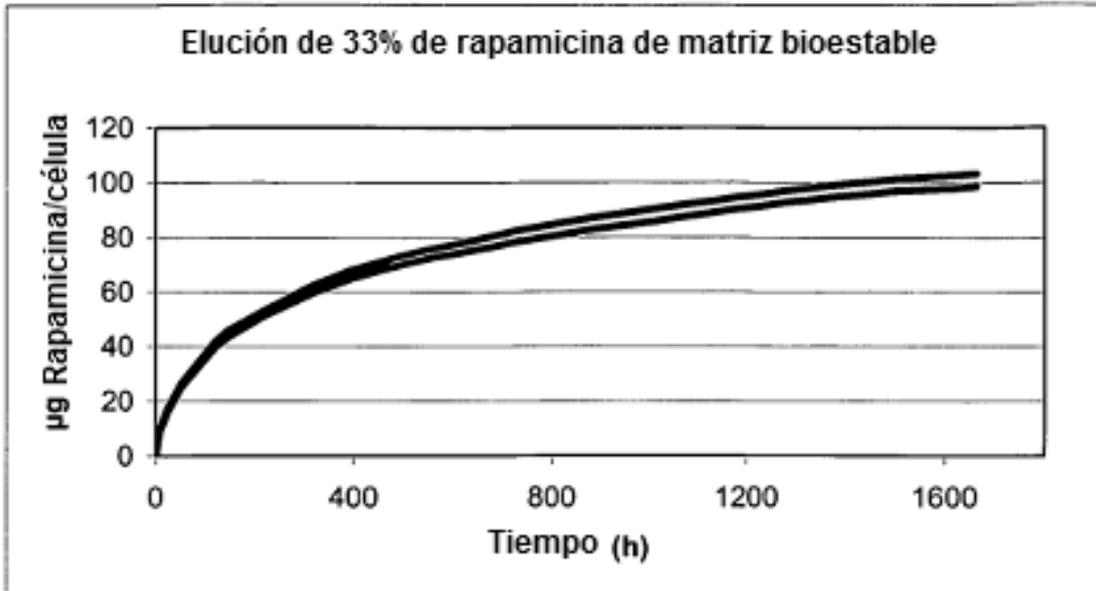


Fig. 6

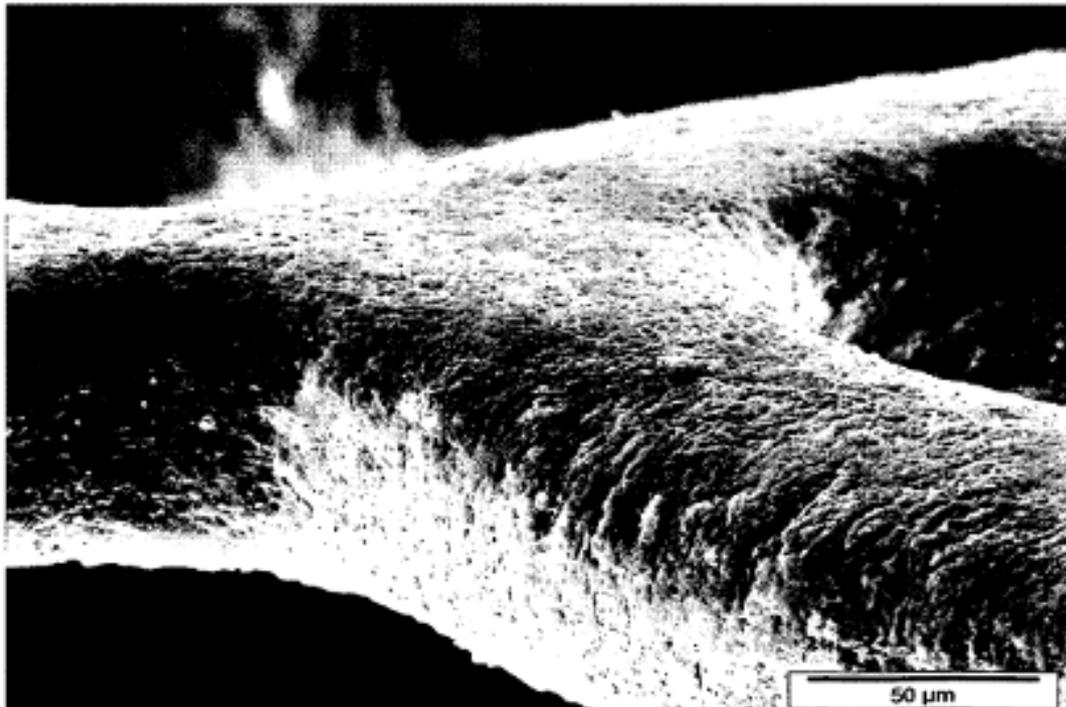


Fig. 7

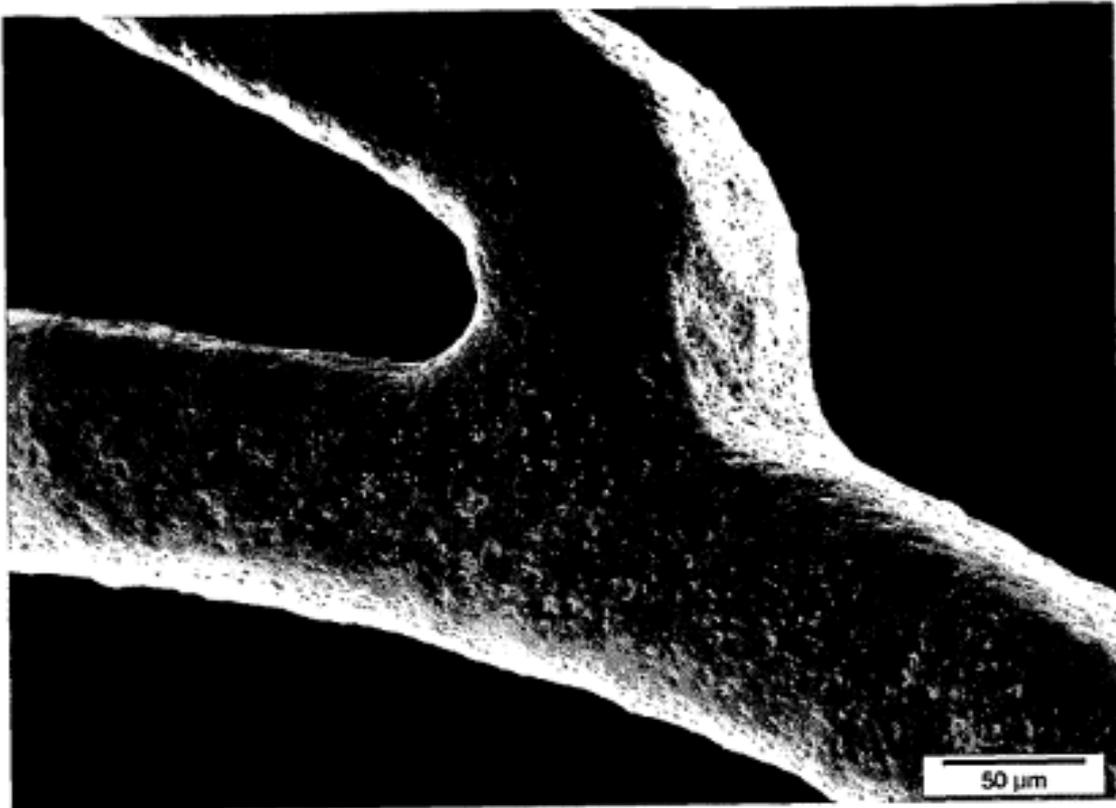


Fig. 8

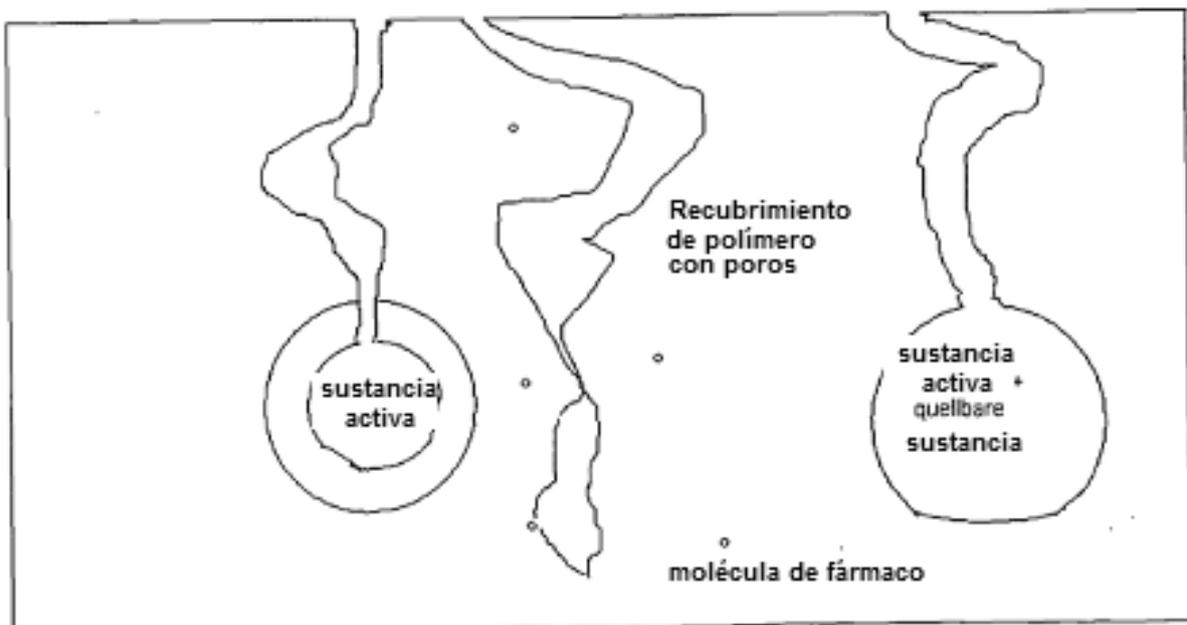


Fig. 10

